

Psicología

# Fundamentos de psicobiología

Diego Redolar Ripoll (coordinador)

Ana Moreno Alcázar, Noemí Robles Muñoz,  
Carles Soriano Mas, Meritxell Torras García,  
Anna M.Vale Martínez



EDITORIAL UOC

# **Fundamentos de psicobiología**





# **Fundamentos de psicobiología**

Diego Redolar Ripoll (coordinador)

Ana Moreno Alcázar

Noemí Robles Muñoz

Carles Soriano Mas

Meritxell Torras García

Anna M. Vale Martínez



**EDITORIAL UOC**

Diseño de la colección: Editorial UOC

Primera edición en lengua castellana: febrero, 2010

© Ana Moreno Alcázar, Diego Redolar Ripoll, Noemí Robles Muñoz,  
Carles Soriano Mas, Meritxell Torras García, Anna M. Vale Martínez

© Imagen de la cubierta: Istockphoto

© Editorial UOC, de esta edición  
Rambla del Poblenou 156, 08018 Barcelona  
[www.editorialuoc.com](http://www.editorialuoc.com)

Realización editorial: Carrera edició, S.L.

Impresión:

ISBN: 978-84-9788-866-0

Depósito legal B.

*Ninguna parte de esta publicación, incluido el diseño general y la cubierta, puede ser copiada, reproducida, almacenada o transmitida de ninguna forma, ni por ningún medio, sea éste eléctrico, químico, mecánico, óptico, grabación fotocopia, o cualquier otro, sin la previa autorización escrita de los titulares del copyright.*

**Diego Redolar Ripoll (coordinador y autor)**

Licenciado en Psicología, máster en Neurociencia, máster en Estadística y doctor en Psicología por la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Es profesor de los Estudios de Psicología de la Universitat Oberta de Catalunya (UOC) y de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Su actividad investigadora se centra en el estudio de las bases neurales del aprendizaje y la memoria, y su modulación y potenciación mediante los sistemas neurales del refuerzo; y en el estudio de la recuperación de déficits cognitivos. Actualmente, codirige el programa de investigación de Cognitive Neuroscience and Information Technology.

**Ana Moreno Alcázar**

Licenciada en Psicología por la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Máster en Neurociencia cognitiva. Investigadora de la URNC (Unitat de Recerca en Neurociencia Cognitiva) del departamento de Psiquiatría y Medicina Legal de la UAB. Actualmente es consultora de los estudios de Psicología de la Universitat Oberta de Catalunya.

**Noemí Robles Muñoz**

Licenciada en Psicología, máster en Neurociencia y doctora en Psicología por la Universitat Autònoma de Barcelona. Combina la labor docente en diferentes departamentos de Psicobiología de universidades españolas (UAB, UNED, UOC) con la investigación en el campo de las adicciones, tanto investigación básica como clínica.

**Carles Soriano Mas**

Licenciado en Psicobiología. Doctor en Psicobiología por la Universitat Autònoma de Barcelona. Actualmente trabaja en la Unidad de investigación en Resonancia Magnética del CRC Hospital del Mar de Barcelona .

**Meritxell Torras García**

Licenciada en Psicología. Doctora en Psicología. Actualmente es profesora del Área de Psicobiología de la Universitat Autònoma de Barcelona.

**Anna M. Vale Martínez**

Licenciada en Psicología. Doctora en Psicología. Actualmente es profesora del Área de Psicobiología de la Universitat Autònoma de Barcelona.





# Índice

<b>Introducción</b> .....	11
---------------------------	----

## **Capítulo I. Psicobiología. Orígenes, método y técnicas utilizada**

<b>1. Introducción al estudio del cerebro y de la mente</b> .....	15
<b>2. ¿Qué es la psicobiología?</b> .....	17
2.1. La psicobiología en relación a la neurociencia y la neurociencia cognitiva .....	19
<b>3. El método científico en psicobiología</b> .....	21
3.1. Obtención del conocimiento .....	22
3.2. Evaluación del conocimiento: ¿por qué los científicos deben dudar de lo que está establecido? .....	25
3.3. Variables: operativización y medida .....	26
3.4. Relación, causalidad y validez .....	29
3.5. Metodología experimental .....	32
3.6. Metodología cuasi-experimental .....	57
3.7. Metodología selectiva y observacional .....	65
<b>4. Orígenes históricos de la psicobiología</b> .....	76
4.1. Los inicios: de las trepanaciones al renacimiento .....	77
4.2. La electricidad y el estudio del sistema nervioso .....	83
4.3. El estudio de las partes: localizacionismo .....	88
4.4. La era moderna: la doctrina neuronal y la hipótesis iónica .....	90
4.5. La psicología y el estudio del cerebro .....	97
4.6. Registros de células .....	100
4.7. Raíces históricas en el estudio de la memoria .....	101
4.8. ¿Cómo ha madurado la psicobiología en el estudio de los procesos mentales? .....	106
<b>5. Las técnicas de investigación en psicobiología</b> .....	107
5.1. Cirugía estereotáxica .....	109
5.2. Técnicas de registro de la actividad neuronal .....	111

5.3. Técnicas de estimulación de la actividad neuronal .....	113
5.4. Técnicas de registro psicofisiológico .....	113
5.5. Estudio del SN mediante lesiones cerebrales .....	115
5.6. Técnicas farmacológicas .....	117
5.7. Técnicas de estudio del SN post mortem .....	118
5.8. Técnicas genéticas .....	121
5.9. Pruebas conductuales .....	122
5.10. Técnicas de neuroimagen .....	122

## **Capítulo II. Las células del sistema nervioso**

<b>1. Morfología de las células del sistema nervioso .....</b>	<b>143</b>
1.1. La neurona .....	143
1.2. Las células gliales: tipos y funciones .....	154
<b>2. Fisiología de la neurona .....</b>	<b>162</b>
2.1. La membrana de la neurona .....	162
2.2. El potencial de membrana .....	163
2.3. El potencial de reposo .....	166
2.4. Bombas iónicas para el mantenimiento de la concentración de iones .....	169
2.5. Cambios en el potencial de membrana .....	170
2.6. El potencial de acción en las neuronas .....	174

## **Capítulo III. Comunicación neuronal. Transmisión sináptica**

<b>1. La sinapsis .....</b>	<b>187</b>
1.1. Definición y tipos .....	187
1.2. La respuesta postsináptica .....	191
1.3. Ultraestructura de la sinapsis .....	203
<b>2. Mecanismos básicos de la transmisión sináptica química .....</b>	<b>208</b>
2.1. Liberación e inactivación de los neurotransmisores .....	208
2.2. Receptores de los neurotransmisores .....	212
2.3. Neuromoduladores y plasticidad sináptica .....	219
<b>3. Sustancias transmisoras .....</b>	<b>223</b>
3.1. Introducción a las sustancias transmisoras .....	223
3.2. Acetilcolina .....	226
3.3. Monoaminas .....	232

3.4. Neurotransmisores aminoácidos .....	248
3.5. Neuropeptidos .....	260
3.6. Sistemas de neurotransmisión: otros neurotransmisores .....	267
3.7. Comunicación química no sináptica: hormonas .....	270
<b>Capítulo IV. Anatomía del sistema nervioso .....</b>	<b>277</b>
<b>1. Organización fundamental del sistema nervioso .....</b>	<b>277</b>
1.1. Sistema nervioso central y periférico, sistema vegetativo .....	277
1.2. Anatomía macroscópica del encéfalo y de la médula espinal .....	280
1.3. Protección del sistema nervioso .....	284
<b>2. Filogénesis y ontogénesis del sistema nervioso .....</b>	<b>297</b>
2.1. Filogénesis del sistema nervioso .....	297
2.2. Ontogénesis del sistema nervioso .....	304
2.3. Degeneración y regeneración neuronal .....	319
<b>3. Estructuras del sistema nervioso .....</b>	<b>323</b>
3.1. La médula espina .....	323
3.2. Tronco del encéfalo .....	341
3.3. El cerebelo .....	358
3.4. Diencefalo .....	369
3.5. Cuerpo estriado o núcleos estriados .....	383
3.6. Corteza .....	391
3.7. Sistema límbico .....	430
3.8. Sistema nervioso autónomo .....	446
3.9. Sistema neuroendocrino .....	452
 <b>Capítulo V. Sistema nervioso, sistema endocrino y sistema inmunitario. Interacciones, factores epigenéticos y períodos críticos .....</b>	<b>465</b>
 <b>1. Control epigenético de la conducta y la cognición: modificaciones y niveles de la expresión genética .....</b>	<b>466</b>
1.1. ¿Qué son los factores epigenéticos? .....	467
1.2. Genes reguladores y genes codificadores de proteínas .....	470
<b>2. La plasticidad cerebral: las bases del aprendizaje .....</b>	<b>478</b>
2.1. Estadios del aprendizaje y la memoria .....	482
2.2. La perspectiva temporal .....	484

2.3. Plasticidad sináptica y aprendizaje .....	486
2.4. Aprendizaje explícito .....	499
2.5. Aprendizaje implícito .....	509
2.6. Mantenimiento y manipulación activa de la información durante el aprendizaje: corteza prefrontal .....	531
<b>3. ¿Qué es la neurogénesis?</b> .....	535
3.1. Formación de nuevas neuronas en el cerebro adulto: mecanismos celulares y moleculares .....	539
3.2. Neurogénesis y reparación del tejido nervioso adulto .....	546
3.3. ¿El ejercicio nos hace plásticos? .....	547
<b>4. Células gliales: algo más que soporte estructural</b> .....	548
4.1. Células gliales y plasticidad .....	549
4.2. Proteína glial S100, y memoria .....	551
<b>5. Diferenciación sexual del sistema nervioso con relación a los períodos críticos</b> .....	553
5.1. Genética del desarrollo sexua .....	553
5.2. Diferenciación sexual .....	553
5.3. Efectos hormonales sobre la conducta sexual .....	563
5.4. Diferenciación sexual del sistema nervioso .....	567
5.5. Feromonas y órgano vomeronasal .....	580
<b>6. Estrés: interacciones entre el sistema neuroendocrino e inmunitario</b> .....	582
6.1. ¿Qué es el estrés? .....	586
6.2. Estrés y salud .....	589
6.3. Estrés y drogas .....	604
6.4. Bases químicas de la ansiedad y del estrés: ¿hay alguna relación con el sustrato nervioso del refuerzo? .....	607
<b>7. Corteza y neuronas espejo</b> .....	612
 <b>Glosario</b> .....	 615
 <b>Bibliografía</b>	
Capítulo I .....	637
Capítulo II .....	641
Capítulo III .....	642
Capítulo IV .....	643
Capítulo V .....	644

## **Introducción**

Hoy en día sabemos que el sistema nervioso controla y regula la mayoría de las actividades del organismo. La información de nuestro entorno es captada por diferentes tipos de receptores sensoriales distribuidos ordenadamente por nuestro cuerpo. Éstos recogen y envían la información para que sea procesada e integrada por nuestro sistema nervioso central. De la misma manera, constantemente se están poniendo en marcha los cuidadosos planes motores que se desarrollan en nuestro cerebro y que finalmente comportan la coordinación de varios grupos musculares para permitir un movimiento determinado. El cerebro recibe, integra, procesa la información y envía diferentes señales para regular múltiples funciones en el organismo, desde la puesta en marcha de la misma conducta hasta la regulación de diferentes mecanismos homeostáticos y de los sistemas endocrino e inmunitario. El sistema nervioso no sólo establece un puente de unión entre la información proveniente del medio y la respuesta que da el organismo para adecuarse a las demandas cambiantes del entorno, sino que nos convierte en lo que somos, subyacentes a nuestras emociones, a la resolución de problemas, a la inteligencia, al pensamiento, a capacidades tan humanas como el lenguaje, la atención o los mecanismos de aprendizaje y memoria.

Hay que partir de un concepto clave que tendremos que tener presente a lo largo de esta asignatura, y es que nuestro sistema nervioso se tiene que concebir como un todo con diferentes niveles de complejidad y, por lo tanto, con diferentes niveles de estudio y de aproximación experimental.

La unidad estructural y funcional del sistema nervioso está formada por las neuronas y las células gliales. Se calcula que hay en torno a 100 billones de neuronas en el sistema nervioso humano y unas diez veces más de células gliales. En cada una de las células puedo distinguir diferentes componentes u orgánulos y, dentro de éstas, podemos establecer un análisis molecular y estudiar canales, receptores, e incluso el DNA neuronal. Por lo tanto, en un extremo tendríamos el nivel celular y molecular y en el otro extremo de la escala, la anatomía en el nivel macroscópico, en el que es posible establecer diferentes divisiones sin necesidad de recurrir a los aumentos del microscopio.

Cuando se analiza la anatomía cerebral, se puede abordar el estudio desde un punto de vista macroscópico o bien por medio de los diferentes componentes que la integran: las células nerviosas, partes de éstas, las sinapsis, la estructura interna de la célula, las



moléculas presentes en la membrana o en el citoplasma o incluso los genes que se expresan en el tejido nervioso. A partir de la organización de nuestro sistema nervioso en diferentes niveles de complejidad estructural, hay que atender en primer lugar los principales elementos celulares, fisiológicos y moleculares, como punto de partida para poder comprender otros niveles de organización más global, como la conformación del cerebro por núcleos, capas y vías de proyección, la estructuración de los diferentes sistemas neurales y la descripción macroscópica cerebral.

Por otro lado, hay que tener presente que durante esta asignatura estudiaremos qué es la psicobiología y su objeto de estudio. En términos generales, podemos decir que la psicobiología es la disciplina cuyo objeto de estudio es la conducta y la cognición pero atendiendo las bases biológicas subyacentes.

Utilizando el método científico, la psicobiología tiene como objeto de estudio la conducta, puesto que ésta se aborda como un proceso biológico. A partir de esto, desde la psicobiología interesa analizar los diferentes componentes del sistema neuroendocrino implicados, los factores genéticos y epigenéticos subyacentes, los procesos que ponen en marcha la conducta y aquellos que la controlan; incluso es interesante conocer el conjunto de adaptaciones sucedidas a lo largo de la historia evolutiva, que se recoge en el patrimonio genético y que la modelarían.

La conducta humana es fruto de la evolución, con lo cual la historia evolutiva ejerce un papel primordial para entender las variaciones ocurridas en el comportamiento a lo largo de la filogenia, gracias a la relación evolutiva del ser humano con otras especies. Por lo tanto, podemos destacar que el patrimonio genético del hombre incluye los éxitos adaptativos de sus antecesores. Asimismo, la estimulación del medio externo y del medio interno del mismo organismo elicitaba una respuesta en este organismo, cuya finalidad última es su adaptación al entorno cambiante. Entre el estímulo y la respuesta se posiciona el organismo, entendido en términos biológicos. De esta manera, la conducta permite al organismo relacionarse de una manera activa con el medio. En definitiva, la conducta deriva de la actividad integrada del sistema nervioso y del sistema endocrino, mientras que los genes y todos los factores epigenéticos regulan la manera de cómo se organizan y responden estos sistemas.

La psicobiología, por lo tanto, se tiene que implicar en la comprensión del sistema neuroendocrino y de todos los factores genéticos y epigenéticos relacionados con él. Una parte importante de este conocimiento queda constituido por las bases celulares, fisiológicas, bioquímicas y anatómicas. Por este motivo, dedicaremos el capítulo II, "Las células del sistema nervioso", al estudio de las células que componen el sistema nervioso y a los aspectos principales de su fisiología. En un tercer capítulo, "Comunicación neuronal", se analizarán los diferentes aspectos de la comunicación neuronal, en la que se hará un énfasis especial en cada uno de los sistemas de neurotransmisión. En cuarto lugar, en el capítulo "Anatomía del sistema nervioso", se estudiará la anatomía del sistema nervioso y la

organización fundamental del sistema neuroendocrino, atendiendo sobre todo los aspectos funcionales. Por último, en el capítulo “Sistema nervioso, sistema endocrino y sistema inmunitario: interacciones, factores epigenéticos y periodos críticos”, se analizará el efecto, más o menos reversible, de diferentes factores epigenéticos sobre el sistema neuroendocrino, que actúa mediante la modificación de la expresión genética, teniendo presentes algunos de los periodos críticos del proceso de maduración ontogenético.



## Capítulo I

# Psicobiología

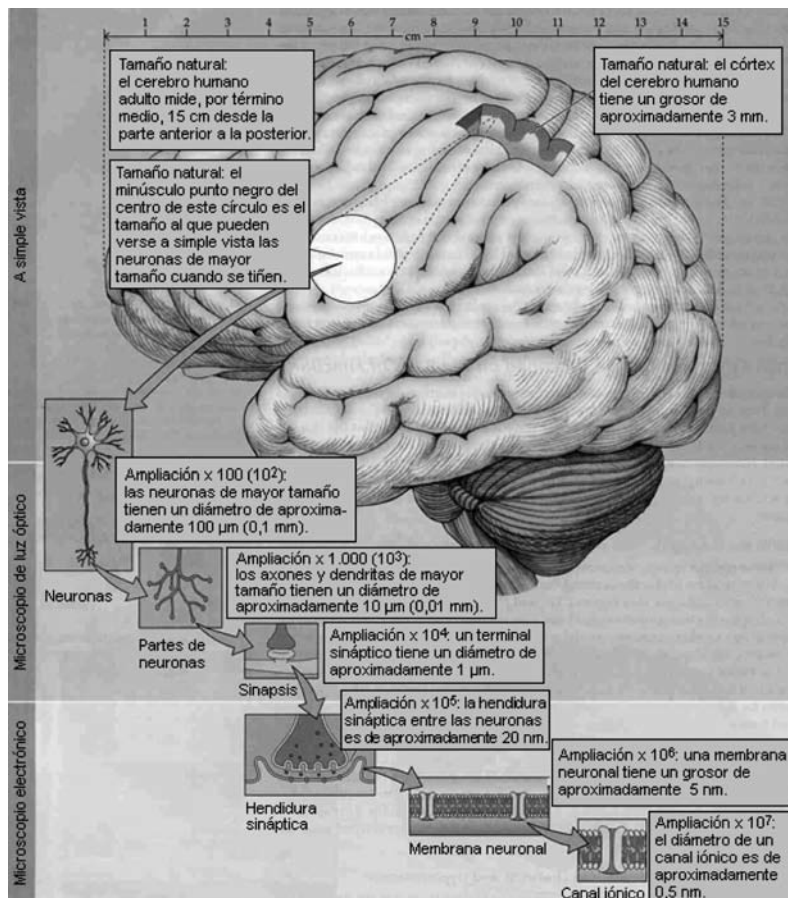
*Diego Redolar Ripoll*  
*Noemí Robles Muñoz*  
*Ana Moreno Alcázar*

## 1. Introducción al estudio del cerebro y de la mente

Hoy en día, sabemos que el sistema nervioso controla y regula la mayoría de actividades del organismo. La información de nuestro entorno es captada por diferentes tipos de receptores sensoriales distribuidos ordenadamente por nuestro cuerpo. Éstos recogen y envían la información para que sea procesada e integrada por nuestro sistema nervioso central. De igual forma, constantemente se están poniendo en marcha los complejos planes motores que se desarrollan en nuestro cerebro y que, finalmente, conllevan a la coordinación de diversos grupos musculares para permitir un determinado movimiento. El cerebro recibe, integra, procesa la información y envía diferentes señales para regular múltiples funciones en el organismo, desde la puesta en marcha de la propia conducta hasta la regulación de distintos mecanismos homeostáticos y de los sistemas endocrino e inmunológico. El sistema nervioso no sólo establece un puente de unión entre la información proveniente del medio y la respuesta que el organismo realiza para adecuarse a las demandas cambiantes del entorno, sino que nos convierte en lo que somos, subyace a nuestras emociones, a la resolución de problemas, a la inteligencia, al pensamiento, a capacidades tan humanas como el lenguaje, la atención o los mecanismos de aprendizaje y memoria.

Es necesario partir de un concepto clave que tendremos que tener presente a lo largo de los próximos apartados, y es que nuestro **sistema nervioso** se debe concebir como un **todo con diferentes niveles de complejidad** y, por tanto, con diferentes niveles de estudio y de aproximación experimental.

La unidad estructural y funcional del sistema nervioso queda fundamentalmente constituida por las neuronas y las células gliales. Se calcula que existe alrededor de 100 billones de neuronas en el sistema nervioso humano, y unas 10 veces más de células gliales. En cada una de las células, podemos distinguir diferentes componentes u orgánulos, y dentro de éstos, podemos llevar a cabo un análisis molecular y estudiar canales, receptores, e incluso el ADN neuronal. Por tanto, en un extremo tendríamos el nivel celular y molecular, y en el otro extremo de la escala tendríamos la anatomía en el nivel macroscópico, donde es posible establecer diferentes divisiones sin necesidad de recurrir a los aumentos del microscopio.



**Figura 1. Diferentes niveles de estudio del cerebro humano.** Cuando se analiza la anatomía cerebral, se puede abordar su estudio desde un punto de vista macroscópico o bien a través de los diferentes componentes que lo integran: las células nerviosas, partes de éstas, las sinapsis, la estructura interna de la célula, las moléculas presentes en la membrana o en el citoplasma o incluso los genes que se expresan en el tejido nervioso. (Adaptada de Rosenzweig y col., 2001).



Partiendo de la organización de nuestro sistema nervioso en diferentes niveles de complejidad estructural, es necesario atender en primer lugar a los principales elementos celulares, fisiológicos y moleculares como punto de partida para poder comprender otros niveles de organización más global, como la conformación del cerebro por núcleos, capas y vías de proyección, la estructuración de los diferentes sistemas neurales y la descripción macroscópica cerebral.

Los hombres deben saber que el cerebro es el responsable exclusivo de las alegrías, los placeres, la risa y la diversión, y de la pena, la aflicción, el desaliento y las lamentaciones. Y gracias al cerebro, de manera especial, adquirimos sabiduría y conocimientos, y vemos, oímos y sabemos lo que es repugnante y lo que es bello, lo que es malo y lo que es bueno, lo que es dulce y lo que es insípido [...]. Y gracias a este órgano nos volvemos locos y deliramos, y los miedos y terrores nos asaltan [...]. Debemos soportar todo esto cuando el cerebro no está sano [...]. Y en este sentido soy de la opinión de que esta víscera ejerce en el ser humano el mayor poder.

Hipócrates. *Sobre las enfermedades sagradas* (siglo IV a. C.).

## 2. ¿Qué es la psicobiología?

La **psicobiología** es la disciplina cuyo objeto de estudio es la conducta y la cognición, pero atendiendo a las bases biológicas subyacentes.

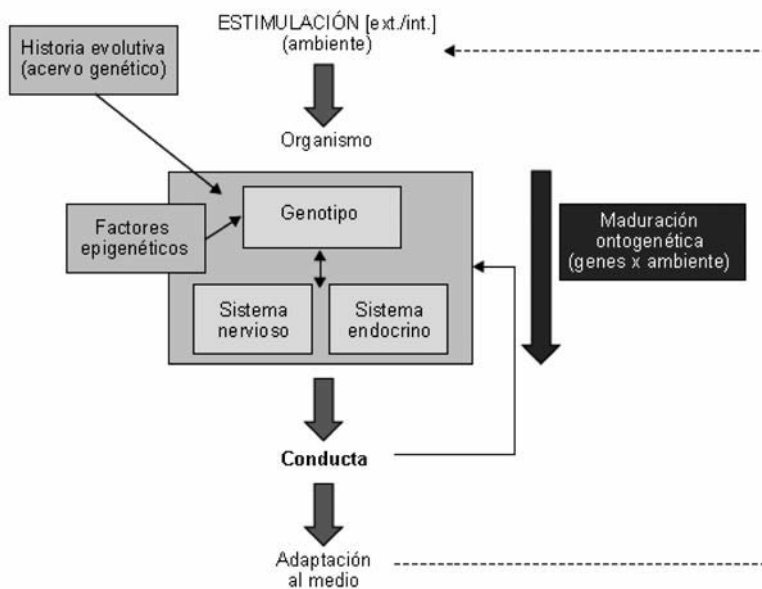
El origen de la psicobiología se circunscribe, fundamentalmente, a la década de 1950; no obstante, el estudio del sistema nervioso y de cómo éste puede explicar el comportamiento es mucho más antiguo. La publicación del libro de D. O. Hebb *The Organization of Behavior (La organización de la conducta)* en 1949, marcó una inflexión en la demarcación de la psicobiología como disciplina científica dentro de la neurociencia. En dicha obra, Hebb postuló un modelo sobre el funcionamiento del sistema nervioso en relación a la producción y regulación de la conducta y la cognición. En el modelo presentado por Hebb, se intentaba explicar cómo la actividad neural podría contribuir a la génesis de procesos cognitivos como el aprendizaje y la memoria, la atención, las emociones, el pensamiento complejo, etc.

Utilizando el método científico, por un lado, la psicobiología tiene como objeto de estudio la conducta, en tanto que ésta se aborda como un proceso biológico. En base a esto, desde la psicobiología interesa analizar los diferentes componentes del sistema neuroendocrino implicados, los factores genéticos y epigenéticos subyacentes, los procesos que ponen en marcha la conducta y aquellos que la controlan; incluso

interesa conocer el conjunto de adaptaciones acaecidas a lo largo de la historia evolutiva que son recogidas en el acervo genético y que la modelarían.

En tanto que la conducta depende de la historia evolutiva del ser humano, el análisis de las bases biológicas de ésta en diferentes modelos animales puede proporcionar información elemental para la explicación de la conducta humana en términos biológicos. No es de extrañar, por tanto, que una buena parte de la investigación en psicobiología utilice diferentes modelos animales basándose en el establecimiento de esa correspondencia filogenética (tal como se verá en apartados posteriores).

En definitiva, la psicobiología utiliza la metodología científica y tiene un objeto de estudio propio. Éste, por un lado, queda circunscrito a la conducta, aludiendo a las bases biológicas de ésta. Dentro del ámbito de estudio de la psicobiología, hemos



**Figura 2.** La conducta humana es fruto de la evolución, con lo que la historia evolutiva desempeña un papel primordial para entender las variaciones acaecidas en el comportamiento a lo largo de la filogenia, gracias a la relación evolutiva del ser humano con otras especies. Por lo tanto, podemos destacar que el acervo genético del hombre abarca los éxitos adaptativos de sus antecesores. Asimismo, la estimulación del medio externo y del medio interno del propio organismo, elicitada una respuesta en éste, cuya finalidad última es su adaptación al entorno cambiante. Entre el estímulo y la respuesta se posiciona el organismo, entendido en términos biológicos. De esta forma, la conducta permite al organismo relacionarse de forma activa con el medio. En definitiva, la conducta deriva de la actividad integrada del sistema nervioso y del sistema endocrino, mientras que los genes y todos los factores epigenéticos regulan la forma en que se organizan y responden dichos sistemas.

de tener presente que la conducta ha de explicarse como un fenómeno contrastable, de tal forma que se puedan buscar evidencias empíricas que rechacen o acepten las hipótesis formuladas en el estudio de algunos de los aspectos relacionados con ésta. De este modo, la conducta necesariamente ha de abarcarse como una actividad observable emplazada entre unos medios determinados y un resultado o finalidad.

La psicobiología, por tanto, estudia las bases biológicas relacionando los resultados con el comportamiento. Del Abril y colaboradores (2001) definen acertadamente la **conducta en términos psicobiológicos** como “el conjunto de manifestaciones públicamente observables reguladas por el sistema neuroendocrino, mediante las cuales el animal como un todo, en respuesta a un estímulo interno o externo, se relaciona activa y adaptativamente con el medio ambiente”. De esta definición podemos colegir que la cognición y los procesos mentales también serían susceptibles de ser abarcados por la psicobiología como objeto de estudio.

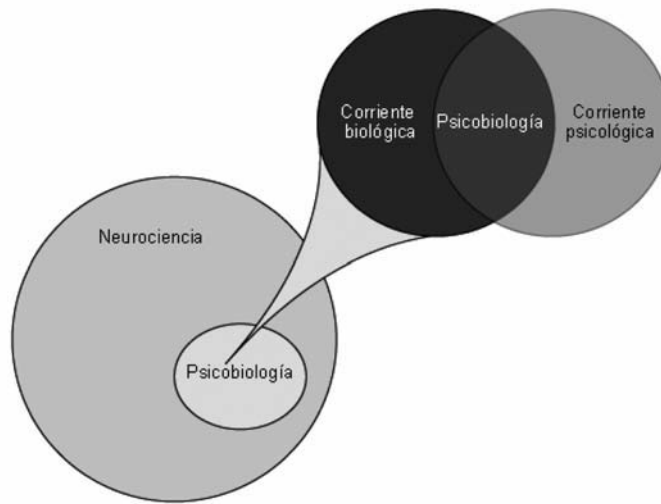
En tanto que la cognición deriva de la actividad neural, la psicobiología ha de ser capaz de estudiar los sistemas neurales cuya actividad resulta en diferentes procesos cognitivos (aprendizaje y memoria, atención, emociones, funciones ejecutivas, etc.). De forma añadida, es necesario tener presente que los procesos generados por la actividad de estos sistemas neurales son capaces de regular la propia conducta.

En definitiva, la psicobiología pretende estudiar el comportamiento observable y los procesos cognitivos como un conjunto de las fases sucesivas de un fenómeno biológico.

## **2.1. La psicobiología en relación a la neurociencia y la neurociencia cognitiva**

Hemos de tener presente que la psicobiología se sitúa en el contexto de la neurociencia, disciplina que estudia el sistema nervioso, ubicada entre dos corrientes de obtención del conocimiento: la corriente psicológica y la corriente biológica.

El término neurociencia es joven. La *Society for Neuroscience*, asociación de neurocientíficos profesionales, fue fundada hace relativamente poco, concretamente en 1970. No obstante, el estudio del cerebro es tan antiguo como la propia ciencia. Históricamente, los científicos dedicados a comprender el sistema nervioso procedían de disciplinas científicas diferentes, como la medicina, la biología o la psicología. La revolución de la neurociencia se inició cuando estos científicos se dieron cuenta de que la mejor esperanza para discernir el funcionamiento del cerebro necesitaba un posicionamiento multidisciplinar, requiriendo conocimientos sobre infinidad de



**Figura 3.** La psicobiología se ubica en el marco de referencia de la neurociencia y nace entre dos corrientes científicas de obtención del conocimiento: la psicológica y la biológica. No obstante, la psicobiología tiene un objeto de estudio propio y esto es lo que la desmarca de una mera intersección entre estas dos corrientes.

hechos, desde la estructura de una molécula de acetilcolina hasta la razón por la que el perro de Pavlov segregaba saliva cuando sonaba la campana. Por tanto, la unidad de estudio de la neurociencia, como disciplina, requiere de diferentes niveles de análisis, siendo, en un orden de complejidad ascendente: molecular, celular, sistémico, conductual y cognitivo. La psicobiología, en relación con la neurociencia, también intenta englobar diferentes niveles de análisis, pero siempre poniendo el énfasis en el estudio del papel del sistema nervioso, en interacción con el resto del cuerpo, sobre el control del comportamiento.

Asimilar los contenidos de la neurociencia posiciona a la psicobiología en un emplazamiento que le debería permitir contextualizar, entender y reflexionar sobre los diferentes mecanismos y sistemas de funcionamiento del sistema nervioso y endocrino, conociendo los diferentes métodos y estrategias utilizadas para el estudio de estas funciones, así como relacionar e integrar toda esta información funcional con sus bases fisiológicas, celulares, bioquímicas y anatómicas en relación con la producción y regulación de la conducta y la cognición.

La neurociencia cognitiva, por su parte, es un campo científico de surgimiento relativamente reciente entre dos disciplinas: la neurociencia y la psicología cognitiva. En tanto que la psicología cognitiva tiene como objeto de estudio las funciones cerebrales superiores y todas las conductas asociadas, y la neurociencia su objeto de estudio

es el sistema nervioso a diferentes niveles de análisis (molecular, celular, fisiológico, etc.), la neurociencia cognitiva nace en la convergencia de estas dos disciplinas. Parte de la investigación llevada a cabo dentro del marco de la psicobiología (sobre todo la realizada con técnicas de neuroimagen), viene determinada por los principales propuestos y premisas de la neurociencia cognitiva.

### 3. El método científico en psicobiología

Hemos de partir del hecho irrefutable de que en el mundo existen diferentes tipos de conocimientos. El sentido común del ser humano, la magia, la religión, la filosofía etc., han proporcionado a nuestra raza diferentes fuentes de conocimiento. La ciencia ha intentado acumular y ampliar el conocimiento siguiendo un conjunto de reglas y procedimientos. Por su parte, la tecnología ha intentado aplicar dicho conocimiento a la generación de instrumentos útiles para el hombre.

El conocimiento científico se genera al acumular datos adquiridos mediante contrastaciones empíricas con el objetivo de obtener leyes de máxima generabilidad. El modo utilizado para llevar a cabo dicho acopio de datos es el método científico. Por ello, la caracterización del conocimiento científico puede centrarse tanto en la confección de teorías de gran calidad como en la acumulación de datos mediante la implementación de diferentes procedimientos que permitan las contrastaciones empíricas.

“Investigar es lanzar una red al mar de la intuición y esperar que la razón te guíe entre éxitos y fracasos”.

Arvid Carlsson, premio Nobel de Fisiología o Medicina del año 2000, por sus investigaciones sobre la dopamina.

El método científico parte de una premisa esencial que constituye uno de sus rasgos cardinales: la **replicabilidad**. En base a ésta, se pretende generar consenso dentro de la propia comunidad científica. La replicabilidad, por tanto, es la característica del modo de generar el conocimiento que posibilita que cada nueva contribución pueda ser, periódicamente, contrastada por diferentes grupos de investigación.

Cuando estamos delante de un determinado experimento, nos podemos cuestionar si la investigación que hemos llevado a cabo nos proporciona las garantías suficientes de su **fiabilidad**. ¿Qué es la fiabilidad de una investigación? Se trata de la facultad determinada por la persistencia, a lo largo del tiempo o a lo largo de diferentes evaluaciones simultáneas, de los resultados obtenidos. Se trata, por tanto, del grado en el que se estima que, al llevar a cabo una nueva investigación, obtendremos los



mismos resultados. A mayor cantidad de medidas de control implementadas en un experimento, mayor probabilidad de que éste sea fiable.

La fiabilidad no sólo la podemos circunscribir a una investigación determinada, sino también a las medidas y evaluaciones realizadas en un mismo experimento. Cuando se llevan a cabo varias medidas, en momentos temporales diferentes o por evaluadores diferentes, y se analiza el grado de consistencia de dichas medidas, hablamos de fiabilidad temporal y de fiabilidad interjueces, respectivamente.

En el marco de la investigación en psicobiología, cuando se habla de **sensibilidad** de un experimento nos estamos refiriendo a la condición de la operativización de las variables, de los procedimientos utilizados y del aparataje e instrumentación implementada en el diseño experimental, para reconocer la presencia del objeto de estudio. En el momento que un experimento no dispone de la capacidad para inducir la aparición del objeto de estudio, señalamos que no asume sensibilidad.

En definitiva, la **psicobiología** tiene un objeto de estudio propio y utiliza el mismo método que el resto de disciplinas científicas. Por tanto, se persigue la contrastación empírica, en tanto que se formulan hipótesis para buscar evidencias empíricas que las confirmen o las refuten. De igual forma, uno de los rasgos cardinales de la investigación en psicobiología es la búsqueda de la replicabilidad.

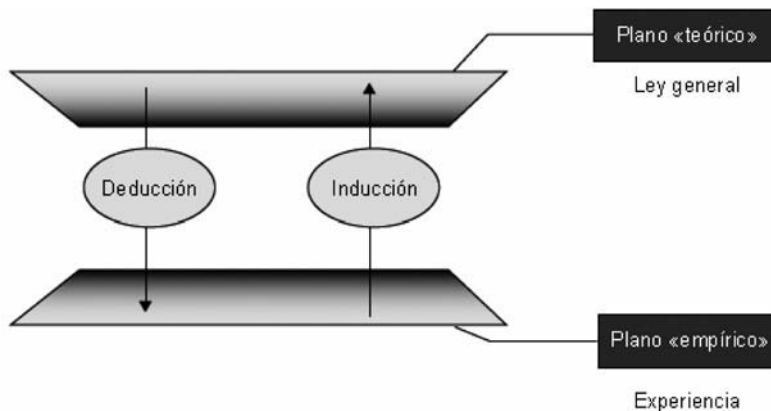
### 3.1. Obtención del conocimiento

Durante el proceso de obtención del conocimiento, es posible utilizar diferentes estrategias y procedimientos. Lo que queda claro es que el eje vertebral de la obtención del conocimiento se ha de centrar en la replicabilidad.

La **metodología inductiva** se basa en la obtención del conocimiento mediante sucesivas observaciones para establecer una ley de ámbito lo más global posible mediante el uso de la **generalización**. Por tanto, este tipo de metodología se centra en la generalización de una observación del mundo real para llegar a elaborar una regla o una ley dentro de un plano más teórico.

La **metodología deductiva** parte de un plano teórico en base a leyes generales para extraer implicaciones a través de la **lógica** que puedan ser contrastadas en un plano empírico. Mediante esta metodología, es posible partir de una regla o ley elaborada mediante la razón para deducir derivaciones lógicas que puedan ser adaptables a la experiencia del mundo en el que vivimos.

La **metodología hipotética-deductiva** se centra en el uso tanto de argumentaciones deductivas como de argumentaciones inductivas, en función de la fase de la investigación en la que nos encontremos. De este modo, es posible partir de una

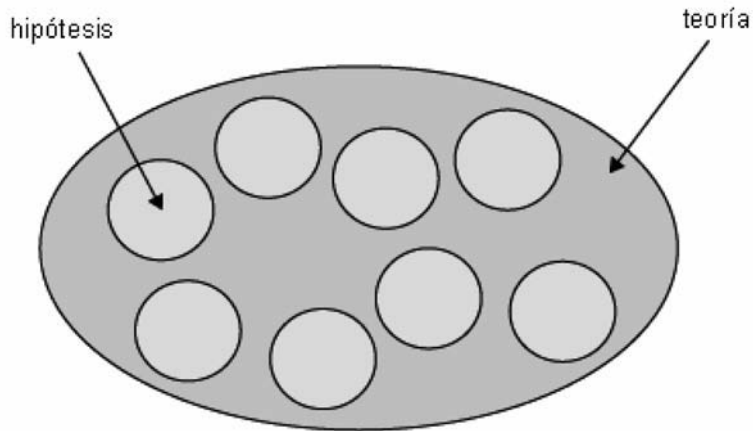


**Figura 4.** El método científico en el proceso de obtención del conocimiento puede utilizar diferentes estrategias de sistematización. Por un lado, puede ir del plano teórico al plano empírico mediante el uso de argumentaciones deductivas, y por otro lado, puede partir de la experiencia para establecer una ley general (ir del plano empírico al teórico) mediante el uso de argumentaciones inductivas (figura adaptada de Portell y colaboradores, 2003).

teoría para deducir una consecuencia contrastable en un plano empírico, llevando a cabo observaciones que permitan corroborar o transformar los supuestos de dicha teoría. También sería posible partir de un plano empírico realizando diferentes observaciones que permitan, mediante generalización, llegar a una teoría o ley general; a partir de la elaboración de la ley, volver a realizar observaciones en el plano empírico.

Durante la obtención del conocimiento, la investigación científica sigue un proceso claramente diferenciado. En primer lugar, se necesita un problema al que poder dar una respuesta utilizando el método científico. Este problema, por tanto, ha de ser contrastable. A partir de dicho problema, se han de generar los objetivos y las hipótesis de la investigación como explicación al fenómeno (problema) que se pretende estudiar. En esta fase del proceso de investigación, se han de forjar las bases que permitan la búsqueda de evidencias empíricas que confirmen o refuten las hipótesis planeadas. De hecho, una **hipótesis** resulta ser una solución tentativa a un problema o fenómeno de estudio. Ésta tiene que estar formulada con un perfil claramente contrastable. Por su parte, una teoría abarca el conjunto de soluciones tentativas (hipótesis) sobre un determinado fenómeno o ámbito de análisis.

En la generación de hipótesis, se puede establecer una jerarquía. De esta forma, las **hipótesis teóricas** serían las más generales. Éstas se suelen denominar, por este motivo, hipótesis generales o de sistema. En una hipótesis general, no se suelen especificar las variables que se estudiarán en la investigación. Después, vendrían las hipótesis de

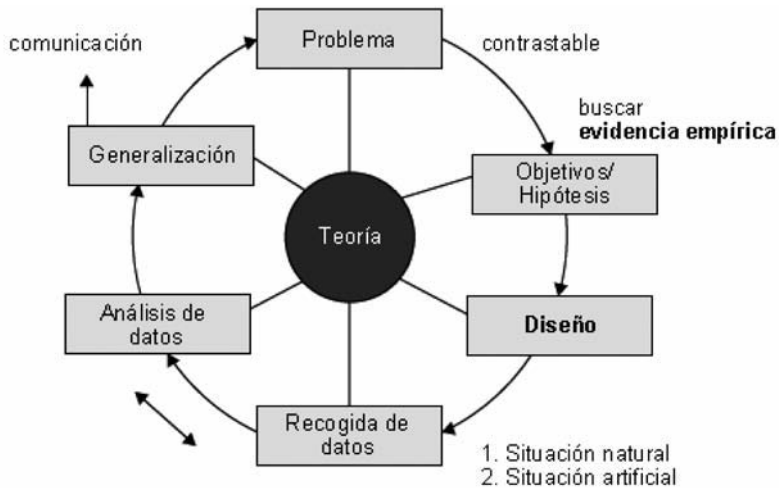


**Figura 5.** Una hipótesis es una solución tentativa a un fenómeno de estudio, mientras que la teoría resulta ser el conjunto de soluciones tentativas sobre dicho fenómeno. Entre la teoría y la hipótesis aparece un conjunto de herramientas teóricas, de un nivel intermedio, que ayudan a vincularlas.

la investigación o **hipótesis empíricas**, en cuyo núcleo se derivarían variables concretas. No obstante, todavía faltaría un nivel de mayor especificidad, ya que las variables en una hipótesis empírica no se encuentran operativizadas. Las **hipótesis operativas** presentan un núcleo con las variables de estudio definidas de forma operativa.

Después de la elaboración de cuestiones y/o de la deducción de hipótesis contrastables, tiene que plantearse el diseño experimental que permita obtener la información necesaria. Por ello, una vez planteado el diseño a utilizar se tienen que recoger los datos de la investigación, ya sea en una situación natural o en una situación artificial, dependiendo de la metodología utilizada y de los fines perseguidos. Dicha recogida de los datos es un paso crítico y previo para el análisis de los mismos, ya que lo predeterminará. En función de cómo se recojan los datos, las técnicas de análisis estadístico serán unas u otras. Del mismo modo, si se pretende utilizar una herramienta estadística determinada a priori, será necesario recoger los datos de una forma que permita su posterior implementación en la investigación. La fase final del proceso será la posible generalización de los resultados y su comunicación al resto de la comunidad científica y a la propia sociedad.

En las fases del proceso de la investigación científica, también podemos distinguir una serie de niveles que se producirán en una continuidad determinada que implicará tanto la utilización de inducciones como de deducciones, así como la operativización y la comunicación. En un nivel teórico conceptual, se delimitará el ámbito de estudio y la pregunta a responder mediante el uso de la metodología científica. En este nivel se ubican las hipótesis teóricas, las teorías y modelos, así como las



**Figura 6.** Fases de la investigación científica para la obtención del conocimiento (figura adaptada de Nachmias y Nachmias, 1990).

hipótesis empíricas y las consecuencias contrastables. Mediante la operativización de éstas llegamos a un nivel técnico metodológico donde se diseña el plan de la investigación y la estrategia de recogida de datos mediante un tipo concreto de metodología (experimental, cuasi-experimental, selectiva y observacional). A partir de aquí, entramos en el nivel estadístico analítico, donde se elaboran y se reúnen los datos, determinando los modelos y las pruebas estadísticas que se utilizarán para contrastar las hipótesis y obtener pruebas de significación. De este nivel, mediante el uso de la inducción se discuten y generalizan los resultados para llegar al nivel expositivo, donde se han de comunicar al resto de la comunidad científica. De la exposición y comunicación de los resultados, el proceso vuelve a su punto de partida, es decir, al nivel teórico y conceptual.

### 3.2. Evaluación del conocimiento: ¿por qué los científicos deben dudar de lo que está establecido?

La ciencia debe de dudar de todo lo establecido y debe examinarlo mediante un conjunto de procedimientos formales. Hemos de plantearnos que el conocimiento científico no es inmutable. Tiene que haber cierto dinamismo para poder avanzar y generar un acervo de datos que dispongan de una entidad propia y que puedan ser contrastados de forma empírica.

Imaginemos que hubiera sucedido si, a finales del siglo XIX, Santiago Ramón y Cajal no hubiera dudado del dogma biológico que aseguraba que el tejido nervioso era un retículo continuo que compartía el mismo citoplasma y que no presentaba células individuales. O bien imaginemos que la comunidad científica no hubiera dudado del consenso establecido sobre que las neuronas de un cerebro adulto habían perdido su capacidad mitótica y que, por tanto, la formación de nuevas neuronas era algo inverosímil en el tejido nervioso adulto. Se tiene que dudar para poder avanzar en el proceso de obtención del conocimiento. Es necesario someter a continua evaluación el conocimiento que se tiene acumulado.

Podemos destacar que, en el ámbito de la psicobiología, existen dos procedimientos claramente diferenciados para evaluar el conocimiento: la verificación y la falsación. Se trata de dos estrategias experimentales utilizadas para contrastar las hipótesis. Las hipótesis se han de contrastar, es decir, hemos de buscar evidencias empíricas que las confirmen o las rebatan. La **verificación** se basa en la búsqueda de datos que afirmen y confirmen la hipótesis trazada en una investigación, mientras que la **falsación** consiste en la búsqueda de datos que la objeten y refuten.

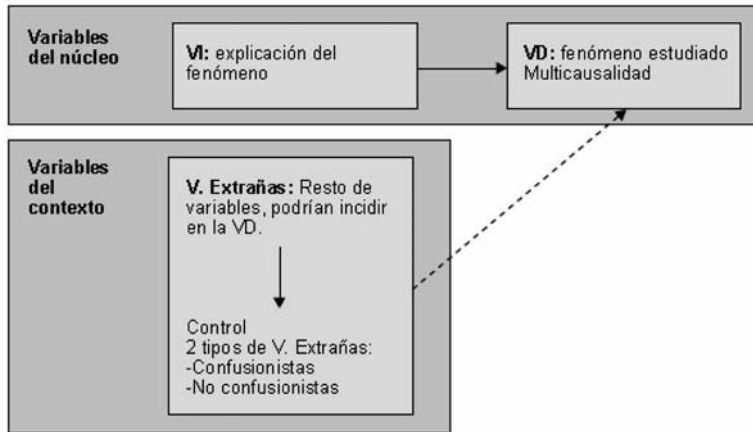
### 3.3. Variables: operativización y medida

En primer lugar es necesario definir qué es una variable. Una variable es un atributo susceptible de tomar diferentes valores. Una vez se han identificado las variables implicadas en el núcleo de una hipótesis, se han de detallar y especificar hasta tal punto que sea posible explorarlas y medirlas. Este procedimiento de descripción y especificación de las variables se denomina **operativización**.

La operativización de una variable nos permite el establecimiento de un criterio de medida de la variable. En función del **criterio de la escala de medida**, podemos distinguir dos tipos fundamentales de variables:

- 1) Variables cuantitativas (discretas y continuas).
- 2) Variables categóricas (nominales –binarias y politómicas– y ordinales). En relación a la **hipótesis de una investigación**, podemos distinguir:
  - a) Las variables que derivan directamente de la hipótesis (**variables del núcleo**).
  - b) Las variables que se encuentran en el contexto de una investigación (**variables del contexto**).

Dentro de las variables del núcleo, se podrán establecer diferentes tipos de relaciones. Si la relación es bidireccional, diremos que se trata de una relación simétri-



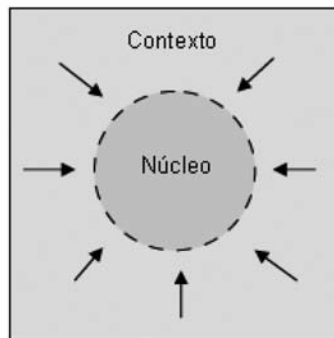
**Figura 7.** En una hipótesis de una investigación en psicobiología, se pretende explicar las variaciones encontradas en las medidas que tenemos de un fenómeno determinado, a partir de los diferentes niveles o valores de la variable independiente. No obstante, pueden existir explicaciones alternativas. En el contexto que se lleva a cabo una investigación, se dan lugar una serie de variables que no derivan directamente de la hipótesis experimental pero que puede tener un papel importante. Algunas de estas variables extrañas pueden ser confusionistas de la investigación, en tanto que actúen como posibles explicaciones alternativas de las variaciones ocurridas en la variable dependiente o fenómeno de estudio.

ca, ya que las dos variables ocupan el mismo estatus. Mientras que si la relación es unidireccional, diremos que se trata de una relación asimétrica. En este caso, las variables tienen diferente estatus. En el caso de estar delante de una relación asimétrica, dentro del núcleo de una hipótesis hemos de distinguir la **variable independiente (VI)** y la **variable dependiente (VD)**. La VI es aquella variable sobre la que se hipotetiza que influirá en la dependiente. En un experimento en psicobiología, es la variable manipulada. La VD, por su parte, es la variable sobre la que se hipotetiza que influirá la VI. En el proceso de una investigación, se pretende explicar las causas de su variación. En definitiva, en una hipótesis determinada de una investigación, las variables del núcleo definirán el tipo de relación que se establecerá.

Las **variables del contexto** son aquellas variables extrañas que podrían influir sobre la VD. De este modo, podemos distinguir entre variables extrañas con fusionistas y variables extrañas no confusionistas. Para que una variable extraña sea confusionista (presencia de espuriedad), se tienen que cumplir dos condiciones:

- En primer lugar, se tiene que demostrar que esta variable puede afectar e influir sobre la VD.

<b>Núcleo</b>	No relacional		Var. 1
	Relacional	Simétrico	Var. 1, Var. 2, Var. 3, ...
		Asimétrico	Var. Dependiente (VD) Var. Independiente (VI)
<b>Contexto</b>	Var. Extrañas • Confusionistas • No confusionistas		



**Figura 8.** Clasificación de las variables del núcleo y del contexto de una hipótesis. (Adaptada de Portell y col., 2003).

- En segundo lugar, los valores que toma la variable extraña deben variar simultáneamente en cada uno de los niveles de la VI.

Una **variable confusionista** es una variable no controlada que influye sobre la VD con la propiedad de variar simultáneamente con los cambios en los niveles de la VI.

Una variable confusionista rivaliza con la VI como posible causa de las variaciones encontradas en la VD. Una vez identificada la variable confusionista, la hemos de controlar para aumentar el control interno de la investigación y de esta forma aumentar la validez.

En función del **criterio del diseño** de una investigación, las variables pueden dividirse en tres grandes bloques claramente diferenciados:

- Variables independientes (manipuladas o no manipuladas).
- Variables dependientes.
- Variables extrañas (confusionistas o no confusionistas).

### 3.4. Relación, causalidad y validez

Dentro del ámbito de la psicobiología, resulta difícil asegurar, con todas las garantías suficientes, que una variable es causa de otra. No se trata de establecer una causa y un efecto, sino de contrastar una hipótesis causal donde se defina el grado de seguridad que se tiene de que las manipulaciones acaecidas en una determinada variable son la causa de las modificaciones encontradas en otra variable.

Para hablar de causalidad en una determinada relación, se tienen que cumplir 3 criterios:

- 1) Por un lado, ha de existir una **relación o covariación** que sea significativa entre las variables de estudio.
- 2) En segundo lugar, una de las variables ha de preceder en el tiempo a la otra variable (**temporalidad**).
- 3) En tercer lugar, no tiene que establecerse una **relación espuria**. Es decir, se tienen que descartar las causas diferentes de la variable objeto de estudio que no sean las variables manipuladas en la investigación (asegurar la ausencia de variables extrañas que confundan los resultados del experimento).

#### 3.4.1. Validez

Cuando intentamos definir la validez de un determinado conocimiento, hemos de plantearnos la correspondencia entre lo que nos proponemos estudiar y lo que específicamente estamos estudiando.

En relación a una investigación, podemos señalar diferentes **tipos de validez**:

- Validez externa.
- Validez interna.
- Validez de constructo.
- Validez discriminante.
- Validez discriminativa.
- Validez aparente.
- Validez de contenido.

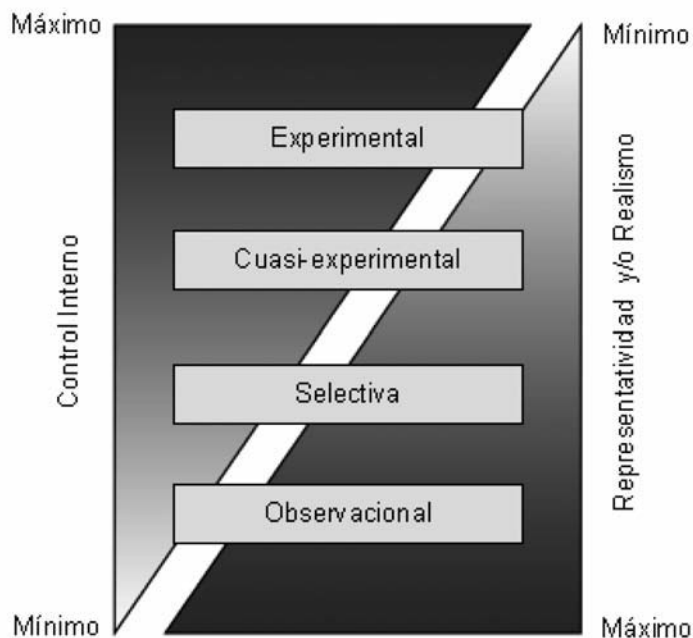
Dentro del marco de obtención del conocimiento de la psicobiología, teniendo presente las diferentes metodologías utilizadas y los diseños de investigación implementados dentro de dichas metodologías, al hablar de validez nos centraremos exclusivamente en los componentes que definen la validez externa y la validez interna.



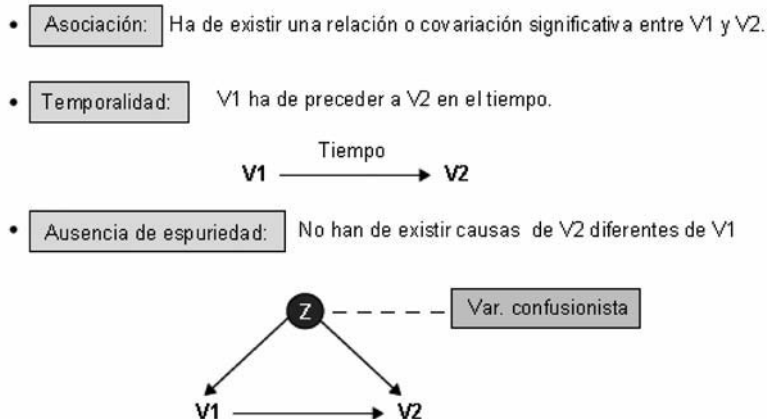
La **validez interna** es el grado de seguridad con el que podemos establecer y atribuir la causa de las variaciones encontradas en las medidas de la variable dependiente, a los cambios de la variable independiente. El control interno (caracterizado por la manipulación de la variable independiente, el uso de la aleatorización y la implementación de técnicas de control específicas) que tenemos en la situación experimental nos permite rechazar interpretaciones alternativas.

La **validez externa** es el grado de seguridad con el que podemos generalizar los resultados de nuestra investigación a otros momentos temporales, a otros contextos y a otros sujetos de estudio. Esta capacidad de generalización de los resultados se centra en la representatividad y en las técnicas de muestreo utilizadas para seleccionar la muestra de la investigación. Se relaciona, por tanto, con la posibilidad de generalizar los resultados obtenidos en un momento determinado a ocasiones diferentes a las del estudio.

Al tratarse de una cuestión de graduación, las diferentes metodologías experimentales utilizadas en el marco de la psicobiología tendrán mayor o menor validez externa e interna en función del **control interno** (grado de intervención por parte



**Figura 9.** Posicionamiento de las diferentes metodologías de investigación habitualmente utilizadas en psicobiología en relación con el grado de control interno (validez interna) y el grado de representatividad y generalización de los resultados (validez externa) (figura adaptada de Portell y col., 2003).



**Figura 10.** Criterios que se han de cumplir para poder inferir que V1 es la causa de V2. (Adaptada de Portell y col., 2003).

del investigador sobre la situación objeto de estudio) que implementen en el contexto experimental, y en función de la **representatividad** (grado de correspondencia entre los sujetos estudiados y los sujetos de interés) y del **realismo** (grado de correspondencia entre la situación objeto de estudio y la situación natural de interés) de las investigaciones.

La metodología experimental es la que tiene un mayor grado de control interno y a su vez un menor grado de representatividad. De este modo, la validez interna será muy alta, mientras que la validez externa será bastante pobre. Por el contrario, la metodología observacional se encontraría en el extremo opuesto, gozando de un bajo control interno pero de una representatividad muy alta. Entre ambos tipos de metodologías tenemos la metodología cuasiexperimental (con menor grado de control interno que la experimental pero mayor representatividad y realismo) y la metodología selectiva (con mayor de control interno que la metodología observacional pero menor grado de representatividad y realismo).

La validez tiene tres **componentes** claramente diferenciados:

- **Control interno:** grado de intervención por parte del investigador sobre la situación objeto de estudio.
- **Representatividad:** grado de correspondencia entre los sujetos estudiados y los sujetos de interés.
- **Realismo:** grado de correspondencia entre la situación objeto de estudio y la situación natural de interés.

### 3.5. Metodología experimental

Hemos de tener presente que, en psicobiología, se pueden utilizar diferentes métodos de investigación con diferentes diseños. Un tipo de método de investigación es el experimental. La metodología experimental se caracteriza por pretender estudiar relaciones causales.

La metodología experimental se caracteriza por la presencia de la **manipulación de la VI**. Esto implica que el investigador ha de ser capaz de administrar los valores que toma para cada sujeto la VI. De esta forma, la manipulación de la VI puede garantizar que la causa potencial precede al efecto.

#### Manipulación de variables

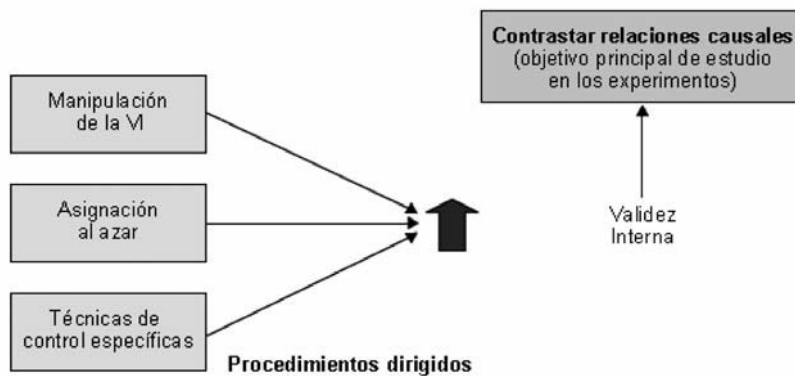
Hay variables independientes donde se puede llevar a cabo la manipulación, y otras donde no es posible.

- 1) Imaginemos que queremos estudiar el efecto que tiene un posible fármaco sobre la facilitación de la memoria. Para ello, tenemos dos condiciones experimentales: los sujetos que tomarán el fármaco (la pastilla con el principio activo: la galantamida) y los sujetos que tomarán un placebo (la pastilla sin el principio activo). En este caso, el investigador es capaz de asignar los sujetos de la muestra experimental a las diferentes condiciones experimentales (niveles de la VI). Se trata de una VI manipulada.
- 2) Ahora imaginemos otro experimento diferente, donde queremos analizar el efecto que tiene la personalidad sobre el rendimiento académico en los alumnos de primero de Psicología de una universidad. Concretamente, se pretende analizar dos rasgos de personalidad: la introversión y la extroversión. La VI de la investigación será la personalidad, con dos niveles (introversión y extroversión) y la VD será el rendimiento académico. El investigador no puede asignar los sujetos de su muestra a las dos condiciones experimentales. Lo que hará en su lugar es medir el rasgo de personalidad en los sujetos de su muestra y los dividirá en dos bloques, en función de si puntúan alto en introversión o en extroversión. En este caso, la VI no es manipulada.

En segundo lugar, la metodología experimental se caracteriza por utilizar la **aleatorización**. Es decir, se caracteriza por la utilización de un procedimiento probadamente aleatorio para asignar los sujetos de la muestra a las diferentes condiciones experimentales. Si la muestra es suficientemente grande, mediante el uso de la aleatorización contamos con las suficientes garantías para creer que los diferentes grupos experimentales se encuentran equilibrados en relación a las variables extrañas (tanto conocidas como desconocidas). La **aleatorización**, juntamente con la **manipulación de la VI**, son las características definitorias y distintivas de la metodología experimental.

Una tercera característica (aunque no exclusiva de la metodología experimental) es el uso de técnicas específicas para llevar a cabo el **control de las variables extrañas y de las diferentes fuentes de error**. Se trata de evitar que las variables extrañas que pueden encontrarse en el contexto de una investigación se conviertan en variables confusionistas. De esta forma, mediante el uso de las técnicas de control se pretenderá que los diferentes grupos sean lo más parecidos en relación a las variables extrañas, de manera que lo único que varíe entre ellos sea el nivel de la *VI* al que han sido asignados.

Por lo que se refiere a las fuentes de error, existen diferentes. Una fuente de error que puede afectar a un diseño experimental es la **pérdida no aleatoria de sujetos o atrición**. Este tipo de fuente de error hace referencia a la pérdida de los participantes de una investigación explicada por motivos diferentes al azar y relacionada con las variables del estudio. Otra fuente de error que podemos encontrarnos en la metodología experimental es aquella relacionada con las **expectativas** que tienen el sujeto experimental y el investigador sobre el desarrollo y los resultados de un experimento. Una manera de controlar esta fuente de error sería mediante la utilización del **placebo** (con simple o doble ciego, en función de si es el sujeto experimental el que desconoce la condición experimental a la que ha sido asignado, o bien lo desconoce tanto el sujeto como el propio investigador). Una tercera fuente de error que deberíamos controlar es la de **regresión a la**

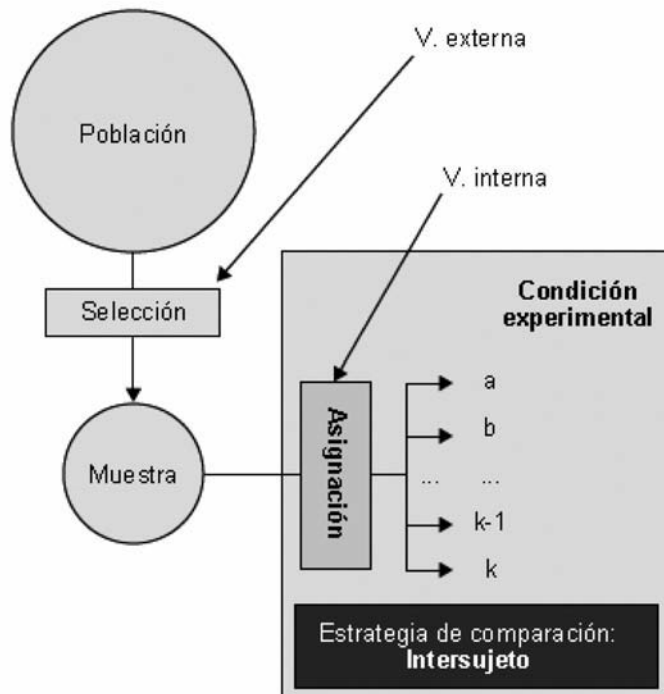


**Figura 11.** La manipulación de la *VI*, la utilización de la aleatorización y la implementación en la investigación de técnicas específicas de control son procedimientos dirigidos a aumentar el control interno de un experimento (grado de intervención por parte del investigador sobre la situación objeto de estudio) y, por tanto, de la validez interna. De este modo, al aumentar el grado de seguridad que tenemos de que los cambios en los valores de la *VI* explican las modificaciones en la *VD*, nos posibilita la contrastación de relaciones causales, que es el objetivo de los diseños de la metodología experimental.

**media.** La regresión a la media es la tendencia de los datos que presentan valores extremos a tornar hacia la media, cuando se repiten las medidas. Esta tendencia se puede explicar por la probabilidad insignificante de que se repitan las ocurrencias excepcionales que favorecen a que una valoración sea extrema. Este tipo de tendencia de los datos suele ser frecuente en el patrón genético de herencia multifactorial.

### 3.5.1. Selección y asignación aleatoria

En psicobiología, cuando se investiga un fenómeno determinado se elige la población objeto de estudio y se selecciona una muestra de sujetos para llevar a cabo la investigación. Si utilizamos un procedimiento probadamente aleatorio para seleccionar los sujetos que formarán parte de la muestra (**selección aleatoria**), estamos potenciando el grado de correspondencia entre los sujetos estudiados y los



**Figura 12.** Diferencias entre los procesos de selección de la muestra de sujetos a partir de la población objeto de estudio y la asignación de dichos sujetos a las diferentes condiciones experimentales del estudio. La selección aleatoria aumenta el grado de validez externa, mientras que la asignación aleatoria es un procedimiento dirigido a aumentar el grado de validez interna (figura adaptada de Portell y col., 2003).

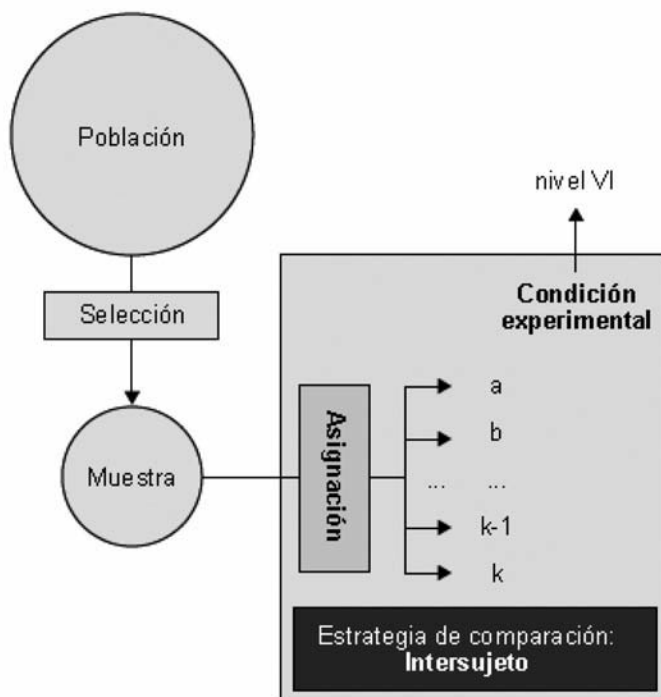
sujetos de interés (representatividad) y, por tanto, aumentamos la validez externa de la investigación. Para que se trate de una metodología experimental, no es necesario que este procedimiento sea aleatorio. No obstante, si queremos que el diseño entre dentro de la metodología experimental, la asignación (repartición) de los sujetos de la muestra a cada una de las condiciones experimentales se tiene que llevar a cabo, necesariamente, mediante un procedimiento probadamente aleatorio. Con la **asignación aleatoria** lo que conseguimos es tener ciertas garantías (siempre que la muestra sea lo suficientemente grande) de que los grupos que vamos a comparar están equilibrados en relación a las variables extrañas. Esto es, que las variables extrañas (tanto conocidas como desconocidas) se han distribuido de forma equilibrada en las diferentes condiciones experimentales. De esta forma, aumentamos el grado de seguridad con el que podemos considerar una variable como la causa de las variaciones en la variable que estamos estudiando (validez interna).

### *3.5.2. Diseños unifactoriales intersujeto*

Los **diseños unifactoriales intersujeto** son diseños experimentales caracterizados por la presencia de una **sola variable independiente** (dé ahí unifactoriales) y por el uso de un procedimiento probadamente aleatorio (asignación al azar sin restricciones o con restricciones: bloqueo) para asignar los sujetos sólo a una de las posibles condiciones experimentales utilizando, por tanto, una **estrategia de comparación inter sujeto**.

Si la asignación de los sujetos a las condiciones experimentales se lleva a cabo sin ningún tipo de restricción (partiendo de una distribución muestral determinada y utilizando un mecanismo aleatorio para asignar los sujetos a las condiciones experimentales), a medida que aumenta el tamaño de la muestra aumentará la probabilidad de obtener grupos equilibrados en relación a las variables extrañas (tanto conocidas como desconocidas). El objetivo que se persigue es que los grupos que comparemos mediante la estrategia intersujeto sean lo más equivalentes posibles. Se trata de que las variables que puedan confundir los resultados de la investigación se distribuyan de forma equilibrada en las diferentes condiciones experimentales, de tal forma que la única diferencia sustancial entre los grupos debería ser la variable independiente. No obstante, a veces el tamaño de la muestra no es lo suficientemente grande. En este caso, si tenemos conocimiento de alguna variable extraña relevante (posible variable confusionista), para que ésta quede bien repartida (equilibrada en las diferentes condiciones experimentales) se podría utilizar un procedimiento de aleatorización con implementación de restricciones: el bloqueo.

En definitiva, cuando los grupos son grandes, la probabilidad de que la asignación aleatoria sin restricciones pueda producir una distribución descompensada es



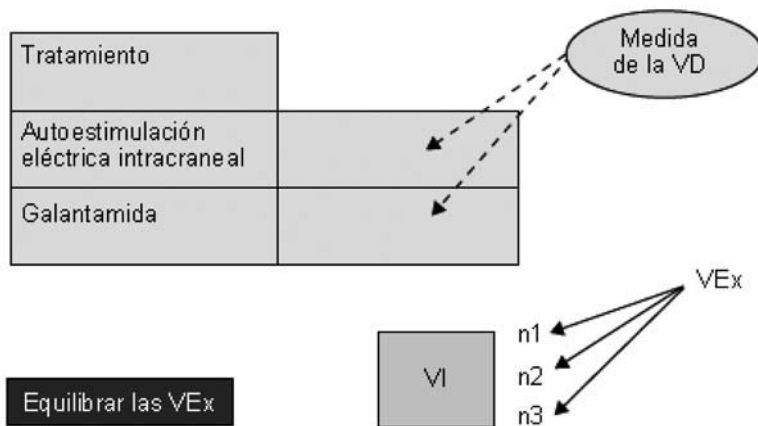
**Figura 13.** En los diseños experimentales se pueden utilizar diferentes estrategias de comparación de los sujetos experimentales. Una de las estrategias de comparación es la denominada intersujeto. Para ello, se selecciona los sujetos de la muestra de la población de estudio (el procedimiento de selección no tiene que ser necesariamente aleatorio) y se distribuye los sujetos de la muestra asignándolos a cada una de las condiciones experimentales utilizando un procedimiento probadamente aleatorio, de tal forma que cada sujeto de la muestra será asignado únicamente a una condición experimental. (Adaptada de Portell y col., 2003).

muy pequeña. Para llevar a cabo una asignación aleatoria con restricciones (bloqueo) es necesario seguir los siguientes pasos:

- Medir (ordenar o clasificar) a los sujetos en la variable extraña que deseamos controlar por bloqueo.
- Llevar a cabo agrupaciones de sujetos (bloques) con valores similares en la variable que se bloquea.
- Asignar al azar los sujetos de cada bloque a cada uno de los grupos experimentales (niveles de la VI, condiciones experimentales).

### Facilitación del aprendizaje espacial en ratas

Si queremos evaluar el efecto que tienen dos tratamientos (autoestimulación eléctrica



**Figura 14.** Si queremos evaluar el efecto que tienen dos tratamientos (autoestimulación eléctrica intracraneal y la administración de galantamida) sobre la facilitación del aprendizaje espacial en ratas, podemos llevar a cabo una estrategia de comparación intersujeto. Si la muestra es suficientemente grande, tenemos las garantías suficientes para que mediante la implementación de un procedimiento de aleatorización sin restricciones (para asignar los sujetos experimentales al azar a cada una de las condiciones experimentales) las variables extrañas quedarán equilibradas entre los dos grupos experimentales.

intracraneal –AEIC– y la administración de galantamida) sobre la facilitación del aprendizaje espacial en ratas, podemos llevar a cabo una estrategia de comparación intersujeto, es decir, asignar los sujetos experimentales a una sola de las condiciones. Imaginemos que se identifica una variable extraña que puede actuar sobre la VD y variar simultáneamente con los diferentes niveles de la VI (una posible variable confusionista).

Según la literatura previa, se ha puesto de manifiesto que la conducta motora de los animales puede influir en el rendimiento de los sujetos en la prueba de aprendizaje espacial que vamos a utilizar en nuestro experimento. Por ello, para asegurarnos de que los grupos experimentales (el grupo que recibirá la AEIC y el grupo que recibirá la galantamida) se encuentran equilibrados en cuanto a la variable conducta motora, se lleva a cabo un procedimiento de bloqueo. Para ello, se mide y se ordena a los sujetos en la variable extraña que deseamos controlar por bloqueo (conducta motora), utilizando una prueba cuya puntuación mínima es de 0 y máxi-

DISEÑO DE GRUPOS ALEATORIOS CON DIVERSOS SUJETOS POR NIVEL Y BLOQUE	
Bloque conducta motora	Condición experimental
C. motora < 5	AEIC
	Galantamida
C. motora ≥ 5	AEIC
	Galantamida



ma de 10. Seguidamente, llevamos a cabo una agrupación de los sujetos, formando dos bloques en relación a los valores que presentan en la variable que se bloquea. De esta forma, el primer bloque incluirá a los sujetos que obtengan una puntuación menor de 5 en la prueba de conducta motora, y el segundo bloque a los sujetos que obtengan una puntuación mayor o igual a 5. Por último, se asignará al azar los sujetos de cada bloque a cada uno de los grupos experimentales (AEIC y galantamida). Con este procedimiento nos aseguramos que la variable extraña quede equilibrada en las dos condiciones experimentales.

En función del control que se quiera llevar a cabo y la especificidad, podemos llevar a cabo el bloqueo usando dos tipos de procedimiento:

- Bloqueo con diversos sujetos por nivel y bloque.
- Bloqueo con un sujeto por nivel y bloque.

Por consiguiente, podemos destacar que el bloqueo es una técnica de control específica del diseño experimental dirigida a la consecución de grupos equilibrados para poder establecer su comparación en relación a los valores presentados en la *VD*, minimizando la presencia de variables extrañas que puedan ser confusionistas. Resulta una técnica más efectiva que la técnica de asignación aleatoria sin restricciones para conseguir el control experimental cuando se trata de muestras pequeñas. No obstante, esta técnica obliga a asegurarnos de que, en la variable que se desea bloquear, existe una relación importante con la *VD* y nos exige medir y clasificar a los sujetos previamente a la realización del experimento.

En definitiva, en los diseños unifactoriales que utilizan la estrategia de comparación intersujeto (asignar los sujetos solamente a una de las posibles condiciones experimentales), podemos utilizar dos de las formas de aleatorización que son específicas de los diseños experimentales:

- Asignación aleatoria sin restricciones.
- Asignación aleatoria con restricciones: bloqueo.

No obstante, existen otro tipo de técnicas de control que no son específicas de los diseños experimentales y que se podrán utilizar para aumentar el grado de control interno y, por tanto, el grado de validez interna:

- Constancia.
- Eliminación.
- Control por placebo.
- Control de la camada.
- Simple, doble y triple ciego.
- Emparejamiento (estudios de gemelos, estudios de casos y controles, etc).

N° VD	N° VI	Estrategia de Comparación	Tipo de aleatorización	Diseño
Univariable	Unifactorial	Intersujeto	Asignación al azar	<b>Grupos aleatorios</b>
			Bloqueo	<b>Grupos aleatorios con bloques</b>
		Intrasujeto	Sujeto como control propio • Contrabalanceo	Intrasujeto con Contrabalanceo
	Factorial	Intersujeto	(..)	Factorial intersujeto (...)
		Intrasujeto	(..)	Factorial intrasujeto (...)
		Mixto	(..)	Mixto (...)
Multivar.	(...)	(...)	(...)	Multivariante (...)

**Figura 15.** Esquema de los diseños experimentales en función del número de variables dependientes, el número de variables independientes, la estrategia de comparación utilizada y el procedimiento de aleatorización implementado. En negrita, pueden verse los dos diseños fundamentales unifactoriales intersujetos (figura adaptada de Portell y col., 2003).

### Estudio de emparejamiento llevado a cabo con la comparación de gemelos monocigóticos y dicigóticos criados juntos y separados

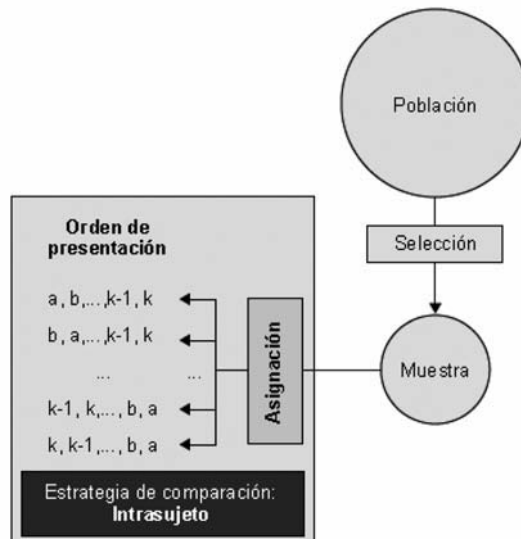
Los “gemelos Jim” eran dos chicos que semanas después de su nacimiento fueron adoptados por familias diferentes. Ni los gemelos ni las familias sabían la existencia del otro. Cuando se encontraron a la edad de 39 años, descubrieron que sus vidas estaban repletas de increíbles coincidencias: no sólo ambos se llamaban Jim, sino que cada uno de ellos se casó con una mujer llamada Betty, los nombres de sus hijos fueron James Alan y James Allen, respectivamente y tenían un perro llamado *Toy*. Ambos trabajaban en el mismo oficio, conducían el mismo coche y pasaban las vacaciones en el mismo lugar. Tenían la misma altura, peso y fumaban la misma marca de tabaco.

Thomas Bouchard y colaboradores (Universidad de Minnesota, 1990) identificaron más de 100 parejas de gemelos monocigóticos y dicigóticos que habían sido criados juntos y separados. Estos autores examinaron una gran variedad de rasgos y de características psicológicas y cognitivas. En general, pudieron comprobar que los gemelos monocigóticos eran más similares que los dicigóticos, independientemente de si habían sido criados juntos o separados.

### 3.5.3. Diseños unifactoriales intrasujeto

Hasta el momento, hemos visto que, en el diseño de una investigación en psicología, lo que interesa es que los diferentes grupos de sujetos sean equivalentes. Esto es debido a que los grupos se encuentran formados por individuos diferentes que presentan numerosas variables extrañas. Si el reparto de los sujetos (con sus variables extrañas) no fuera el adecuado, podríamos encontrarnos con diferencias entre los grupos experimentales que no responden a la manipulación de la *VI*, sino a alguna de estas variables. En definitiva, lo que se perseguía era que los grupos estuvieran lo más equilibrados posible en relación con las variables extrañas (tanto conocidas como desconocidas). Por ello, la necesidad de utilizar un procedimiento de aleatorización. En este punto, cabría preguntarse si existe alguna otra estrategia que nos permita tener equilibradas las variables extrañas en todas las condiciones experimentales. La respuesta podría ser la utilización de los mismos sujetos en todas las condiciones experimentales, de modo que cada sujeto nos serviría como control propio y evitaría descompensaciones y desequilibrios debidos a las variables que afectarían más a un grupo que a otro.

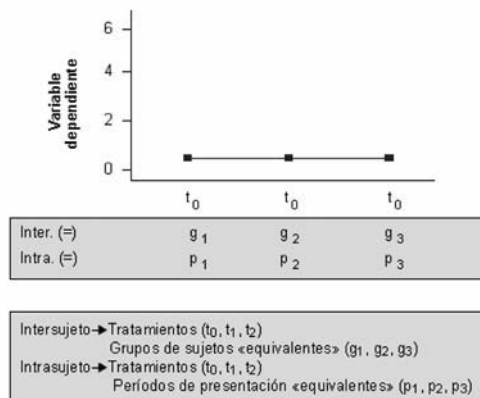
El **diseño unifactorial intrasujeto** se caracteriza por la presencia de **una sola VI** y por el **uso de una estrategia de comparación intrasujeto**. La estra-



**Figura 16.** En los diseños experimentales que utilizan la estrategia de comparación intrasujeto, se selecciona los sujetos de la muestra de la población de estudio (el procedimiento de selección no tiene que ser necesariamente aleatorio) y se distribuye los sujetos de la muestra asignándolos al azar a diferentes órdenes de presentación de las condiciones experimentales. Cada sujeto pasa por todas las condiciones experimentales, lo que cambia de un sujeto a otro es el orden de administración de las mismas (figura adaptada de Portell y col., 2003).

tegia de comparación utilizada se fundamenta en la idea de que todos los sujetos pasan por todas las condiciones experimentales. No obstante, si decíamos al principio que para hablar de un diseño experimental es necesario utilizar un procedimiento de aleatorización, ¿dónde podríamos implementarlo en este tipo de diseños? El procedimiento de aleatorización se lleva a cabo en relación a los órdenes de presentación de las diferentes condiciones experimentales. De este modo, todos los sujetos recibirán todas las condiciones experimentales, pero no todos las recibirán en la misma secuencia de presentación.

Supongamos que estuviéramos ante una VI con 3 niveles, correspondientes a 3 tratamientos experimentales ( $t_0$ ,  $t_1$ ,  $t_2$ ) de los cuales se pretende valorar su eficacia. Al tener 3 condiciones experimentales, con un diseño intersujeto tendríamos 3 grupos de sujetos diferentes (el grupo que recibiera el nivel  $t_0$ , el grupo que recibiera el nivel  $t_1$  y el grupo que recibiera el nivel  $t_2$ ). Lo que perseguiremos es que los 3 grupos sean equivalentes, es decir, que estén lo más equilibrados posible en relación a las variables extrañas, tanto conocidas como desconocidas. Si todas las variables extrañas se encontraran perfectamente equilibradas en los 3 grupos y administráramos el mismo tratamiento a los 3 (por ejemplo, el  $t_0$ ), ¿qué esperaríamos encontrar? Los resultados deberían mostrar el mismo valor en los 3 grupos en relación a la VD (una línea paralela en el eje de abscisas). En los diseños que utilizan una estrategia de comparación intrasujeto, tenemos asegurada la comparabilidad entre grupos, ya que se encuentran formados por los mismos sujetos. De esta forma, el mismo sujeto actúa como propio control. En este caso, teniendo presente que un sujeto recibirá todos los niveles de la VI (siguiendo con el ejemplo, los tratamientos  $t_0$ ,  $t_1$ ,  $t_2$ ), lo que tiene que ser comparable

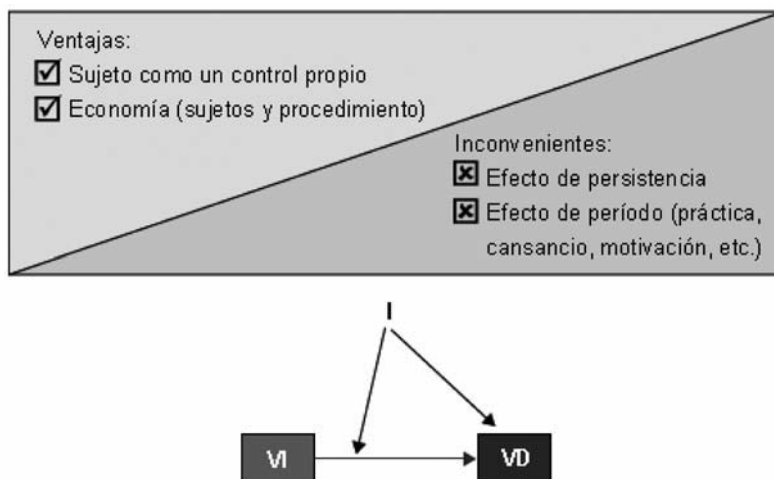


**Figura 17.** Comparación de las estrategias de comparación intersujeto e intrasujeto en relación a la equivalencia entre los grupos de sujetos diferentes y los diferentes momentos de presentación de los niveles de la VI (figura adaptada de Portell y col., 2003).

son los diferentes momentos en los que el sujeto recibe los diferentes niveles de la VI. Dicho de otro modo, los diferentes periodos de presentación han de ser equivalentes. En un diseño experimental intersujeto, los diferentes tratamientos se aplican simultáneamente. Esto no es posible en un diseño intrasujeto, ya que el sujeto ha de recibirlos todos y tiene que existir un tiempo de “lavado” entre cada tratamiento para evitar la persistencia de su efecto cuando se administra el siguiente. Partiendo de esta idea, si los momentos en los que se aplican los tratamientos ( $p_0$ ,  $p_1$ ,  $p_2$ ) fueran totalmente equivalentes y administráramos el mismo tratamiento (por ejemplo, el  $t_0$ ), lo que esperaríamos encontrar es el mismo valor en los 3 momentos en relación a la VD.

La estrategia de comparación intrasujeto tiene diferentes ventajas, derivadas del hecho de que el sujeto actúa como un control propio. De esta forma, se eliminan las diferencias individuales que podemos encontrarnos cuando comparamos grupos de sujetos diferentes. Del mismo modo, este tipo de estrategia posibilita tener diseños más económicos en cuanto al número de sujetos y en relación al procedimiento.

No obstante, también presenta una serie de desventajas e inconvenientes que demos tener en cuenta y controlar en la medida de lo posible. Por un lado, los diseños intrasujeto pueden presentar el **efecto de la persistencia**. Éste se produce en tanto que el efecto de un tratamiento ( $t_0$ ) aplicado en un momento ( $p_0$ ) persiste cuando se aplica otro tratamiento ( $t_1$ ) diferente en un momento posterior ( $p_1$ ). Por otro lado, una segunda desventaja que resulta un importante inconveniente de la estrategia de comparación intrasujeto es el **efecto del periodo**. Éste tiene lugar cuando la propia medida de la VD hace que los diferentes periodos no sean equivalentes (por



**Figura 18.** Principales ventajas e inconvenientes de la estrategia de comparación intrasujeto. Los inconvenientes (persistencia y periodo) amenazan la validez interna del diseño al influir en la VD y distorsionar la atribución de causalidad de la VI sobre la VD (figura adaptada de Portell y col., 2003).

ejemplo,  $p_0 > p_1 > p_2$ ). Se trata de un conjunto de factores que se derivan del hecho de que los sujetos tengan que repetir en diversas ocasiones la tarea experimental que utilizada para medir y evaluar la *VD*.

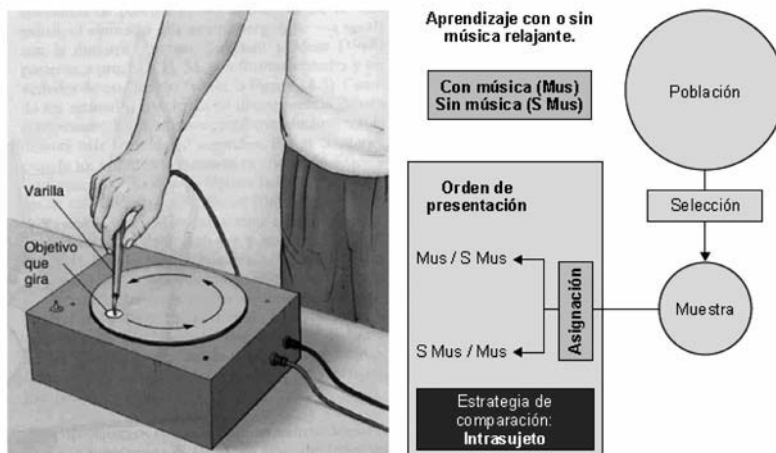
En ocasiones no podemos asegurar que, cuando aplicamos un nivel de la *VI*, se ha extinguido por completo el nivel aplicado anteriormente. Si tenemos la sospecha de que los efectos de un tratamiento (por ejemplo,  $p_0$ ) persisten a lo largo del tiempo, se deberían establecer periodos de extinción entre un tratamiento y el siguiente, y diferentes medidas para estudiar la influencia. Con la eliminación de la persistencia, estamos más seguros de la influencia de la *VI* sobre la *VD*. Es decir, mejoramos la validez interna del experimento.

En relación al efecto del periodo, existen diferentes factores que pueden implicar que los momentos en los que se administran los diferentes niveles de la *VI* no sean equivalentes:

- Aprendizaje.
- Fatiga.
- Motivación.
- Práctica.

### Ejemplo de aprendizaje

Imagínese que se quiere estudiar el efecto de la música relajante sobre una tarea de aprendizaje que consiste en perseguir un objetivo en movimiento con una varilla metálica en un rotor. Este tipo de aprendizaje sabemos que depende del sistema de memoria del estriado dorsal. Para llevar a cabo el experimento, se selecciona una muestra de la población objeto de estudio y se asignan aleatoriamente los sujetos de la muestra a los diferentes órdenes de presentación, de tal forma que todos los sujetos pasan por las



**Figura 19.** Aprendizaje con o sin música relajante.

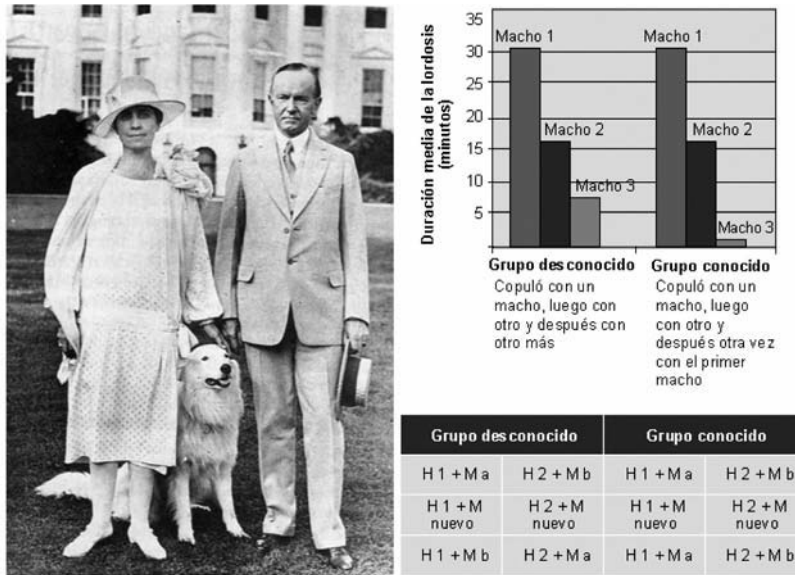
dos condiciones experimentales (llevar a cabo la tarea de aprendizaje con y sin música). ¿Sería adecuado utilizar esta estrategia de comparación? Seguramente, los sujetos tendrán una mejor ejecución en el segundo periodo de administración de la tarea (independientemente de si ésta se realiza con o sin música). Este resultado lo podríamos explicar por el efecto de la práctica o del aprendizaje.

En relación a los inconvenientes de la estrategia de comparación intrasujeto, un diseño experimental llevado a cabo por Lester y Gorzalka en 1988, resalta la importancia de los inconvenientes de este tipo de estrategia de comparación y la dificultad que supone controlarlos. Estos investigadores se plantearon estudiar el efecto Coolidge (aumento de la receptividad sexual cuando un sujeto cambia de pareja después de copular con otra, en comparación a si continuara copulando con la misma) en hámsters hembras. Este efecto se había demostrado claramente en hámsters machos, pero no se había podido poner de manifiesto en hámsters hembras debido a la fatiga sexual que presentaban los machos al copular por segunda vez.

### El efecto Coolidge

El nombre del efecto Coolidge proviene de un chascarrillo, contado en forma de anécdota, que describía la visita del presidente de Estados Unidos de América Calvin Coolidge (1872-1933) y su esposa, a una granja avícola. Durante la visita a la granja, la primera dama preguntó al granjero cómo se las arreglaba para conseguir que se engendraran tantos huevos fértiles con un número tan exiguo de gallos. El granjero, orgulloso, le reveló que sus gallos desempeñaban su deber docenas de veces cada día. “Quizá podría explicárselo al señor Coolidge”, replicó la señora Coolidge en un claro tono intencional hacia el presidente. Éste, al escuchar el comentario de su esposa, le inquirió al granjero: “¿Cada gallo cubre a la misma gallina cada vez?”. “No”, exclamó el granjero, “cada gallo tiene a su disposición a muchas gallinas”. “Quizá podría hacérselo saber a la señora Coolidge”, respondió el señor Coolidge.

Lester y Gorzalka (1988) quisieron estudiar este efecto (que ya se había demostrado en machos de diferentes especies) en hembras de hámster. Estos investigadores, en un intento de control para que los periodos de presentación de los niveles de la VI fueran equivalentes y la fatiga de los machos no constituyera una dificultad en la atribución de causalidad entre la VI y la VD (al inducir el efecto del periodo), diseñaron el siguiente procedimiento: las hembras del grupo familiar, después de copular con un primer macho (macho a o macho b), copulaban con un segundo macho (macho nuevo), que se utilizaba para que el primer macho pudiera descansar y, de esta forma, su fatiga no enmascarara la receptividad sexual de las hembras. Al acabar con el segundo macho, las hembras eran puestas a copular con un tercer macho (macho a o macho b) que resultaba ser el mismo con el que habían copulado durante la primera ocasión. En el grupo desconocido, el procedimiento era similar; la única diferencia consistía en que, durante la tercera cópula, el macho resultaba ser diferente al introducido durante la primera cópula. Los resultados mostraron que la conducta receptiva de las hembras (conducta lordótica medida en segundos) durante la tercera cópula fue significativamente mayor en las hembras que habían copulado con un macho diferente al de la primera cópula (*grupo desconocido*).



**Figura 20.** El efecto Coolidge.

Para poder controlar los efectos de la persistencia (cuando es simétrico) y del periodo (cuando es lineal), es posible utilizar una técnica muy efectiva: el contrabalanceo o reequilibrado. Esta técnica consiste en la variación sistemática del orden de presentación de los niveles de la VI. Es decir, consiste en llevar a cabo una repetición de la secuencia de presentación de las condiciones experimentales en orden inverso. Esta inversión puede implementarse con los mismos sujetos o con sujetos diferentes.

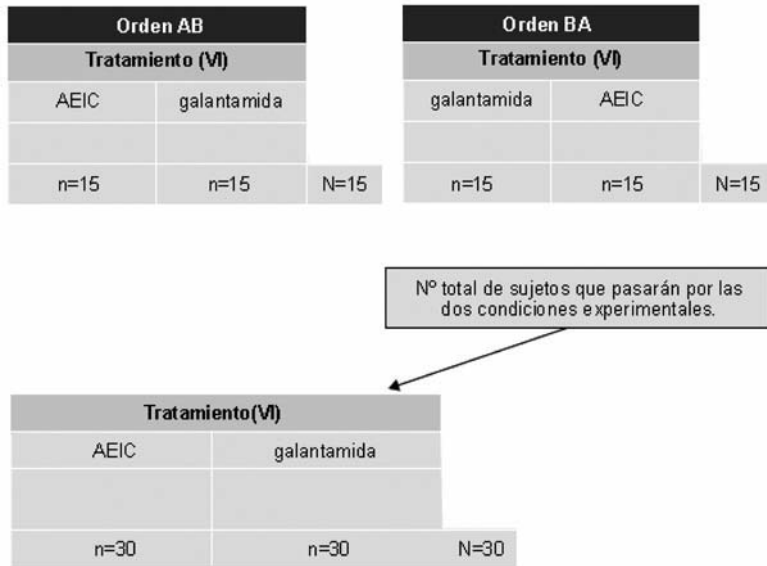
El procedimiento a seguir es el siguiente:

- 1) Generar las permutaciones posibles de los niveles de la VI (secuencias ordenadas de K elementos tomados de un conjunto de n elementos diferentes).
- 2) Asignar al azar los sujetos de la distribución muestra a las secuencias (órdenes de presentación).

### Ejemplo de contrabalanceo

Si queremos evaluar el efecto que tienen dos tratamientos (autoestimulación eléctrica intracraneal –AEIC– y la administración de galantamida) sobre la facilitación del aprendizaje espacial en ratas, podemos llevar a cabo una estrategia de comparación intrasujeto, de tal forma que todos los animales recibirán los dos tratamientos. El procedimiento de aleatorización se lleva a cabo en relación a los órdenes de presentación de las diferentes condiciones experimentales. De este modo, todos los sujetos recibirán todas las condiciones experimentales, pero no todos las recibirán en la misma secuencia de presentación. De los 30 sujetos de nuestra muestra, 15 recibirán los tra-





**Figura 21.** Ejemplo de contrabalanceo.

tamientos en el orden de presentación AB (primero AEIC y luego galantamida) y 15 lo harán en el orden BA (primero galantamida y luego AEIC). Nótese que los 30 sujetos recibirán tanto el tratamiento de AEIC como el tratamiento de galantamida.

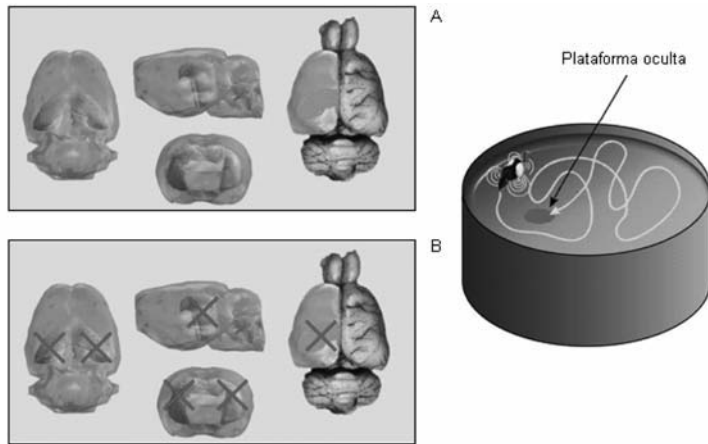
En algunas ocasiones, se dan situaciones en las que el uso de los diseños intrasujeto es insostenible, ya que resulta imposible hacer reversible el valor de la *VI* para cada sujeto:

- Situaciones en las cuales la manipulación de la *VI* es irreversible.
- Situaciones en las que se pretende estudiar el efecto de variables como la edad, el género o características de personalidad.

### El laberinto acuático de Morris

El hipocampo es una estructura crítica para procesar y recordar información espacial y contextual. En base a esta premisa, se pretende evaluar el papel de esta estructura del lóbulo temporal medial en una tarea de aprendizaje espacial: el laberinto acuático de Morris. El laberinto de agua fue diseñado en 1984 por Richard G. Morris para estudiar y evaluar el aprendizaje y la memoria espacial en ratas de laboratorio. El laberinto acuático es una piscina circular llena de agua a una temperatura que oscila entre los 18 y los 27° C, según se utilicen ratas o ratones, en la que se sumerge una plataforma que debe ser localizada por el animal. El agua se vuelve opaca con leche o alguna sustancia no tóxica como el látex para que el animal no vea la plataforma, aunque se ha demostrado que esto no es necesario, ya que el animal nada con la cabeza por encima del agua, lo que le impide ver la plataforma.

En la versión tradicional del laberinto, los sujetos experimentales nadan desde diferentes puntos de salida, situados en el perímetro de la piscina, hasta encontrar la plata-



**Figura 22.** Ejemplo de contrabalanceo: estudio del hipocampo.

forma escondida bajo el agua. Para localizar la plataforma, el sujeto depende de unos puntos de referencia, lo cual implica un amplio rango de posibilidades tales como pequeños objetos localizados inmediatamente alrededor de la circunferencia de la piscina.

Imagínese que se quiere llevar a cabo un experimento para evaluar si las lesiones bilaterales del hipocampo deterioran el aprendizaje espacial en ratas utilizando esta tarea. Para ello, se diseña un procedimiento con dos condiciones experimentales: (A) intervención quirúrgica sin lesión hipocampal, (B) lesión bilateral del hipocampo. En este tipo de diseño, no podemos utilizar una estrategia de comparación intrasujeto, ya que la manipulación de la VI hace que la condición experimental sea irreversible. Si se utiliza el contrabalanceo como técnica de aleatorización, únicamente podría llevarse a cabo el orden de presentación de los niveles de la VI AB, pero no el orden BA (ya que la lesión del hipocampo hace la situación irreversible). Para llevar a cabo este experimento, necesitaríamos utilizar una estrategia de comparación intersujeto y comparar grupos independientes. Si la muestra es suficientemente grande y se utiliza un procedimiento probadamente aleatorio para asignar los sujetos a las condiciones experimentales, tenemos las garantías suficientes para que las variables extrañas se equilibren y tengamos grupos equivalentes.

En definitiva, los diseños intrasujeto minimizan las amenazas a la validez interna debidas a las diferencias individuales, pero aparecen otras amenazas a la validez interna debidas a la administración de diferentes tratamientos a todos los sujetos de la muestra: efecto del periodo y efecto de la persistencia.

De todo lo visto hasta el momento, podemos resumir que el **diseño experimental** presenta tres formas de aleatorización que son específicas del mismo:

- Asignación aleatoria sin restricciones.
- Asignación aleatoria con restricciones (bloqueo).
- Contrabalanceo.

Nº VD	Nº VI	Estrategia de Comparación	Tipo de aleatorización	Diseño
Univariable	Unifactorial	Intersujeto	Asignación al azar	Grupos aleatorios
			Bloqueo	Grupos aleatorios con bloques
	Intrasujeto	Sujeto como control propio • Contrabalanceo	<b>Intrasujeto con Contrabalanceo</b>	
	Factorial	Intersujeto	(...)	Factorial intersujeto (...)
		Intrasujeto	(...)	Factorial intrasujeto (...)
		Mixto	(...)	Mixto (...)
Multivar.	(...)	(...)	(...)	Multivariante (...)

**Figura 23.** Esquema de los diseños experimentales en función del número de variables dependientes, el número de variables independientes, la estrategia de comparación utilizada y el procedimiento de aleatorización implementado. En negrita, puede verse el diseño unifactorial intrasujeto (figura adaptada de Portell y col., 2003).

Las dos primeras son características de la estrategia de comparación intersujeto, mientras que el contrabalanceo es característica de la estrategia de comparación intrasujeto. Por otro lado, hay una serie de técnicas de control que no resultan específicas de la metodología experimental y que podrán aparecer en otro tipo de diseños.

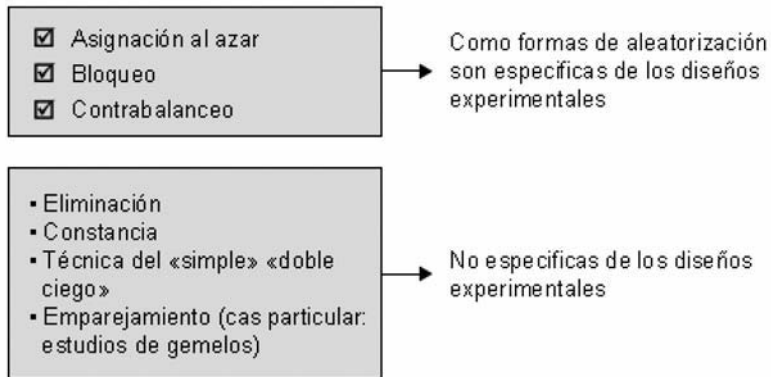
#### 3.5.4. Diseños factoriales

Los **diseños factoriales** se caracterizan por estudiar simultáneamente dos o más VI. Para ello, los niveles de las VI se tienen que presentar combinados.

##### Ejemplo de diseño factorial

Existen evidencias previas que sugieren que un programa de ejercicio físico regular puede ayudar a reducir el nivel de ansiedad generalizado. Por otro lado, la fluoxetina (un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina) se ha utilizado ampliamente en el ámbito clínico para reducir diferentes trastornos de tipo depresivo. No obstante, evidencias recientes parecen poner de manifiesto que este fármaco podría utilizarse también para el tratamiento de la ansiedad. Si se pretende estudiar el efecto que tienen dos VI (ejercicio físico regular y tratamiento farmacológico: administración de fluoxetina) sobre el nivel de ansiedad que tiene una persona, podríamos utilizar dos diseños unifactoriales, uno para cada una de las VI. No obstante, si lo que se pretende es estudiar de forma simultánea el efecto que tienen las dos VI sobre la VD, utilizaremos

### Técnicas de control



**Figura 24.** El diseño experimental presenta tres formas de aleatorización que son específicas del mismo: asignación aleatoria sin restricciones, asignación aleatoria con restricciones (bloqueo) y el contrabalanceo. Las dos primeras son características de la estrategia de comparación intersujeto, mientras que el contrabalanceo es característica de la estrategia de comparación intrasujeto. Por otro lado, hay una serie de técnicas de control que no resultan específicas de la metodología experimental y que podrán aparecer en otro tipo de diseños (figura adaptada de Portell y col., 2003).

un diseño factorial, presentando los niveles de las VI combinados. Con un diseño factorial, se puede evaluar la presencia de interacción entre las VI, para analizar si el efecto que tiene una de las VI sobre la VD depende de la otra VI.

En los diseños factoriales, por tanto, todos los niveles de una variable se combinan con todos los niveles del resto de variables. Esto se puede observar claramente si se representa en el esquema del diseño experimental. Estudiando dos variables de forma simultánea, podemos obtener más información que haciéndolo de forma separada.

### Esquema de un diseño factorial y de dos diseños unifactoriales

¿Nos proporciona el mismo tipo de información dos diseños unifactoriales que uno factorial con las mismas variables? Imaginemos que queremos estudiar el efecto de la administración de un programa de ejercicio físico regular y el efecto de la administración de un tratamiento farmacológico (fluoxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina) sobre el nivel de ansiedad. Para ello, podemos llevar a cabo dos diseños unifactoriales (parte inferior de la figura 25). En el primer diseño, evaluaríamos el efecto del ejercicio sobre la ansiedad, y en el segundo experimento, el efecto de la fluoxetina sobre la misma VD. Si nos fijamos en las condiciones experimentales que se representan, podemos observar que la información es redundante, ya que la condición d (sujetos que no hacen ejercicio regular, ni se les administra fluoxetina) se repite. Si llevamos a cabo el estudio, pero analizando el efecto de las dos VI simultáneamente, combinando los niveles de ambas (diseño factorial), podemos observar que nos proporciona información extra que no quedaba plasmada en los dos diseños

Tratamiento F y ejercicio → Ansiedad		
Tratamiento F	Ejercicio	
Fluoxetina	Sí	(a)
	No	(b)
Placebo	Sí	(c)
	No	(d)

Ejercicio → Ansiedad (Trat=Placebo)		Tratamiento F. → Ansiedad (Ejercicio=No)	
Ejercicio		Tratamiento F.	
Sí	(c)	Fluoxetina	(b)
No	(d)	Placebo	(d)

**Figura 25.** Esquema de un diseño factorial y de dos diseños unifactoriales.

unifactoriales (condición a: sujetos que hacen ejercicio regular y se les administra fluoxetina).

En un diseño factorial, la notación del diseño viene dada por:

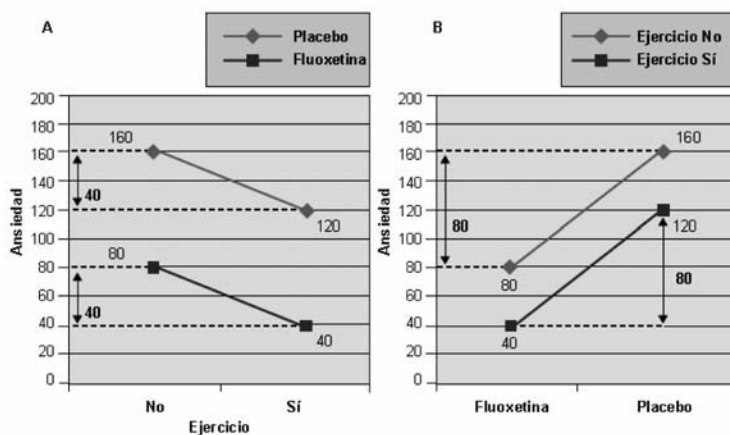
$$N^{\circ} \text{ niveles}_{VI-1} \times N^{\circ} \text{ niveles}_{VI-2} \times \dots \times N^{\circ} \text{ niveles}_{VI-j}$$

De tal forma que un diseño con dos  $VI$ , cada una de las cuales con dos niveles, tendría la notación de  $2 \times 2$ .

Un diseño factorial puede combinar variables con diferentes niveles, variables que sigan una estrategia de comparación intrasujeto con variables que sigan una estrategia de comparación intersujeto y variables manipuladas con variables no manipuladas. No obstante, para hablar de un experimento es necesario que, al menos, una de las  $VI$  sea experimental, es decir, que cumpla las dos características de la metodología experimental:

- Uso de un procedimiento de aleatorización (asignación aleatoria sin restricciones o bloqueo en el caso de la estrategia de comparación intersujeto y contrabalanceo en el caso de la estrategia de comparación intrasujeto).
- Manipulación de la variable.

En definitiva, en un diseño factorial podemos estudiar el efecto conjunto de las  $VI$  (interacción). Para ello, se puede utilizar una representación gráfica de los resultados de una de las  $VI$  en el eje de abscisas agrupados bajo las condiciones de la otra  $VI$ .



**Figura 26.** Ejemplo de diseño factorial.

### Ejemplo de diseño factorial

Se pretende estudiar (figura 26) de una forma simultánea el efecto de la administración de un programa de ejercicio físico regular ( $VI_1$ ) y el efecto de la administración de un tratamiento farmacológico (fluoxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina) ( $VI_2$ ) sobre el nivel de ansiedad ( $VD$ ).

En la figura A, vemos representados en el eje de ordenadas los valores de la  $VD$  (nivel de ansiedad de los sujetos), y en el eje de abscisas los valores de la  $VI_1$  (administración de un programa de ejercicio físico regular, representados en función de los niveles de la  $VI_2$  (administración de un tratamiento farmacológico).

En la figura B, vemos representados en el eje de ordenadas los valores de la  $VD$  (nivel de ansiedad de los sujetos), y en el eje de abscisas los valores de la  $VI_2$  (administración de un tratamiento farmacológico), representados en función de los niveles de la  $VI_1$  (administración de un programa de ejercicio físico regular).

En relación a la gráfica A, tendríamos que preguntarnos si el efecto que tiene el ejercicio sobre el nivel de ansiedad depende de si administra fluoxetina o placebo. Tal como podemos observar, el efecto de la  $VI_1$  sobre la  $VD$  cuando se administra fluoxetina es de 40, y cuando se administra el placebo también es de 40. En la gráfica B, tendríamos que preguntarnos si el efecto del tratamiento farmacológico sobre el nivel de ansiedad depende de si la persona lleva a cabo el programa de ejercicio regular o no lo lleva a cabo. Tal como podemos observar, el efecto de la  $VI_2$  sobre la  $VD$  cuando se administra el programa de ejercicio es de 80, y cuando no se lleva a cabo también es de 80. En ambas gráficas, las líneas son paralelas. Esto nos indica que no hay interacción entre las  $VI$ . Dicho de otro modo, no se modifica el efecto de una  $VI$  al pasar de un nivel a otro de la otra  $VI$ . Si se hubiese modificado este efecto, diríamos que hay interacción y que el efecto de una  $VI$  depende de los niveles que toma la otra  $VI$ .

En un diseño experimental, surgen dos preguntas esenciales:

- 1) ¿Qué información puedo extraer de un diseño factorial?
- 2) De esta información, ¿cuál será útil a la hora de formular conclusiones?

La información que podemos extraer de un diseño factorial la podemos agrupar en dos bloques claramente diferenciados:

- Los **efectos principales**: se trata del efecto global de una  $VI$  sin tener presente (independientemente) los niveles de otra  $VI$ . Hay un efecto principal por cada  $VI$ .
- Los **efectos simples**: se trata del efecto de una  $VI$  dentro de los niveles de otra  $VI$  (fijando sus niveles). Hay un efecto simple por cada  $VI$  dentro de cada nivel de la otra  $VI$ .

Los efectos principales en un diseño factorial nos informan de la acción de una  $VI$  sobre la  $VD$  cuando prescindimos de los niveles de la/s otra/s  $VI$  con la/s que se encuentra combinada en el diseño. En este caso, la  $VI_1$  actúa de la misma forma, ya se combine con un nivel de la  $VI_2$ , ya se combine con otro nivel de la  $VI_2$ .

### Ejemplo de efectos principales

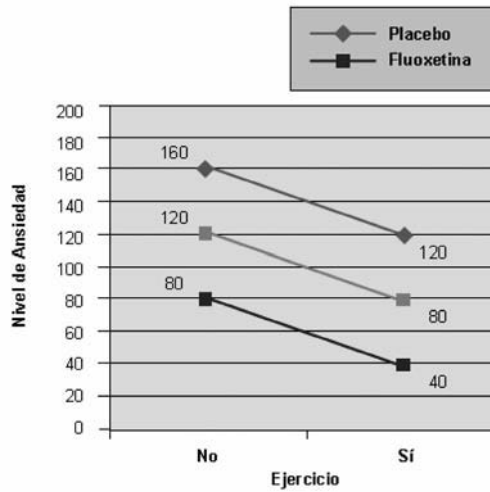
Se pretende estudiar, de una forma simultánea, el efecto de la administración de un programa de ejercicio físico regular ( $VI_1$ ) y el efecto de la administración de un tratamiento farmacológico (fluoxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina) ( $VI_2$ ) sobre el nivel de ansiedad ( $VD$ ). En la figura 27, vemos representados en el eje de ordenadas los valores de la  $VD$  (nivel de ansiedad de los sujetos) y en el eje de abscisas los valores de la  $VI_1$  (administración de un programa de ejercicio físico regular, representados en función de los niveles de la  $VI_2$  (administración de un tratamiento farmacológico). La línea del medio muestra los **efectos principales** de la administración de un programa de ejercicio físico regular ( $VI_1$ ) sobre los niveles de ansiedad sin tener presente los niveles de la  $VI_2$  (administración de un tratamiento farmacológico).

En un diseño factorial, los efectos simples derivan del resultado de cada uno de los diseños de una variables que se obtienen al descomponer una  $VI$  en función de los niveles de otra  $VI$ . De esta forma, se estudia cómo actúa la  $VI_1$  sobre la  $VD$  cuando su acción se divide según los niveles de la  $VI_2$ . Se estudian, por tanto, los resultados producidos desde el punto de vista de la  $VI_1$  condicionados por los niveles de la  $VI_2$ .

De toda la información analizada en un diseño factorial, solamente interpretaremos una parte en función de si hay o no interacción entre las  $VI$ :

- Si hay interacción, interpretaremos los efectos simples.
- Si no hay interacción, interpretaremos los efectos principales.

En definitiva, se detecta interacción en los resultados cuando los patrones de los efectos simples de una  $VI$  no son iguales. De esta forma, hablamos de la modificación de la acción de una  $VI$  sobre la  $VD$ , asociada al nivel de otra  $VI$  con la que se combina. Los efectos de  $VI_1$  sobre la  $VD$  se ven afectados por la presencia de  $VI_2$ . En el caso

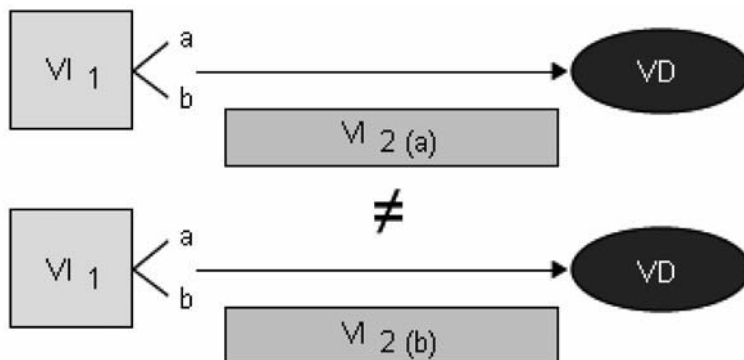


**Figura 27.** Ejemplo de efectos principales.

de un diseño factorial  $2 \times 2$ , la interacción entre dos variables podemos observarla claramente en las pendientes de las rectas que representan los efectos simples.

#### Análisis de la interacción de dos variables

Imaginemos que queremos estudiar el efecto que tienen dos variables ( $VI_1$  –con dos niveles  $a$  y  $b$ – y de  $VI_2$  –con dos niveles  $a$  y  $b$ –) sobre una  $VD$ . Para ello, decidimos estudiarlas de forma simultánea mediante un diseño factorial, combinando los niveles de estas variables. Supongamos que el efecto de la variable  $VI_1$  sobre la  $VD$ , cuando el nivel de la  $VI_2$  es  $a$ , es diferente a cuando el nivel de la  $VI_2$  es  $b$ . En este caso, podemos hablar de una interacción entre las variables, ya que se modifica el efecto de la  $VI_1$  al pasar de un nivel a otro de la  $VI_2$ .



**Figura 28.** Análisis de la interacción de dos variables.



En algunas ocasiones, cuando se analizan gráficamente de manera simultánea dos variables, podemos llegar a la conclusión de que existe una interacción entre ellas. No obstante, puede tratarse de una falsa interacción:

- **Efecto techo:** al estudiar el efecto sobre la *VD*, a partir de un determinado valor no se pueden obtener valores más elevados, manteniéndose constantes aunque se dé un cambio en los niveles (variación de los valores) de la *VI*.
- **Efecto suelo:** al estudiar el efecto sobre la *VD*, a partir de un determinado valor no se pueden obtener valores más bajos, manteniéndose constantes aunque se dé un cambio en los niveles (variación de los valores) de la *VI*.

### Análisis de la interacción de dos variables: efecto techo y efecto suelo

Imaginemos que queremos estudiar el efecto que tienen dos variables (*VI1* –tratamiento con tres niveles: tratamiento A, tratamiento B y tratamiento C– y *VI2* –situación con dos niveles: situación X y situación Y–) sobre una *VD*. Para ello, decidimos estudiarlas de forma simultánea mediante un diseño factorial, combinando los niveles de estas variables.

En el primer gráfico de la figura 29, se representa el *efecto techo* y, en el segundo, el *efecto suelo*. Imagínese que el instrumento con el que contamos para medir la *VD* nos da un valor comprendido entre 0 y 100, de tal forma que no podemos obtener medidas por debajo de 0 ni medidas por encima de 100. Tal como podemos apreciar en los dos gráficos, parece que existe una interacción entre las *VI*. No obstante, en el caso del primer gráfico, una posible explicación sería que, al estudiar el efecto sobre la *VD*, a partir de 100 no se pueden obtener valores más elevados, manteniéndose constantes aunque se dé un cambio en los niveles de la *VI* (pasemos del tratamiento B al C).

En el caso del segundo gráfico, podría ser que, al estudiar el efecto sobre la *VD*, a partir de 0 no se pueden obtener valores más bajos, manteniéndose constantes aunque se dé un cambio en los niveles de la *VI* (tratamientos A y B).

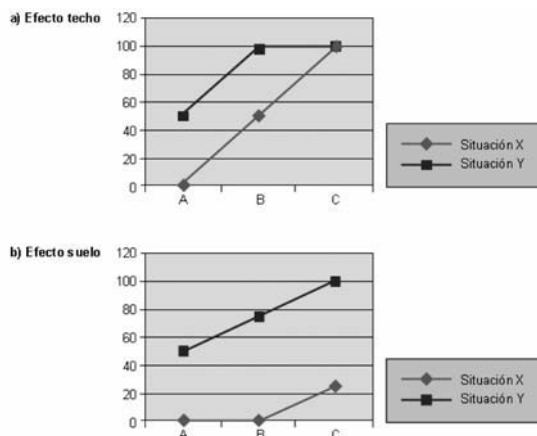


Figura 29. Efecto techo y efecto suelo.

Podemos distinguir **tres tipos fundamentales de diseños factoriales** en función de las estrategias de comparación utilizadas para las VI:

- 1) **Diseño intersujeto:** todas las VI utilizan una estrategia de comparación intersujeto.
- 2) **Diseño intrasujeto:** todas las VI utilizan una estrategia de comparación intrasujeto.
- 3) **Diseño mixto:** en el diseño, se combinan VI que utilizan una estrategia de comparación intersujeto y VI que utilizan una estrategia de comparación intrasujeto.

N° VD	N° VI	Estrategia de Comparación	Tipo de aleatorización	Diseño	
Univariable	Unifactorial	Intersujeto	Asignación al azar	Grupos aleatorios	
			Bloqueo	Grupos aleatorios con bloques	
		Intrasujeto	Sujeto como control propio ▪ Contrabalanceo	Intrasujeto con Contrabalanceo	
	Factorial	Intersujeto	(...)		<b>Factorial intersujeto (...)</b>
			(...)		<b>Factorial intrasujeto (...)</b>
			(...)		<b>Mixto (...)</b>

**Figura 30.** Esquema de los diseños experimentales en función del número de variables dependientes, el número de variables independientes, la estrategia de comparación utilizada y el procedimiento de aleatorización implementado. En negrita, pueden verse los diseños fundamentales factoriales (figura adaptada de Portell y col., 2003).

Ejemplo de tres tipos de diseños factoriales: intersujeto, intrasujeto y mixto. Esquema de tres tipos de diseños: (A) diseño factorial intersujeto (2 x 3), (B) diseño factorial intrasujeto (2 x 3) y (C) diseño factorial mixto 2 x 3, intrasujeto en el segundo factor. Imaginemos que queremos estudiar el efecto que tienen dos variables (VI<sub>1</sub> –tratamiento farmacológico con tres niveles: fluoxetina, venlafaxina y buspirona– y VI<sub>2</sub> –administración de un programa de ejercicio físico con dos niveles: SÍ y NO–) sobre una VD (nivel de ansiedad).

Para ello, decidimos estudiarlas de forma simultánea mediante un diseño factorial, combinando los niveles de estas variables. Obsérvese las diferencias en cuanto a las condiciones experimentales y a los grupos diferentes de sujetos utilizados en fun-

**A Diseño factorial intersujeto (2 x 3)**

Ejercicio	Tratamiento Farmacológico	
SÍ	Fluoxetina	
	Venlafaxina	
	Bupirona	
NO	Fluoxetina	
	Venlafaxina	
	Bupirona	

**B Diseño factorial intrasujeto (2 x 3)**

SÍ			NO		
Fluoxetina	Venlafaxina	Bupirona	Fluoxetina	Venlafaxina	Bupirona

**C Diseño factorial mixto 2 x 3: intrasujeto en el segundo factor**

Ejercicio	Tratamiento farmacológico		
	Fluoxetina	Venlafaxina	Bupirona
SÍ			
NO			

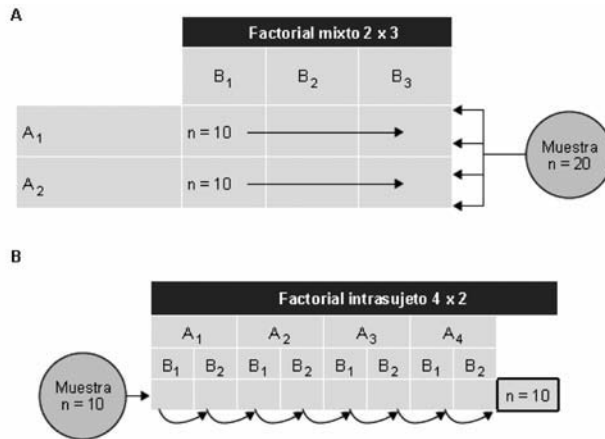
**Figura 31.** Ejemplo de tres tipos de diseños factoriales.

ción del tipo del diseño. En el primer caso tendremos 6 grupos de sujetos diferentes. En el segundo caso, 1 grupo (ya que los sujetos pasan por todas las condiciones experimentales). En el último caso, tendremos 2 grupos de sujetos diferentes (ya que en el caso del *tratamiento farmacológico*, los sujetos recibirán todos los tratamientos en 3 periodos diferentes).

Ejemplo de dos tipos de diseños factoriales: mixto e intrasujeto

**Diseño A:** imagínese que, en un diseño factorial 2 x 3, la primera VI sigue una estrategia de comparación intersujeto, y la segunda una estrategia de comparación intrasujeto. Si en cada condición experimental quisiéramos disponer de 10 datos diferentes, ¿con cuántos sujetos deberíamos contar?

**Diseño B:** imagínese que, en un diseño factorial 4 x 2, las dos variables siguen una estrategia de comparación intrasujeto. Si en cada condición experimental quisiéramos disponer de 10 datos diferentes, ¿con cuántos sujetos deberíamos contar?



**Figura 32.** Ejemplo de dos tipos de diseños factoriales: mixto e intrasujeto.

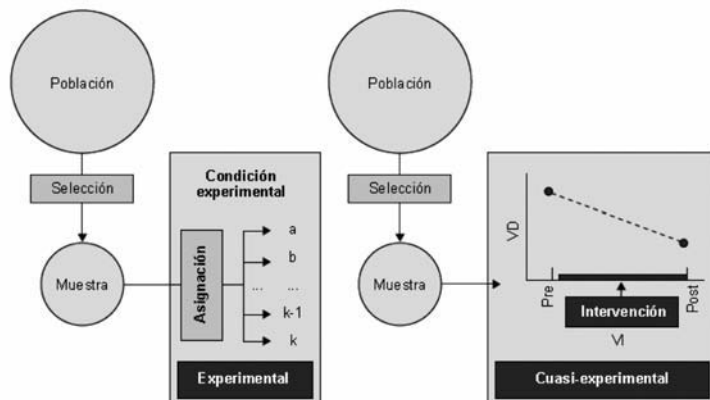
### 3.6. Metodología cuasi-experimental

En ocasiones, a pesar de que la *VI* sea una condición manipulada, el investigador no puede establecer los mínimos controles en lo que se refiere a la utilización de un procedimiento probadamente aleatorio: asignación aleatoria sin restricciones, bloqueo o contrabalanceo. En estos casos, se incumple una de las características de la metodología experimental: el uso de la aleatorización.

A pesar de que, en la metodología cuasi-experimental, existe una imposibilidad de poder asignar aleatoriamente los sujetos a las diferentes condiciones experimentales, su objetivo es estudiar relaciones causales. No obstante, en la metodología cuasi-experimental, se estudian relaciones causales con técnicas que no dan un 100% de seguridad sobre la atribución causal.

Tipo de investigación	Criterios	
	Manipulación	Aleatorización
Experimento	SÍ	SÍ
Cuasi-experimento	SÍ	NO

**Figura 33.** Criterios de demarcación en relación al paradigma manipulativo: comparación de los diseños experimentales y los diseños cuasi-experimentales (figura adaptada de Portell y col., 2003).



**Figura 34.** Comparación de un diseño experimental con un diseño cuasi-experimental (figura adaptada de Portell y col., 2003).

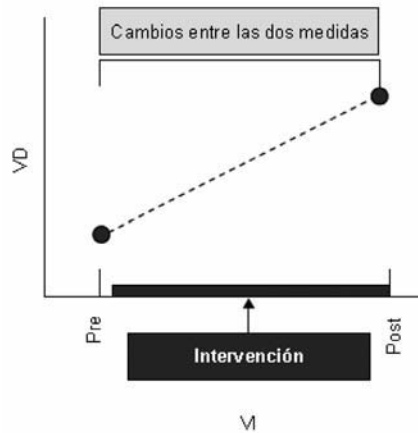
La falta de aleatorización disminuye el control y, por tanto, disminuye la validez interna. No obstante, esta falta de aleatorización no implica una ausencia de validez interna, sino una potencial disminución de ésta. La validez interna es una cuestión de grado. Recordemos que tenemos tres procedimientos dirigidos al aumento de la validez interna:

- 1) Manipulación de la VI.
- 2) Uso de aleatorización:
  - Asignación aleatoria sin restricciones.
  - Bloqueo.
  - Contrabalanceo.
- 3) Control de las variables extrañas mediante el uso de técnicas de control específicas:
  - Constancia.
  - Eliminación, etc.

De estos tres procedimientos, en la metodología cuasi-experimental (de forma genérica) se encuentra ausente sólo la falta de aleatorización, estando presentes los otros dos procedimientos.

Normalmente, la metodología cuasi-experimental se suele usar en el ámbito más aplicado, cuando interesa evaluar el efecto de una intervención determinada.

Si entre un tratamiento determinado y una respuesta estudiada existe una relación funcional (validez de conclusión estadística), cabe preguntarse si el tratamiento ha sido la causa de las variaciones encontradas en la respuesta, o bien si estas variaciones se hubieran podido obtener en ausencia del tratamiento.



**Figura 35.** En un diseño cuasi-experimental, aplicaremos una intervención ( $V$ ) y analizaremos su efecto al comparar los valores de los sujetos antes de la intervención con los mostrados después de la intervención.

### La fototerapia y los ritmos circadianos

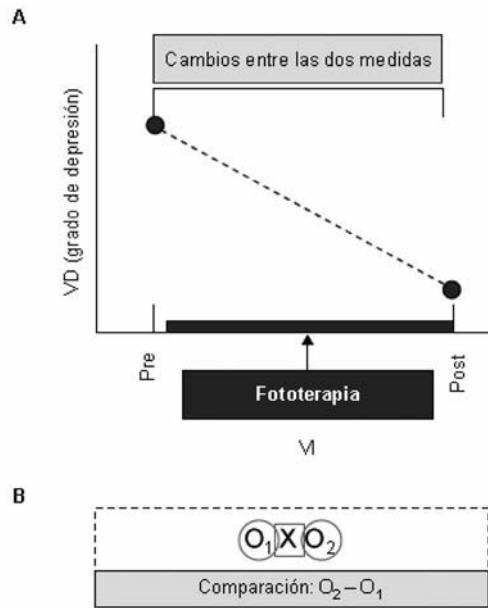
Diferentes evidencias experimentales parecen indicar que algunos trastornos afectivos se encuentran relacionados con los ritmos circadianos. De hecho, muchos pacientes con trastorno afectivo emocional muestran una cierta falta de orden en los ritmos biológicos circadianos que resulta en diferentes trastornos (insomnio, hipersomnia, etc.).

Supongamos que pretendemos evaluar la eficacia de un tratamiento para reajustar los ritmos circadianos: la fototerapia. Para ello, seleccionamos una muestra de 20 pacientes diagnosticados de trastorno afectivo emocional y medimos (mediante el uso de dos cuestionarios y mediante una entrevista clínica) el grado de depresión (medida pre). Después de la primera medida, aplicamos el tratamiento de fototerapia y cuando éste ha finalizado volvemos a medir el grado de depresión utilizando los mismos instrumentos (medida post).

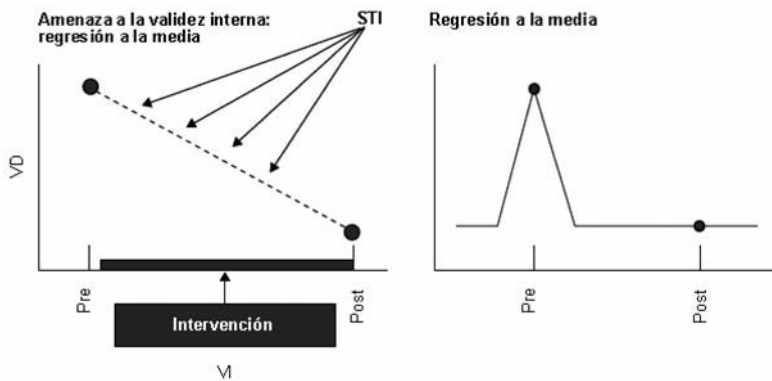
En la imagen A de la página siguiente, se muestra la representación gráfica del diseño utilizado y en la imagen B el esquema del diseño, donde  $O_1$  es la media antes de la intervención,  $X$  es la intervención y  $O_2$  la medida después de la intervención.

Existe una serie de amenazas en el diseño cuasi-experimental que nos dificultan saber si el tratamiento ha sido la causa de los cambios encontrados en una respuesta ( $VD$ ), o bien si estos cambios se hubieran podido obtener en ausencia de dicho tratamiento. Se trata de **amenazas contra la validez interna**:

- 1) **Maduración:** se trata de cambios producidos en el propio sujeto entre la media pre y la medida post que producen modificaciones de los valores de la  $VD$ .
- 2) **Historia:** se trata de cambios producidos en el contexto o en el entorno del sujeto entre la media pre y la medida post que producen modificaciones de los valores de la  $VD$ .



**Figura 36.** Diseño cuasi-experimental: (a) representación gráfica y (b) esquema del diseño.



**Figura 37.** La regresión estadística a la media es la tendencia de los datos extremos a acercarse a su media cuando se repiten las medidas. Esta amenaza a la validez interna de un diseño cuasi-experimental disminuye si tenemos diversas observaciones pre y post (diseño de serie temporal interrumpida: STI).

- 3) Selección:** se trata de diferencias iniciales entre los grupos debidas a características de los sujetos no controladas por el investigador. De esta forma, los diferentes grupos de tratamiento (niveles de la *VI*) se encuentran desequilibrados. Puede ser la amenaza más grave contra la validez interna.

- 4) **Administración de pruebas:** se trata de cambios producidos por la administración repetida de una prueba.
- 5) **Instrumentación:** se trata de cambios producidos en la calibración del instrumento de medida a lo largo del proceso de la investigación.
- 6) **Regresión estadística a la media:** se trata de una tendencia de los datos extremos a acercarse a su media cuando se repiten las medidas. Esta amenaza disminuye si tenemos diversas observaciones pre y post (diseño de serie temporal interrumpida).
- 7) **Pérdida no aleatoria de sujetos:** se trata de una mortalidad selectiva. Se produce por el abandono no aleatorio de los sujetos de la investigación. Dicho abandono se asocia a uno de los niveles de la VI.

Ahora vamos a ver diferentes tipologías de diseños cuasi-experimentales:

- Pre-experimentos.
- Diseños pre-post.
- Diseños sólo post.
- Diseños de serie temporal interrumpida.

### 3.6.1. *Pre-experimentos*

Los **pre-experimentos** son las estructuras básicas de comparación que, debidamente ampliadas, derivan en los cuasi-experimentos. Se caracterizan por una ausencia de mecanismos de control y por muchas amenazas contra la validez interna.

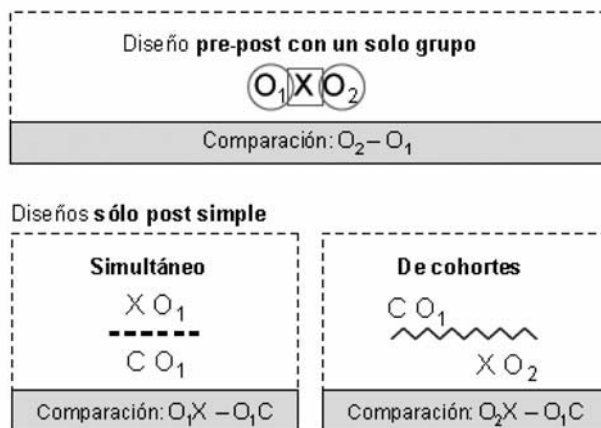
Podemos distinguir 3 tipos de pre-experimentos:

- Diseño pre-post con un solo grupo control.
- Diseño sólo post simple simultáneo.
- Diseño sólo post simple de cohortes.

En los **diseños pre-post con un solo grupo control**, nos podemos encontrar con diferentes amenazas contra la validez interna (por ejemplo, la historia, la maduración, la administración de pruebas, la instrumentación, etc.). En este tipo de diseño, recogemos el estado del sujeto (*VD*) antes de aplicar una intervención y después de la misma. El objetivo es comparar la medida post intervención en relación a la medida pre-intervención. De este modo, la  $O_1$  es la línea base u observación pre-intervención, la *X* es la aplicación de la intervención y la  $O_2$  es la observación post-intervención. La comparación que establecemos es  $O_2-O_1$ .

¿Cómo podríamos controlar todos los posibles factores externos que pueden amenazar gravemente a la validez interna? Una de las medidas que podríamos aplicar es la utilización de un grupo control para comparar los resultados.





**Figura 38.** Estructuras básicas de comparación: pre-experimentos.

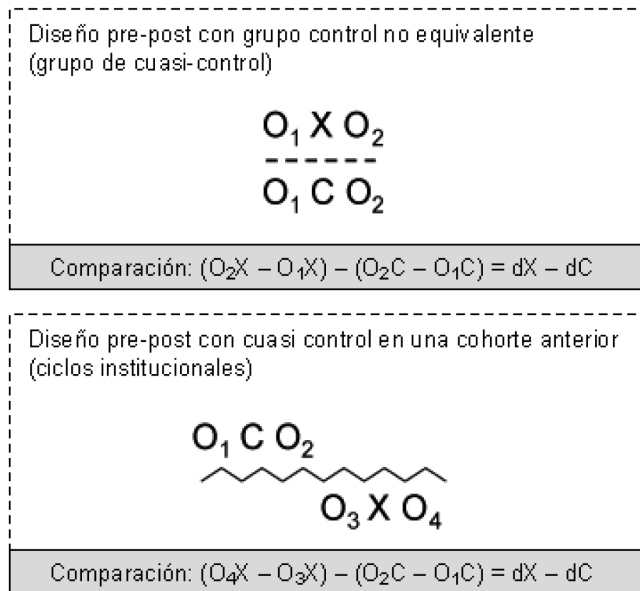
En los **diseños sólo post simples** tenemos observaciones posteriores a la intervención, pero carecemos de una línea base (observación pre-intervención). La principal amenaza de este tipo de diseños es la selección debido a que, al no utilizar la aleatorización, no tenemos las suficientes garantías para asegurarnos de que los grupos son equivalentes. Este tipo de diseño se puede implementar de forma simultánea, o bien utilizando cohortes que forman parte de la misma institución pero que pertenecen a un ciclo inmediatamente anterior. Si se utilizan cohortes de ciclos anteriores, además de la selección, una amenaza que se ha de tener presente es la historia.

### 3.6.2. Diseños pre-post

En los diseños pre-post podemos distinguir dos tipologías fundamentales:

- Diseños pre-post con un grupo control no equivalente (grupo de cuasicontrol).
- Diseños pre-post con cuasi control en una cohorte anterior (diseños de ciclos institucionales).

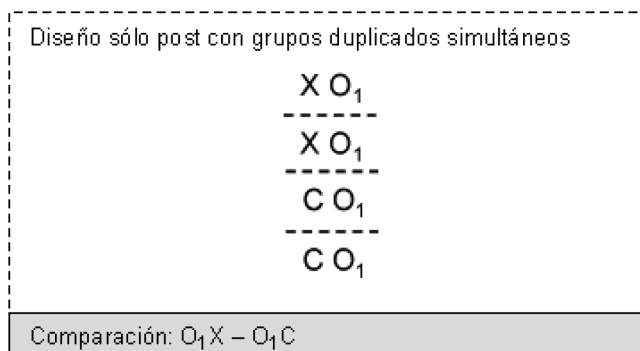
Los diseños pre-post con un grupo control no equivalente, o grupo de cuasicontrol, son parecidos a los diseños pre-post simples, pero con un grupo de cuasi-control. Los diseños pre-post con cuasi control en una cohorte anterior, o diseños de ciclos institucionales, tienen las mismas características que un diseño sólo post simple de cohortes, pero con una medida pre tanto para el grupo control como para el grupo que recibe el tratamiento. La principal amenaza es la selección, al tener grupos no equivalentes, y la historia en el caso de uso de cohortes.



**Figura 39.** Diseños pre-post.

### 3.6.3. Diseños sólo post

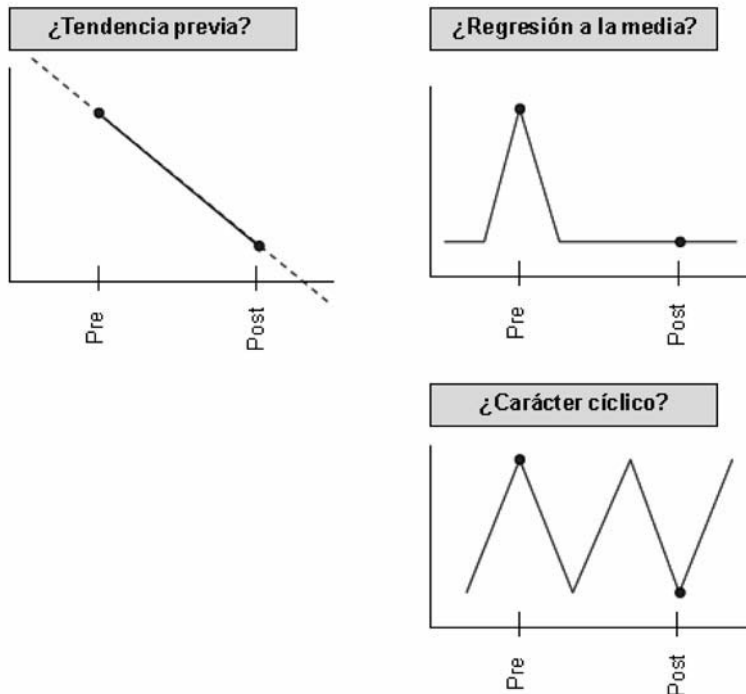
Para poder distinguirlos de los pre-experimentos, los diseños sólo post cuentan con grupos duplicados que se estudian de forma simultánea. La principal amenaza es la selección.



**Figura 40.** Diseños sólo post.

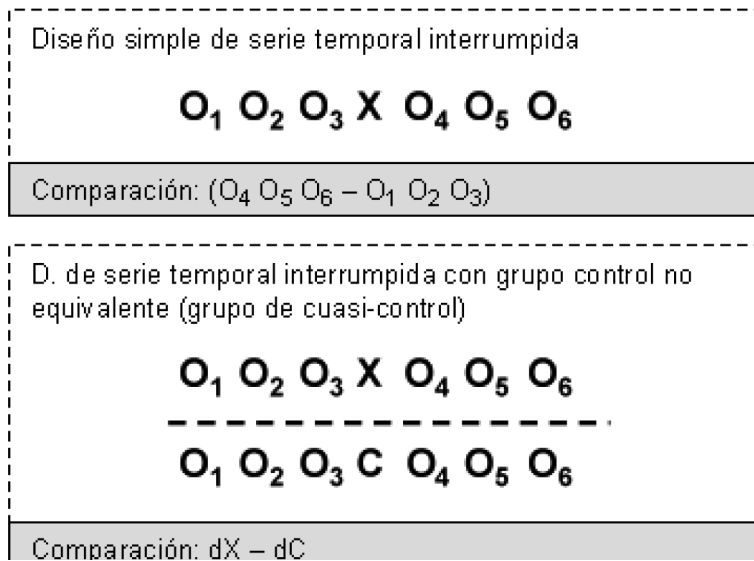
### 3.6.4. Diseños de serie temporal interrumpida

En la metodología cuasi-experimental, puede surgir la duda si el cambio observado es debido al tratamiento o bien se debe a una tendencia previa que presentan los datos.



**Figura 41.** En los diseños cuasi-experimentales, si tenemos dos medidas (una llevada a cabo antes de la intervención y otra llevada a cabo después), puede ser que los cambios observados en las medidas de la VD no se deban al tratamiento aplicado, sino a las tendencias que presenten los datos.

En un momento determinado del diseño se aplica la intervención y se recogen un conjunto de medidas post-intervención, esperando que se interrumpa la serie o tendencia previa de forma que se observen cambios entre la fase pre y post. De esta forma, se obtiene un indicador más estable de los valores promedio de la VD, su posible carácter cíclico y la tendencia al cambio asociada al tiempo. Al mismo tiempo, el registro de la condición después del tratamiento nos informa sobre si el cambio producido por el tratamiento ha sido puntual o es estable, si está por encima o por debajo de los valores promedio (o de la variabilidad natural de la medida), si interfiere con el carácter cíclico de la condición o si rompe una posible tendencia previa.



**Figura 42.** Diseños de serie temporal interrumpida.

Podemos hablar de dos tipos de diseños:

- Diseño simple de serie temporal interrumpida. La principal amenaza es la historia.
- Diseño de serie temporal interrumpida con grupo control no equivalente (grupo de cuasi-control). Este tipo de diseño mejora la validez interna del simple al añadir un grupo de cuasi-control.

### 3.7. Metodología selectiva y observacional

Dentro del paradigma manipulativo, nos encontramos los diseños experimentales, los diseños cuasi-experimentales y los diseños de caso único. No obstante, en algunas ocasiones la variable estudiada no puede ser manipulada (paradigma no manipulativo). En este caso, tendremos la metodología selectiva con dos tipos de diseños (diseños *ex post facto* y diseños de encuesta) y la metodología observacional (característica de los estudios etológicos).

Se trata de un conjunto de diseños en los que no hay manipulación de la VI, es decir, no hay una intervención en el núcleo de la investigación:

## 1) Metodología selectiva

### a) Diseños de encuesta:

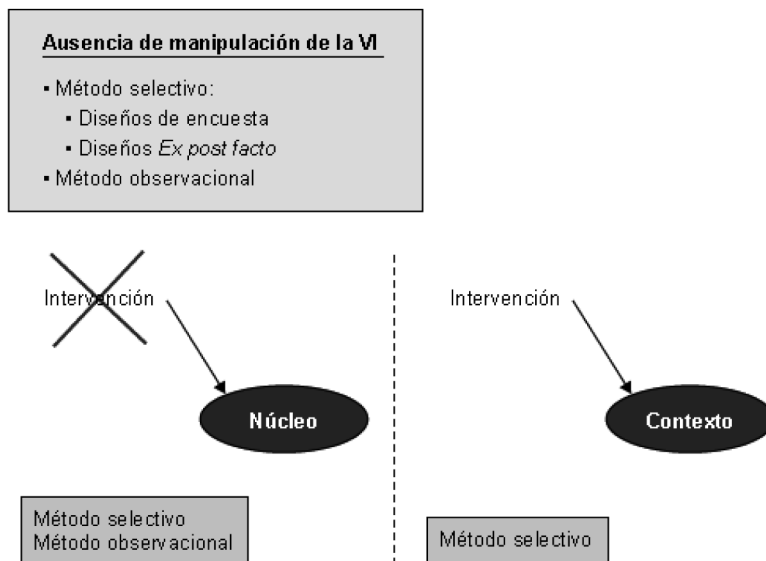
- Diseños transversales.
- Diseños longitudinales:
  - Diseño longitudinal de poblaciones.
  - Diseño de panel.
  - Diseño de cohortes.

### b) Diseños *ex post facto*:

- Diseños de cohortes.
- Diseños de casos y controles.
- Diseños transversales analíticos.

## 2) Metodología observacional

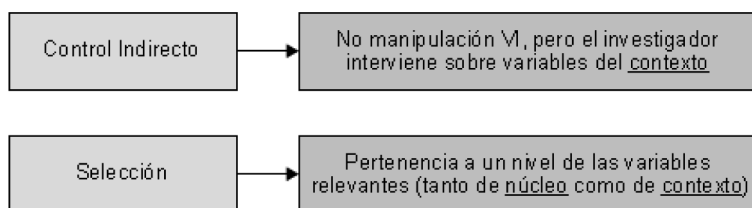
La diferencia principal entre la metodología selectiva y la observacional es que, en la selectiva, se produce una intervención en el contexto, lo cual proporciona un mayor grado de control interno. El método selectivo se aplica, por tanto, cuando los elementos del núcleo de la investigación no son accesibles mediante la observación directa, y cuando tampoco son manipulables pero sí son accesibles a través de otro tipo de técnicas.



**Figura 43.** Paradigma no manipulativo: metodología selectiva y metodología observacional. La diferencia principal entre la metodología selectiva y la observacional es que, en la selectiva, se produce una intervención en el contexto, lo cual proporciona un mayor grado de control interno. Ni en el método selectivo, ni en el método observacional hay una intervención en el núcleo de la investigación.

### 3.7.1. Método selectivo

En definitiva, el método selectivo es una estrategia particular del método científico que se propone obtener información dirigida a la resolución de problemas de diferente naturaleza (descripción, covariación, predicción, causación, etc.). En el método selectivo, tenemos un control indirecto debido a que no hay manipulación de la VI. No obstante, el investigador interviene en la producción de la respuesta de interés. En el método observacional, por su parte, no se da ningún tipo de intervención por parte del investigador.



**Figura 44.** Características principales de la metodología selectiva.

El método selectivo se fundamenta en la selección de los sujetos en función de su pertinencia a un determinado nivel de las variables relevantes (ya sean del núcleo o del contexto de una investigación). Teniendo presente que el investigador no puede administrar los valores que toma para cada sujeto la VI, selecciona a los sujetos en función de si pertenecen a un nivel o a otro de la VI.

Grupo	Aspecto de la validez que se prioriza	Criterio de clasificación	Diseños
Encuesta	Representatividad	Temporalidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encuesta transversal</li> <li>• Encuesta longitudinal:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Longit. de poblaciones</li> <li>– Panel</li> <li>– Cohorte</li> </ul> </li> </ul>
<i>Ex post facto</i>	Control	Var. de selección	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etiológico de cohortes</li> <li>• Casos y controles</li> <li>• Transversal analítico</li> </ul>

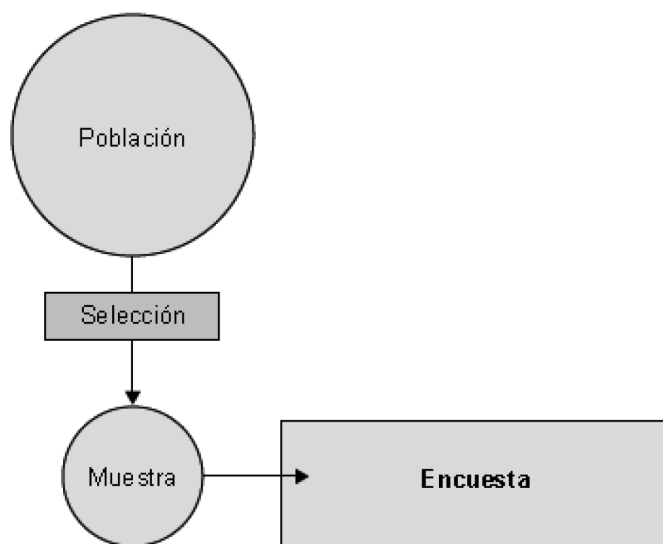
**Comparativa de los diseños de encuesta y los diseños ex post facto en la metodología selectiva.** (Adaptada de Portell y col., 2003).

En definitiva, el método selectivo se aplica cuando los elementos del núcleo de una hipótesis no son accesibles mediante la observación directa, y cuando tampoco son manipulables pero sí que son accesibles a través de otras técnicas.

### ***Diseños de encuesta***

En este tipo de diseños, se introducen elementos de interrogación general sobre un gran conjunto de aspectos y factores (pasados, presentes o futuros), con el objetivo de describir una población con la mayor representatividad posible (con un alto grado de validez externa).

El objetivo, por tanto, no se basa en contrastar hipótesis causales, sino que se centra en el estudio de relaciones simétricas (bidireccionales) entre las variables.



¿Cuál es el conocimiento que tienen los estudiantes universitarios de entre 18 y 22 años respecto a la profilaxis del sida?

**Figura 45.** Características generales de los diseños de encuesta.

El problema de la selección de la muestra no es específico de la encuesta, ya que en todas las metodologías que hemos descrito hasta el momento se trabaja con muestras. Además, el problema de establecer una técnica de recogida de datos no es específico de la encuesta, dado que la obtención de datos es lo que nos permitirá evaluar

las hipótesis iniciales. Resulta muy importante tener presente la técnica utilizada por recoger estos datos.

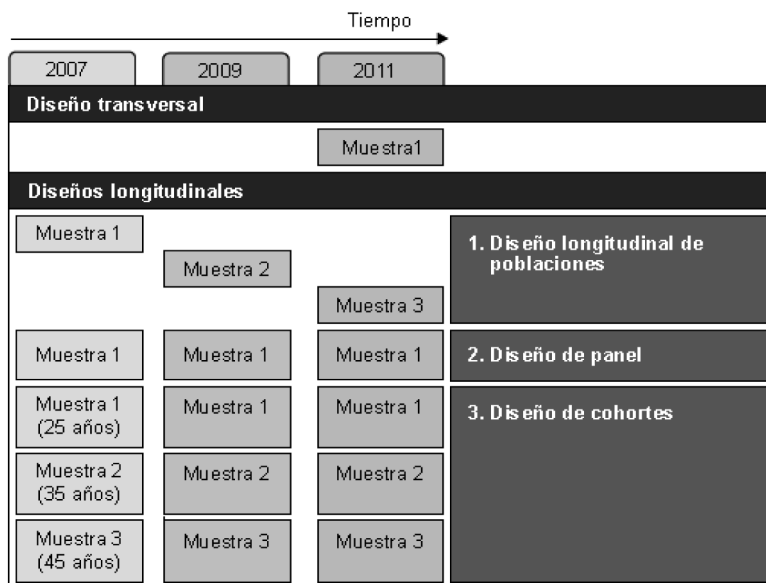
Los factores que pueden incidir en la representatividad de la muestra se aglutinan en dos grandes bloques:

- 1) Factores relacionados con el tamaño de la muestra (normalidad, variabilidad, simetría, etc.).
- 2) Procedimiento utilizado para seleccionar la muestra de una población:
  - Probabilística.
  - No probabilística.

El **procedimiento de muestreo probabilístico** es aquel en el que cada elemento de la población tiene una probabilidad conocida y no nula de ser seleccionado. En el **no probabilístico**, se desconoce o no se tienen en cuenta las probabilidades de selección de cada uno de los miembros de la población. El muestreo probabilístico es el tipo de muestreo que nos proporciona más mecanismos para obtener una buena representatividad (validez externa). Por el hecho de estar basado en la teoría de la probabilidad, es el único que permite formarnos una idea sobre el grado de representatividad de una muestra concreta.

Hay **dos tipos principales de diseños de encuesta**:

- **Transversal**: estudio de una muestra en un momento en el tiempo.
- **Longitudinal**: estudio del cambio o de la evolución.



**Figura 46.** Diferentes tipos de diseños de encuesta (figura adaptada de Portell y col., 2003).



En los diseños transversales, obtenemos información de un único momento; en los diseños longitudinales se recogen, al menos, dos medidas temporalmente distantes con el objetivo de estudiar el posible cambio de una variable en la población.

Dentro de los diseños longitudinales, podemos distinguir algunos subtipos. Por ejemplo, el **diseño longitudinal de poblaciones** permite analizar cómo evoluciona una variable en la población (como si se llevara a cabo varios diseños transversales sucesivos utilizando muestras de sujetos diferentes). El **diseño de panel**, aparte de permitir estudiar cómo evoluciona una variable en la población, también permite estudiar cambios individuales. El **diseño de cohortes** es un tipo de diseño implementado a modo de diferentes diseños de panel donde cada uno de los diseños estuviera formado por una cohorte (conjunto de sujetos que comparten alguna característica común frecuentemente relacionada con el tiempo).

Los diseños de encuesta tienen como objetivo describir una población con la mayor representatividad posible. Se centran en el estudio de relaciones simétricas.

### *Diseños ex post facto*

En ocasiones, los niveles de la VI no son condiciones manipuladas (investigador); se trata de características que los sujetos presentaban antes de comenzar el experimento. En estos casos, se incumplen las dos características de la metodología experimental: el uso de la aleatorización y la manipulación de la VI.

Tipo de investigación	Criterios	
	Manipulación	Aleatorización
Experimento	SÍ	SÍ
<i>Ex post facto</i>	NO	NO

**Figura 47.** Criterios de demarcación en relación al paradigma manipulativo: comparación de los diseños experimentales y los diseños *ex post facto*. (Adaptada de Portell y col., 2003).

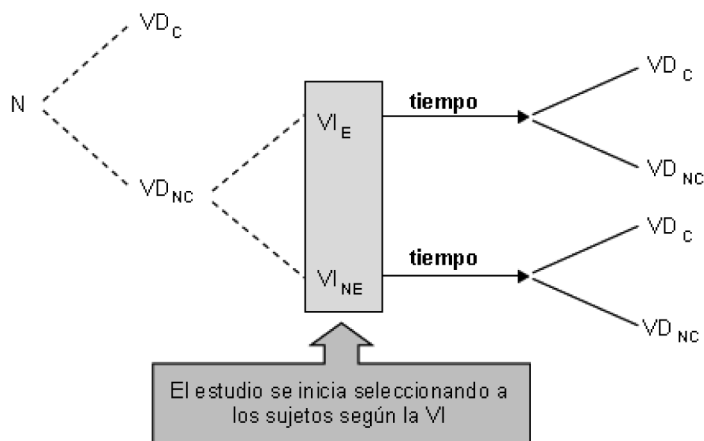
El estudio se inicia después de que haya sucedido alguna cosa:

- Que se encuentren presentes los diferentes niveles o valores de la VI (causa supuesta) pero que todavía no se haya dado el desenlace (VD).
- Que se hayan dado tanto los diferentes niveles de la VI como el desenlace (VD).

Los diseños *ex post facto* se pueden clasificar en:

- Diseño etiológico de cohortes.
- Diseño de casos y controles.
- Diseño transversal analítico.

1) El **diseño etiológico de cohortes** es el diseño *ex post facto* que presenta mayor validez interna, ya que permite evaluar la condición de temporalidad (en puntos anteriores, se explicó que los 3 criterios de causalidad son: asociación, temporalidad y ausencia de espuriedad). Como requisito esencial, parte de la premisa de que ninguno de los sujetos de la muestra seleccionada presente el desenlace que se está estudiando. Se ha de medir la *VI* y agrupar a los sujetos en función de las categorías o niveles de ésta. En el caso más sencillo, el diseño tendrá dos categorías ( $VI_e$  y  $VI_{ne}$ ) en relación a la exposición al factor (exposición  $-e-$ , no exposición  $-ne-$ ). Una vez definida la selección, se efectúa un seguimiento de las cohortes (la expuesta y la no expuesta) y se mide la *VD* (desenlace). En el caso más sencillo, supone clasificar a los sujetos en función de la presencia o no del desenlace objeto de estudio ( $VD_c$  y  $VD_{nc}$  respectivamente).

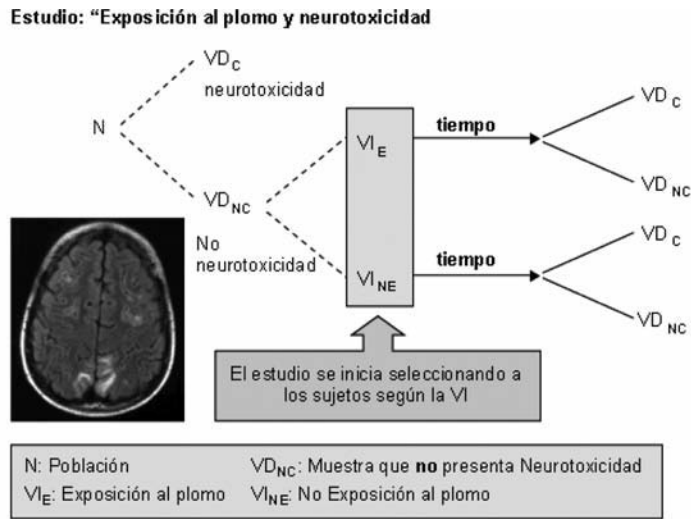


**Figura 48.** Esquema de los diseños etiológicos de cohortes (Adaptada de Portell y col., 2003).

Se trata de un tipo de diseño poco adecuado para estudiar desenlaces con una prevalencia muy baja.

#### Estudio de los efectos del plomo sobre el sistema nervioso

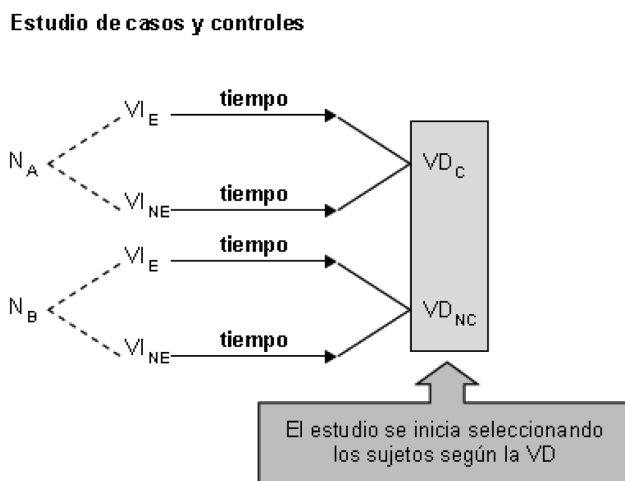
El estudio comienza seleccionando a los sujetos en función de si están o no



**Figura 49.** Estudio de los efectos del plomo sobre el sistema nervioso. (Adaptada de Portell y col., 2003).

expuestos al plomo para, posteriormente, evaluar los efectos de este metal sobre el tejido nervioso.

- 2) El **diseño de casos y controles** es el diseño *ex post facto* adecuado para analizar desenlaces con una prevalencia baja. En este tipo de diseño, los sujetos se seleccionan en función de la presencia/ausencia del nivel objeto de estudio (desenlace) de la VD. A partir de aquí, se lleva a cabo un rastreo retrospectivo



**Figura 50.** Esquema de los diseños de casos y controles. (Adaptada de Portell y col., 2003).

para recoger los valores que presentaban las potenciales variables explicativas del objeto de estudio ( $VI$ ).

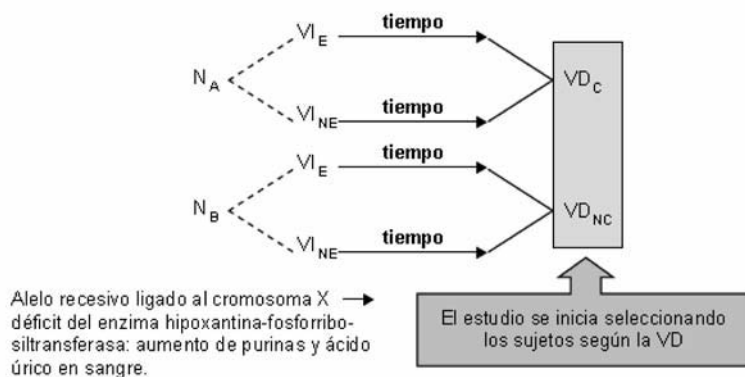
Para llevar a cabo este tipo de estudios:

- a) Se selecciona una muestra de individuos (casos) que presentan la categoría o nivel "crítico" de la  $VD$  (nivel de la  $VD$  que se quiere explicar:  $VD_c$ ).
- b) Se selecciona una muestra de individuos (controles) que no presentan la categoría o nivel "crítico" de la  $VD$  ( $VD_{nc}$ ).
- c) Se mide de forma retrospectiva las  $VI$ . En general, la medida de estas variables lleva a buscar información relativa al pasado de los sujetos.

### Estudio del síndrome de Lesch-Nyhan

El síndrome de Lesch-Nyhan tiene una prevalencia de un niño de cada 20.000. Cursa con una conducta compulsiva de automutilación consistente en morderse los dedos y los labios hasta ocasionarse lesiones graves. También se puede observar en los pacientes un importante retraso de aprendizaje. El estudio comienza seleccionando los sujetos en relación con la presencia del síndrome y, retrospectivamente, se analizan las causas del mismo, que en este caso resulta un déficit del enzima hipoxantina-fosforribosiltransferasa que provoca un aumento de purinas y ácido úrico en sangre.

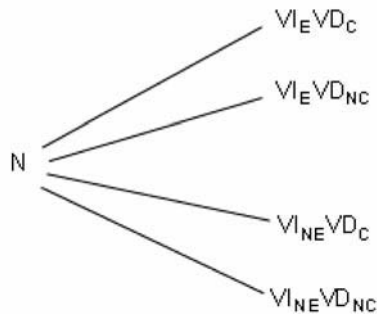
Síndrome de Lesch-Nyhan



**Figura 51.** Estudio del síndrome de Lesch-Nyhan. (Adaptada de Portell y col., 2003).

- 3) El **diseño transversal analítico** es el diseño *ex post facto* adecuado para evaluar, de manera simultánea, la  $VI$  y la  $VD$ . Debido a esto, para poder eva-

### Diseño transversal analítico

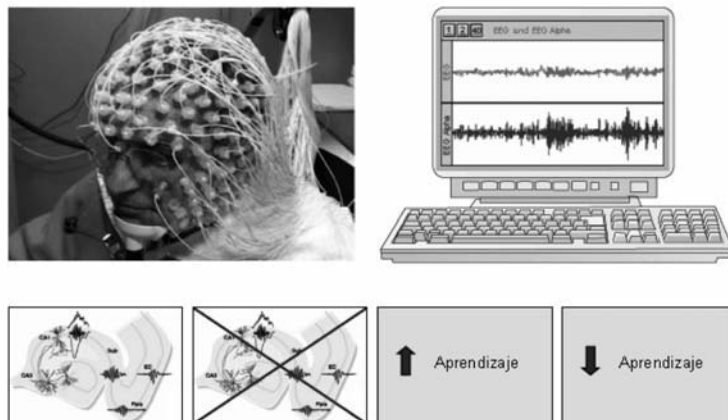


**Figura 52.** Esquema de los diseños transversales analíticos. (Adaptada de Portell y col., 2003).

luar relaciones causales con este tipo de diseño es necesario tener las garantías suficientes de que la *VI* ha sucedido antes en el tiempo que la *VD* (criterio de temporalidad).

### Ejemplo de un diseño transversal analítico

Imagínese que un grupo de investigadores sugiere (por evidencias experimentales preliminares) que la actividad theta y gama del sistema septo-hipocampal constituye un rasgo fisiológico subyacente a la potenciación del aprendizaje y la memoria. Por testar su hipótesis de que una actividad alta theta y gama aumenta el recuerdo de una tarea de memoria declarativa, este grupo de investigadores evalúan a una muestra de voluntarios, registrando su actividad cerebral a la vez que realizan la tarea de memoria. El diseño empleado en esta investigación es un diseño transversal analítico, dado que se están analizando simultáneamente la *VI* y la *VD*.



**Figura 53.** Ejemplo de un diseño transversal analítico.

En definitiva, podemos concluir que el objetivo fundamental de los diseños *ex post facto* es estudiar relaciones causales, no obstante no hay una manipulación de las VI.

### 3.7.2. Método observacional

Este tipo de metodología se utiliza con frecuencia en el ámbito de la etología. Dentro de esta línea, hemos de tener presente que es necesario acotar algunos principios básicos de la observación que serán útiles para entender algunas investigaciones en psicobiología.

En primer lugar, este tipo de metodología se centra en observaciones que cumplan los siguientes requisitos:

- Que sean sistemáticas.
- Que se puedan replicar.

Una observación es sistemática en tanto que se explicitan los elementos del proceso observacional. Es replicable, cuando puede ser reproducida, facilitando de esta forma la contrastación independiente de los factores que la componen.

Inicialmente, podemos distinguir dos tipos de observación en relación al grado de estructuración de la situación que se observa:

- Observación natural.
- Observación estructurada.

En tanto que una observación se lleva a cabo sin manipular ni aportar elementos que contribuyan a la génesis de ésta, o a los cambios en la situación donde se contextualiza, se denomina **observación natural**. En este tipo de estudios podemos acceder a las situaciones tal como se presentan en la realidad. No obstante, a veces puede interesar elicitarse algún tipo de respuesta o situación para poder acercarnos al objeto de estudio (perdiendo, por lo tanto, cierto grado de validez externa). De este modo, es posible utilizar algunas técnicas que garantizan un contexto natural pero que aumentan, al mismo tiempo, la probabilidad de que un determinado fenómeno ocurra (génesis de un contexto estructurado de observación). Este tipo de observación se denomina **observación estructurada**. Algunos autores distinguen un tercer tipo, que sería el **estudio de campo**.

Otro aspecto importante a destacar es si el observador es una unidad que no forma parte del objeto de estudio o bien si forma parte de él. En función de este criterio (grado de implicación del observador en el objeto de estudio/fenómeno observado), podemos distinguir entre dos tipos de observación:

- Observación externa.
- Observación participante.

		Grado de estructuración		
		Natural	Estructurada	Experimento
Grado de participación	Externa	Externa natural	Externa estructurada	Externa experimento
	Participante	Participante natural	Participante estructurada	Participante experimento

**Figura 54.** Diferentes modalidades de observación según León y Montero (León y Montero, 2003).

DIFERENTES MODOS DE MEDIDA EN LA OBSERVACIÓN	
<b>Ocurrencia</b>	Medida para analizar la aparición de la categoría que se observa.
<b>Frecuencia</b>	Analiza las veces que aparece la categoría objeto de observación.
<b>Latencia</b>	Medida que nos informa del tiempo que tarda en aparecer el fenómeno que se observa a partir de un determinado momento de referencia.
<b>Duración</b>	Medida para analizar el tiempo en que el fenómeno que se observa se encuentra presente de manera continua.
<b>Intensidad</b>	Analiza el grado en que el fenómeno que se observa se encuentra presente. Para ello, es necesario contar con escalas de medida de dicha intensidad.

El método observacional forma parte de la metodología selectiva, en tanto que no hay manipulación de la *VI*.

#### 4. Orígenes históricos de la psicobiología

Tal como hemos visto al principio del capítulo, la psicobiología se enmarca dentro de la neurociencia.

Es necesario tener presente que el término **neurociencia**, brevemente definida por Mora y Sanguinetti como “aquella parcela disciplinar que estudia el desarrollo, estructura, función, farmacología y patología del sistema nervioso en su relación con los procesos sensoriomotores, cognitivos y conductuales” (F. Mora y Sanguinetti, 1994), fue utilizado de forma más asidua en la lengua inglesa a partir de finales de la década de 1960 y principios de la de 1970. Por ello, de acuerdo con la opinión de E. G. Jones (2000), podemos decir que la neurociencia como tal es un fenómeno que se

inscribe fundamentalmente en el siglo XX, a pesar de sus profundas raíces dentro del campo del conocimiento biomédico (Nutton, 2002).

Íntimamente ligado al campo de la neurociencia y la psicobiología, se inscribe la neuropsicología y la neurociencia cognitiva. La neuropsicología representa un híbrido de disciplinas que cambia rápidamente a la luz de nuevos conocimientos científicos y con el uso de modernas tecnologías, donde el cerebro, la mente y la cognición representan una tríada fundamental en sus propios cimientos. Durante la última parte de este milenio, el estudio del cerebro se trasladó desde una posición periférica dentro de las ciencias biológicas y psicológicas hasta convertirse en este campo interdisciplinario que ahora ocupa una posición central en cada una de dichas disciplinas (Schacter, 2001).

Este giro tuvo lugar, principalmente, debido a que el estudio del cerebro se incorporó en un marco general de conocimiento que contaba, por un lado, con los avances de la biología celular y molecular y, por otro, con el surgimiento de la psicología como disciplina científica. Dentro de esta nueva línea, el alcance de la neurociencia cognitiva y la psicobiología fue capaz de abarcar desde el estudio de los genes y de las moléculas hasta la cognición y la propia mente del individuo. Partiendo de este planteamiento, resulta oportuno establecer una reflexión, en primer lugar, acerca de las diferentes influencias que han permitido la maduración de la psicobiología como disciplina sobre la base de las relaciones conceptuales y metodológicas que diferentes ciencias, como la biología, la psicología, la medicina e incluso las ciencias de la computación, establecieron en paralelo en diversos momentos de nuestra historia más reciente. En segundo lugar, puede resultar de gran utilidad analizar cómo este marco multidisciplinar ha permitido que disciplinas con diferentes tradiciones, metodologías y diferentes objetos de estudio hayan podido ir incorporando el estudio científico del sistema nervioso como algo fundamental y vertebral en su marco teórico.

Según Jones, la psicobiología enmarcada dentro de la neurociencia expresa un nuevo concepto, denominado como ciencia del cerebro, de la mente y de la conducta, y una disciplina no constreñida por las actitudes predominantes, dogmas y técnicas subyacentes a las disciplinas tradicionales (Jones, 2000). Diversos trabajos que tuvieron lugar a finales del siglo XVIII y a principios del XIX proporcionaron una base lo suficientemente sólida para que la psicobiología pudiera apoyarse en ella (Swanson, 2000).

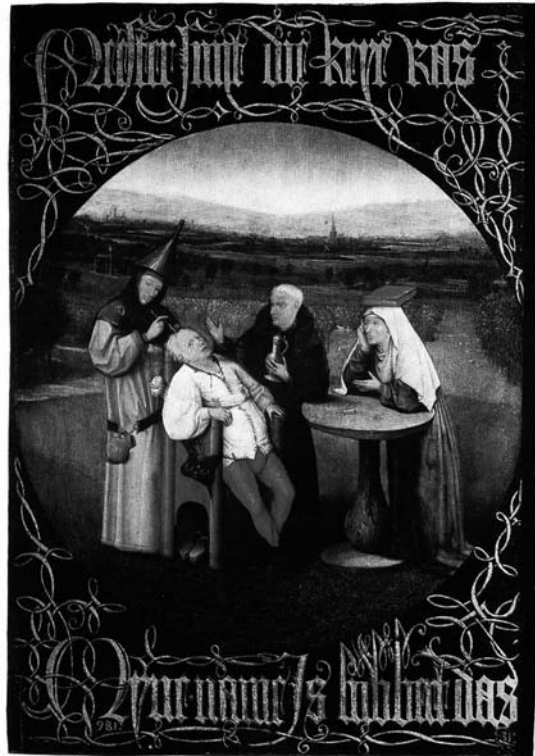
#### **4.1. Los inicios: de las trepanaciones al renacimiento**

Actualmente, contamos con diferentes registros arqueológicos muy antiguos que ponen de manifiesto la existencia de perforaciones en los huesos del cráneo de otras personas. Este tipo de intervenciones recibe el nombre de trepanación.





Cráneo de una mujer trepanado utilizando un utensilio de sílex (neolítico: edad del hierro, 3500 a.C.)



Extracción de la piedra de la locura, obra de El Bosco, Museo del Prado, Madrid.

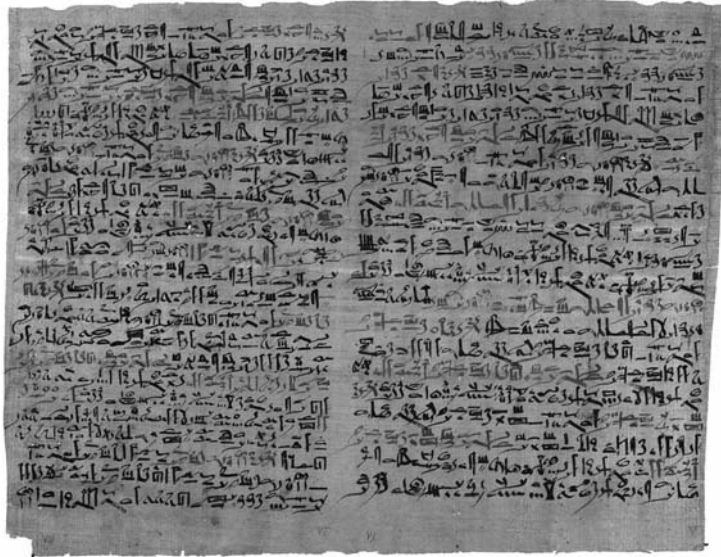
Existen evidencias de trepanaciones de diez mil años de antigüedad. Parece ser que el procedimiento se llevaba a cabo con la intención de tratar al sujeto de algún mal que lo achacaba (ya fuera “físico” o incluso “espiritual”). El análisis de los cráneos examinados demuestra el crecimiento de tejido nuevo alrededor de la intervención quirúrgica, lo cual sugiere que los pacientes lograban sobrevivir a estas trepanaciones. Incluso hay casos de cráneos que demuestran haber sufrido varias de estas intervenciones.

El objetivo de las trepanaciones no queda claro hoy en día. Hay hipótesis que sugieren que este tipo de intervenciones eran llevadas a cabo para aliviar al paciente de su sufrimiento (pacientes con dolores de cabeza, pacientes que sufrían locura o aquellos que habían sido víctimas de encantamientos o de *energías perversas*, etc.).

En 1862, Edwin Smith pudo conseguir un papiro en la ciudad egipcia de Luxor. Dicho papiro se conoce como el papiro quirúrgico de Edwin Smith y parece tratarse del documento médico más antiguo de que tenemos noticia. A pesar de estar datado a comienzos del siglo XVII a. C. (dinastía XVII), existen evidencias que sugieren que se fundamentó en documentos de periodos más antiguos (3000 a. C.).

Si examináis a un hombre con una herida abierta en la cabeza que le llega hasta el hueso

Papiro quirúrgico  
de Edwin Smith,  
circa 1550 a. C.

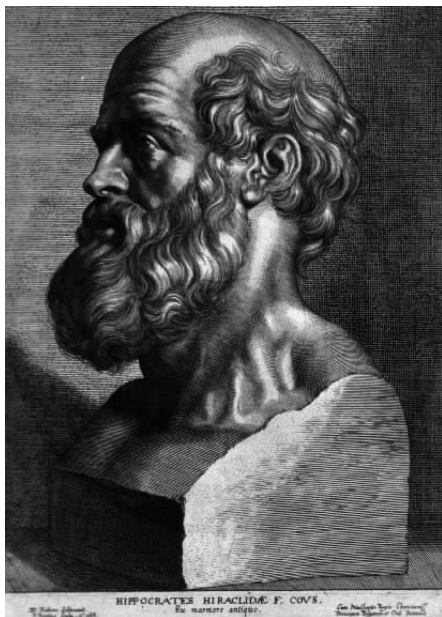


y que le atraviesa el cráneo, deberéis palpar la herida. Si encontráis algo preocupante en contacto con vuestros dedos, [y] el hombre se estremece en gran medida [...]. Deberéis decir respecto a él: [...] ‘Una dolencia contra la que voy a lidiar’.

Anónimo, Papiro quirúrgico de Edwin Smith, circa 1550 a. C.

Trabajos iniciales sugirieron que el autor del documento fue un sacerdote egipcio de la tercera dinastía del viejo reino egipcio: Imhotep. No obstante, hay indicios que llevan a pensar que el papiro fue elaborado, como mínimo, por tres escritores distintos. Desde Hollywood se ha generado una visión cinematográfica de la figura de Imhotep con la trilogía de *La momia*.

El arqueólogo e historiador americano James Breasted encontró que este documento era un texto antiguo que recogía descripciones de 48 casos de pacientes con lesiones traumáticas (Breasted, 1922). En el papiro, se hacía referencia a la exploración de los pacientes, a las observaciones realizadas de la anatomía, el diagnóstico establecido, las pautas de intervención e incluso el posible pronóstico y evolución para cada caso. El documento proporciona interesantes descripciones de 27 casos de pacientes con trauma craneal. De los casos presentados, sólo 14 de ellos parecen no mostrar alteraciones y daños cerebrales, el resto (13 pacientes) presentan daño cerebral y alteraciones neurológicas. En el detalle de los casos, se explican algunos procedimientos para llevar a cabo suturas craneales, se realizan detalladas descripciones de las membranas que cubren al cerebro (“saco que cubre al cerebro”, las meninges) y de un líquido que circula por debajo de éstas (el líquido cefalorraquídeo). Se describen las circunvoluciones de la corteza y son comparadas con los residuos ondulados que deja el mineral de cobre al fundirse. En este documento, se pone de manifiesto que las lesiones



Hipócrates (460-355 a. C.) reconocido como el padre de la medicina occidental.



Aristóteles (384-322, a.C.), con su maestro Platón (427-347 a. C.) a la izquierda.

en el cerebro podían tener consecuencias en partes del cuerpo bastante distantes, produciendo problemas de coordinación, parálisis de los miembros del lado opuesto del cuerpo, pérdidas sensoriales, etc. En uno de los casos, el paciente parece haber sufrido las consecuencias de un “contragolpe”, es decir, un golpe en un lado de la cabeza que produce una compresión del cerebro sobre el lado opuesto del cráneo.

De forma añadida a todas a aportacione de la medicina egipcia, nos encontramos que diferentes escuelas griegas y romanas aludían al posible funcionamiento del sistema nervioso.

Hipócrates, desarrolló sus labores como médico y como docente de medicina. Este autor no sólo relacionó el cerebro con la génesis del movimiento o con el registro de las sensaciones, sino que también lo vinculó a la cognición y al intelecto.

En contra de los supuestos de Hipócrates, el griego Aristóteles intentó vincular la inteligencia con el corazón y no con el cerebro. Este filósofo, además de gestar la lógica, fue un propulsor del estudio de la biología y de la anatomía. Aristóteles pensaba que la función del cerebro era la de proporcionar refrigeración a la sangre y, de esta forma, evitar su sobrecalentamiento para que el funcionamiento del corazón fuera el adecuado y pudiera denotarse el temperamento racional característico del ser humano.

Galeno (130-200 a. C.) fue un médico que nació en Pérgamo (en la actualidad Bergama, en Turquía). Al nacer en el seno de una familia con recursos pudo formar-

se ampliamente en diferentes disciplinas. Se centró, no obstante, en la medicina, pudiendo estudiar la obra de Hipócrates (cosa que determinó la orientación que mantuvo durante toda su trayectoria). Acabó sus estudios en Alejandría, donde pudo favorecerse de los estudios de anatomía y fisiología, y acceder a documentos de Erasístrato y Herófilo. Volvió a Pérgamo, donde trabajó como médico de los gladiadores. Este tipo de trabajo le permitió analizar las consecuencias de los traumas sobre el sistema nervioso. En el año 162, se trasladó a Roma, donde trabajó como médico y se dedicó al estudio de la anatomía. Galeno llevó a cabo numerosos estudios de disección con diferentes especies animales (ovejas, cerdos, monos, etc.), debido a que la disección humana estaba prohibida por la legislación romana. Mediante estos estudios de disección mostró

dos estructuras claramente diferenciadas en el cerebro: el cerebro y el cerebelo. Al darse cuenta de que la consistencia del tejido entre estas dos partes también era diferente (el cerebro de estructura más laxa y el cerebelo de textura más firme y dura), sugirió que el cerebelo era el encargado de enviar las órdenes a los músculos y que el cerebro era el que debía de registrar las sensaciones.

Aunque escribió más de 400 obras (de las que sólo se han podido conservar unos 140 documentos), una de sus principales es el *Methodo medendi*, que influyó notablemente sobre la medicina occidental durante más de catorce siglos.

Hoy sabemos que los ventrículos cerebrales son espacios que tenemos en el interior del cerebro llenos de líquido cefalorraquídeo. Galeno sugirió que el cerebro funcionaba de acuerdo a un equilibrio en cuatro fluidos vitales: los humores. Según Galeno, las sensaciones eran registradas, y los movimientos se iniciaban gracias al movimiento de los humores hacia los ventrículos cerebrales o de éstos a través de los nervios. Galeno creía que los ventrículos ayudaban al cerebro a registrar las sensaciones y a controlar el movimiento del tronco y de las extremidades. Posteriormente, René Descartes, partiendo de las teorías mecánicas de los fluidos, se enmarcó en la corriente de pensamiento que sostenía que el fluido expulsado de los ventrículos circulaba a través de los nervios para causar el movimiento de los miembros a través del inflamiento de la musculatura.

Las obras del médico y filósofo persa Avicenna (Ab? 'Al? al-Husayn ibn 'Abd All? h ibn S?n?) y del médico judío Maimónides (Moshé ben Maymon o Musa ibn



Galeno (130.200, a.C.).



Canon de Avicena



Moses Maimónides (1135-1204).

Maymun) también aportaron descripciones importantes sobre la anatomía, el funcionamiento y las patologías asociadas al sistema nervioso. Por ejemplo, Avicena detalla en su obra dos tipos de parálisis faciales, la periférica y la central. También su obra trata de algunos temas considerados hoy objeto de estudio de la psicología y describe algunas alteraciones psiquiátricas. Para Maimónides, por ejemplo, el asma implicaba tanto al cerebro como a los pulmones, ya que de esta forma se podían explicar tanto los dolores de cabeza como los propios ataques asmáticos.

Andreas Vesalius (1514-1564) continuó básicamente con los estudios anatómicos iniciados ya con Galeno, proporcionando extraordinarios detalles de la estructura y organización macroscópica del tejido nervioso. En Basilea (1543), publicó *De humani corporis fabrica* (*Sobre la estructura del cuerpo humano*), una obra de anatomía de siete volúmenes, ricamente ilustrada por Jan Stephen van Calcar (alumno de Tiziano). Vesalius aboga por la importancia crítica de la disección humana para el correcto estudio del cuerpo.

Nicolaus Steno (1638-1686) fue uno de los científicos que intentó analizar la organización funcional del cerebro. Este autor estaba interesado en poder llegar a comprender cómo el cerebro es capaz de “gobernar” los movimientos, los sentidos e incluso el propio pensamiento del hombre.



Nicolaus Steno (1638-1686).

Andreas Vesalius (1514-1564).

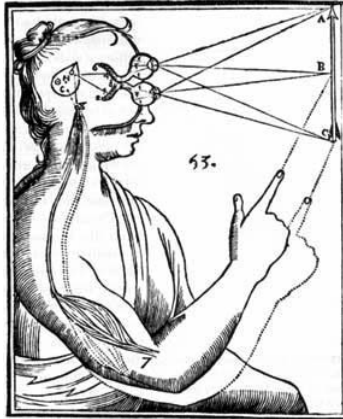
No hay más que observar la disección de la masa grande, el cerebro, para tener amplios motivos para lamentar nuestra ignorancia [...]. Admiramos [...] las fibras de todos los músculos y aún deberíamos admirar más su disposición en el cerebro, donde un número infinito de ellas, confinadas en un espacio muy reducido, llevan a cabo su función específica sin confusión ni desorden alguno.

Nicolas Steno (Niels Stensen), 1668.

#### 4.2. La electricidad y el estudio del sistema nervioso

Entre 1772 y 1775, John Walsh demostró que la electricidad parecía estar implicada en la fisiología animal (Piccolino y Bresadola, 2002). No obstante, este autor no pudo explicar cómo la electricidad se podía almacenar en los tejidos.

En 1791, los trabajos de Luigi Galvani proporcionaron firmes evidencias experimentales de la implicación de la electricidad en la función neuromuscular. De acuerdo con este autor, existe un desequilibrio entre el interior y el exterior de las fibras



René Descartes (1560-1650). Descartes argumentó que el cerebro y el sistema nervioso tenían un funcionamiento parecido. Hablaba de un fluido que circulaba por los conductos nerviosos, llegando hasta el cerebro.



Luigi Galvani (Bologna, Italia, 1737-1798).

musculares, siendo una fibra nerviosa la que penetra en éstas, permitiendo el flujo eléctrico entre los dos compartimentos. A finales de siglo, los trabajos de Galvani y el biólogo alemán Emil du Bois Reymond habían puesto de manifiesto que la estimulación de un nervio permitiría inducir el movimiento de los músculos. Por tanto, se llegó a la conclusión que el cerebro podía generar electricidad (Piccolino, 2000; Piccolino y Bresadola, 2002).

Una de las preguntas que se plantearon en el momento fue si las señales que llegan hasta los músculos y que causan el movimiento utilizan las mismas vías que las que registran las sensaciones. A principios del siglo XIX, el físico escocés Charles Bell y el fisiólogo francés François Magendie intentaron dar respuesta a esta cuestión (Finger, 1994). Bell examinó la posibilidad de que las dos raíces espinales transmitieran la información en direcciones diferentes, demostrando que la sección de la raíz ventral provocaba parálisis muscular. Por su parte, Magendie pudo demostrar que las raíces dorsales transmitían la información sensorial hasta la médula espinal.

### La ley de la conducción nerviosa

He aquí unos ejemplos ilustrativos en relación a la **ley de la conducción nerviosa**:

Se ha reconocido que las raíces anteriores de los nervios espinales otorgan el poder de la moción muscular y las raíces posteriores la sensibilidad. Cuando en el experimento se cortan las raíces anteriores de los nervios de una pata, el animal pierde todo poder sobre ella, aunque el miembro todavía sigue sensible. Pero si, por otro lado, se



Charles Bell  
(1774-1842).



François Magendie  
(1783-1855)

cortan las raíces posteriores, el poder de moción continúa, aunque la sensibilidad queda destruida”.

C. Bell (1825). *An exposition of the natural system of the nerves of the human body with a republication of the papers delivered to the Royal Society, on the subject of nerves*, p. 21.

Utilizando un escalpelo muy afilado pude [...] dejar al descubierto la mitad posterior de la médula espinal [...] vi que [el perro] se movía aunque su sensibilidad había sido completamente anulada [...]. Comencé a considerar que era probable que las raíces posteriores de los nervios espinales tuvieran funciones diferentes que las anteriores y estuvieran particularmente relacionadas con la sensibilidad. Se me ocurrió, desde luego, que el paso siguiente era cortar las raíces anteriores dejando intactas las posteriores [...] el miembro estaba completamente inmóvil y flácido, aunque no podía haber duda de que su sensibilidad quedaba sin afectar.

F. Magendie (1822). *Expériences sur les fonctions des racines des nerfs rachidiens. Journal de physiologie expérimentale et pathologique*, 2, 276-279.

La ley de la conducción nerviosa, que germina de la obra de Charles Bell y François Magendie, facilitó el estudio de los arcos reflejos, postulados y analizados posteriormente gracias a los trabajos de Marshall Hall, originando una senda teórica fructífera que obtendría su cénit a partir de la aparición de la reflexología rusa.

A finales de siglo, los fisiólogos alemanes Gustav Theodor Fritsch y Eduard Hitzig estimularon partes concretas del cerebro de un perro, observando que esta estimulación provocaba la contracción de músculos específicos en la parte opuesta del cuerpo del animal. Por otro lado, otra de las aportaciones destacadas de este siglo fue el estudio de la localización de diferentes funciones en partes anatómicamente diferenciadas del cerebro.

Otro autor importante en la génesis de la psicobiología, no sólo por lo que se refiere al papel de la electricidad en el sistema nervioso, sino también por sus traba-





Gustav Theodor Fritsch, Eduard Hitzig y la ilustración original de la corteza del perro.

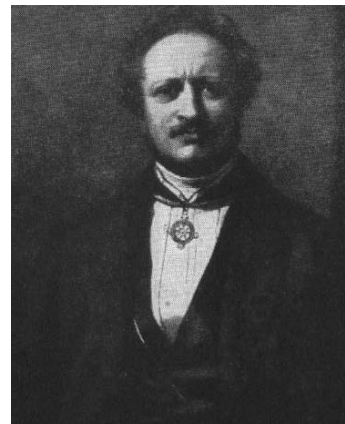
jos en la fisiología de los sistemas sensoriales, fue Hermann Ludwig Ferdinand von Helmholtz.

Este autor inició, en 1841, su disertación doctoral como discípulo de Johannes Müller. Éste último formuló la *teoría de la energía específica* en relación a los sistemas sensoriales, sugiriendo que cada sensación se encontraba marcada y configurada por la actividad específica de las células sensoriales que recogían y enviaban dicha información, independientemente de la energía estimular que las activara (luz, presión de la piel, etc.).

Johannes Müller es considerado como el padre de la fisiología experimental alemana. Catedrático de Fisiología en la Universidad de Berlín, de su modelo experimental partirá una escuela que dejará huella en distintos enfoques de la psicología. Sus discípulos, contrarios a su vitalismo, entendieron que los procesos fisiológicos podían ser explicados por fuerzas físico-químicas, dando así al organismo una explicación materialista. Sus componentes más importantes fueron: Herman von Helmholtz, que estableció la velocidad del impulso nervioso, Emil du Bois Reymond, que descubrió la naturaleza electro-química del impulso nervioso, Carl Ludwig, especialista en la circulación de la sangre y en las glándulas de secreción interna y Ernest Brücke, maestro



Ludwig Ferdinand von Helmholtz (1821-1894).



Johannes Peter Müller (1801-1858)

de Freud en la Universidad de Viena. La visión de estos autores, que entendieron el organismo como una máquina especializada en transformar energía, influenció tanto a la teoría psicoanalítica como a la reflexología rusa.

D. Saiz (2000). *Los umbrales de la psicología científica*, p. 20. Barcelona: UOC.

Hermann von Helmholtz analizó con sumo cuidado la organización y la disposición del sistema nervioso en los invertebrados. Uno de sus descubrimientos se centró en los terminales de un tipo de células que había identificado el naturalista alemán Christian Gottfried von Ehrenberg.

Hermann von Helmholtz llevó a cabo, en su laboratorio de Potsdam, investigaciones en relación con la generación de calor por la contracción muscular. Este fisiólogo llegó a poder demostrar que el calor era generado por los músculos y no por los nervios (tal como habían sugerido otros autores). En relación con los aspectos fisiológicos de los sistemas sensoriales analizados por von Helmholtz, cabe destacar que marcaron una importante influencia en su discípulo Wilhelm Wundt (uno de los padres de la psicología experimental).



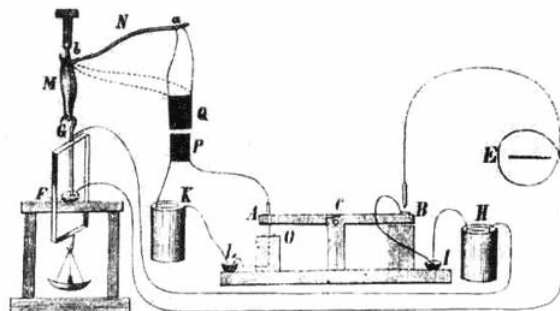
Christian Gottfried von Ehrenberg (1795-1876).

Fueron los tiempos los que plantearon los problemas, pero fue el genio de Helmholtz el que desarrolló teorías para solucionarlos. A diferencia de Wundt, Helmholtz no buscaba el establecimiento formal de la psicología como ciencia independiente; sin embargo, el peso de sus trabajos y el efecto producido por su prestigio tuvieron mucho que ver con el establecimiento de la psicología como ciencia.

E. G. Boring (1950/1978). *Historia de la psicología experimental*, p. 318. México: Trillas.

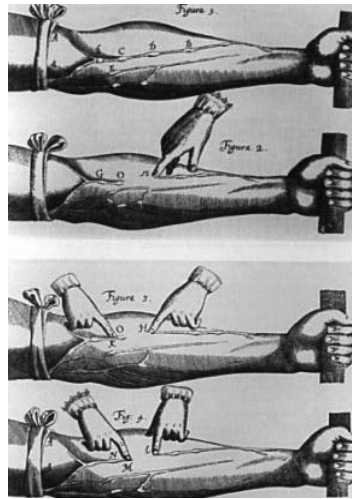
Hermann von Helmholtz estudió la velocidad de conducción del impulso eléctrico en las células nerviosas. Este autor pudo llegar a cuantificarla.

Aparato diseñado por Hermann von Helmholtz para medir la velocidad de la conducción nerviosa



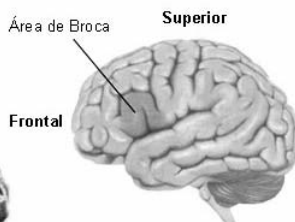
### 4.3. El estudio de las partes: localizacionismo

En 1823, el fisiólogo francés Jean-Pierre-Marie Flourens puso de manifiesto que el cerebelo tenía un papel muy importante en la coordinación motora, sugiriendo que, en última instancia, las funciones cognitivas son propiedades globales que provienen de la actividad integrada de todo el cerebro y no de regiones específicas anatómicamente diferenciadas.



Jean-Pierre-Marie Flourens(1794-1867) y lámina de uno de sus estudios de fisiología.

No obstante, el austríaco Franz Joseph Gall se decantó por la idea de que el cerebro estaba compuesto de partes especializadas. La percepción, la emoción y el lenguaje se podían localizar en diferentes sistemas neurales.



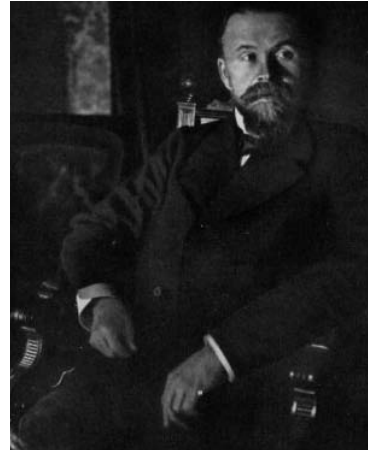
Paul-Pierre Broca (1824-1880)  
Localización en un cerebro humano del área que lleva su nombre

A mediados de siglo, el cirujano francés Pierre Paul Broca argumentó que el lenguaje, una de las funciones que nos distinguen de otras especies, no es una propiedad procedente del funcionamiento global del cerebro, sino que puede circunscribirse a regiones cerebrales específicas.

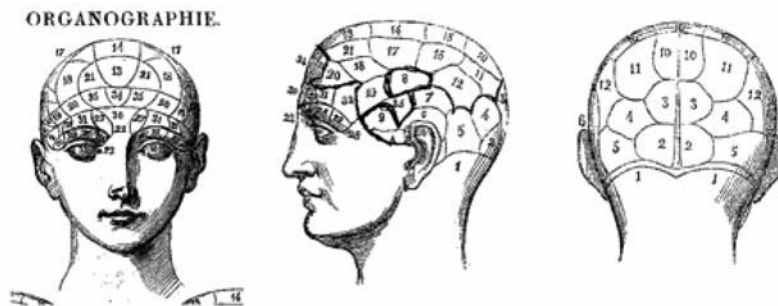
Broca presentó a un paciente que podía entender el len-

guaje pero no podía hablar. A la muerte del paciente (1861), examinó su cerebro y observó que sólo una pequeña porción de tejido parecía dañada; esta lesión se localizaba únicamente en el lóbulo frontal del hemisferio izquierdo.

El neurólogo y psiquiatra alemán Karl Wernicke, por su parte, identificó otra área (denominada posteriormente el área de Wernicke) localizada en la región posterior de la circunvolución temporal superior, y en la región colindante a la circunvolución temporal media (áreas 22, 39 y 40 de Brodmann). Inicialmente, su lesión se relacionó con déficit en la comprensión del lenguaje. No obstante, hoy en día sabemos que su implicación funcional en el lenguaje es mucho más compleja, formando parte del sistema perisilviano posterior e interaccionado con el sistema perisilviano anterior.



Karl Wernicke (1848-1905)



**Figura 55.** Mapa de localizaciones cerebrales propuesto por Spurzheim. (Fuente: Edelmira Domènech. *La frenología*, pp. 176-177. Seminario Peu Mata. Universidad de Barcelona).

Por tanto, toda la tradición científica acaecida en el siglo XIX se decantó hacia tres premisas vertebrales:

- 1) El cerebro se comunica con el cuerpo a través de los nervios y mediante la electricidad.
- 2) Las lesiones del sistema nervioso pueden afectar a las sensaciones, al movimiento e incluso al propio pensamiento.
- 3) El cerebro tiene distintas partes identificables que, probablemente, podrían llevar a cabo diferentes funciones: la percepción, la emoción y el lenguaje se podrían localizar en sistemas neurales anatómicamente diferenciados.

En definitiva, podemos decir que el lenguaje con el que se escriben las raíces en el siglo XIX de la psicobiología y la neurociencia es un lenguaje basado, fundamentalmente, en la electrofisiología y en la neuroanatomía.

#### **4.4. La era moderna: la doctrina neuronal y la hipótesis iónica**

¿Qué ha sucedido en la era moderna? Debe considerarse que, durante el último tercio del siglo XX, el estudio del cerebro en las ciencias biológicas y psicológicas ha pasado de una posición periférica a ocupar una posición central. Pero, ¿qué es lo que ha permitido la gradual incorporación del estudio del sistema nervioso en el núcleo central de la biología y su posterior alineación con la psicología? Autores como Kandel y Squire defienden que el surgimiento de la neurociencia celular y molecular, por una parte, y el fortalecimiento de la psicología científica, por otra, ha permitido la ruptura de muchas barreras teóricas, conceptuales e incluso metodológicas para poder, finalmente, abordar el estudio de la mente y del cerebro desde el núcleo de ambas disciplinas (Kandel y Squire, 2000).

En lo referente a la biología, a principios del siglo XX, resultaba una ardua tarea el intentar comprender cómo el cerebro se desarrolla y es capaz de percibir, pensar, realizar movimientos e incluso recordar la información previamente aprendida. Paulatinamente, el estudio del sistema nervioso ha ayudado a trazar un planteamiento general donde es posible entender el sistema nervioso como un sistema que está bajo el control de diferentes procesos biológicos universales y, de esta forma, fácilmente abarcable por el conocimiento de la tradición biológica.

Respecto a la psicología, en los comienzos de este siglo parecía muy pretencioso y reduccionista intentar abarcar los procesos mentales desde una aproximación neuronal. No obstante, el desarrollo de diversos trabajos de las décadas de 1950 y 1960, así como la aparición de técnicas que permitían el estudio del cerebro humano *in vivo* bajo diferentes condiciones sensoriales y cognitivas, han mostrado que, a través de la exploración del sistema nervioso, podemos llegar a conocer los procesos cognitivos (que hasta ahora únicamente podían abordarse mediante la inferencia deductiva) que intervienen entre estímulos y respuestas: un intento por comprender el lenguaje estructural y electrofisiológico.

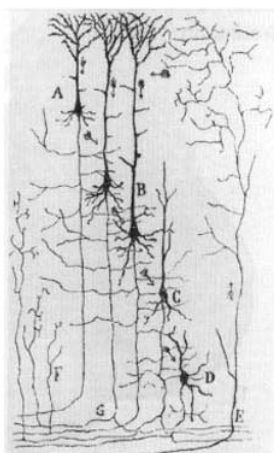
Existía, entre la biología y el estudio del sistema nervioso, una gran barrera teórica dado que el lenguaje con el que se estaba escribiendo el estudio del cerebro se basaba fundamentalmente en la neuroanatomía y en la electrofisiología, y el lenguaje utilizado por la biología se basaba en la bioquímica. Durante las cinco últimas déca-

das, esta barrera se ha ido solventando, estableciéndose poco a poco una neurociencia celular y molecular, en la que anatomía y electrofisiología se han convertido en objetivos fácilmente accesibles. Esta instauración de la neurociencia celular y molecular se ha basado, fundamentalmente, en dos hechos importantes:

- 1) Por un lado, en la doctrina neuronal.
- 2) Por otro, en el surgimiento de la hipótesis iónica.

#### 4.4.1. La doctrina neuronal: Santiago Ramón y Cajal

La aparición de Santiago Ramón y Cajal en el marco teórico del estudio del sistema nervioso cambió el curso de su propia historia (Bosch y Abbott, 2001; De Felipe, 2002).



Santiago Ramón y Cajal (1852-1934).

Dibujo realizado por el propio Cajal de una de sus preparaciones histológicas.

A finales del siglo XIX, la teoría que prevalecía para dar una explicación de la organización del sistema nervioso establecía que éste estaba compuesto de una red difusa de nervios, donde los somas celulares desempeñaban un papel específico de aporte de nutrientes. Cajal pudo demostrar que el cerebro se componía de células discretas, llamadas neuronas, cuyos axones y ramificaciones axónicas no formaban un retículo continuo. Rápidamente, esta doctrina constituyó el principio fundamental y organizacional del sistema nervioso, exponiendo que la neurona era la unidad metabólica, genética, anatómica y fisiológica del cerebro (Shepherd, 1991). Cajal fue considerado como uno de los investigadores que había contribuido de forma más significativa a la victoria de la doctrina neuronal en su batalla sobre la teoría reticular (De Felipe, 2002).

Del mismo modo, Cajal expuso otros dos principios teóricos que ayudaron en gran medida a favorecer el acercamiento teórico de la biología hacia el estudio del sistema nervioso:

- 1) El primero, denominado **principio de la polarización dinámica**, establece que en una neurona las señales eléctricas fluyen en una sola dirección, dirección que es además predecible y constante.
- 2) El segundo es el **principio de especificidad de las conexiones**, que sugiere que las células nerviosas no se comunican de una forma indiscriminada, ni forman redes aleatorias, y que dichas conexiones son invariantes y se encuentran definidas para cada especie.

Cien años después de la concesión del premio Nobel en fisiología y medicina a Santiago Ramón y Cajal, su obra no sólo no queda obsoleta, sino que promueve la necesidad de una relectura a la luz de los nuevos escenarios científicos del siglo XXI. Durante toda su trayectoria científica, Cajal obtuvo excelentes e incomparables observaciones mediante el manejo y la puesta en marcha de diferentes métodos científicos utilizados también por sus coetáneos. Lo que diferenció la esencia de las aportaciones de Cajal del resto de la comunidad científica fue la interpretación que realizó de las mismas, basándose en un continuo, exhaustivo, arduo y concienzudo trabajo. Llegar a la interpretación de la mente, mediante el análisis de la estructura del sistema nervioso adulto o en desarrollo, resulta en una exaltación de la creatividad que aplicó Cajal a todos sus estudios. Vamos a analizar cómo la obra y el pensamiento de Cajal aborda aspectos que, hoy en día, son materia de estudio en psicología.



*Santiago Ramón y Cajal en su laboratorio, óleo sobre lienzo de Roibert Thom.*

En primer lugar, nos vamos a centrar en la visión que tenía Cajal de diferentes procesos cognitivos como el aprendizaje y la memoria, cuando aplicó el análisis estructural de la corteza cerebral y la interpretación funcional de la misma. También abordaremos la visión que sostenía Cajal de los correlatos neurales de la respuesta emocional y de los sentimientos, para finalizar con una previsión de Cajal de cómo la conciencia podía ser fruto de la actividad del cerebro. En definitiva, hoy en día es indiscutible la importancia que en su momento tuvieron las teorías

de Santiago Ramón y Cajal en la génesis de algunos de los postulados esenciales de la neurociencia cognitiva y de la psicología, ya que su obra y pensamiento mostró una profunda preocupación por lo que hoy conocemos como procesamiento de la información cognitiva o emocional y de la aplicación de la neurobiología a las funciones superiores del cerebro como la conciencia (Redolar, 2007).

## ***Inteligencia***

Para Cajal, la morfología celular o su relación entre sí no pueden explicar las funciones cerebrales superiores, por los motivos siguientes:

- El cerebro no contiene un centro receptor de todas las fibras sensoriales y motoras, sino que toda la corteza puede considerarse una serie de centros.
- La corteza está dividida en regiones que realizan asociaciones mentales que no pueden explicarse por su citoarquitectura.

Según Cajal, una “célula psíquica” desempeña una actividad más amplia y funcional en relación con las funciones superiores cuanto mayor número de expansiones protoplasmáticas, somáticas y colaterales ofrece, y cuanto más copiosas, largas y ramificadas son los colaterales emergentes de su cilindroeje.

La hipótesis previa a Cajal aceptada por la comunidad científica se centraba en la premisa de que la inteligencia está relacionada con el número de células. Cajal sugiere que el ejercicio mental puede forzar el desarrollo de expansiones protoplasmáticas y colaterales estableciéndose nuevas relaciones intercorticales (proceso que hoy identificamos como **plasticidad cerebral**), aunque no se forman nuevas neuronas (proceso conocido actualmente como **neurogénesis**).

En esta línea de pensamiento, se observa la gran influencia del asociacionismo en Cajal a través de autores alemanes, como Wundt y Helmholtz (Redolar, 2007). De esta forma, se habla de asociacionismo interneuronal, en el sentido de que la inteligencia depende del número de conexiones entre las células nerviosas (**hipótesis quimiotáctica**, no sólo para el desarrollo sino también para los procesos de aprendizaje y memoria). Además, Cajal también lleva a cabo una descripción de las diferencias en la plasticidad cerebral en el cerebro en desarrollo y en la edad adulta.

## ***Bases fisiológicas del aprendizaje y la inteligencia***

En la obra de Cajal, hay tres aspectos claves en relación al aprendizaje y la inteligencia:

- 1)** El crecimiento de axones y la mayor extensión y ajustamiento de las conexiones.
- 2)** Los impulsos nerviosos se propagan sin esfuerzo y se convierten en más automáticos.
- 3)** La influencia del naturalismo y el mecanicismo en la concepción de Cajal sobre el aprendizaje y la inteligencia.

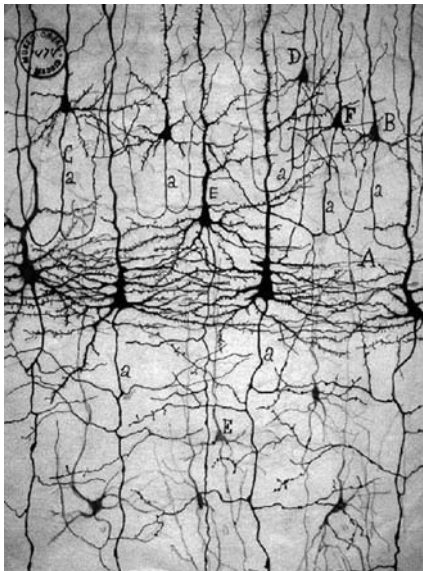


Cajal se da cuenta de que la riqueza y la longitud de las expansiones protoplasmáticas parecen depender del número de fibrillas nerviosas terminales con las que cada célula mantiene relaciones de contacto.

Este autor también destaca en su obra la importancia que tiene la atención en los procesos de aprendizaje y memoria:

Bajo la influencia de la atención profunda y continuada sobre un orden de ideas y percepciones, el territorio encefálico correspondiente sería asiento de una hiperemia fisiológica, y el protoplasma nervioso acrecentaría su masa en virtud de una asimilación más activa.

S. Ramón y Cajal (1894b).



Santiago Ramón y Cajal detectó la complejidad de las vías de asociación acortas y largas distancias

Cajal lleva a cabo amplias descripciones de la gran complejidad de las vías de asociación a cortas y largas distancias. Intenta vincular estos estudios histológicos con las funciones cognitivas superiores, sobre todo con el aprendizaje y la memoria.

A toda esta amalgama de factores, Cajal añadió algunos aspectos que ayudaban a clarificar la importancia del papel celular del sistema nervioso en funciones complejas:

- Mielinización (aislamiento de los terminales y una comunicación más rápida).
- “Cemento intersticial”.
- Neuroglia (separar las fibras y evitar contactos y filtraciones de las corrientes).
- Modificaciones en la composición química de las células y del “cemento intersticial”.

Cajal analizó meticulosamente la gran riqueza en las terminaciones nerviosas, lo cual explica la gran complejidad que presentan las áreas de asociación de la corteza. De esta forma, sugirió que el crecimiento de nuevas dendritas y alargamiento y ramificación de colaterales nerviosos son susceptibles a mejorar el ajuste y la extensión de los contactos, y de organizar relaciones absolutamente nuevas entre neuronas primitivamente inconexas.

De forma añadida, para Cajal la inteligencia no era fruto de la actividad de un “centro privilegiado”, sino el resultado de la actividad combinada del cerebro.

## **Consciencia**

Según Cajal, el carácter consciente o inconsciente de la actividad cerebral podría depender del mayor o menor consumo de fuerza que requiere la circulación de la onda nerviosa a través de series neuronales. Éste resulta ser uno de los primeros acercamientos al concepto de *arousal* cerebral.

Cajal comienza a vislumbrar la idea de una diferenciación entre áreas motoras, sensoriales y de asociación a nivel cortical. Además, sugiere que la consciencia es fruto de la actividad de la corteza cerebral.

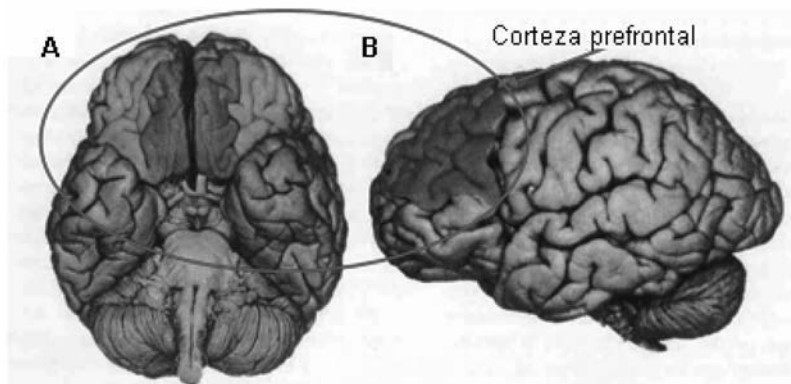
## **Emociones**

Para Cajal, además de los “centros perceptivos”, existen en la corteza cerebral los “centros conmemorativos”, cuya lesión afecta a la memoria, al reconocimiento de objetos y a la conducta emocional (“sentimiento”). Cajal se anticipa a la relación entre el control emocional de la conducta y la corteza cerebral (refiriéndose a lo que conocemos como corteza prefrontal).

Cajal también se anticipa a la lateralización de las funciones cerebrales en los “centros conmemorativos” (no para los “centros perceptivos”, que son simétricos y bilaterales).

## **Cajal, la psicología y la doctrina neuronal**

Los aspectos cognitivos tratados en la obra de Cajal se encuentran muy ligados a los fenómenos de plasticidad cerebral y de “asociacionismo interneuronal”. La aten-



**Figura 56.** Diferentes subregiones de la corteza prefrontal. **A:** corteza prefrontal dorsolateral; **B:** corteza orbitofrontal y corteza ventromedial.

ción, el sentimiento y la consciencia representan procesos dinámicos colaterales. Cajal opta por una psicología positivista, pero no de un positivismo acrítico (posiciones inamovibles).

Una contribución crítica de Cajal fue la aplicación de la doctrina neuronal para explicar las relaciones entre plasticidad cerebral y procesos mentales, desde un punto de vista estructural y sus teorías sobre la influencia del ambiente sobre la función y el desarrollo del cerebro. Cajal propone en su obra mecanismos y teorías sobre la plasticidad y funcionamiento del sistema nervioso que representan un punto de partida para las ideas modernas de la psicología en lo que se refiere a la cognición, la consciencia y las emociones (Redolar, 2002).

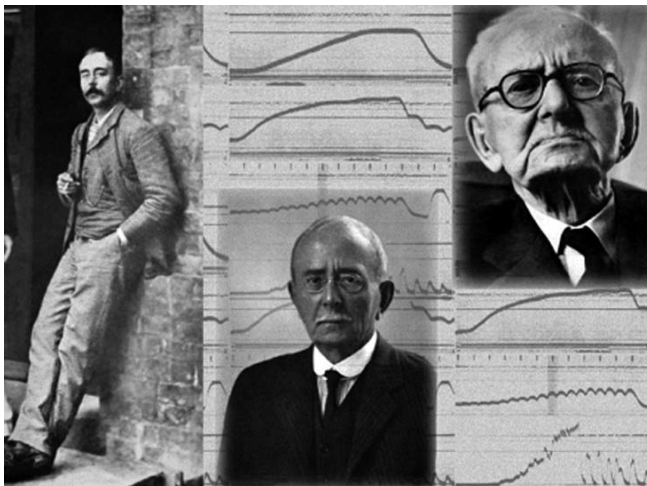
#### ***4.4.2. La neurotransmisión y la hipótesis iónica***

Con posterioridad, Charles Sherrington maduraría los conceptos descritos por Cajal y, a comienzos de siglo, introdujo el término sinapsis, definiendo con éste aquellos puntos especializados que sirven de contacto entre dos células nerviosas.

En la década de 1920, Otto Löewi demostró que una sustancia química era capaz de activar el corazón desde el nervio vago.

Junto con Henry Dale y Wilhelm Feldeberg, Otto Löewi estudió las sinapsis neuromuscular y autonómica, poniendo de manifiesto la existencia de una señal (sustancia química) que permitía la comunicación en el sistema nervioso y que se liberaba desde el terminal presináptico, difundiendo a través del espacio sináptico y uniéndose, finalmente, a los receptores de la neurona postsináptica.

En 1925, Edgar Douglas Adrian puso de manifiesto que el impulso nervioso se propagaba siguiendo la ley del todo o nada. Tres años más tarde, utilizando técni-



Charles Scott Sherrington (1857-1952), en varias etapas de su vida.

Fotos superpuestas a los registros de contracciones del flexor común profundo de los dedos de la mano de un macaco rhesus.

cas de registro de fibras sensoriales individuales, descubrió la existencia de una relación entre la sensación y la frecuencia de impulsos de un axón sensorial específico.

Tanto metodológica como teóricamente, surgieron dos líneas claramente diferenciadas: por un lado, la encabezada por John Eccles (discípulo de Sherrington) que postulaba que la transmisión sináptica se debía a un flujo pasivo de corriente desde una neurona a otra; por otro, la encabezada por el propio Dales, que argumentaba que la transmisión debía ser química, utilizando como vehículo de comunicación una sustancia transmisora (Kandel, Schwartz y Jessell, 2000).

En los años cuarenta, Alan Hodgkin, Andrew Huxley y Bernard Katz explicaron el potencial de reposo y el potencial de acción en términos de movimientos específicos de iones en la membrana neuronal, desarrollando la hipótesis iónica de la comunicación intraneuronal.

Ya a finales de los años treinta, Hodgkin y Huxley revolucionaron el pensamiento de la biología al descubrir que el potencial de acción en las neuronas no abolía simplemente el potencial de reposo como se había creído hasta entonces (Kandel, Schwartz y Jessell, 2000). Pocos años después, pusieron en práctica una serie de experimentos de fijación de voltaje que demostraron el flujo diferencial del  $\text{Na}^+$  y del  $\text{K}^+$  durante el potencial de acción, de fuera a dentro y de dentro a fuera, respectivamente.

Durante los años sesenta y setenta, se identificaron diversas sustancias que podían actuar como neurotransmisores y, en 1976, Edwin Neher y Bert Sakmann desarrollaron la técnica del Patchclamp, que permitía medir el flujo de corriente a través de un canal iónico individual. Posteriormente, se dio un gran paso a nivel molecular con la clonación tanto de receptores ionotrópicos como metabotrópicos.

Estos dos autores obtuvieron el premio Nobel de fisiología o medicina en el año 1991, por sus investigaciones en relación al estudio del paso de corrientes eléctricas a través de un canal de la membrana de la célula.

#### **4.5. La psicología y el estudio del cerebro**

Llegados a este punto, quedaba claro el amplio armazón construido en base a la neuroanatomía, la neurofisiología y la neuroquímica; pero ¿cómo se podría implementar una aproximación neural anatómica a la cognición? A finales del siglo XIX, la psicología comenzó a emerger como una ciencia experimental. Los trabajos de Wilhelm Wundt y Gustav Fechner comenzaron a describir y delimitar una línea de cuantificación experimental sobre cómo procesamos la estimulación sensorial del entorno y qué relaciones existen entre la magnitud de un estímulo físico determinado y una sen-



Wilhelm Wundt  
(1832-1920).



Gustav Theodor Fechner  
(1801-1887)

sación subjetiva. Este rigor científico fue llevado al estudio de la conducta observable, virando de forma completa en los años sesenta hacia el estudio de los procesos cognitivos y las representaciones internas.

La psicología fisiológica es así en primer lugar psicología, y adopta como objetivo, investigar los procesos conscientes dentro de su propio contexto.

W. Wundt (1874). *Grundzüge der physiologischen Psychologie*. Leipzig: W. Engelman.

La idea de tratar las sensaciones como estados conscientes que varían cuantitativamente se remonta a las mónadas de Leibniz y a sus doctrinas de la pequeña percepción y la apercepción. Esta línea de pensamiento había sido elaborada posteriormente por el filósofo alemán Herbart. Fechner los siguió a ambos al admitir la existencia de sensaciones inconscientes –o, como él las denominaba, negativas– que no atraviesan el umbral de la conciencia.

T. Leahey (1998). *Historia de la psicología. Principales corrientes en el pensamiento psicológico*. Madrid: Prentice Hall.

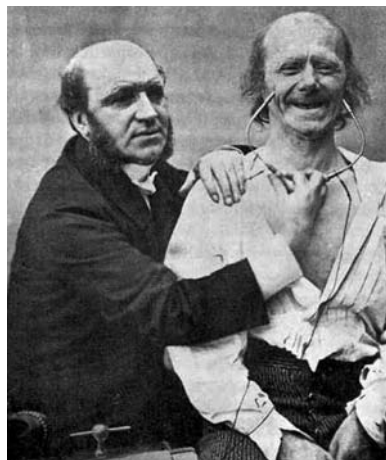
Otro de los campos que recogió gran número de trabajos basados en la metodología experimental fue el del estudio científico de las emociones. Tal como especificó el biólogo británico Charles Robert Darwin, el lenguaje de las emociones es en sí mismo y, sin duda, importante para el bienestar del género humano.

En 1862, el anatomista francés Duchenne describió que, en los seres humanos, la sonrisa estaba producida por la contracción de dos músculos de la cara: el orbicular y el cigomático mayor. En concreto, Duchenne observó que este último podía controlarse voluntariamente, mientras que el orbicular –o músculo de Duchenne– únicamente parecía contraerse ante una emoción.

De forma añadida, se pusieron en marcha diferentes trabajos que, desde una perspectiva celular, pero utilizando los métodos de la psicofísica y el conductismo, intentaron analizar cómo las células nerviosas eran capaces de codificar un estímulo sen-



Charles Robert Darwin  
(1809-1882).



Guillaume Benjamin  
Amand Duchenne  
(1806-1875)

sorial determinado. Por tanto, se pudo mostrar cómo en el estudio de la conducta y la cognición era posible moverse más allá de una mera descripción para explorar los mecanismos neurales subyacentes a las representaciones internas del mundo externo.

Por otro lado, Ebbinghaus analizó la obra de Fechner (*Elementos de psicofísica*), utilizando su procedimiento para ponderar los valores de sensibilidad y constituir los umbrales de la percepción. Adaptó, posteriormente, dichos valores para poder cuantificar los grados de retención e instituir de esta forma el funcionamiento de los procesos mnémicos.

Los trabajos experimentales llevados a cabo por Ebbinghaus en la Universidad de Berlín representaban un cierto atrevimiento en aquella época, puesto que tanto Wundt como Fechner, pioneros de la psicología científica, no veían viable el estudio experimental de la memoria. Sin embargo, los resultados de sus investigaciones no dejaron de impresionar, como ha indicado el historiador español Antonio Caparrós, por su seguridad cuantitativo-experimental, rigor, originalidad, e imaginación innovadora, así como por su estilo claro, sobrio, preciso y enérgico. Con esta aportación Ebbinghaus se convertía en el pionero del estudio de este proceso, ejerciendo una profunda influencia sobre la manera de abordar la investigación de la memoria. Con su sistema de trabajo, rompió con los métodos introspectivos aún vigentes en el laboratorio de Wundt en Leipzig y abrió, al mismo tiempo, un nuevo campo de investigación con el que demostró la posibilidad de utilizar el método experimental en los procesos cognitivos.



Hermann Ebbinghaus (1850-1909).

## 4.6. Registros de células

Hasta el momento, la investigación sobre el funcionamiento Del cerebro había puesto de manifiesto que la maquinaria molecular y las propiedades eléctricas de las neuronas eran muy similares entre las diferentes especies animales. Desde una perspectiva cognitiva, se planteó la siguiente cuestión: si a nivel celular y molecular existen estas semejanzas, y si la conducta y la cognición son productos de las operaciones neurales, ¿qué es lo que distingue a una especie de otra con respecto a sus habilidades cognitivas? Gracias a la aplicación de la metodología neurocientífica en la investigación psicológica, se llegó a la conclusión de que era el número de neuronas y las diferentes conexiones que se establecen entre ellas el punto clave de distinción en la escala filogenética que nos permitía distinguir unas especies de otras en función de sus capacidades cognitivas, tratándose más de una diferencia cuantitativa que cualitativa.

En la mitad del siglo XX, se pusieron en marcha diferentes estudios de registro de células individuales de la corteza sensorial. Investigadores como Vernon Mountcastle, David Hubel y Torsten Wiesel pusieron de manifiesto que el cerebro filtra y transforma la información sensorial en su camino hacia la corteza, lo cual resulta crítico para la percepción del estímulo.

La mayoría de estos estudios fueron realizados en animales anestesiados, pero no es hasta finales de los años sesenta cuando se empezó a aplicar este tipo de registros en sujetos despiertos que podían estar realizando a la vez diferentes tareas motoras y sensoriales. No obstante, a pesar de que estos trabajos con células individuales habían aportado mucha información acerca de cómo el cerebro es capaz de codificar neuralmente la información del mundo exterior, no podemos olvidar que el cerebro está constituido por múltiples sistemas y neuronas que operan en conjunto. De este modo, en los años setenta las técnicas de neuroimagen funcional proporcionaron la manera de poder monitorizar amplias poblaciones neuronales mientras los sujetos realizaban diferentes tareas cognitivas, por ejemplo, aquellas relacionadas con los procesos de aprendizaje y memoria o con el lenguaje.

En definitiva, podemos concluir que la aplicación paulatina de diferentes métodos neurocientíficos en psicología ha permitido introducir el estudio del sistema nervioso como el nexo de unión entre el ambiente y la conducta y la cognición.

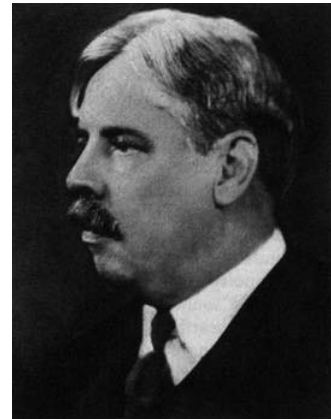
#### 4.7. Raíces históricas en el estudio de la memoria

Diversos autores han sugerido que el estudio de la memoria se ha constituido como uno de los ejemplos clave de cómo la metodología multidisciplinar de los estudios paralelos realizados en sujetos humanos y en animales de laboratorio nos sirve para poder comprender la interacción existente entre los sistemas cerebrales y la cognición (Eichenbaum y Cohen, 2001; Kandel, Schwartz y Jessell, 2000; Kandel y Squire, 2000).

En el punto anterior, se han analizado los trabajos de Hermann Ebbinghaus. Además de este autor, otros científicos inmediatamente posteriores dieron un gran impulso a la aplicación del método científico en el estudio de los procesos de aprendizaje y memoria. Entre algunos de los autores, destacan: Edward L. Thorndike, Shepard I. Franz, Karl Lashley, etc.

En el caso de Thorndike, su trabajo se centró fundamentalmente en la perspectiva conductual. Uno de los grandes logros que se planteó con la obra de este autor fue la posibilidad de contrastar hipótesis causales utilizando el método científico en modelos animales para cuantificar el aprendizaje y la memoria.

Posteriormente, otros investigadores utilizaron algunos de los paradigmas experimentales de Thorndike, pero dentro de un paradigma manipulativo fisiológico, la mayoría utilizando técnicas lesionales del sistema nervioso. Dentro de esta línea, podemos encontrar a Shepherd I. Franz y a Karl S. Lashley.



Edward Thorndike (1874-1949).



Karl Lashley (1890-1958).



Shepherd Ivory Franz (1919-1920).

Tal como hemos avanzado al inicio del capítulo, la publicación del libro de D. O. Hebb *The Organization of Behavior* en 1949 marcó una inflexión en la demarcación de la psicobiología como disciplina científica dentro de la neurociencia. En dicha obra, Hebb postuló un modelo sobre el funcionamiento del sistema nervioso





Donald Hebb (1904-1985).

en relación a la producción y regulación de la conducta y la cognición. En el modelo presentado por Hebb, se intentaba explicar cómo la actividad neural podría contribuir a la génesis de procesos cognitivos como el aprendizaje la memoria.

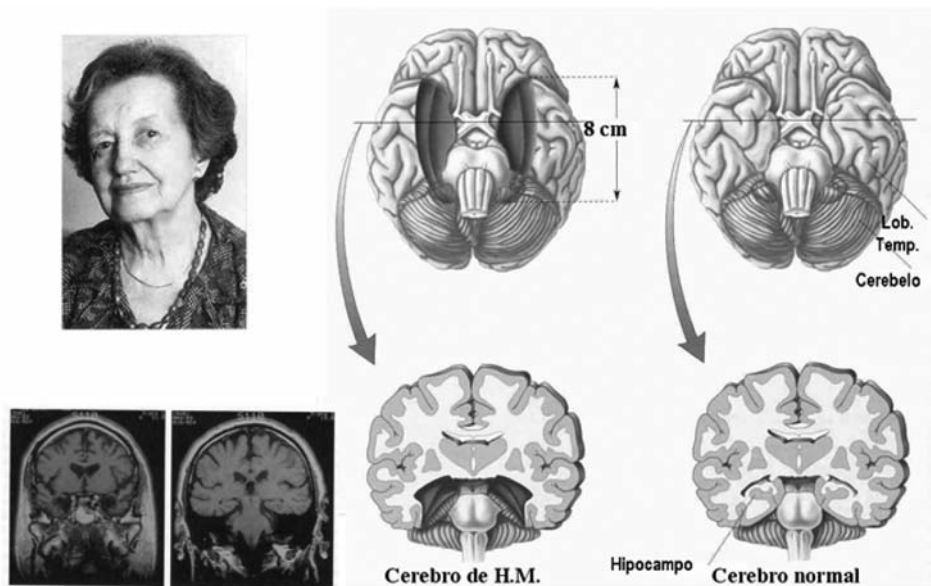
De todas formas, uno de avances principales en el conocimiento de cómo el cerebro consolida la información y de cómo ésta se almacena, proviene de la clínica. En 1957, William Scoville y Brenda Milner constataron que pacientes que habían sufrido una extirpación bilateral de algunas de las estructuras del lóbulo temporal medial tenían una considerable pérdida de memoria, demostrando que estas estructuras estaban implicadas en los procesos de memoria, independientemente de otras funciones cognitivas (Scoville y Milner, 1957).

En 1937, un niño de 7 años (posteriormente conocido en la literatura neuropsicológica como H. M.) sufrió un accidente al ser atropellado por una bicicleta, perdiendo la conciencia durante cinco minutos. Tres años después del hecho, H. M. empezó a mostrar ataques epilépticos menores que se agravaron con el paso del tiempo. Debido a la gravedad de las crisis epilépticas y a la mínima respuesta al tratamiento farmacológico, se consideró la realización de una intervención quirúrgica.

En 1953, cuando H. M. tenía 27 años, William Scoville realizó una resección bilateral del lóbulo temporal medial que redujo los ataques epilépticos del paciente.

Después de la recuperación de su operación, H. M. intentó volver a la rutina de la vida diaria, pero se encontró con un trastorno de memoria de una magnitud muy severa: era incapaz de hacer nuevos aprendizajes, era incapaz de recordar los hechos cotidianos. Cada día era una página en blanco para H. M. en la que, por mucho que escribiera, la construcción de las representaciones del entorno no se podía basar en los recuerdos de las memorias posteriores a su intervención quirúrgica. Inmediatamente después de la operación, H. M. no pudo recordar ni el hospital ni el personal que lo atendió. H. M. podía leer la misma revista día tras día sin familiarizarse con ella.

La amnesia de H. M. se caracterizaba por un conjunto de rasgos cardinales: tenía una capacidad intacta de memoria inmediata y remota. Sus funciones cognitivas, motoras y perceptuales estaban preservadas. No obstante, sufría una amnesia retrógrada temporalmente graduada y una total y severa amnesia anterógrada. H. M. tenía gravemente afectada su capacidad de memoria declarativa. Por ello, de cara a los recuerdos declarativos, las estructuras del lóbulo temporal medial parecían ser esenciales.



**Figura 57.** Reconstrucción de la lesión presentada por el paciente H. M. y comparación de una RM del paciente con la de un control. En la parte superior izquierda, la Dra. Brenda Milner.

La británica Brenda Milner demostró ser uno de los pioneros en el estudio de la memoria y de otras funciones cognitivas desde un punto de vista neuropsicológico. Esta autora analizó de forma sistemática las secuelas cognitivas producidas por la lesión del lóbulo temporal medial, detallando los déficits presentados por H. M. A partir de los trabajos de Brenda Milner, se gestó la idea de que en el cerebro existen diferentes sistemas de memoria que pueden interactuar y mantenerse preservados, en caso de daño o lesión en uno de ellos. Así, Brenda Milner no sólo se centró en el estudio de la memoria declarativa mediante el estudio del papel del lóbulo temporal medial, sino que también abordó otros sistemas, como el que implica a la corteza prefrontal dorsolateral en la organización temporal de la memoria, o el sistema que incluye al estriado dorsal y a sus conexiones con la corteza, dando soporte a las memorias procedimentales.

En los años ochenta, surgieron modelos animales de amnesia en primates no humanos y en ratas que permitieron identificar las estructuras del lóbulo temporal medial implicadas en la memoria declarativa: el hipocampo y la región parahipocampal (comprendida por la corteza perirrinal, la corteza parahipocampal –o postrinal– y la corteza entorrinal). Estos experimentos pusieron de manifiesto la existencia un circuito neural crítico que involucraba conexiones bidireccionales entre el neocórtex, la región parahipocampal y el hipocampo (Eichenbaum y Cohen, 2001).

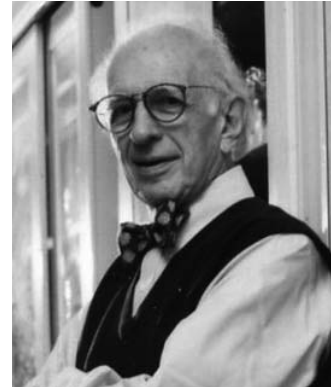
De este modo, se pudo comprobar que las áreas de asociación en la corteza tenían una función específica sobre el procesamiento de la información perceptual, motora y cognitiva. Por su parte, la región parahipocampal mediatizaba la convergencia de esta información y ampliaba la persistencia de las representaciones amnésicas corticales, siendo crítica para el aumento de la duración de la memoria de estímulos simples sobre breves periodos, manteniendo, de igual forma, la información sobre la familiaridad de los estímulos durante periodos prolongados de tiempo, incluso con interferencias. El hipocampo codificaba las secuencias de los lugares y acontecimientos que componían las memorias episódicas y era capaz de relacionarlas a través de sus elementos comunes (Eichenbaum, 2000). De este modo, el hipocampo parecía desempeñar un papel crítico en las asociaciones entre estímulos con discontinuidad, tanto temporal como espacial, participando de forma muy clara en funciones cognitivas que implican transitividad y simetría. La memoria declarativa consiste en una amalgama de procesos multifactoriales que involucran una síntesis de representaciones episódicas en nuestro marco general de conocimiento semántico, mediatizando nuestra capacidad de recolección amnésica (Eichenbaum, 2000). Dichas representaciones se reflejan en los patrones de activación neuronal que codifican la secuencia de acontecimientos, los cuales componen una única experiencia personal. Del mismo modo, la organización de la información de los hechos parece ser independiente de los episodios específicos donde se ha adquirido y constituye el conocimiento semántico. Actualmente, existe un consenso unánime alrededor de la existencia de múltiples sistemas de memoria, de los cuales el hipocampo tan sólo se constituye como uno de ellos.

En un primer momento, Cohen y Squire reconocieron funcionalmente a la región hipocampal como un sistema selectivo de memoria declarativa (Cohen y Squire, 1980). Posteriormente, se pudo comprobar que el hipocampo no se requería para la adquisición de algunas habilidades que podían ser expresadas de forma inconsciente. Parece ser que sistemas que incluyen el estriado y el cerebelo mediatizan la memoria procedimental y la adquisición de habilidades motoras y de hábitos, independientemente de las estructuras del lóbulo temporal medial (Knowlton, Mangels y Squire, 1996). Por otro lado, el sistema cerebral que incluye la amígdala se encuentra implicado en los mecanismos de memoria emocional, pudiendo modular la fuerza y consolidación de memorias en los otros sistemas (Cahill y col., 1995). Por último, hay que destacar que existen diversas regiones corticales que son críticas para la memoria de trabajo, para el procesamiento de la información estimular experimentada recientemente, así como para la memoria declarativa a largo plazo (Tulving y Schacter, 1990). Las formas de memoria no declarativa son evolutivamente más antiguas y se han podido estudiar en invertebrados como la *Aplysia* y la *Drosophila*. Dentro de este ámbito de análisis, uno de los objetivos principales fue el de intentar

abarcar tanto los procesos cognitivos como la propia biología molecular de las células nerviosas, estudiando los mecanismos de plasticidad sináptica y su relación con el almacenamiento de la información en la memoria. ¿Podemos pensar en una unificación más amplia que aquella que nos permite comprender tanto las moléculas como la propia mente?

A principios de los años setenta, diferentes estudios en invertebrados mostraron que formas de aprendizaje como la habituación, la sensibilización o incluso el condicionamiento clásico, se basaban en cambios estructurales y funcionales en las sinápsis entre las neuronas que mediaban la conducta modificada (Kandel y Squire, 2000).

En los años noventa, la aparición de técnicas de manipulación génica permitió poder relacionar genes específicos con los mecanismos de plasticidad sináptica, e incluso con la conducta y la cognición. Del mismo modo, el poder combinar estudios genéticos con estudios conductuales en *Drosophila*, *Aplysia* y ratones permitió identificar que las formas de memoria declarativa y no declarativa compartían algunos elementos celulares y moleculares comunes. De este modo, se pudo comprobar la existencia de diversas moléculas de señalización crí-



Eric Richard Kandel (1929).



**Figura 58.** Aplysia en diferentes estados conductuales. En la parte izquierda de la imagen, el animal se desplaza lentamente. En el medio de la imagen, podemos observar cómo la Aplysia alza la cabeza después de oler la comida en el agua. A la derecha de la imagen, se puede observar cómo la Aplysia muere. (Fuente: Timothy Kang, Jin-sheng Wu y Jian Jing).

ticas para convertir la plasticidad transitoria a corto plazo en una memoria persistente a largo plazo, tanto para las memorias de tipo declarativo como no declarativo (Kandel y Squire, 2000).

#### **4.8. ¿Cómo ha madurado la psicobiología en el estudio de los procesos mentales?**

Tanto en las investigaciones orientadas a los procesos de aprendizaje y memoria como en otras que han tratado la atención, las emociones o incluso la comunicación, se ha obtenido una ingente cantidad de datos a raíz de diferentes modelos y estudios en animales. El capítulo IV, "Anatomía del sistema nervioso" de esta obra ha seguido una orientación fundamentalmente relacionada con la anatomía estructural y funcional humana y todos los procesos derivados de la misma. No obstante, no podemos soslayar ni obviar que una fuente esencial en el conocimiento de la psicobiología proviene de lo que conocemos como anatomía comparada.

Este planteamiento se ha sustentado en el estudio de individuos filogenéticamente diferentes, analizando la estructura cerebral e intentando discernir si las diferencias anatómicas y estructurales encontradas nos pueden explicar las diferencias existentes en la conducta o la propia cognición. Uno de los rasgos que más nos puede llamar la atención es el tamaño del cerebro humano. Aproximadamente, nuestro cerebro pesa unos 400 gramos en el momento del nacimiento, triplicándose su peso durante los primeros 3 años de vida. Hacia los 11 años, alcanzamos un peso medio de unos 1.400 gramos. No obstante, existen animales con el cerebro más grande. Por ejemplo, el cerebro de un elefante pesa unos 5 kilos. De todas formas, el cuerpo del elefante es mucho más pesado que el de una persona; si comparamos el peso del cerebro en referencia al peso relativo del cuerpo nos damos cuenta como el ser humano tiene uno de los cerebros más grandes. No obstante, otros animales como los delfines o pequeños roedores también tienen cerebros muy grandes teniendo en cuenta el tamaño relativo del cuerpo. Es en estos casos donde la anatomía comparada nos permite ver que las diferencias cognitivas encontradas entre el hombre y otros animales han de depender más de la complejidad de las interconexiones neuronales y del tamaño selectivo de ciertas áreas cerebrales que del peso total del cerebro, aunque sea teniendo en cuenta el tamaño relativo del cuerpo.

En los últimos años, se ha ido vislumbrando una compleja amalgama de relaciones teóricas y metodológicas entre los diferentes campos que han contribuido de una forma interdisciplinar a la potenciación del estudio científico del estudio nervioso y de todo aquello que conlleva. A veces, puede resultar difícil distinguir el límite entre

las contribuciones diferenciales y los objetos específicos de estudio de cada uno de estos campos. De este modo, en los últimos años han ido surgiendo cantidades ingentes de trabajos enmarcados dentro del campo de la psicobiología, demarcándose como disciplinas nuevas claramente diferenciadas del resto de aproximaciones científicas existentes. Partiendo de esta conceptualización, debemos asumir que la diferencia más importante que puede establecerse, dentro de esta nueva perspectiva de estudio y las diferentes aproximaciones que intentan comprender el funcionamiento del cerebro subyacente a la conducta y la cognición, es el nivel de análisis que se utiliza. De este modo, algunas líneas de pensamiento sugieren que la psicobiología utiliza un nivel de análisis más holístico que el resto de aproximaciones. El análisis exhaustivo de los procesos mentales a través del estudio de las neuronas, de los circuitos y de los sistemas cerebrales ha proporcionado nuevos modelos que han servido para guiar el trabajo experimental, tanto en biología como en psicología.

Autores como Kandel y Squire sugieren que, para que el estudio del sistema nervioso se pueda decantar a solventar los problemas abordados por las ciencias biológicas y psicológicas, se necesitarán nuevas aproximaciones moleculares y celulares y su uso en conjunción con los sistemas conductuales y cognitivos. De esta manera, seremos capaces de relacionar determinados sucesos moleculares y cambios específicos en el interior de las neuronas con procesos mentales como la percepción, la memoria, el lenguaje, el pensamiento o, incluso, la conciencia (Kandel y Squire, 2000).

## **5. Las técnicas de investigación en psicobiología**

La psicobiología ha ido desarrollando un conjunto de técnicas que le permiten el estudio de la conducta y los procesos cognitivos, así como la participación del sistema nervioso (SN) en éstos.

Lo idóneo sería utilizar seres humanos como sujetos experimentales, pero algunas de las técnicas de estudio implican la manipulación directa del SN (por ejemplo, la inducción de lesiones cerebrales). Así que, por motivos éticos ese tipo de técnicas se descartan en humanos, a no ser que se contemplen dentro del marco terapéutico (siguiendo el ejemplo, extirpación de un área del cerebro debido a la presencia de un tumor).

Eso no quiere decir que la psicobiología esté falta de datos fiables sobre la actividad cerebral. Por una parte el uso de animales de experimentación suple parte de estas carencias; por la otra, el desarrollo de las técnicas de neuroimagen permite obtener registros a tiempo real de la actividad cerebral.

En psicobiología, está ampliamente extendido el uso de animales en la experimentación, pues ello permite utilizar un gran número de técnicas que posibilitan la manipulación directa del sistema nervioso. Las especies más utilizadas son los roedores, tanto ratas como ratones, aunque también es posible utilizar primates u otras especies, como gatos o perros.

Las principales ventajas de trabajar con animales como sujetos experimentales es que permiten un control exhaustivo del historial del individuo (nacimiento, dieta, condiciones de mantenimiento, posibles enfermedades, etc.), facilidad en la manipulación y, sobre todo, la posibilidad de aplicar técnicas que éticamente no sería posible aplicar en humanos (por ejemplo, la inducción de lesiones).

Los inconvenientes de trabajar con animales en psicobiología es que hay ciertas diferencias estructurales y funcionales entre especies que pueden hacer que los resultados no sean directamente extrapolables. Además, los animales no pueden verbalizar los estados en los que se encuentran, con lo cual el investigador debe inferir cuáles son, lo que puede dar lugar a interpretaciones erróneas de los procesos que se estudian.

Tanto en humanos como en animales, las técnicas que se pueden clasificar en técnicas invasivas o no invasivas.

Las **técnicas invasivas** son aquellas en que se introduce algún elemento en el organismo del sujeto experimental (por ejemplo, inyectar un fármaco, insertar electrodos en el cerebro), aunque de forma más amplia puede utilizarse para definir los procedimientos que causan malestar físico o tengan efectos nocivos (por ejemplo, lesiones cerebrales). Las **no invasivas** son aquellas técnicas que no introducen ningún elemento en el organismo del sujeto (por ejemplo, registros en la superficie de la piel), y por extensión aquellos métodos que no son molestos ni dañinos.

Finalmente, el estudio del SN puede realizarse utilizando sujetos vivos o, por el contrario, realizar un análisis *post-mortem* de éste. Los estudios **in vivo** permiten estudiar en directo el funcionamiento del SN (por ejemplo, actividad eléctrica o química), tanto en estado de reposo como mientras se realizan tareas conductuales. Las **técnicas post-mortem** permiten un estudio anatómico y estructural del SN mucho más detallado (por ejemplo, trazado de conexiones neuronales, localización de receptores para neurotransmisores, etc.).

## 5.1. Cirugía estereotáxica

La **cirugía estereotáxica** es un procedimiento quirúrgico que permite acceder a estructuras profundas del cerebro con el objetivo implantar dispositivos que permitirán su estudio.

Gracias a ésta se pueden implantar electrodos, cánulas, obtener muestras de tejido, realizar lesiones o inyectar fármacos en el cerebro. Esta técnica permite implantar estos elementos en estructuras concretas del cerebro sin causar demasiados daños en el resto de tejido cerebral adyacente.

Es conveniente recalcar que la estereotaxia no es un método de estudio, sino una herramienta que permite introducir instrumental en el cerebro. El instrumental insertado será aquel que realmente estudie la actividad/función del cerebro.

### 5.1.1. Procedimiento quirúrgico

Para realizar esta técnica, se necesita:

- Un atlas estereotáxico.
- Un aparato de estereotaxia.

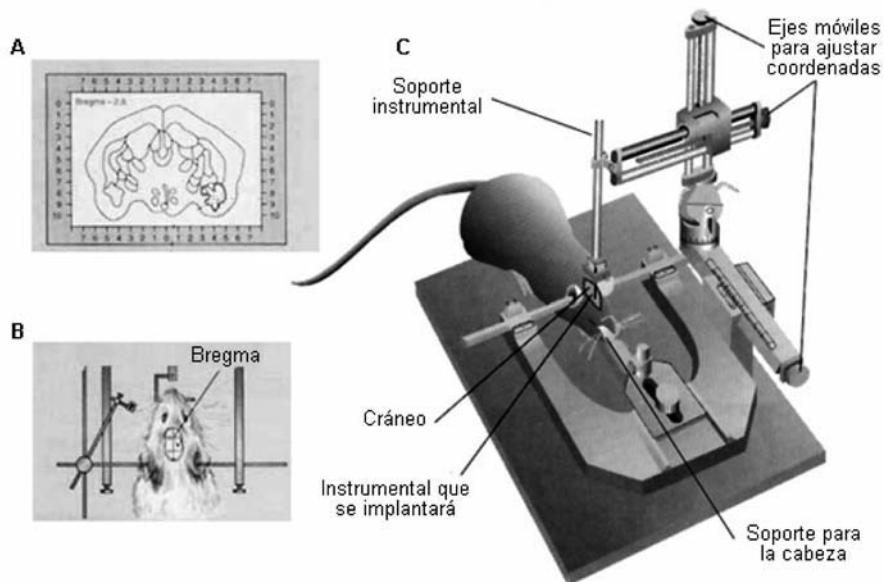
El **atlas de estereotaxia** se utiliza para localizar estructuras cerebrales. En este atlas, cada hoja representa una sección seriada del cerebro donde aparecen las estructuras cerebrales correspondientes a cada posición del cerebro. Además, en cada hoja encontramos tres coordenadas de orientación en función de un punto de referencia llamado **bregma**, que está situado en el cráneo, y es el lugar de unión de las suturas frontal y central del cráneo. Las coordenadas de orientación son:

- Antero-posterior: estructuras cerebrales que se encuentran por delante de bregma o por detrás de bregma.
- Lateralidad: estructuras cerebrales que se encuentran hacia la izquierda o hacia la derecha de bregma.
- Profundidad: marca a qué profundidad se encuentran las estructuras cerebrales respecto a la parte superior del cráneo, donde se encuentra bregma.

El atlas nos servirá para escoger las coordenadas antero-posterior, lateral y de profundidad más adecuadas para llegar a la estructura cerebral que queremos registrar/lesionar/estimular/etc.

Una vez escogidas las coordenadas, se sitúa al sujeto experimental en el **aparato de estereotaxia**. Este aparato consta de un soporte para la cabeza, que evitará que ésta se mueva durante la cirugía, y un soporte de instrumental, donde se colocará el





**Figura 59.** Esquema de los principales elementos de la cirugía estereotáxica: **A)** representación de una sección del atlas de estereotaxia de roedor; **B)** señalización del punto bregma en el cráneo de una rata; **C)** imagen del aparato de estereotaxia para roedores.

elemento que se insertará en el cerebro (electrodo, cánula, etc.). El soporte de instrumental está unido a un mecanismo calibrado que permite desplazar el soporte en las tres direcciones de las coordenadas. Primero, se coloca el soporte con el instrumental sobre las coordenadas antero-posterior y lateral, y a continuación se realiza un pequeño agujero en el cráneo para ajustar la coordenada de profundidad e introducir el instrumental. Posteriormente, se sutura la herida y se deja que el sujeto se recupere de la cirugía antes de realizar las pruebas conductuales pertinentes.

Si se diera el caso de que fuera necesario realizar diversas estimulaciones/registros/recogidas de muestras, el instrumental se fija al cráneo de forma permanente con cemento dental.

Siempre que se realiza un procedimiento estereotáxico es imprescindible verificar que se ha realizado correctamente, es decir, que el electrodo, cánula, etc. alcanzó las coordenadas prefijadas. Para ello, se recurre a los métodos histológicos.

### 5.1.2. Validación histológica

Las técnicas histológicas se utilizan para verificar que el procedimiento estereotáxico se ha realizado con éxito, ya que nos permiten visualizar la morfología del cerebro.

El primer paso consiste en **fijar el tejido cerebral** con sustancias químicas como la formalina. La fijación permite que el tejido pueda conservarse sin descomponerse, y además lo endurece, lo que facilita su manipulación. Normalmente, para fijar el tejido se perfunde al sujeto (sustituir la sangre por el fijador) y posteriormente se extrae el cerebro de la cavidad craneal.

Una vez fijado el cerebro, se procede a **seccionarlo** en láminas finas de unas pocas micras con la ayuda de un microtomo o un criostato. Las láminas se montan sobre portaobjetos de cristal y se procede a teñir del tejido.

La **tinción** se realiza para poder visualizar con más detalle las estructuras cerebrales. Los tintes que se utilizan son absorbidos por las células o por partes concretas de éstas (por ejemplo, por los somas o los axones). El colorante más utilizado es el violeta de cresil, que tiñe los núcleos de las neuronas. Otras tinciones que se utilizan son la tinción de Golgi-Cox que tiñe específicamente membrana o los colorantes que tiñen mielina.

Finalmente, las secciones cortadas y teñidas **se analizan bajo el microscopio** para estudiar la zona de implantación y comprobar que es la correcta.

### ***5.1.3. Estereotaxia en humanos***

Pese a que nos hemos centrado en explicar el procedimiento estereotáxico en animales, esta técnica también se utiliza en humanos, aunque en este caso no como método de experimentación, sino como procedimiento quirúrgico en procesos terapéuticos. Por ejemplo, para extracción de tumores, obtención de muestras, implantación de electrodos de estimulación, etc.

En este caso, la comprobación de la correcta ubicación del elemento insertado en el cerebro se realiza durante la misma intervención, monitorizando todo el procedimiento con técnicas de neuroimagen, como la resonancia magnética, que permitan visualizar por dónde avanza el elemento.

## **5.2. Técnicas de registro de la actividad neuronal**

Las técnicas de registro de la actividad neuronal permiten registrar los cambios eléctricos y químicos que se producen mientras el sujeto experimental realiza una tarea en un grupo concreto de neuronas.

### ***5.2.1. Registro de la actividad eléctrica neural***

Las técnicas de registro de la actividad neuronal permiten registrar tanto los potenciales de acción que se dan en los axones, como los potenciales postsinápticos

originados en las dendritas. De esta forma, puede saberse si la estructura cerebral que está siendo estudiada se activa durante la realización de la tarea que ejecuta el sujeto.

El registro se realiza mediante electrodos implantados en la zona del cerebro que se pretende estudiar.

Estos registros se pueden realizar sobre una sola neurona o sobre múltiples neuronas.

- 1) Cuando se realiza el **registro de una sola unidad** puede estudiarse tanto la actividad **intracelular** de esa célula como de la actividad **extracelular**. Los registros intracelulares dan información sobre los cambios de potencial de membrana y los extracelulares sobre la tasa de disparo de la neurona.
- 2) Los **registros de múltiples unidades** permiten captar las señales eléctricas de un gran número de neuronas, de forma que permite registrar la actividad eléctrica de un área determinada. El registro que ofrece es la suma de la actividad de las neuronas.

Los electrodos que se utilizan en los registros de una y de múltiples unidades difieren en su tamaño: los de registro único reciben el nombre de **microelectrodos**, mientras que los de múltiples unidades son los **macroelectrodos**.

### 5.2.2. Registro de la actividad química

Las técnicas de actividad química permiten analizar las secreciones de neurotransmisores y neuromoduladores por parte de las neuronas, así como detectar la presencia de metabolitos de degradación de éstos. El aumento de estas secreciones en un área determinada del cerebro, durante la realización de una tarea conductual, indica la implicación de esa área en la tarea.

En este punto, se describirán las técnicas que permiten el estudio de la actividad química del cerebro *in vivo*. Las técnicas que permiten estudiar esta actividad cerebral *post mortem* se explicarán en el punto 5.7.

La **microdiálisis** es una técnica que permite registrar la actividad química del SN. Para ello, es necesario implantar una sonda de diálisis en la región cerebral que se pretende estudiar. La punta de la sonda es semipermeable y permite el paso de las moléculas por difusión. Las muestras recogidas por la sonda son analizadas por un cromatógrafo, un aparato que determina la composición de la muestra.

Otra técnica que permite el registro de la actividad química del cerebro es la tomografía por emisión de positrones (**PET**, del inglés *Positron Emission Tomography*). Los fundamentos de esta técnica de neuroimagen se explicarán en el apartado 5.10, aunque sirva como adelanto indicar que esta técnica permite tanto el estudio de la actividad global del cerebro, como de un sistema de neurotransmisión concreto. Consiste en inyectar

sustancias marcadas radioactivamente que serán captadas por las neuronas (por ejemplo, glucosa o el precursor de un neurotransmisor). Aquellas zonas más activas tendrán más concentración de estas sustancias marcadas, que emiten una señal radioactiva que es captada por un aparato y traducida en imágenes.

### 5.3. Técnicas de estimulación de la actividad neuronal

La estimulación de áreas concretas del SN es una estrategia que permite averiguar en qué funciones participa el área estimulada, observando qué cambios conductuales se producen en el sujeto después de la estimulación. La estimulación puede ser eléctrica o química.

- 1) La **estimulación eléctrica** se realiza mediante electrodos implantados en áreas concretas del cerebro, por los que se hace pasar una corriente eléctrica de baja intensidad. Esta corriente estimulará la actividad de las neuronas próximas a la punta del electrodo.
- 2) La **estimulación química** se produce inyectando determinadas sustancias en áreas concretas del cerebro a través de una cánula. Las sustancias que suelen administrarse para estimular son pequeñas cantidades de aminoácidos excitatorios, como el ácido glutámico. Su principal ventaja es que la estimulación es más localizada que en el caso de la estimulación eléctrica, ya que sólo activa los somas, no los axones.

### 5.4. Técnicas de registro psicofisiológico

Las técnicas de registro psicofisiológico permiten estudiar la actividad del SN de forma no invasiva, mediante mecanismos de registro que se colocan en la superficie del cuerpo. Aunque pueden aplicarse a cualquier tipo de estudio, se han utilizado fundamentalmente en el estudio de los mecanismos del sueño y de las emociones. Las técnicas más utilizadas en psicobiología se describen a continuación.

#### 5.4.1. Registro de la actividad de la actividad cerebral

El **electroencefalograma (EEG)** permite registrar la actividad eléctrica cerebral de forma global a tiempo real, utilizando una serie de electrodos situados, estratégicamente, en diferentes zonas de la superficie del cuero cabelludo. Estos electrodos reco-

gen la actividad eléctrica y la transmiten a una máquina que se encarga de traducir esas señales en ondas. Esta técnica se comentará con más profundidad en el apartado 5.10.

Los patrones de estas ondas pueden variar en función del estadio del desarrollo cerebral, el estado de conciencia o en algunas patologías cerebrales, como la epilepsia.

Esta técnica también permite registrar cambios en la actividad eléctrica debido a la aparición de diferentes acontecimientos, como, por ejemplo, durante la presentación de estímulos sensoriales (visuales, auditivos, etc.). Estos cambios producidos por la presentación momentánea de un estímulo se llaman **potenciales evocados**.

#### *5.4.2. Registro de la actividad del SN somático*

Las técnicas de registro de actividad somática más utilizadas son el **electromiograma (EMG)** y el **electrooculograma (EOG)**.

El EMG recoge información sobre el grado de la tensión muscular mediante electrodos situados en la superficie del grupo muscular que interese, por ejemplo, en los músculos faciales, piernas, etc.

El EOG registra los movimientos de los ojos, al situar los electrodos en los músculos que rodean los ojos.

#### *5.4.3. Registro de la actividad del SN autónomo*

Como medidas del SN autónomo, suele registrarse la actividad del sistema cardiovascular. Normalmente, suelen medirse la **frecuencia cardíaca** utilizando el **electrocardiograma (ECG)**, que registra la actividad cardíaca mediante unos electrodos situados en distintas zonas del pecho, y la **tensión arterial**, utilizando un **esfigmomanómetro**. E incluso pueden registrarse los cambios de **volumen sanguíneo** (volemia) mediante los **pletismógrafos**.

Otra variable que acostumbra a registrarse en los estudios de psicobiología es la **actividad electrodérmica** (también conductancia o resistencia galvánica de la piel), es decir, los cambios que experimenta la piel en su capacidad de conducir la electricidad, relacionados con la sudoración. Así, un incremento de la sudoración del individuo, debida por ejemplo a una emoción intensa, aumenta la conductancia de la piel y, por tanto, disminuye la resistencia galvánica de la piel. El registro se hace colocando unos detectores en las puntas de los dedos de las manos.

## 5.5. Estudio del SN mediante lesiones cerebrales

La observación conductual de un sujeto que ha sufrido la lesión de un área concreta del cerebro nos permite estudiar en qué procesos está implicada esa área: aquellas conductas que aparezcan alteradas dependerán de las áreas lesionadas. Aunque esto no garantiza que el área lesionada sea la única área implicada en la función que estamos observando.

La mayor parte de estudios de lesiones se realizan induciendo lesiones a animales de experimentación; en el caso de los humanos, se utilizan voluntarios que han sufrido algún tipo de lesión cerebral (por ejemplo, traumatismos craneoencefálicos o accidentes vasculares).

### 5.5.1. Animales: inducción de lesiones

En el caso de los animales, lo primero que hay que plantearse es si las lesiones serán unilaterales o bilaterales (recordemos que la mayor parte de las estructuras cerebrales son bilaterales). Las lesiones unilaterales son más leves, pero hay que tener en cuenta que la estructura que permanece intacta mantiene su función y puede enmascarar los efectos de la lesión.

Además, debe considerarse la posibilidad de que, con el paso del tiempo, el área lesionada pueda conseguir cierto grado de recuperación, o que otras áreas cerebrales asuman las funciones de la lesionada.

#### *Lesiones por aspiración de tejido neural*

Esta técnica se utiliza cuando se desea lesionar corteza, tanto cerebral como cerebelar, ya que son tejidos superficiales fácilmente accesibles al cirujano. La forma de hacerlo es succionando el tejido mediante una pipeta. Esta técnica permite mantener intactos los axones que hay por debajo de la corteza y los vasos sanguíneos.

#### *Lesiones eléctricas*

Son adecuadas para realizar lesiones en estructuras subcorticales. Se realizan haciendo pasar corriente eléctrica por electrodos. Las lesiones se denominan **electrolíticas** si la corriente es continua: las neuronas próximas al electrodo generan una serie de reacciones químicas que conducen a la muerte de las neuronas que las rodean. Si la corriente es alterna y de alta frecuencia, se trata de lesiones **por radiofrecuencia**. En este caso, el calor generado es el que destruye el tejido.

La principal desventaja de estas lesiones es que son poco selectivas y puede implicar que se lesionen áreas adyacentes o de fibras de paso.

### *Lesiones químicas o excitotóxicas*

Consisten en la administración intracerebral de sustancias químicas que producirán muerte neuronal. Suelen utilizarse **neurotoxinas** o **aminoácidos excitatorios**; estos últimos, al ser administrados en dosis altas, sobreestiman las neuronas e inician los mecanismos de muerte celular programada. Las estructuras afectadas son los somas cercanos a la punta de la cánula por la que se inyectan los compuestos químicos, sin afectar a los axones de paso.

El aminoácido más utilizado es el ácido glutámico, y las neurotoxinas más comúnmente usadas, el ácido kaínico y el ácido iboténico.

Hay sustancias que producen **lesiones mucho más selectivas**, entre ellas la 6-hidroxidopamina (6-HD), que es una sustancia muy parecida a la dopamina, y la noradrenalina, que al inyectarse en estructuras catecolaminérgicas es captada e incorporada a los somas de estas neuronas y, una vez dentro, las destruye. Otras sustancias utilizadas para realizar lesiones selectivas son la saporina, para neuronas colinérgicas, o la 5,7-dihidroxitriptamina, para las neuronas serotoninérgicas.

### *Seccionamiento de fibras*

Este método consiste en seccionar las conexiones neurales, de modo que, interrumpiendo las conexiones axonales, se estudian las implicaciones de vías de comunicación en la conducta. El seccionamiento de las fibras del cuerpo calloso recibe el nombre de **comisurectomía** y permite estudiar las funciones y el procesamiento de información de cada hemisferio.

### *Lesiones reversibles*

Son aquellas lesiones que no son permanentes y tras las cuales el sujeto recupera su funcionamiento normal. Consisten, básicamente, en suspender momentáneamente la actividad eléctrica y metabólica de un área determinada. Sus consecuencias son mínimas para el sujeto experimental.

Uno de los métodos es la **inyección de un anestésico local**, como la lidocaína, que interrumpe la actividad cerebral mientras duran los efectos de la droga.

El otro método utilizado es el **enfriamiento del tejido**. Se utiliza un criodo que va enfriando lentamente el tejido, de forma que se reduce progresivamente la actividad neuronal sin llegar a una temperatura que produzca daños tisulares. Este mismo

criado caliente también gradualmente el tejido para que recupere su función normal.

### 5.5.2. Humanos: estudios con pacientes con lesiones cerebrales

Por consideraciones éticas, no pueden practicarse deliberadamente lesiones a humanos con finalidades experimentales, aunque sí pueden realizarse estudios con pacientes que hayan sufrido algún tipo de lesión cerebral o se les haya extirpado quirúrgicamente alguna estructura cerebral con finalidades terapéuticas.

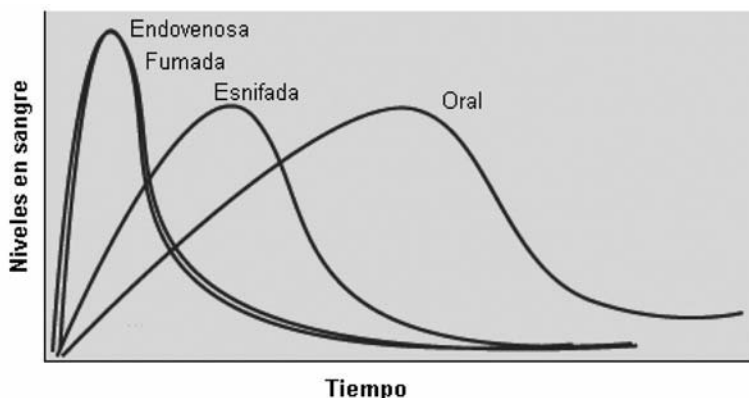
Algunos ejemplos son los estudios realizados con los pacientes comisurizados (corte de las fibras del cuerpo calloso), el caso del paciente H. M. (extirpación bilateral de los lóbulos temporales como paliativo de una epilepsia) o el caso de Phileas Gage (lesión de la corteza prefrontal por un accidente laboral).

## 5.6. Técnicas farmacológicas

Las técnicas farmacológicas consisten en administrar una sustancia al sujeto experimental y observar cómo ésta influye en su conducta. Las sustancias pueden ser fármacos, como un antidepresivo, o drogas, como la cocaína.

En el caso de los estudios de psicobiología, antes de empezar un estudio del tipo farmacológico hay que asegurarse de que la sustancia tiene la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y, por tanto, llegar al SN.

Hay que tener en cuenta que hay diferentes vías de administración y que, dependiendo de la que se utilice, el efecto de la sustancia puede ser más o menos intenso.



**Figura 60.** Duración de los efectos de las drogas/fármacos en función de la vía de administración.



La **vía oral** es la más lenta, ya que la sustancia debe pasar por el tracto digestivo antes de ser absorbida y alcanzar el SN. Además, su efecto puede verse disminuido, ya que durante el proceso digestivo parte de la sustancia puede metabolizarse. En contrapartida, es la vía con efectos más duraderos.

Las **vías inhalada y endovenosa** son las más rápidas. Estas vías permiten que la sustancia llegue rápidamente al SN, aunque el efecto decae más rápidamente.

Otros tipos de administraciones son la subcutánea, intramuscular, intraperitoneal (utilizada sobre todo en animales), tópica y, en algunos casos, esnifada. Finalmente, existe la posibilidad de inyectar el fármaco directamente en el cerebro o en el sistema ventricular.

## 5.7. Técnicas de estudio del SN *post mortem*

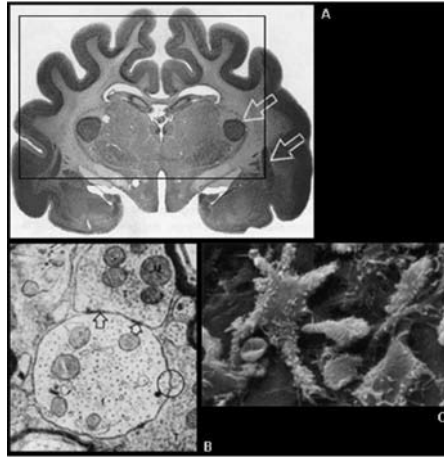
Las técnicas *post mortem* requieren el sacrificio de los sujetos experimentales, en el caso de que se trate de animales de experimentación, o la obtención de muestras de tejido humano de personas fallecidas que hayan donado sus cuerpos a la ciencia. Estas técnicas permiten estudiar con más detalle la anatomía del sistema nervioso e identificar componentes que son imposibles de estudiar *in vivo* (orgánulos celulares, receptores, enzimas, etc.).

### 5.7.1. Técnicas histológicas

La histología permite el estudio de la estructura de las células, en este caso neuronas y glía. Las técnicas clásicas de tinción (violeta de cresil, tinción de Golgi-Cox) permiten una visión *grosso modo* de la morfología de las neuronas, mientras que otras técnicas más modernas permiten estudiar las conexiones neuronales que se establecen o visualizar los orgánulos celulares.

Así las **técnicas histológicas**, además de utilizarse para la validación de las implantaciones estereotáxicas, permiten estudiar la anatomía cerebral (tamaño de las áreas, tipos celulares, etc.).

Un tipo interesante de tinción es la que se utiliza en la **técnica de los trazadores de conexiones**, que permiten estudiar las aferencias y eferencias de las áreas cerebrales. En el caso de querer estudiar las aferencias de un área concreta, se inyecta una sustancia que será recaptada por los botones terminales que llegan a esa área y que será transportada retrógradamente hasta el soma de esas neuronas (por ejemplo, oro fluorado o peroxidasa de rábano). Posteriormente, se extrae el cerebro, se prepara el tejido y se examina bajo el microscopio; de esta manera, se puede seguir el recorrido de la sustancia.



**Figura 61. A)** imagen de una sección de tejido teñida con violeta de Cresil; las flechas indican algunas agrupaciones de somas neuronales; **B)** imagen de grupos neuronales obtenida de mediante microscopio electrónico; las flechas indican zonas sinápticas; **C)** reconstrucción de células nerviosas mediante microscopio de barrido electrónico; se pueden observar neuronas y glía.

Si se quieren estudiar las eferencias de un área, se inyecta una sustancia en la región de estudio, que será captada por las dendritas de esa zona y transportada anterógradamente hacia los axones (por ejemplo, la proteína PHA-L). Como en los trazadores retrógrados, posteriormente se extrae el cerebro y, después de preparar el tejido, se estudia el recorrido de la sustancia.

En estos casos, se utilizan microscopios ópticos para observar con detalle el tejido teñido o el recorrido de los trazadores. Este tipo de microscopios son útiles para estudios anatómicos, pero no permiten visualizar los orgánulos intracelulares como, por ejemplo, las vesículas sinápticas. Para poder estudiar este tipo de estructuras celulares, se utiliza el microscopio electrónico. Si lo que se pretende es obtener imágenes tridimensionales de los componentes de las secciones de cerebro, se utiliza el microscopio electrónico de barrido, aunque su amplificación es menor que la del microscopio electrónico estándar.

### 5.7.2. *Inmunocitoquímica*

Las **técnicas inmunocitoquímicas** son un tipo de técnicas histológicas que permiten identificar elementos del sistema nervioso como orgánulos celulares, neurotransmisores, enzimas de síntesis o de degradación de neurotransmisores, receptores para neurotransmisores, etc.

La técnica consiste en crear artificialmente sustancias químicas que reconozcan específicamente al elemento que se quiere estudiar; estas sustancias reciben el nom-

bre de anticuerpos. Así, una vez extraído el cerebro y preparado el tejido, éste se incuba en una solución que contiene el anticuerpo que se unirá al elemento que se desea estudiar. Posteriormente, se procede a la localización del anticuerpo o bien porque éste emite señales bajo ciertas condiciones (por ejemplo, señales radioactivas o fluorescentes) o porque lo exponemos a un segundo anticuerpo que reconoce al primero y que emite una señal.

Estas técnicas pueden utilizarse también para medir la **actividad cerebral** a través de detectar proteínas que se sintetizan cuando las neuronas se activan (gracias a los genes de acción inmediata), como la proteína c-Fos o la proteína Jun.

### 5.7.3. Autorradiografía

La **autorradiografía** es una técnica que consiste en marcar, radioactivamente, una sustancia (ligando) que se unirá a algún elemento del SN. El tejido cerebral se expone al ligando durante un tiempo determinado sobre una placa fotográfica protegida de la luz, de forma que la radiactividad se imprime en la placa fotográfica que, posteriormente, se revela como una fotografía. La imagen revelada es similar a una radiografía del tejido cerebral en la que las zonas más oscuras marcan dónde se encuentra el ligando.

Se utiliza, principalmente, para estudiar la localización de los **receptores** de los neurotransmisores, y también como medida de **actividad metabólica**. En el caso de los receptores, lo que se marca radiactivamente son agonistas o antagonistas del receptor, que se unirá a éstos permitiendo observar posteriormente en qué zonas del cerebro se encuentran localizados. Cuando se mide la actividad metabólica, se inyecta al sujeto experimental 2-desoxiglucosa (2-DG) marcada radiactivamente, que es captada por las neuronas, así que la autorradiografía mostrará como zonas oscuras las áreas donde se ha acumulado la 2-DG radiactiva, reflejando así las áreas más activas.

### 5.7.4. Hibridación *in situ*

La hibridación *in situ* proporciona una medida indirecta de la síntesis de proteína, ya que permite localizar la presencia de una secuencia de ARNm que, posteriormente, se transcribirá en una proteína (receptores, enzimas, etc.). Para localizar este ARNm, se diseñan sondas complementarias a la secuencia que se pretende estudiar (recuérdese la ley de complementariedad de bases). El tejido cerebral, una vez preparado, se incuba en una solución que contiene la sonda, que se unirá específicamente al material genético objeto de estudio. Estas sondas emiten señales que permiten detectarlas bajo ciertas condiciones, y así cuantificar y localizar dónde se encuentra el ARNm. Las zonas más oscuras serán aquellas donde hay más concentración de sonda, es decir, más ARNm y se infiere que más síntesis de proteína.

## 5.8. Técnicas genéticas

La psicobiología también estudia la participación de los genes en la conducta. Puede centrarse en estudiar si algún rasgo tiene base genética (por ejemplo, ansiedad, inteligencia), qué tipo de herencia sigue (unifactorial o multifactorial) o intentar identificar los genes implicados en la expresión de un rasgo o enfermedad psiquiátrica (por ejemplo, qué genes están implicados en la esquizofrenia o en la depresión).

### 5.8.1. Técnicas genéticas en humanos

En el caso de utilizar humanos como sujetos de estudio, se utilizan métodos que no implican ningún tipo de manipulación, como es el caso de los **estudios de familias, de adopciones o de gemelos**, basados en estudiar la concordancia de rasgos entre familiares, lo que permite considerar el efecto de los genes y del ambiente en la expresión de los rasgos. También puede estudiarse el tipo de transmisión de un rasgo mediante **árboles genealógicos**. Finalmente cabe la posibilidad de **analizar el genoma** de los sujetos para buscar alteraciones génicas, coincidencias genéticas entre familiares afectados de una misma psicopatología, variaciones alélicas, etc., que puedan explicar por qué unos familiares están afectados y otros no.

### 5.8.2. Técnicas genéticas en animales

El uso de animales permite ciertas manipulaciones, tanto en lo que se refiere al control de los apareamientos de los sujetos experimentales, con el fin de potenciar rasgos, como las que implican manipulación directa del genoma del sujeto experimental.

- 1) Dentro de las técnicas de **control de los apareamientos**, se encuentra:
  - a) La **cría selectiva**: aparean animales que expresan un rasgo de forma similar entre sí (por ejemplo, animales muy ansiosos entre sí).
  - b) Las **cepas consanguíneas**: se aparean hermanos entre sí, durante varias generaciones, con el objetivo de conseguir sujetos genéticamente idénticos.
- 2) Las técnicas que permiten **manipular directamente el genoma** están siendo ampliamente utilizadas en la actualidad. Las principales son la creación de animales *knock-out* y la generación de animales transgénicos:
  - a) La técnica del **knock-out** permite eliminar la expresión de un gen concreto; así se puede estudiar cuál es la implicación de este gen en la conducta a través de las consecuencias de su eliminación.
  - b) En el caso de la creación de **animales transgénicos**, se introduce un gen de una especie, por ejemplo la humana, en otra especie diferente, como en

un ratón. De esta forma, el ratón expresará el gen humano, lo que permite estudiar de forma aislada y controlada su implicación en un rasgo o enfermedad.

## 5.9. Pruebas conductuales

La mayoría de las técnicas comentadas con anterioridad se combinan con técnicas conductuales, de forma que se puede estudiar cómo influye la inyección de un fármaco, la lesión de un área cerebral, etc., en la conducta del sujeto experimental o en sus funciones cognitivas.

En **humanos** se pueden utilizar baterías de test o pruebas específicas que evalúen los procesos de memoria, de aprendizaje, atención, etc., (por ejemplo, las diferentes subescalas del test de inteligencia WAIS, el test de Stoop, etc.) después de, por ejemplo, haber inyectado una dosis de Anfetamina al sujeto experimental. También se pueden diseñar experimentos específicos para evaluar procesos psicológicos, como por ejemplo provocar reacciones emocionales y estudiar qué parámetros cambian o qué áreas se activan.

En **animales**, se puede estudiar la conducta natural del animal después de haber realizado un procedimiento experimental como los anteriormente descritos, por ejemplo, ver si una lesión cambia hábitos alimenticios o conductas de agresividad. Igualmente, existen pruebas específicas que permiten evaluar en animales procesos como la ansiedad (laberinto elevado, campo abierto), el aprendizaje y memoria (por ejemplo, cámaras de condicionamiento operante, laberinto radial, laberinto de Morris) o la atención (pruebas de *startle* o sobresalto).

## 5.10. Técnicas de neuroimagen

El cerebro humano siempre ha sido considerado un gran enigma y, desde hace cientos de años, muchos científicos y especialistas han intentado estudiarlo. De hecho, hoy en día seguimos haciéndolo para intentar obtener nueva información que nos permita entender y explicar cientos de procesos, desde nuestro propio comportamiento y funcionamiento como humanos, hasta el origen y evolución de diferentes patologías.

Fue a partir de los años setenta, con la aparición de las primeras técnicas de neuroimagen, que este campo de estudio vivió una gran revolución, ya que se pudo

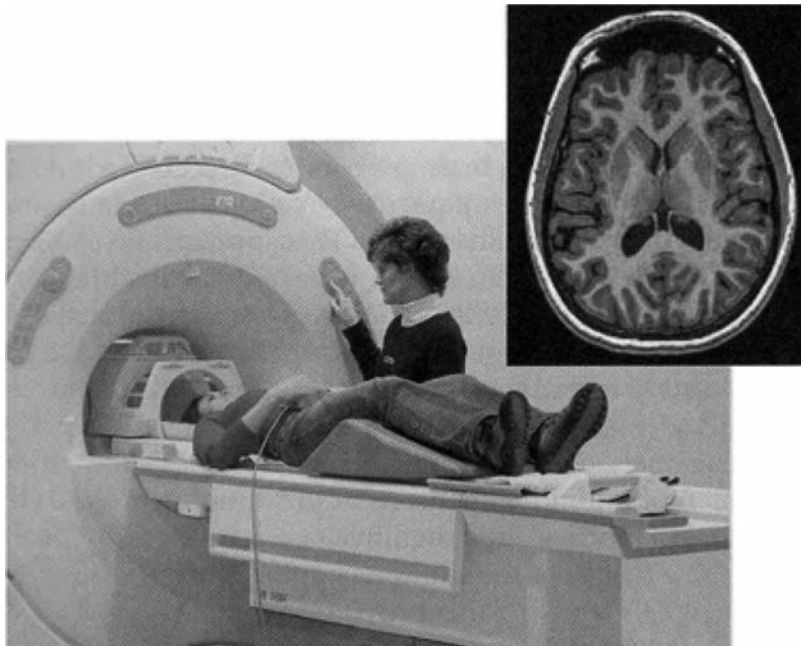
empezar a monitorear las funciones cerebrales de una forma más detallada y, como consecuencia, hubo un gran avance en la diagnosis médica.

Este subapartado tiene por objetivo analizar y describir algunas de las diferentes técnicas que, hoy en día, se utilizan tanto en la práctica clínica como científica que nos permiten estudiar el sistema nervioso de una forma más pormenorizada y precisa. De forma más concreta, se procederá a:

- Conocer diferentes técnicas de neuroimagen.
- Tener una idea general sobre los principios físicos en los que se basan cada una de las técnicas que estudiaremos.
- Saber cómo funciona cada técnica de neuroimagen.
- Conocer en qué patologías se aplican estas técnicas y qué información nos dan.
- Saber diferenciar una técnica de otra.
- Conocer las ventajas y desventajas que presentan estas técnicas.

### 5.10.1. Resonancia magnética (RM)

Puede decirse que la resonancia magnética (RM) es la técnica de neuroimagen que más se utiliza en el campo de las neurociencias sobre todo cuando se quiere llevar a cabo estudios estructurales.



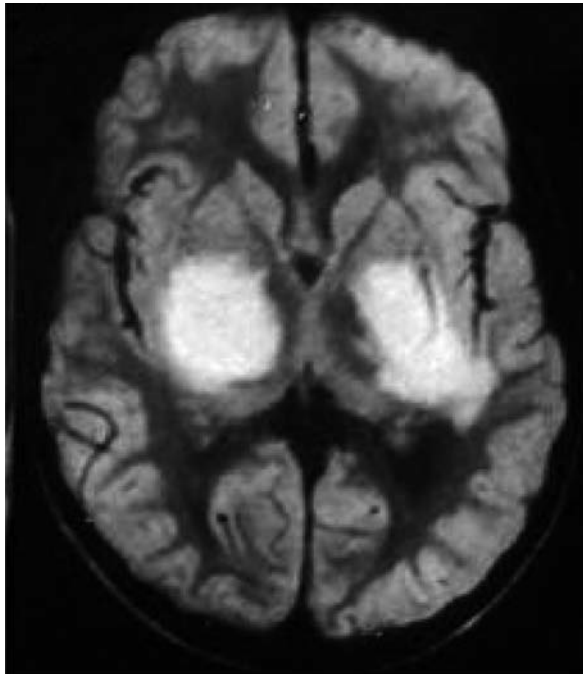
**Figura 62.** Equipo de resonancia magnética (figura adaptada de Purves *et al.*, 2008).

Un aspecto muy importante que hemos de tener presente es que la RM no utiliza ningún tipo de rayos X, sino que se basa en la utilización de ondas electromagnéticas a una frecuencia de radio del orden de los megahertzios. Para hacernos una idea, este tipo de ondas son muy parecidas a las ondas de la radio comercial. Por tanto, la RM puede considerarse como una técnica completamente inocua para el organismo.

Para poder obtener la imagen del interior de nuestro organismo necesitamos que, cuando las ondas electromagnéticas se envíen, sean recibidas y posteriormente reenviadas por algún tipo de receptor-emisor. En nuestro caso, los que hacen la función de antena receptora-emisora son los protones de algunos núcleos atómicos, entre ellos los protones de los átomos de hidrógeno (Alvarez, J., Ríos, M., Hernández, JA., Bargalló, N., y Calvo, B. 2008).

La **RM** es una técnica de neuroimagen que nos permite obtener imágenes estructurales del interior de nuestro organismo.

El escáner de RM está constituido, a su vez, por un gran campo magnético y, cuando situamos a un sujeto en éste, lo que sucede es que los protones de sus átomos se alinean respecto a él. Cuando se envía el pulso de ondas electromagnéticas, sólo los protones que se encuentre en un estado determinado, denominado “paralelo”,



**Figura 63.** Resonancia magnética estructural en la que se puede observar una tumoración talámica bilateral en un paciente pediátrico. Imagen obtenida de Gelabert, M., Seramito, R., Bandín, S. y Allut, A (2007).

podrán adquirir la energía de las ondas y posteriormente emitirlas. En el momento en que el pulso de ondas termina, los protones vuelven a su posición inicial emitiendo una señal, y es esta señal la que contiene la información que posteriormente podremos reconstruir para obtener una imagen del tejido (Álvarez *et al.* 2008).

En RM podemos obtener diferentes tipos de imágenes, entre ellas, las imágenes potenciadas en T1 o en T2. En este apartado, no vamos a entrar en los detalles específicos de cómo se obtiene un tipo u otro de imagen; no obstante, vamos a analizar para qué es útil o más apropiado cada una de ellas.

- 1) Las **imágenes en T1** son más adecuadas para estudiar aspectos anatómicos; por tanto, será útil emplearlas cuando queramos observar patologías que cursan con cambios morfológicos, como por ejemplo tumores cerebrales (figura 64).
- 2) Por el contrario, las **imágenes en T2** son más apropiadas utilizarlas para obtener información más de tipo fisiopatológica, como por ejemplo enfermedades neurodegenerativas (figura 64).

Las imágenes obtenidas en resonancia magnética suelen estar conformadas, mayoritariamente, por diferentes tonos de grises que nos permiten observar y contrastar los tejidos. No obstante, también nos encontramos con colores como el blanco y el negro. A continuación, vamos a ver qué valor puede tener cada uno de los diferentes colores en función del tipo de imagen.



**Figura 64.** Resonancia magnética funcional de un paciente pediátrico con enfermedad de Aicardi-Goutieres. La imagen muestra atrofia corticosubcortical y alteración en la mielinización. Imagen obtenida de Blanco *et al.* (2004).



<b>VALOR DE LOS DIFERENTES COLORES EN FUNCIÓN DEL TIPO DE IMAGEN</b>			
	<b>Color gris</b>	<b>Color negro</b>	<b>Color blanco</b>
<b>Imagen T1</b>	Sustancia gris	LCR Aire	Grasa Sustancia blanca Hemorragia
<b>Imagen T2</b>	Sustancia gris Grasa	Sustancia blanca Aire	LCR Tumores Agua

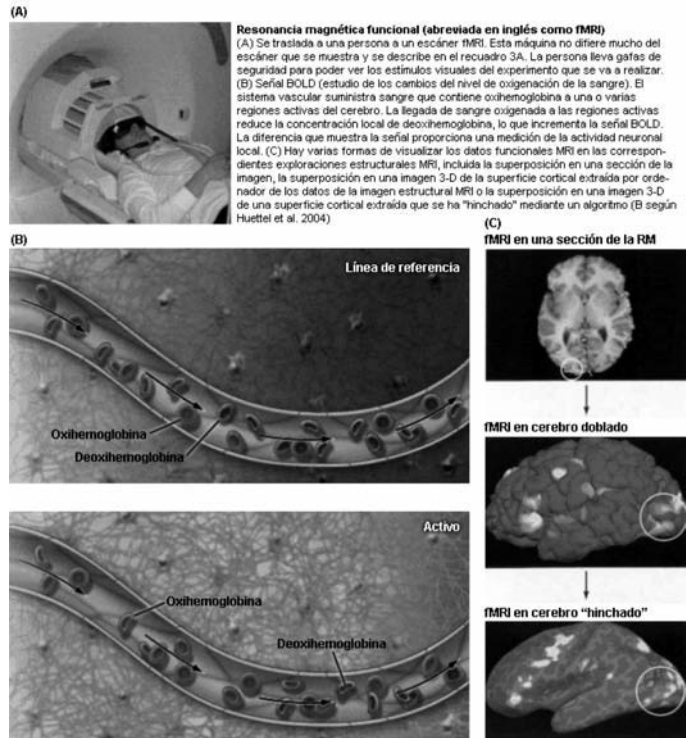
Hasta ahora, hemos hecho referencia principalmente a la RM estructural. A partir de estas líneas, vamos a centrarnos en la RM funcional (RMf), que es una de las técnicas no invasivas que permite registrar la actividad cerebral *in vivo* y, además, en un tiempo real.

En los últimos años la RMf ha adquirido una gran importancia debido a que es una técnica que permite medir los cambios hemodinámicos en el cerebro y localizar la respuesta neurofisiológica que un sujeto da ante estímulos de diferentes modalidades como por ejemplo, los sensoriales, los motores y los cognitivos. El éxito de la RMf radica principalmente en la gran resolución tanto espacial como temporal que presenta, y a su naturaleza no invasiva al no utilizar ningún tipo de radiofármaco.

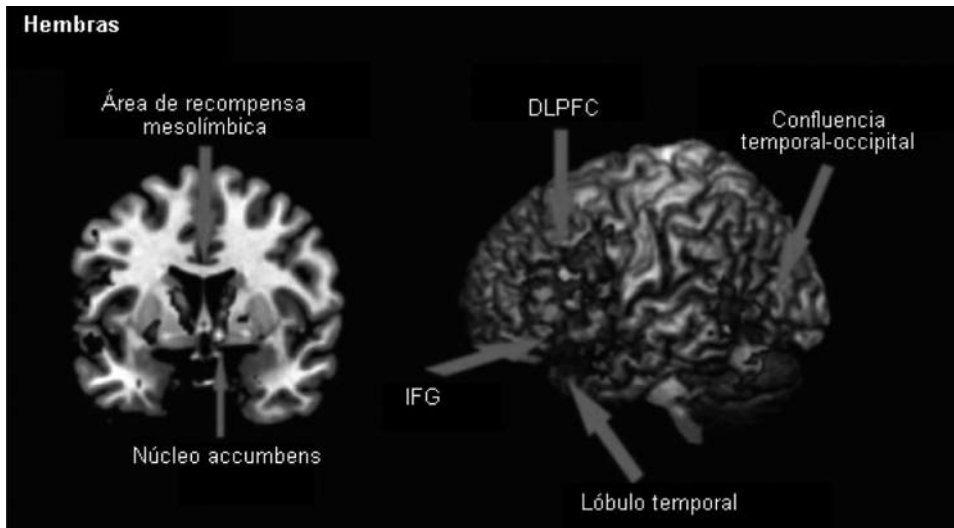
La RMf se basa principalmente en el efecto BOLD (del inglés *Blood Oxygen Level Dependent*) (Figura 65). Este efecto depende principalmente de las propiedades magnéticas de la hemoglobina. Como es bien sabido, la hemoglobina es una proteína cuya función principal es la de transportar el oxígeno por la sangre. Esta molécula tiene unas propiedades magnéticas diferentes en función de si va ligada o no al oxígeno. En el caso de que vaya ligada al oxígeno se obtiene la oxihemoglobina y ésta tiene la particularidad de ser diamagnética, es decir, no puede ser detectada por la resonancia magnética. En el caso de que la hemoglobina no vaya ligada al oxígeno obtenemos la desoxihemoglobina y ésta tiene la propiedad de ser paramagnética, es decir, puede alterar el campo magnético local (Álvarez *et al.* 2008).

Cuando realizamos una determinada tarea el área o áreas de nuestro cerebro responsables de éstas se activan, lo que conlleva a un aumento del flujo cerebral en estas regiones activadas. Como consecuencia de esta activación se produce una disminución de la cantidad de desoxihemoglobina en relación a la concentración de oxihemoglobina dando como resultado un incremento en la intensidad de la señal (Avila *et al.* 2003).

Así pues, en investigación, la RMf se utiliza mientras el sujeto realiza una determinada tarea. Por ejemplo, un trabajo en el que puede observarse la aplicación de esta técnica es el realizado por Azim *et al.* (2004) en el que aplicaron la RMf para observar qué áreas se activaban tanto en hombres como en mujeres mientras se les presentaban estímulos gratiosos (Figura 66).



**Figura 65.** Resonancia magnética funcional (figura adaptada de Purves et al., 2008).



**Figura 66.** RMf en la que se observa cómo la corteza prefrontal dorsolateral, el núcleo Accumbens y la unión temporo-occipital se activan principalmente en las mujeres mientras se les presentan estímulos graciosos.

No cabe duda de que la aparición de la RMf ha contribuido a un gran avance en el campo de la investigación. No obstante, esta técnica presenta algunas limitaciones, entre ellas, que pueden aparecer activadas zonas cerebrales que no están directamente implicadas en la realización de la tarea, sino que se activan por otras causas que nosotros no sabemos y/o no podemos controlar, como, por ejemplo, ruidos, que el sujeto esté moviendo alguna parte del cuerpo mientras realiza la tarea, etc.

### ***5.10.2. Tomografía por emisión de positrones***

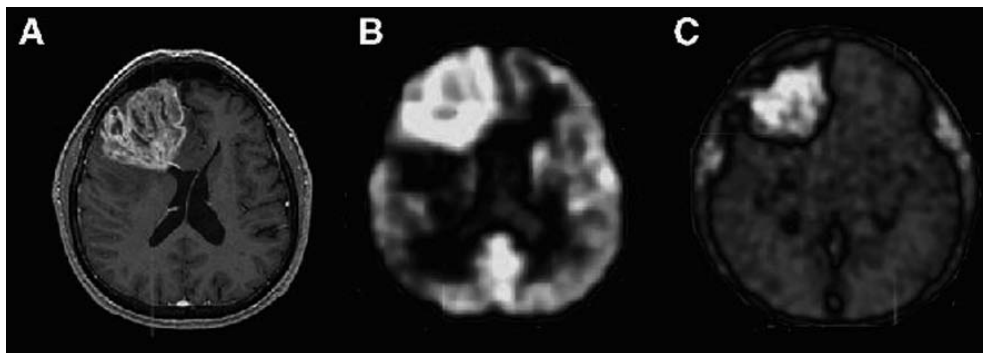
La Tomografía por Emisión de Positrones o también conocida como PET es una técnica de neuroimagen funcional que es de gran utilidad tanto para la diagnosis clínica como para estudiar el metabolismo del organismo. El objetivo de esta técnica es crear imágenes que muestren la función fisiológica y específica de algún proceso molecular, con lo cual, la PET puede utilizarse para determinar diferentes procesos vitales como, por ejemplo, el metabolismo de la glucosa, la perfusión y el flujo sanguíneo, la tasa de unión de los complejos receptor-ligando y el intercambio de oxígeno (Coronel, OF, Serna, JA., Bourlon, R., Bourlon, MT., y Gómez, MA. 2007). Una vez obtenidas las imágenes, se pueden distinguir los diferentes estados funcionales, tanto normales como patológicos, de una estructura específica.

A diferencia de la RM, en la PET se utiliza radiación ionizante, es decir, se introduce en el organismo del paciente un marcador radioactivo denominado radiofármaco o radiosonda. En función de la parte del organismo que se quiera observar, se utilizará un radiofármaco u otro, y se administrará a través de una de las tres vías posibles: venosa, ingerida o inhalada.

Los principios físicos en los que se basa esta técnica son de gran complejidad, y para poder entenderlos sería necesario tener un conocimiento profundo sobre la estructura atómica de los átomos y sobre en qué consiste el fenómeno de la radioactividad. Por este motivo, no vamos a entrar en detalles de física molecular, pero sí vamos a ver a grandes rasgos cómo se obtiene la imagen de la PET.

Una vez que se le inyecta al paciente el radiofármaco, éste se acumula en la zona del organismo que queremos observar y empieza a emitir energía en forma de rayos gamma. La máquina de la PET tiene una serie de dispositivos que son capaces de detectar este tipo de energía y, por tanto, medir qué cantidad de radiofármaco ha absorbido el organismo. A continuación, se generan las imágenes que nos permiten observar qué cambios se están produciendo o se han producido en el organismo del paciente.

Como hemos mencionado al principio del subapartado, la PET es una técnica que tiene una gran aplicación en la diagnosis clínica, en ámbitos como la neurología, la psiquiatría, la oncología, etc. A continuación, vamos a ver algunas de las aplicaciones de la PET en determinadas patologías.



**Figura 67.** A: Resonancia magnética estructural potenciada en T1. B: PET con contraste F-FDG. C: PET con contraste F-FLT. (Imagen obtenida de Chen *et al.*, 2008)

### *PET y tumores cerebrales*

El radiofármaco más utilizado en la PET cuando se quiere evaluar alteraciones neurológicas como es el caso de tumores cerebrales, es la 18 fluoro-2-desoxi-D glucosa (F-FDG<sup>1</sup>) (Mantaka *et al.* 2003). Este trazador es captado por las células utilizando el mismo transportador activo que utiliza la glucosa, no obstante, una vez fosforilado no puede salir hacia el exterior celular ni ser metabolizado por la vía glucolítica (Peñuelas, I. 2001).

Una de las propiedades que presentan las células tumorales es que absorben más radiosonda respecto a las células sanas, por lo tanto, en la imagen podemos observar dónde se encuentra localizado el tumor y qué extensión tiene (Figura 67).

En el ámbito de la oncología, la PET es muy útil para realizar el diagnóstico diferencial debido a que permite distinguir lesiones benignas de las malignas. Asimismo, con esta técnica también podemos llevar a cabo evaluaciones de seguimiento de los pacientes, valorar si el tratamiento ha sido efectivo, estatificar el grado del tumor y tomar decisiones a la hora de establecer el tratamiento oncológico adecuado (Gerson, R., Serrano, A., Villalobos, A. y Martínez, D. 2004).

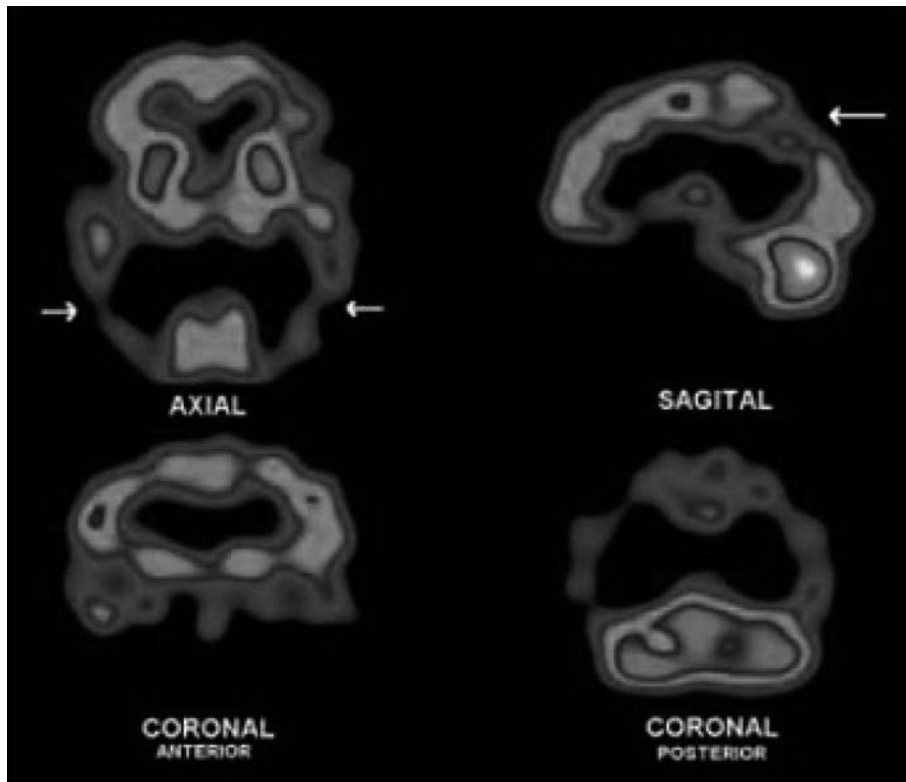
### *PET y demencias*

Cuando un paciente presenta un trastorno cognitivo atípico y se quiere diferenciar qué tipo de demencia puede presentar, la técnica de la PET es muy eficaz, por-

1. La F-FDG es transportada al interior celular por difusión pasiva facilitada por proteínas transportadoras, siendo después fosforilada a FDG-G-Fosfato. Ésta queda atrapada en las células porque no puede seguir la vía metabólica de la glucosa. Por este motivo, cuando se realiza una PET pueden observarse qué células han absorbido el radiofármaco.

que es una técnica funcional que nos proporciona patrones de actividad bastante específicos para diferentes patologías y, por tanto, nos puede ayudar mucho a realizar un diagnóstico.

Como es bien sabido, existen diferentes tipos de demencias; no obstante, la demencia tipo Alzheimer es la que más predomina entre los sujetos de edades más avanzadas. Una de las características que presenta esta enfermedad es una drástica reducción del metabolismo de la glucosa en áreas cerebrales específicas. Prácticamente todos los estudios realizados con PET muestran que los pacientes afectados con esta patología presentan reducciones metabólicas en las cortezas parieto-temporal y cingulada posterior y en las áreas frontales (Figura 68). Asimismo, parece ser que el metabolismo de las áreas primarias, tanto motoras como visuales, el cerebelo, el tálamo y, los ganglios basales está relativamente preservado (Mosconi, L., Pupi, A., De Leon, M. 2008)

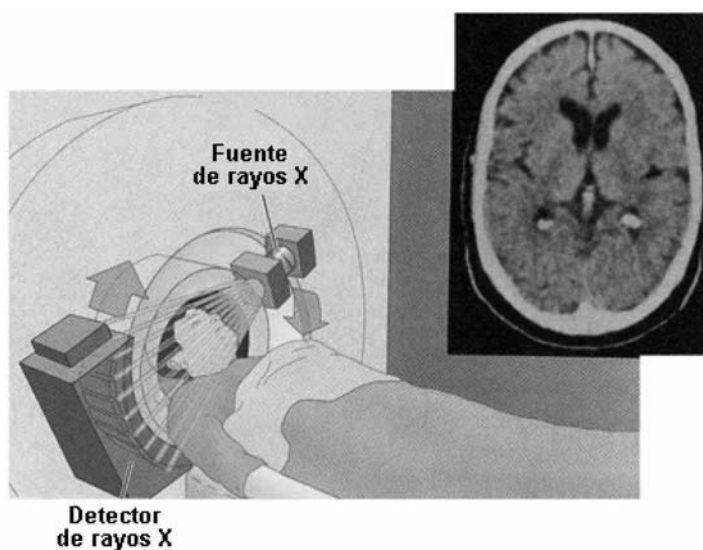


**Figura 68.** PET correspondiente a un sujeto con Alzheimer en el que se observa una marcada disminución global de la perfusión cortical, de predominio temporo-parietal bilateral y coronal posterior con relativa preservación de la corteza sensorio-motor. Los núcleos basales y estructuras infratentoriales se aprecian de perfusión conservada. Imagen obtenida de Quintana, S. (2002).

### 5.10.3. Tomografía axial computada

La **tomografía axial computada**, o **TAC**, es otra de las técnicas de neuroimagen que se utiliza para el diagnóstico clínico, ya que permite observar el interior de nuestro organismo. Las imágenes obtenidas de la TAC están orientadas perpendicularmente al eje corporal, con lo cual, las imágenes se obtienen en un plano axial o transversal (Hernández, S. y Mitjavila, M. 2006) (figura 69).

Cuando situamos al paciente en la máquina, un rayo X emite un haz que atraviesa el cuerpo del paciente y es captado por un detector. La imagen que se obtiene depende principalmente del grado de atenuación del rayo X, es decir, en función de la masa que atraviese el rayo (hueso, sangre, etc.) será absorbido en mayor o menor medida y, por tanto, será captado más o menos por el detector.



**Figura 69.** Equipo de tomografía axial computada.

Estructura o tejido	Apariencia en la imagen de una TAC
Sustancia gris	Blanco
Sustancia blanca	Gris
Hueso	Muy blanco
Calcificaciones	Blanco
Grasa	Negro
Sangre	Blanco
Aire	Muy negro
LCF	Gris oscuro

Teniendo en cuenta este fenómeno, cuando observemos una imagen hecha en TAC, apreciaremos que las estructuras de más densidad, como los huesos o la sangre en abundancia, presentan un color brillante, mientras que las estructuras o tejidos menos densos, como la grasa o el líquido cefalorraquídeo, aparecen en tonos oscuros.

Cuando realizamos una TAC, si queremos aumentar la definición de la imagen, podemos recurrir también a determinados radiofármacos, que nos permitirán obtener una imagen mucho más nítida del fenómeno que queremos observar.

En cuanto al uso clínico de la TAC, puede utilizarse para observar diferentes patologías, entre ellas las siguientes:

- Anormalidades cerebrales y medulares.
- Tumores cerebrales y accidentes cerebro vasculares.
- Sinusitis.
- Aneurismas de aorta.
- Infecciones torácicas.
- Enfermedades de órganos como el hígado, los riñones y los nódulos linfáticos del abdomen.
- Hemorragias.
- Atrofias.

Un aspecto muy importante que hemos de tener presente es que la TAC no debe confundirse con la típica radiografía convencional, puesto que utiliza un haz que, además de ir bien dirigido hacia la estructura que nos interesa, éste puede variar su grosor en función de la zona a evaluar. Asimismo, y como hemos visto anteriormente, la TAC puede distinguir diferentes densidades que nos permiten diferenciar distintos tejidos o estructuras. Otra característica muy importante que presenta esta técnica es que puede detectar anormalidades de hasta 1 o 2 mm de tamaño, lo que supone una gran ventaja para el diagnóstico precoz de patologías tumorales.

Al igual que la mayoría de las técnicas, la TAC también presenta ventajas y desventajas. En cuanto a las **ventajas**, además de la gran precisión a la hora de detectar minúsculas anomalías, es una técnica cuyo costo no es tan elevado como el de la RM, es más rápida y tiene más disponibilidad. Por lo que respecta a las **limitaciones**, es una técnica que únicamente genera las imágenes en los planos axial o transversal y, en el caso de utilizar radiofármacos, la dosis elevada de radiación que se le administra a los pacientes.

#### **5.10.4. Electroencefalografía**

La **electroencefalografía (EEG)** es una técnica que permite registrar la actividad eléctrica cerebral que subyace a diferentes procesos cognitivos, motores e incluso sensoriales.



**Figura 70.** *Izquierda*, electrodos que se adhieren al cuero cabelludo para realizar una electroencefalografía. *Derecha*, casco con los electrodos integrados para realizar una electroencefalografía.

Las ondas que obtenemos del EEG proceden principalmente de la corteza cerebral como consecuencia de la actividad de las células piramidales corticales. Los potenciales sinápticos, tanto excitatorios como inhibitorios, que se producen en estas neuronas crean un flujo de corriente entre las zonas más profundas y más superficiales dando como resultado un movimiento de cargas eléctricas y la creación de un campo eléctrico que se puede registrar en la superficie craneal.

Para poder registrar dicha actividad, es necesario colocar en la cabeza del sujeto una serie de electrodos de tipo superficial (existen otros tipos de electrodos que se utilizan para registrar la actividad en otras áreas, como, por ejemplo, electrodos basales que se disponen en la base del cráneo) que se colocan sobre el cuero cabelludo del sujeto.

Estos electrodos consisten en pequeños discos metálicos de unos 5 mm de diámetro, aproximadamente, que se adhieren con una pasta conductora y se fijan al cuero cabelludo con un aislante. Actualmente, para realizar EEG también se utiliza un tipo de casco que lleva incluido los electrodos (Figura 70).

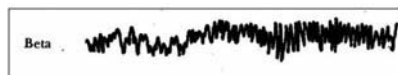
Para poder registrar la actividad cerebral del cerebro, es necesario que los electrodos se dispongan en un orden determinado, y para ello existen diferentes sistemas, como el de Illinois, Montreal, Lennox, etc. Sin embargo, el más utilizado en el mundo es el conocido “sistema diez-veinte”. Según este sistema, los electrodos han de colocarse siguiendo unas pautas determinadas hasta disponerlos por toda la cabeza (Figura 71, en la página siguiente).

La actividad eléctrica que recogen los electrodos consiste en ondas cuya amplitud oscila entre los 10 mV hasta las 100  $\mu$ V y cuya frecuencia se mueve entre los 0,5 y los 100 Hz, dependiendo del grado de actividad del cerebro (Figura 72). Normalmente, el tipo de ondas que se recogen son:



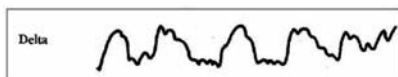


- 2) Ondas  $\beta$  (beta):** su frecuencia oscila entre los 14 y los 30 Hz. Suelen registrarse cuando el sujeto está en vigilia realizando alguna actividad que le suponga estar en alerta o en tensión, como por ejemplo conducir, trabajar, etc.



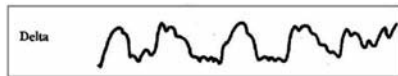
Ritmo beta correspondiente a un sujeto sano.

- 3) Ondas  $\theta$  (theta):** su frecuencia se encuentra entre los 4 y los 7 Hz. Suelen aparecer en estados de sueño.



Ritmo theta correspondiente a un sujeto sano.

- 4) Ondas  $\delta$  (delta):** su frecuencia se encuentra por debajo de los 3,5 Hz. Aparecen en estados de sueño profundo y en algunas patologías cerebrales.



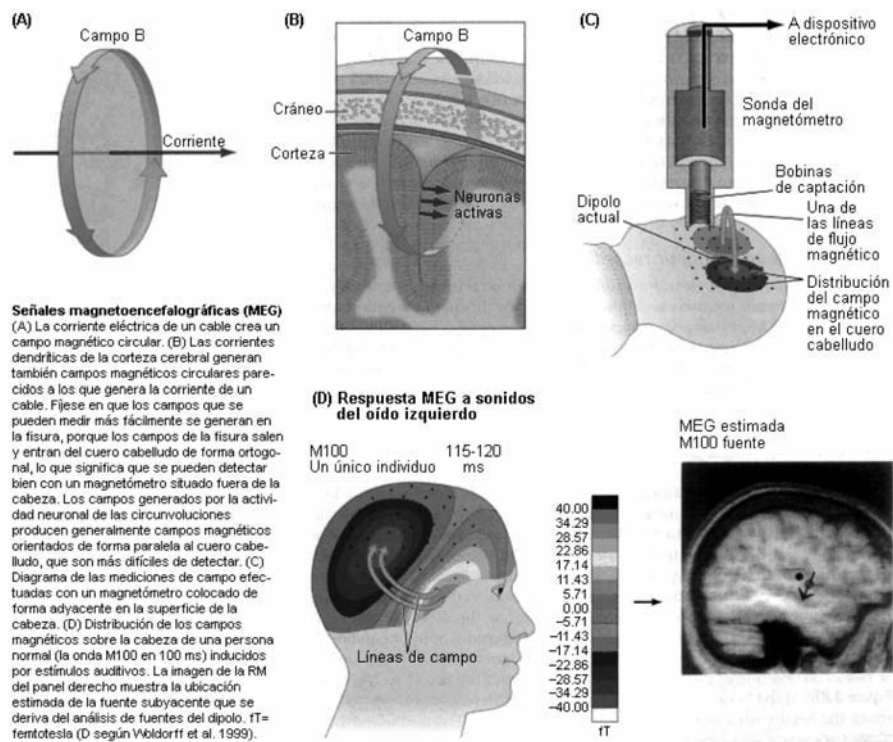
Ritmo delta correspondiente a un sujeto sano.

En cuanto a su aplicación clínica el EEG tiene mucha utilidad en disciplinas como la neurología y la neurocirugía. De esta manera, esta técnica aporta información relevante en patologías como la epilepsia, los tumores cerebrales, enfermedades cerebrovasculares, traumatismos craneoencefálicos, cefaleas, encefalopatías inflamatorias etc.

Un aspecto importante que cabe destacar es que un EEG normal no implica necesariamente ausencia de patología cerebral, debido a que no todas las alteraciones neurológicas provocan alteraciones en el registro electroencefalográfico. Este caso lo podemos encontrar, por ejemplo, en enfermedades neurodegenerativas, en lesiones cerebrales muy pequeñas o pequeños infartos lacunares.

### 5.10.5. Magnetoencefalografía

La **magnetoencefalografía** (MEG) es una técnica no invasiva que permite registrar la actividad funcional del cerebro, basada en la detección de los campos magnéticos generados por la actividad eléctrica cerebral (Figura 73). Más concretamente, permite captar los campos magnéticos generados por los potenciales postsinápticos, tanto excitatorios como inhibitorios, producidos en las dendritas de las neuronas



**Figura 73.** Señales de magnetoencefalografía (figura adaptada de Purves *et al.*, 2008).

piramidales (Maestu, F et al. 2005). Esta técnica no comporta ningún tipo de riesgo para el paciente, y a diferencia del EEG no es necesario aplicar sobre el sujeto ningún tipo de electrodo. Al igual que muchas otras técnicas, la MEG presenta ventajas e inconvenientes. En cuanto a las **ventajas**, esta técnica permite medir las señales neuronales en un tiempo real; sin embargo, al ser un instrumento muy sensible, puede registrar diferentes artefactos, tanto medioambientales como los provocados por materiales ferromagnéticos, lo que constituye una de sus principales limitaciones o **desventajas**.

En cuanto a las aplicaciones clínicas, la MEG se utiliza para el diagnóstico o evaluación de diferentes patologías, entre ellas las siguientes:

- Epilepsia.
- Estudios vasculares.
- Traumatismos craneoencefálicos.
- Migrañas.
- Enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

- Trastornos psiquiátricos, como depresión o esquizofrenia.
- Tumores.

La **MEG** es la técnica que permite registrar la actividad cerebral producida por las neuronas piramidales localizadas en los surcos cerebrales.

La MEG no tiene únicamente aplicaciones clínicas, sino que también se utiliza para evaluar o estudiar procesos cognitivos básicos como la memoria, el lenguaje, la percepción o las funciones ejecutivas.

A continuación, vamos a describir muy brevemente qué contribuciones ha hecho la MEG en el estudio del lenguaje, ya que es uno de los procesos cognitivos más estudiados con esta técnica.

Uno de los aspectos que más interés ha suscitado en el estudio del lenguaje es el lugar donde se encuentra localizado, es decir, cuál es su lateralización hemisférica.

De esta manera, diferentes autores desarrollaron un protocolo para investigar la comprensión del lenguaje con el objetivo de conocer tres aspectos: 1- cuál es el hemisferio dominante, 2) en qué áreas dentro de ese hemisferio está representado el lenguaje y 3) cuál es la organización espaciotemporal de la actividad (Maestu et al. 2005). Los resultados de los diferentes estudios mostraron que los sujetos diestros presentaron una mayor actividad magnética en el hemisferio izquierdo respecto al hemisferio derecho después de haberles presentado el estímulo. Para comprobar si estos resultados eran reales se compararon con dos técnicas que se utilizan mucho en neuropsicología para estudiar la localización del lenguaje: a) el test de Wada y b) la estimulación cortical intraoperatoria.

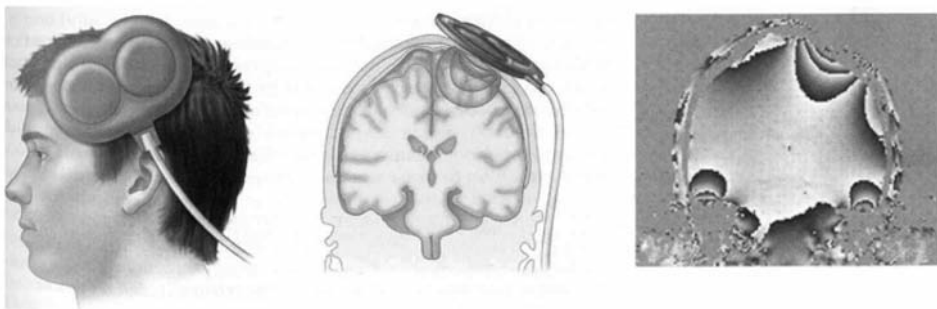
**a) El test de Wada.** También conocido con el nombre de **test de amital intracarotideo**, este test es una prueba que se aplica a aquellas personas que han de someterse a una operación quirúrgica para extirpar un tumor o un foco convulsivo. Este test consiste en inactivar, temporalmente, cada uno de los hemisferios cerebrales de manera independiente. Primero se inyecta un barbitúrico en la carótida derecha para inactivar el hemisferio derecho, y al cabo de un rato, cuando éste ha vuelto a su estado normal, se anestesia el hemisferio izquierdo inyectando de nuevo un barbitúrico en la carótida izquierda. Con este test, lo que se pretende es evaluar y estudiar la localización de determinadas funciones cognitivas como el lenguaje, etc.

**b) La estimulación cortical intraoperatoria.** Posibilita la realización de un mapa funcional preciso de la corteza cerebral expuesta en una craneotomía, tanto para determinar las zonas funcionalmente significativas y tratar de preservarlas, como para las que no lo son y que sirven de corredor para la extirpación de lesiones subyacentes, o bien para realizar una resección más radical, fundamental en el caso de los tumores.

Los resultados obtenidos fueron que existía un alto grado de acuerdo entre los tres procedimientos.

### 5.10.6. Estimulación magnética transcraneal

A diferencia de la electroencefalografía y la magnetoencefalografía, la **estimulación eléctrica transcraneal (EMT)** no registra la actividad cerebral, sino que es una técnica no invasiva que consiste en inducir una corriente en el cerebro a través de un campo magnético con el objetivo de generar un beneficio terapéutico y/o establecer relaciones causales entre actividad cerebral y comportamiento (Figura 74).



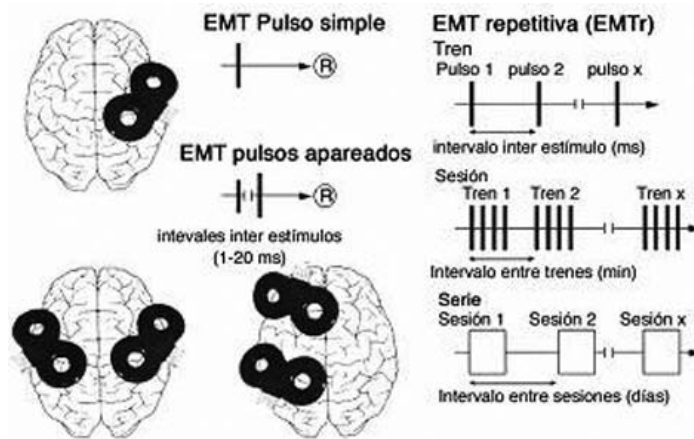
**Figura 74.** Imagen en la que se observa cómo se estimula el lóbulo prefrontal izquierdo de un paciente.

Para inducir la corriente en el cerebro, es necesario disponer de un dispositivo, en este caso un aro, y colocarlo sobre la superficie de la cabeza del sujeto para que genere el campo magnético. A continuación, este campo magnético traspasa los tejidos de la cabeza y se convierte en energía eléctrica, es decir, la que utiliza nuestro sistema nervioso.

La EMT es una técnica que se ha utilizado como instrumento complementario a diferentes métodos utilizados en el área de las neurociencias, para realizar mapeos corticales de diferentes funciones cerebrales como la memoria, el lenguaje, etc., e incluso para establecer relaciones causales entre excitabilidad cortical y comportamiento.

La EMT puede aplicarse de diferentes maneras (Figura 75), como pulsos simples en el cual se aplica un estímulo cada tres o más segundos sobre una determinada región, como un par de estímulos separados por un intervalo interestímulos variable de varios milisegundos o bien, como un tren de estímulos de frecuencia variable aplicados sobre la misma región cerebral durante varios segundos (Pascual-Leone, A., Tormos, JM. 2008)

Desde un punto de vista terapéutico la EMT se aplica a un gran número de patologías tanto neurológicas como psiquiátricas, entre las cuales se encuentran las siguientes:



**Figura 75.** Esquema de las diferentes maneras de aplicar EMT.

- Trastornos afectivos
- Trastorno bipolar
- Trastorno obsesivo-compulsivo
- Trastorno postraumático
- Esquizofrenia y psicosis
- Dolor
- Trastornos del movimiento
- Epilepsia
- Tartamudez
- Autismo
- Trastorno de Atención
- Neurorehabilitación

A continuación vamos a ver algunos de los trastornos neuropsiquiátricos en los que se ha aplicado la EMT y que consecuencias se han dado.

### *EMT y trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)*

Es un desorden psiquiátrico que cursa principalmente con:

- 1) Obsesiones:** consisten en ideas, pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes que invaden el pensamiento del sujeto y son vividas como repugnantes o sin sentido. El individuo intenta ignorar o suprimir este tipo de pensamientos o impulsos, o bien trata de neutralizarlos a través de otros pensamientos o acciones.

**2) Compulsiones:** conductas repetitivas finalistas e intencionadas que se efectúan como respuesta a una obsesión, de forma estereotipada o de acuerdo con determinadas reglas. La conducta se halla diseñada para neutralizar o impedir el malestar o algún acontecimiento o situación temida futura.

Parece ser que las áreas cerebrales más implicadas en este trastorno son el córtex prefrontal orbital, el cíngulo anterior y los ganglios basales (Breiter y Rauch, 1996). Desde un punto de vista anatómico estas estructuras se encuentran localizadas a una distancia de la corteza inalcanzable para las ondas magnéticas de la EMT (Ramirez et al. 2002), por este motivo no hay muchos estudios que hayan implementado la EMT en pacientes con TOC. Uno de los estudios más significativos fue el llevado a cabo por Greenbert et al. (1997) en el que estimularon la corteza frontal lateral derecha a un grupo de 12 sujetos diagnosticados con TOC y observaron que durante las ocho horas siguientes a la estimulación los pacientes disminuyeron significativamente sus compulsiones y presentaron un mejor estado de ánimo.

### *EMT y depresión*

La depresión es uno de los trastornos psiquiátricos en los que más se ha estudiado la EMT.

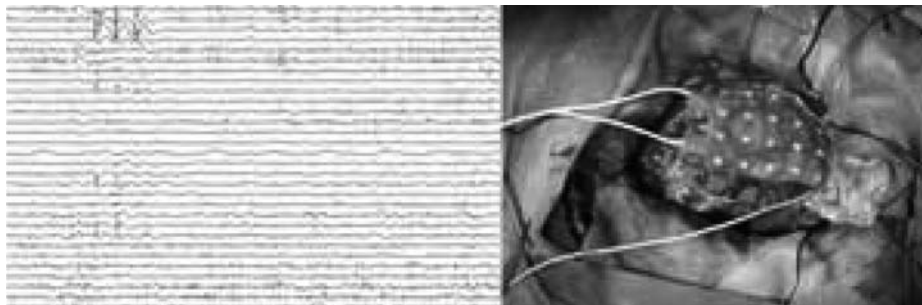
Se ha podido comprobar que, a pesar de que la EMT estimula áreas superficiales del cerebro, gracias a las conexiones que éste establece entre sí, el campo magnético que se aplica en las zonas más externas es capaz de llegar a zonas más profundas de nuestro cerebro. No obstante, la zona que más se ha estimulado con EMT en relación a la depresión ha sido la corteza prefrontal dorsolateral, ya que estudios con neuroimagen muestran que los pacientes deprimidos presentan una hipoactivación de los circuitos frotobasales.

Han sido muchos los estudios que se han realizado con pacientes deprimidos, no obstante, los resultados encontrados son contradictorios y, por tanto, hasta el momento no son concluyentes.

### *5.10.7. Estimulación eléctrica cortical*

La **estimulación eléctrica cortical (EEC)** es una técnica que se utiliza básicamente en el ámbito de la neurocirugía, es decir, cuando un paciente tiene que ser sometido a una intervención quirúrgica cerebral. La función principal de esta técnica es realizar un mapeo cortical y ver qué áreas cerebrales pueden quedar afectadas durante la operación (Figura 76).

Para llevar a cabo la EEC, es necesario disponer de un generador de corriente eléc-



**Figura 76.** Estimulación del área motora durante una intervención quirúrgica a través de una manta de electrodos.

trica, unos electrodos que puedan conducir dicha corriente y el tejido a estimular, que en este caso es la corteza cerebral.

En cuanto al generador de corriente, existen diferentes tipos. Los más seguros y utilizados son aquellos que presentan los estímulos eléctricos a una corriente constante. Respecto a los electrodos, generalmente se utilizan los fabricados con platino debido a que este material es más seguro y, además, al no ser ferromagnético, se pueden utilizar mientras se realiza otro tipo de exploración médica, como, por ejemplo, una resonancia magnética.

Existen diferentes tipologías de electrodos:

- Los **strips**, que están conformados por una tira en las que puede haber entre 2 y 8 contactos.
- Las **mantas**, que son rectangulares o cuadradas y los contactos oscilan entre los 8 y 64.

Cuando se inicia un proceso de EEC, las estimulaciones que se utilizan son de baja amplitud, y ésta se va incrementando poco a poco hasta conseguir un cambio funcional. No obstante, hay que tener en cuenta que pueden existir zonas del cerebro que no respondan a la estimulación y, por tanto, dejaremos de estimularlas cuando veamos que la amplitud que estamos aplicando puede ocasionar daños cerebrales. Además, después de cada estimulación es necesario dejar un periodo de unos 25 segundos aproximadamente para recuperar el estado basal.

En cuanto a las respuestas que se obtienen cuando se realiza una estimulación, suelen clasificarse en dos tipos:

- 1) **Positivas:** son aquellas que al estimular, por ejemplo, el área motora primaria o suplementaria, el resultado es un movimiento involuntario de algún músculo del organismo.
- 2) **Negativas:** cuando al estimular alguna área cortical la función que tiene ésta se ve irrupida, como por ejemplo, dislexia, anomias, etc.



A continuación, vamos a ver algunas de las respuestas que se obtienen al estimular diferentes zonas corticales.

Área estimulada	Respuesta obtenida
Área motora	Movimientos o contracciones musculares
Área auditiva	Percepción de sonidos simples
Área visual	Percepción de destellos
Lóbulo temporal y estructuras límbicas	Evocación de memorias pasadas
Áreas lingüísticas	Dislexia, Anomias, etc.

Respuestas que se obtienen al estimular diferentes zonas corticales.

Para finalizar, es necesario mencionar que actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos en los que se utiliza la EEC en diferentes patologías, como la epilepsia o el Parkinson, para observar si, implantando electrodos que estimulen eléctricamente áreas que puedan estar influyendo en dichas enfermedades, se pueden bloquear o estabilizar algunas disfunciones características de éstas.

## Capítulo II

# Las células del sistema nervioso

*Meritxell Torras García*

*(Actualización a cargo de Ana Moreno Alcázar)*

## 1. Morfología de las células del sistema nervioso

### 1.1. La neurona

Nuestro sistema nervioso (SN) está formado por diferentes tipos de células: las neuronas y las células gliales o de soporte. No obstante, ambas tienen estructuras y funciones diferentes, como veremos a continuación.

Hasta finales del siglo XIX, la mayor parte de los científicos creían que el SN estaba formado por una red de fibras, en lugar de por células individuales (**teoría reticular**, que defendía Camillo Golgi). Fue Santiago Ramón y Cajal quien puso de manifiesto que cada célula nerviosa es una entidad discreta y muy definida, y no una parte de una red continua (**doctrina de la neurona**). Cajal y Golgi obtuvieron el Premio Nobel en 1906.

En el SN hay dos tipos de células: las neuronas y las células gliales.

#### *1.1.1. La neurona: morfología y estructura*

La neurona (célula nerviosa) es el componente fundamental del SN que posee la capacidad de conducir impulsos nerviosos, así como de transmitir información a otras neuronas, es decir, de comunicarse. El funcionamiento del SN, y de la conducta, depende de la comunicación que se establece entre circuitos neuronales complejos.

La neurona es la unidad fundamental de procesamiento y transmisión de la información al SN.

### *Soma, axón y dendritas*

Hay neuronas de diferentes formas y tamaños, a pesar de lo cual, todas comparten unas características estructurales comunes (figura 1).

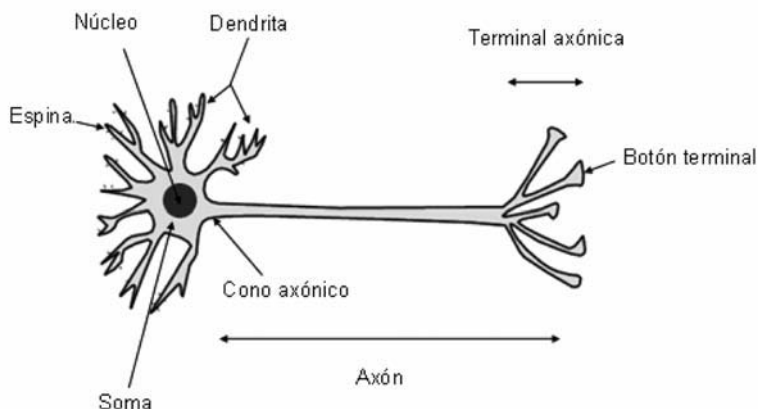
En la mayoría de las neuronas podemos distinguir tres partes: el soma, el axón y las dendritas.

### *Soma o cuerpo celular*

- El soma, o cuerpo celular, es el centro metabólico en el que se fabrican las moléculas y se realizan las actividades fundamentales para mantener la vida y las funciones de la célula nerviosa.
- Contiene el núcleo de la célula; en el núcleo encontramos el nucleolo y los cromosomas. El nucleolo es la fábrica de ribosomas (estructuras relacionadas con la síntesis de proteínas). Los cromosomas son cadenas de ácido desoxirribonucleico (ADN) que contienen la información genética del organismo.
- El núcleo está rodeado por la membrana nuclear.

### *Axón*

- El axón es una única prolongación larga que sale del soma. El diámetro de los axones varía entre 0,2 y 25  $\mu\text{m}$ .
- Los axones pueden presentar una longitud variable que oscila entre 1 mm a 1 m. Con frecuencia se bifurcan formando diferentes ramas que reciben el nombre de colaterales axónicas.



**Figura 1.** Neurona típica de vertebrado con sus partes principales.

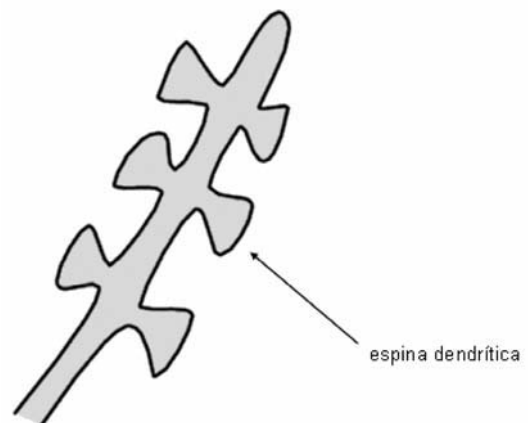
- Su principal función es la de conducir información codificada en forma de potenciales de acción, permitiendo, de esta manera, que la información pueda viajar desde el soma hasta el botón terminal.
- En su parte más distal, se divide y ramifica, y, en el extremo de las ramificaciones, se encuentran pequeños engrosamientos llamados **botones terminales**. Estos botones tienen la función de secretar determinadas sustancias, denominadas neurotransmisores. No obstante, todo este proceso lo veremos en el capítulo “Comunicación neuronal” de esta obra.
- Es necesario tener presente que la composición proteica de la membrana del axón es diferente a la de la membrana del soma, asimismo el retículo endoplasmático rugoso no se extiende al axón.

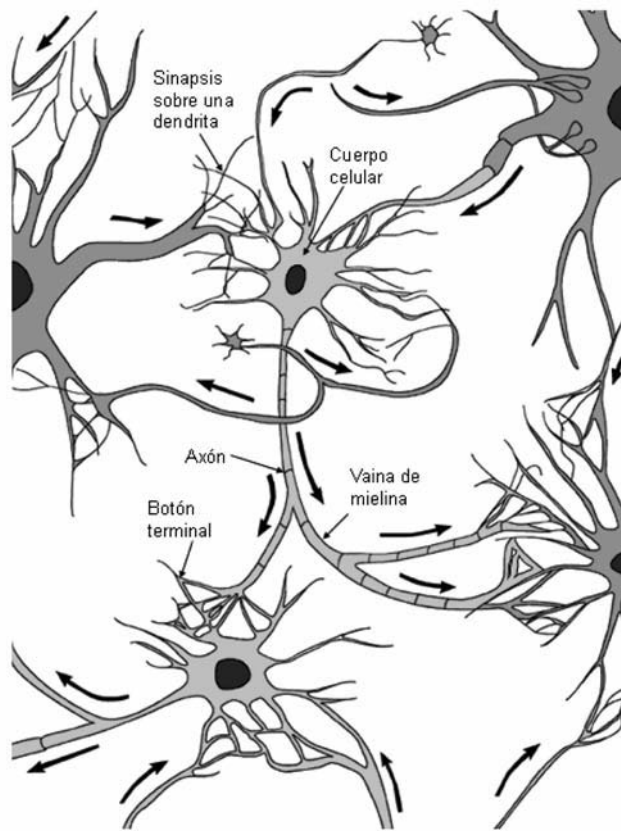
### *Dendritas*

La palabra *dendrita* proviene de la palabra *dendron*, que en griego significa ‘árbol’; y, de hecho, las dendritas de las neuronas se dividen como las ramas de un árbol. Éstas tienen la apariencia de diminutos sáculos que se posicionan a lo largo de la dendrita. Parece ser que estas estructuras podrían participar en el aislamiento de diferentes reacciones químicas que se ponen en marcha mediante algunas formas de activación sináptica. La forma de las espinas es sensible a la cantidad y al tipo de actividad sináptica. Existen diferentes factores vinculados al desarrollo del cerebro que podrían determinar en gran medida el número de espinas de una neurona.

Las dendritas son ramificaciones que salen del cuerpo celular o soma, cuya principal función es la de recibir información de otras neuronas; contienen las espinas dendríticas, que son unas pequeñas protuberancias. La membrana dendrítica presenta abundantes proteínas especializadas que reciben el nombre de receptores, sensibles a las sustancias liberadas por las neuronas para comunicarse (neurotransmisores).

**Figura 2.** Detalle de una dendrita con sus espinas dendríticas. Éstas tienen una apariencia de diminutos sáculos que se posicionan a lo largo de la dendrita. Parece ser que estas estructuras podrían participar en el aislamiento de diferentes reacciones químicas que se ponen en marcha mediante algunas formas de activación sináptica. La forma de las espinas es sensible a la cantidad y a tipo de actividad sináptica. Existen diferentes factores vinculados al desarrollo de cerebro que podrían determinar en gran medida el número de espinas en una neurona.



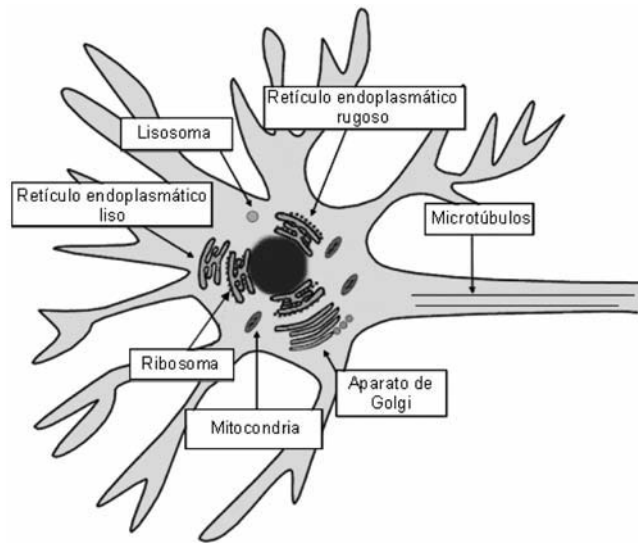


**Figura 3.** La mayoría de las conexiones entre neuronas se establecen entre un botón terminal de una neurona y una espina dendrítica de otra.

### ***Orgánulos y partículas citoplasmáticas***

Las neuronas, como cualquier célula de nuestro cuerpo, tienen una membrana citoplasmática que las separa del exterior y les permite mantener una relación ordenada con su entorno. La membrana hace que la neurona pueda retener en su interior (el citoplasma) líquidos (principalmente agua), sustancias disueltas y varios orgánulos responsables de diferentes funciones.

Los orgánulos citoplasmáticos que encontramos en las neuronas son los mismos que en el resto de las células, aunque su distribución es diferente en el soma, dendritas y axón. En toda la neurona podemos encontrar mitocondrias, retículo endoplasmático liso y lisosomas. Además, en el soma y dendritas, también encontraremos ribosomas y retículo endoplasmático rugoso. Otros orgánulos, como el aparato



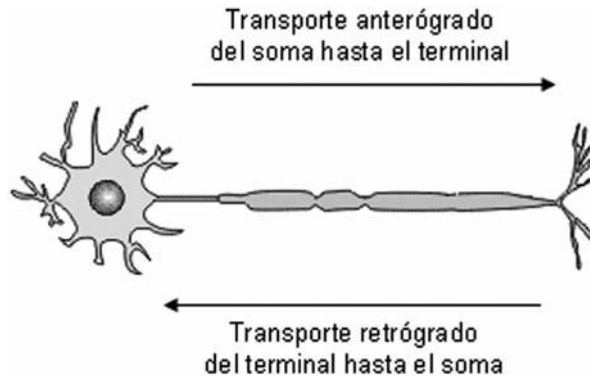
**Figura 4.** Principales orgánulos de una neurona. En la figura podemos observar cómo la membrana del núcleo tiene continuación con el retículo endoplasmático.

de Golgi y la sustancia de Nissl, sólo se encuentran en el soma (figura 4). Junto con estos orgánulos, las neuronas también tienen un “esqueleto”, el **citoesqueleto**, con dos funciones principales:

- Estructural: da rigidez y forma a la neurona.
- Transporte: participa en el transporte de sustancias y vesículas a lo largo de las dendritas y, sobre todo, del axón.

El citoesqueleto de las neuronas está formado por filamentos proteicos: los microtúbulos, los microfilamentos y los neurofilamentos o filamentos intermedios.

Los microtúbulos miden 20 nm de diámetro y se posicionan a lo largo de las prolongaciones neuronales. Se componen de filamentos de moléculas de tubulina. Existen unas proteínas (proteínas asociadas a los microtúbulos –MAP) que resultan críticas para su estructura y función. En la demencia de Alzheimer se ha puesto de manifiesto alteraciones de una MAP axónica denominada TAU. Los microfilamentos, por su parte, miden 5 nm de diámetro y se disponen por toda la célula. Se trata de filamentos de moléculas de actina. Tanto los microtúbulos como los microfilamentos se desmontan y montan de forma continua en base a diferentes señales intracelulares, esto posibilita las diferentes funciones asociadas al citoesqueleto. Por último, los neurofilamentos miden 10 nm de diámetro y están compuestos por subunidades de filamentos proteicos entrelazados.



**Figura 5.** Transporte de sustancias entre el soma y el terminal axónico en dirección anterógrada o retrógrada.

El transporte de sustancias a lo largo del axón se puede realizar en dos direcciones: **anterógrada** o **retrógrada** (figura 5).

- El transporte en dirección anterógrada implica el movimiento de partículas desde el soma hasta los botones terminales (una proteína denominada *kinexina*, se encarga de mover las partículas del soma al terminal).
- El transporte en dirección retrógrada, por su parte, implica el movimiento de partículas desde el terminal axónico hasta el soma (una proteína denominada *dineína*, se encarga de transporte de las partículas).

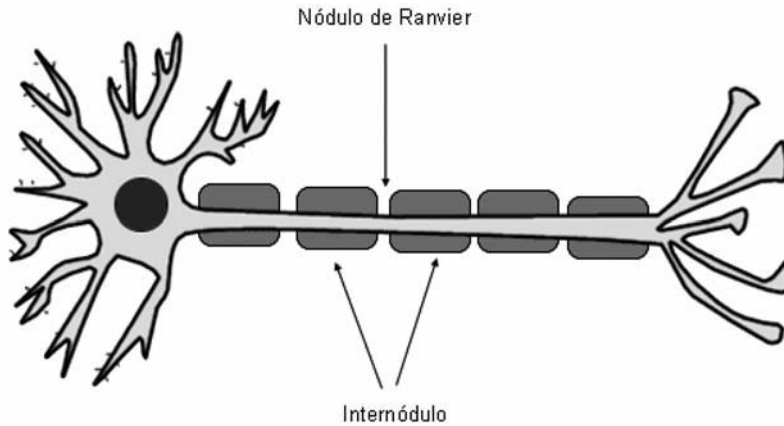
### ***Fibras mielínicas y amielínicas***

Como se ha comentado anteriormente, en las neuronas distinguíamos el soma, las dendritas y el axón.

Hay dos tipos de axones: axones o fibras mielínicas y axones o fibras amielínicas.

### ***Axones mielínicos***

- Los axones mielínicos están recubiertos por una sustancia de tipo graso llamada mielina. La mielina está formada, principalmente, de lípidos, y, como éstos son aislantes, no conduce la corriente eléctrica.
- Este envoltorio de mielina recibe el nombre de **vaina de mielina**.
- La vaina de mielina no es continua, sino que tiene varias interrupciones.
- Las zonas del axón que no están rodeadas de mielina se denominan **nódulos de Ranvier** y son las únicas zonas que no están aisladas y en las que el axón se encuentra expuesto al medio extracelular (figura 6).

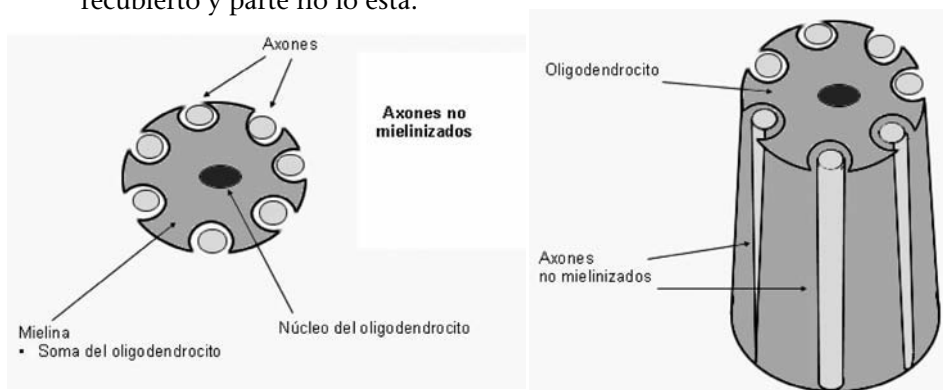


**Figura 6.** Axón miélinico.

- La zona rodeada de mielina, entre nódulo y nódulo, recibe el nombre **internódulo**.
- En el sistema nervioso central (SNC), la vaina de mielina está formada por oligodendrocitos (figura 19). En el sistema nervioso periférico (SNP), la vaina de mielina está formada por células de Schwann (véase la figura 20).

### ***Axones amielínicos***

- Están parcialmente recubiertos de mielina.
- Una única célula de glía, de Schwann u oligodendrocito (dependiendo de si es sistema nervioso periférico o sistema nervioso central, respectivamente), medio rodea axones de diferentes neuronas, de manera que parte del axón está recubierto y parte no lo está.



**Figura 7.** Oligodendrocitos y axones amielínicos.



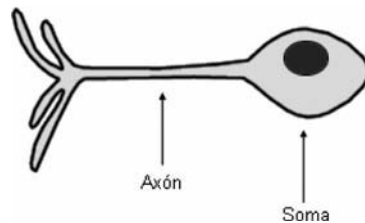
### 1.1.2. Clasificación de las neuronas

Podemos clasificar las neuronas según su morfología y según su función.

Según su **morfología**, podemos distinguir entre neuronas unipolares, bipolares y multipolares (si tenemos en presente el número de neuritas).

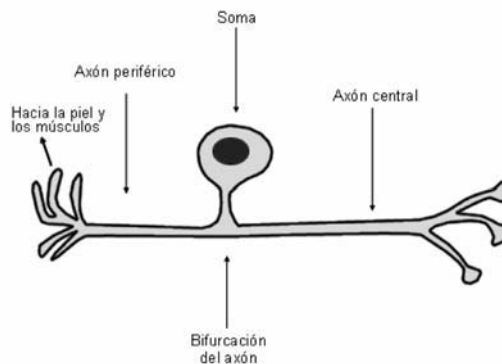
#### a) Las neuronas unipolares:

- Son las neuronas más simples (figura 8).
- Predominan en el SN de los invertebrados.
- Del soma sale una sola prolongación (una neurita) que se puede ramificar en muchas ramas. Una de éstas sirve de axón, y las demás funcionan como estructuras dendríticas de recepción.
- No tienen dendritas que salgan del soma.



**Figura 8.** Neurona unipolar.

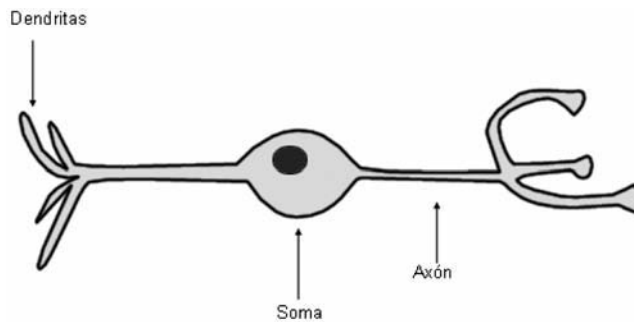
En mamíferos, las neuronas unipolares son un tipo especial, de las células unipolares denominadas **neuronasseudomonopolares**, **seudounipolares** o **neuronas en T**. Estas neuronas son de tipo sensorial: la arborización que queda fuera del sistema nervioso central constituye las dendritas (figura 9).



**Figura 9.** Neurona pseudounipolar.

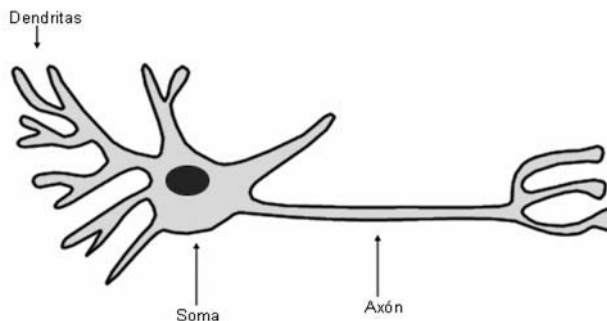
**b) Las neuronas bipolares**

- Del cuerpo celular salen dos prolongaciones (figura 10).
- En algunas ocasiones, es difícil saber cuál de las prolongaciones es el axón y cuál, las dendritas. Sin embargo, desde un punto de vista funcional, recordad que las dendritas están especializadas en recibir información de otras neuronas, y el axón, en conducir esta información en forma de impulsos nerviosos hasta los botones terminales.
- Estas neuronas se encuentran principalmente en los sistemas sensoriales, como es el caso de las células bipolares de la retina.

**Figura 10.** Neurona bipolar.**c) Las neuronas multipolares**

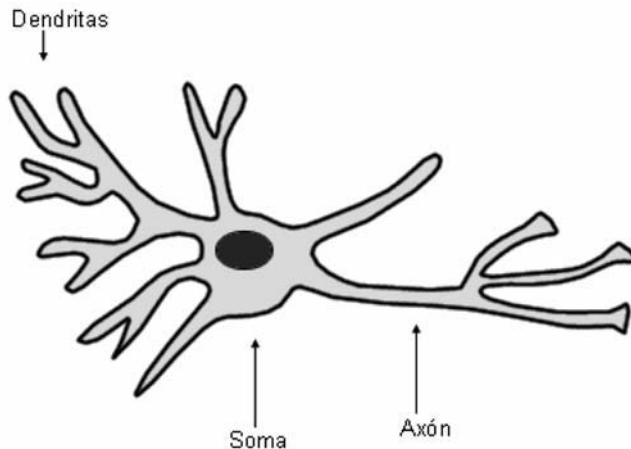
- Es el tipo de neuronas más común en el SN de los vertebrados.
- Del soma salen el axón y varias ramificaciones dendríticas.
- Según la longitud del axón, podemos dividirlos en multipolares, tipo Golgi I (neuronas de proyección) y tipo Golgi II (neuronas locales):

**Tipo Golgi I.** Neuronas multipolares de axón largo (figura 11).

**Figura 11.** Neurona multipolar tipo Golgi I de axón largo.

Son neuronas multipolares tipo Golgi I las células piramidales de la corteza cerebral y las células de Purkinje del cerebelo.

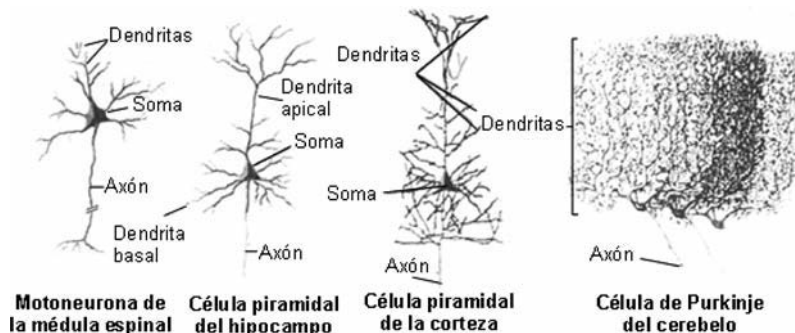
**Tipo Golgi II.** Neuronas multipolares de axón corto que, por lo tanto, establecen contactos con neuronas próximas (figura 12).



**Figura 12.** Neurona multipolar tipo Golgi II de axón corto.

También es posible clasificar las neuronas en función de las dendritas. Según este criterio existen dos grupos claramente diferenciados: células estrelladas (forma de estrella) y células piramidales (forma piramidal). Además, si tenemos en cuenta las espinas dendríticas, podemos distinguir entre células espinosas (con espinas dendríticas) y células aspinosas (sin espinas dendríticas).

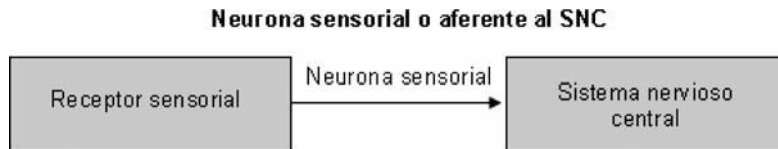
Según su **función** podemos distinguir entre neuronas sensoriales, motoras e interneuronas.



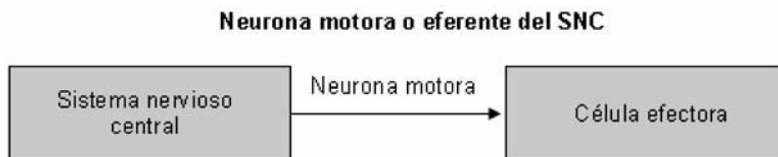
**Figura 13.** Diferentes tipos de neuronas en relación a su morfología y a su ubicación.

**a) Neuronas sensoriales**

- Conducen la información desde la periferia hasta el SNC, por lo que son fibras aferentes al SNC (figura 15).
- Una fibra aferente al SNC es una fibra que lleva información al SNC.
- Son, por norma general, neuronas pseudomonopolares.

**Figura 14.** Representación esquemática de las aferencias al SNC.**b) Neuronas motoras**

- Conducen información desde el SNC hasta la periferia (músculos y glándulas), por lo que son fibras eferentes del SNC (figura 16).
- Una fibra eferente del SNC lleva información desde el SNC hasta las células efectoras de la periferia.
- Suelen ser neuronas multipolares Golgi I.

**Figura 15.** Representación esquemática de las eferencias de SNC.**c) Interneuronas**

- Es el tipo de neuronas más abundante, que está constituido por todas aquellas neuronas que no pertenecen al tipo de las sensoriales ni de las motoras.
- Estas neuronas procesan información localmente y la transmiten de un lugar a otro del SNC.

Por último, es necesario tener presente que las neuronas también pueden clasificarse por el tipo de sustancia neurotransmisora que liberan en la hendidura sináptica. Este aspecto se estudiará con mayor profundidad en el capítulo III.

## 1.2. Las células gliales: tipos y funciones

Como es sabido, el SN no sólo está formado por neuronas, ya que, junto con las neuronas, que son la unidad funcional del SN, encontramos las células gliales (o glía). Las células gliales son mucho más abundantes que las neuronas (en el SNC de los vertebrados hay de diez a cincuenta veces más células gliales que neuronas). Las células gliales fueron descritas en torno a 1850 por Rudolf Virchow (1821-1902).

Las células gliales o de soporte se encuentran en torno a las neuronas y desarrollan funciones muy importantes como, por ejemplo, proporcionar **soporte estructural y metabólico** a las neuronas.

El conjunto de células gliales recibe el nombre de **neuroglía**<sup>1</sup>.

La diferencia fundamental entre las neuronas y las células gliales radica en la excitabilidad eléctrica. De este modo, las neuronas son capaces de responder a una estimulación externa generando una respuesta a modo de potencial de acción, capaz de propagarse a través de una red neural. Las células gliales son incapaces de generar un potencial de acción en su membrana plasmática. No obstante, hemos de tener presente que no todas las neuronas generan potenciales de acción y que las células gliales pueden presentar en sus membranas canales cuya respuesta depende del voltaje.

De igual forma, actualmente tenemos suficientes garantías para creer que las células gliales también participan en la comunicación que tienen lugar en el sistema nervioso, ya que se han encontrado en las células gliales receptores para neurotransmisores.

Tal como expondremos posteriormente en el capítulo V, diferentes experimentos han demostrado que, tanto en regiones centrales como en regiones periféricas, la actividad de las neuronas es capaz de inducir corrientes en la membrana y/o señales citosólicas de calcio en las células gliales que se encuentran localizadas cerca de los contactos sinápticos entre las neuronas. Además, las células gliales también envían señales a las neuronas, ya que son capaces de liberar sustancias neurotransmisoras como el glutamato y el ATP (Verkhatsky y Butt, 2007).

En el sistema nervioso central (SNC) encontramos los tres tipos fundamentales de células gliales que exponemos a continuación:

- astrocito,
- microglía,
- oligodendrocitos.

---

1. La palabra *glía* significa 'cola' en griego? Así, el término *neuroglía* querría decir 'adhesivo de las neuronas'. Este nombre fue dado por Rudolf Virchow porque pensaba que estas células servían de adhesivo para las neuronas, que las unían para formar el tejido nervioso. Por lo tanto, la principal función de las células gliales sería estructural, es decir, proporcionar soporte físico a las neuronas.

En el sistema nervioso periférico (SNP) encontramos principalmente células de Schwann.

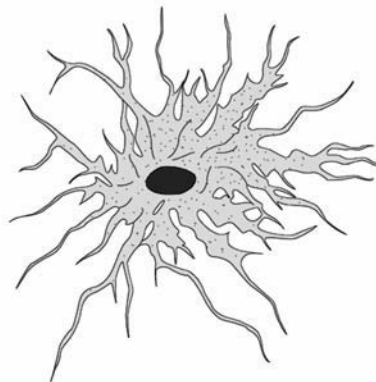
### 1.2.1. Los astrocitos

Los astrocitos son las células gliales más abundantes y reciben este nombre debido a su forma estrellada. A partir de su cuerpo celular salen múltiples extensiones en todas las direcciones (figura 16). Se trata de células que tienen un origen neural (proceden del ectodermo) y forman parte del conjunto de células gliales denominado macrogía.

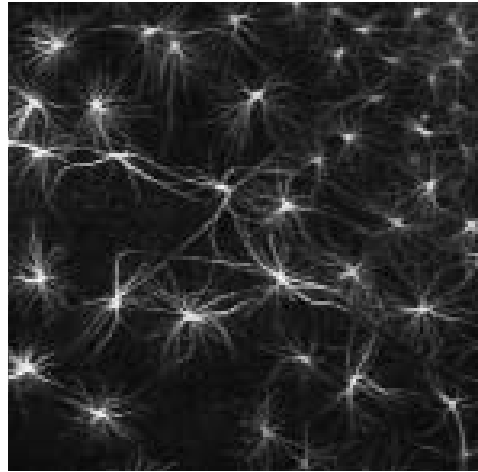
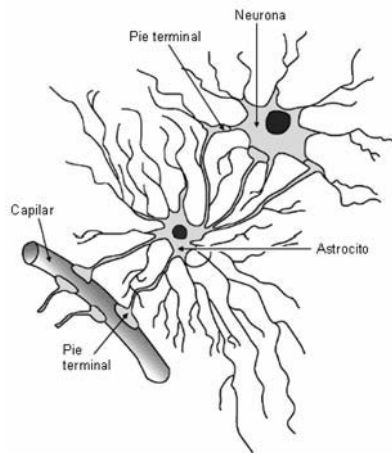
Dentro de este tipo de células podemos distinguir los astrocitos propiamente dichos (fibrosos y protoplasmáticos) y las células astrogiales (que forman parte de lo que se conoce como glía radial, característica de un cerebro en desarrollo). Después de los procesos madurativos de la ontogenia temprana del sistema nervioso, la glía radial desaparece de muchas regiones cerebrales y se transforma en astrocitos estrellados. No obstante, una parte de la glía radial permanece en el cerebelo (glía de Bergmann) y en la retina (glía de Müller).

Además de estos tipos de células astrocitarias, también podemos encontrar en el sistema nervioso pequeñas poblaciones de astrogía especializada localizada en regiones específicas (los astrocitos velados, los astrocitos intralaminares, los tanicitos, los pituicitos y los astrocitos perivasculares y marginales). Además, la astrogía también incluye diferentes tipos de células que se alinean en los ventrículos o en el espacio subretinal (ependimocitos, plexos coroideos y células epiteliales del pigmento retinal):

- Astrocitos fibrosos: están presentes en la sustancia blanca y se caracterizan por emitir procesos que constituyen “pies terminales” perivasculares y subpiales.



**Figura 16.** Célula de astrogía.



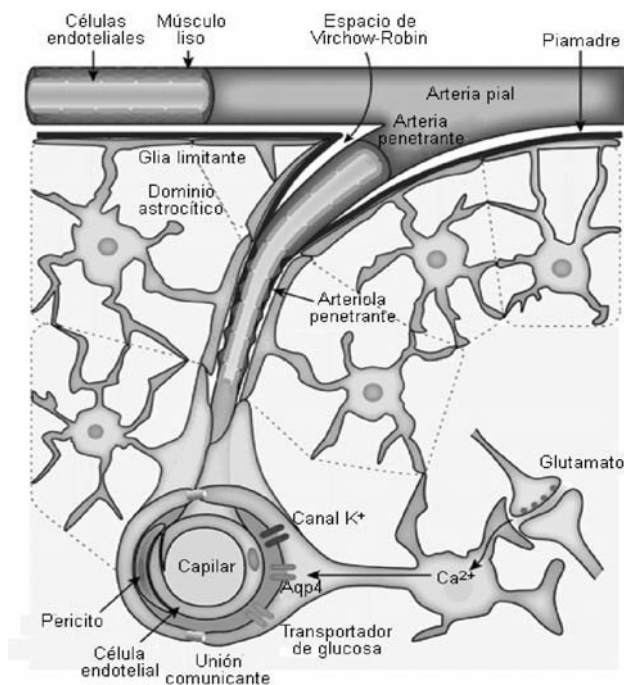
**Figura 17.** Astrocitos. El pie terminal de las prolongaciones de los astrocitos rodean los capilares sanguíneos y también están en contacto con la membrana neuronal.

- Astrocitos protoplasmáticos: están presentes en la sustancia gris y presentan procesos muy finos y complejos. Dichos procesos suelen contactar con vasos sanguíneos y neuronas, aunque algunos astrocitos también envían procesos hacia la superficie pial.
- Células de Müller de la retina: se trata de células que establecen contactos especializados con las neuronas retinales.
- Células de Bergmann: células de glía que proyectan sus procesos de la capa de células de Purkinje hasta la pía.
- Astrocitos intralaminares: son células específicas del córtex cerebral de los primates.
- Astrocitos velados: se encuentran en el cerebelo y forman una vaina rodeando a las neuronas granulares. Su función concreta es desconocida hoy en día.
- Astrocitos perivasculares y marginales: son células que se localizan muy cerca de la piamadre, donde generan numerosos pies terminales con los vasos sanguíneos. Por regla general no forman contactos con las neuronas. Su principal función es formar la membrana limitante glial perivascular y pial y el aislamiento del parénquima nervioso del espacio subaracnoideo y del compartimento vascular.
- Pitucitos: se trata de células astrogiales localizadas en la neurohipófisis.
- Células epiteliales del pigmento retinal.
- Células de los plexos coroideos: producen el líquido cefalorraquídeo.
- Ependimocitos.

- **Tanicitos:** se trata de astrocitos especializados localizados en los órganos periventriculares (formando las uniones estrechas con los capilares [barrera sangre-LCR]), la hipófisis y la parte del rafe de la médula espinal.

### *Funciones principales de los astrocitos*

- **Soporte estructural:** los astrocitos se encuentran entre las neuronas y proporcionan soporte físico a las neuronas, así como consistencia al encéfalo.
- **Separación y aislamiento de las neuronas:** estas células fijan las neuronas en un lugar concreto manteniendo una distancia entre ellas para evitar, así, que se mezclen los mensajes neuronales.
- **Captación de transmisores químicos:** los neurotransmisores pueden ser captados y almacenados en los astrocitos.
- **Reparación y regeneración:** al contrario que las neuronas, las células gliales mantienen su capacidad de dividirse a lo largo de la vida. Cuando se produce una lesión en el SNC, los astrocitos proliferan y emiten un mayor número de prolongaciones (estos cambios se denominan **gliosis**). Los astrocitos limpian la zona lesionada, ingiriendo y digiriendo los restos de las neuronas mediante fagocitosis; además, los astrocitos proliferan para llenar el vacío que



**Figura 18.** Astrocitos y los vasos sanguíneos.



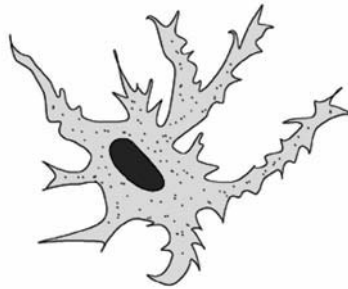
ha dejado la lesión. Por otra parte, los astrocitos podrían tener un papel muy importante en la regeneración de las neuronas por el hecho de que liberan varios factores de crecimiento.

- **Suministro de nutrientes a las neuronas:** parece que los astrocitos podrían ser el enlace entre el sistema circulatorio (en el que se encuentran los nutrientes que las neuronas necesitan) y las neuronas (figura 17).

Los astrocitos proporcionan soporte físico y limpian los restos de las neuronas tras una lesión del tejido nervioso.

### 1.2.2. La microglía

Las microglías son células pequeñas que se encuentran por todo el SNC (figura 19). Son células gliales que no tienen un origen neural. Proceden del mesodermo y se originan de macrófagos que invaden el cerebro durante estadios tempranos del desarrollo.



**Figura 19.** Célula de microglía.

#### *Funciones principales de la microglía*

En comparación con los astrocitos y los oligodendrocitos, este tipo de célula es el más pequeño. No obstante, tiene funciones tan importantes como:

- a) Fagocitar desechos neuronales (al igual que algunos tipos de astrocitos).
- b) Proteger al SNC frente a microorganismos invasores.
- c) Intervenir en los procesos de inflamación cerebral después de una lesión o daño.

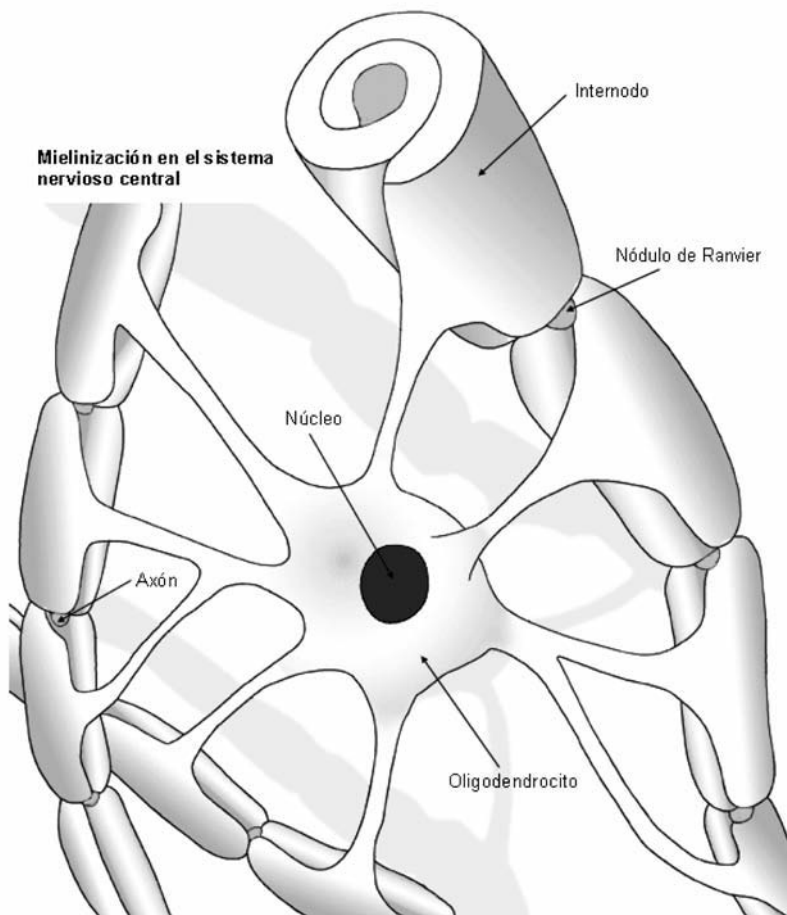
La microfosforilación actúa como una célula fagocítica y protege el cerebro de microorganismos invasores.

### 1.2.3. Los oligodendrocitos

Una característica muy importante de este tipo de célula es que únicamente se encuentra en el SNC. Son células de origen neural procedentes del ectodermo que forman parte de la categoría de células macrogliales.

Según su morfología podemos distinguir 4 tipos claramente diferenciados:

- **Oligodendrocitos de tipo I:** producen entre 4 y 6 procesos primarios que se ramifican, y mielinizan entre 10 y 30 axones de diámetro estrecho. Se encuentran en el prosencéfalo, cerebelo y médula espinal.
- **Oligodendrocitos de tipo II:** son muy similares a los de tipo I, la diferencia es que fundamentalmente se encuentran sólo en sustancia blanca.
- **Oligodendrocitos de tipo III:** tienen in cuerpo celular mucha más grande



**Figura 20.** Un oligodendrocito puede mielinizar segmentos de diferentes axones.

que los dos primeros y emiten varios procesos primarios. Se localizan en los pedúnculos cerebelares, en el bulbo raquídeo y en la médula espinal.

- **Oligodendrocitos de tipo IV:** carecen de procesos y forman una vaina simple de mielina en axones de gran diámetro. Se localizan alrededor de las entradas de las raíces nerviosas al SNC.
- **Oligodendrocitos satélites:** están presentes en la sustancia gris y no participan en la mielinización de los axones. Su función es desconocida actualmente.

### *Funciones principales de los oligodendrocitos*

En general podemos decir que estas células son las encargadas de formar la capa de mielina de los axones del SNC: un solo oligodendrocito puede mielinizar diferentes segmentos de un axón, o bien puede tener diferentes prolongaciones, las cuales, a su vez, pueden formar segmentos de mielina de veinte a sesenta axones diferentes.

Además, este tipo de célula tiene una función protectora sobre los axones no mielinizados, ya que los rodea y los mantiene fijos.

Los oligodendrocitos forman la vaina de mielina en el SNC.

Hay enfermedades autoinmunitarias que acaban con la capa de mielina.

### **La esclerosis múltiple**

En la esclerosis múltiple, por ejemplo, las células que forman la mielina no son reconocidas por el organismo como propias y, por consiguiente, son destruidas. Esta enfermedad es progresiva y, según la cantidad y función de las neuronas que pierden la mielina, las consecuencias serán de mayor o menor gravedad.

Otro tipo de células gliales del sistema nervioso son las **células endimiales**. Éstas forman las paredes de los ventrículos en el cerebro y en el canal central de la médula espinal. Se trata de células que se encuentran implicadas en la producción y movimiento del líquido cefalorraquídeo, en la formación de una capa limitante entre los compartimentos celulares del SNC y el SNP, y en el intercambio de sustancias entre los dos compartimentos.

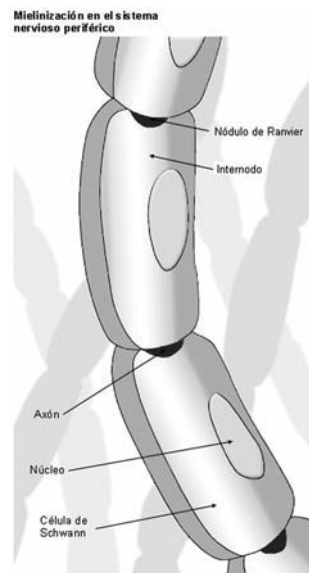
Además de todas las células descritas, se han identificado **células gliales en el SNC que expresan NG2**. Este tipo de células parecen participar en la formación de cicatrices gliales junto con los astrocitos. Estas células parecen responder rápidamente a los cambios en la integridad neuronal, formando cicatrices gliales o promoviendo la generación de neuronas, astrocitos u oligodendrocitos, dependiendo de las necesidades y de las señales que reciban. Se trata de un tipo de células que establecen múltiples contactos tanto con neuronas como con otras células gliales.

### 1.2.4. Las células de Schwann

Las células de Schwann (figura 21) están localizadas únicamente en el SNP. A diferencia de los oligodendrocitos, estas células se enrollan en torno a un segmento de axón y le proporcionan una capa mielínica.

En el sistema nervioso periférico (SNP), las células de Schwann realizan las mismas funciones que las diferentes células gliales del SNC. Estas funciones son las siguientes:

- Como los astrocitos, se sitúan entre las neuronas.
- Como la microglía, fagocitan los restos en caso de lesión en los nervios periféricos.
- Como los oligodendrocitos, forman la mielina en torno a los axones, pero en este caso, del SNP. Como hemos mencionado anteriormente, cada célula de Schwann forma un único segmento de mielina para un único axón.



**Figura 21.** En el SNP, cada célula de Schwann forma un único segmento de mielina para un único segmento de axón.

Las células de Schwann realizan, desde un punto de vista periférico (SNP), las mismas funciones que las células gliales del SNC.

Otros tipos de células gliales del SNP son las células satélite de los ganglios simpáticos y sensoriales y las células gliales del sistema nervioso entérico del tracto gastrointestinal (Verkhatsky y Butt, 2007).

## 2. Fisiología de la neurona<sup>2</sup>

En el apartado anterior hemos realizado una descripción de los elementos que forman el sistema nervioso (neuronas y glía), y también hemos expuesto sus funciones principales. Hemos dicho que la neurona tiene la capacidad de conducir información en forma de impulsos nerviosos y de transmitir esta información a otras neuronas (comunicación interneuronal). A continuación explicaremos cómo se conducen los mensajes a lo largo del axón (la comunicación intraneuronal).

En primer lugar, describiremos cómo es la membrana neuronal, dado que su naturaleza es especialmente importante para la transmisión de información.

### 2.1. La membrana de la neurona

La membrana neuronal es la estructura que define los límites de la neurona, es decir, que separa el líquido del interior de las neuronas (fluido intracelular) del líquido del exterior (fluido extracelular) de éstas.

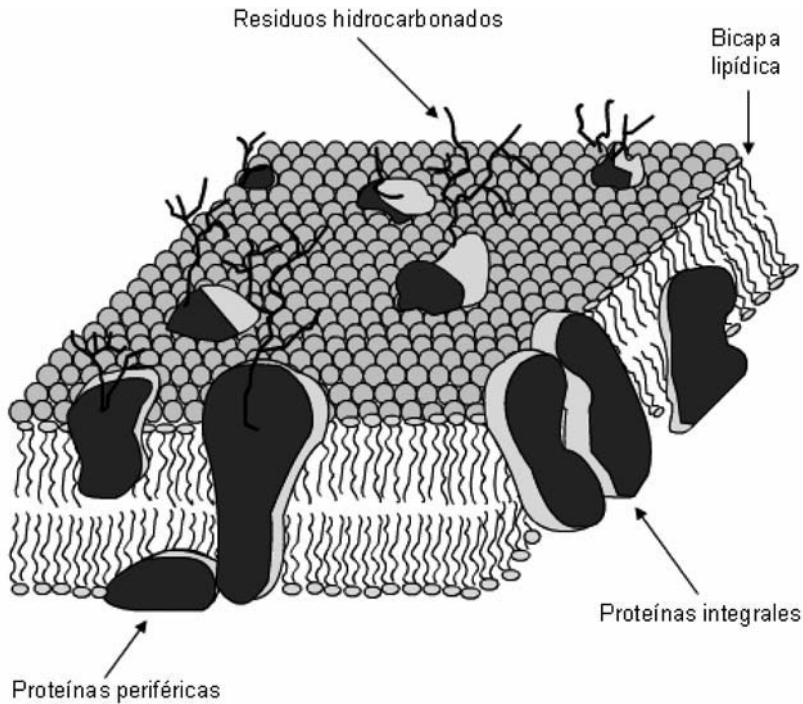
La membrana consiste en **una doble capa de moléculas lipídicas** (de tipo graso) en la que flotan y en esta doble capa se encuentran flotando diferentes tipos de **moléculas proteicas** con funciones especiales. Entre estas moléculas es importante que destaquemos la presencia de canales que controlan la acción en el interior de la célula, permitiendo, de esta manera, la entrada de algunas sustancias (por ejemplo, iones) e impidiendo, al mismo tiempo, el paso de otras (figura 22).

En la membrana podemos encontrar proteínas en forma de canal que reciben el nombre de **canales iónicos**. Los canales pueden ser de dos tipos: pasivos (siempre están abiertos) y activos (sólo se abren de manera transitoria en determinadas circunstancias). Entre los canales activos, podemos destacar los canales dependientes de ligando (que cambian su permeabilidad en respuesta a la presencia de ligandos, moléculas) y dependientes de voltaje (cuya permeabilidad varía en función de cambios en el potencial de membrana).

La selectividad iónica resulta una propiedad crítica de la mayoría de los canales iónicos. Dicha selectividad queda determinada por el diámetro del poro del canal y por la naturaleza de los grupos R que lo cubren.

---

2. En el estudio de la fisiología de la neurona ha sido fundamental el descubrimiento del axón gigante del calamar que, gracias a su tamaño (0,5 mm) ha permitido que los científicos pudiesen trabajar "con comodidad"?



**Figura 22.** Membrana celular.

## 2.2. El potencial de membrana

Cuando hablamos de potencial de membrana hacemos referencia a una diferencia de carga eléctrica que se da entre el interior y el exterior celular, debido a que existen una serie de moléculas (iones) con diferentes cargas (positivas o negativas) que se encuentran en cantidades diferentes en el interior y el exterior celular. Esta distribución no simétrica de los iones se debe a que la membrana de las células es semipermeable y, por tanto, no deja pasar a través de ella a todas estas moléculas con la misma facilidad.

En esta diferencia de carga eléctrica entran en juego dos fuerzas que son opuestas entre sí: una fuerza de carácter químico, denominada fuerza de difusión, y una fuerza de carácter electrostático. A continuación vamos a ver en qué consiste cada una de ellas.

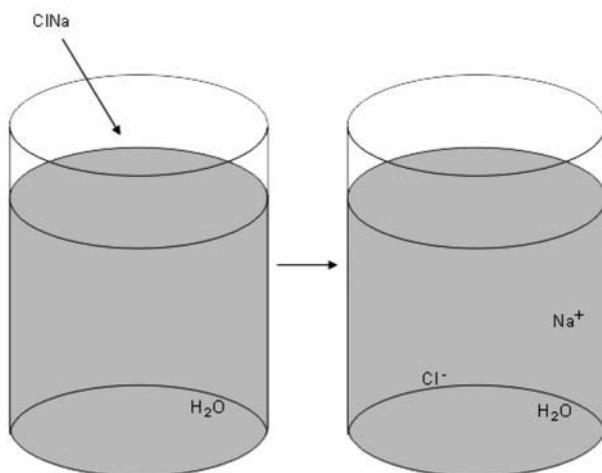
- a) La **fuerza de difusión** hace referencia al movimiento que realizan las moléculas para desplazarse de regiones donde se encuentran en altas concentraciones a regiones de baja concentración. Por ejemplo, imaginemos que pone-

mos una cucharada de azúcar en un vaso de agua. Primeramente, el azúcar se depositará en el fondo del vaso, pero, a medida que vaya pasando el tiempo, el azúcar se dispersará por toda el agua hasta distribuirse homogéneamente.

- b) La **fuerza electrostática** hace referencia a la atracción o repulsión de las partículas entre sí en función de su carga eléctrica. Así pues, iones con cargas opuestas se atraerán e iones con cargas iguales se repelerán. Por ejemplo, pensemos en los típicos imanes. Cuando acercamos el lado positivo de un imán al lado negativo de otro hay una gran fuerza que tiende a unirlos rápidamente, por el contrario, cuando acercamos el lado positivo a otro lado positivo notamos una fuerza que repele a los imanes. Por lo tanto, podemos decir que el movimiento de los iones queda influido por los campos eléctricos.

Un aspecto muy importante que hemos de tener en cuenta es que los movimientos iónicos que se dan a través de la membrana no sólo están determinados por estas dos fuerzas que acabamos de ver, sino que también depende de la permeabilidad de la membrana celular. Así pues, cuando los iones estén separados por una membrana totalmente permeable, la atravesarán libremente con el fin de alcanzar el equilibrio. Por el contrario, cuando los iones estén separados por una membrana semipermeable (como en el caso de las neuronas) los iones que la puedan atravesar se dispondrán de forma asimétrica para compensar los iones que no pueden hacerlo, dando como resultado una diferencia de potencial tanto eléctrico como químico.

Puesto que la membrana de la neurona es semipermeable, los iones que no pue-



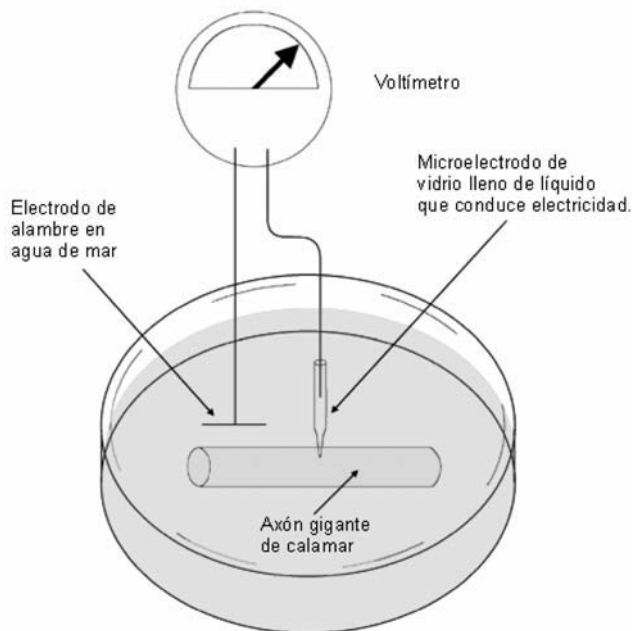
**Figura 23.** Cuando las moléculas se disuelven en agua, se descomponen en partículas cargadas eléctricamente denominadas iones. Los iones pueden ser de dos tipos: cationes (con carga positiva) y aniones (con carga negativa).

den atravesarla afectan a la distribución del resto de los iones; los iones que sí que pueden atravesarla se distribuyen de forma asimétrica a los lados de la membrana, de modo que se origina una diferencia de potencial eléctrico entre los dos lados de la membrana. Esta diferencia de potencial eléctrico se encuentra en todas las células vivas, no sólo en las neuronas, y recibe el nombre de **potencial de membrana**.

### ¿Cómo es este potencial de membrana?

En la mayor parte de las células, este potencial de membrana se mantiene relativamente estable. En las neuronas, el valor del potencial de membrana puede variar debido a diferentes circunstancias.

Cuando una neurona está en reposo (ni recibe ni conduce información), este potencial de membrana se denomina **potencial de reposo**.



**Figura 24.** El axón gigante del calamar ha sido fundamental en el estudio de la fisiología de la neurona. Si colocamos un electrodo en el interior del axón gigante del calamar y otro en el exterior en un medio similar al líquido extracelular, podemos registrar con un voltímetro la diferencia de potencial eléctrico, **potencial de membrana**, entre el compartimento intracelular y extracelular. En condiciones de reposo, esta diferencia de potencial se encuentra en torno a los  $-70\text{mV}$ , y recibe el nombre de **potencial de reposo**.



### 2.3. El potencial de reposo

Cuando las neuronas no se encuentran activas, es decir, no reciben ni envían información, poseen una diferencia de potencial a través de su membrana de entre  $-60$  y  $-70$  mV (el interior de la célula es negativo con respecto al exterior celular, ya que contiene un mayor número de cargas negativas). En consecuencia, diremos que el potencial de reposo se encuentra entre  $-60$  y  $-70$  mV (figura 24).

*¿Qué iones encontramos a ambos lados de la membrana neuronal?*

En el fluido intracelular y extracelular hallaremos varios iones importantes:

- Aniones orgánicos ( $A^-$ ): principalmente son proteínas con carga negativa
- Iones de cloro:  $Cl^-$
- Iones de sodio:  $Na^+$
- Iones de potasio:  $K^+$

Como ya hemos dicho, la distribución de estos iones a ambos lados de la membrana **no es simétrica**, puesto que la membrana es semipermeable y no permite el paso de algunos de estos iones (figura 25).

*¿Cómo se distribuyen estos iones en condiciones de reposo?*

Sólo encontraremos los aniones orgánicos en el fluido intracelular. Los otros tipos de iones se encuentran tanto en el compartimento intracelular como en el extracelular, pero su distribución es desigual:

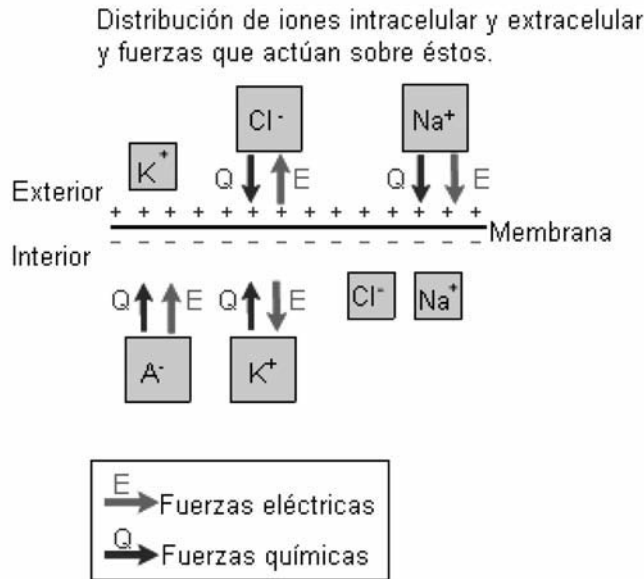
- El  $K^+$  se encuentra, principalmente, en el fluido intracelular.
- El  $Na^+$  y el  $Cl^-$  se encuentran, principalmente, en el fluido extracelular.

*¿A qué iones es permeable la membrana en condiciones de reposo?*

En condiciones de reposo:

- La membrana es mucho más permeable al  $K^+$  que al  $Na^+$ .
- El grado de permeabilidad al  $Cl^-$  es intermedio con respecto a los otros dos cationes.
- La membrana es impermeable al resto de los aniones, los aniones proteicos.

Como se recordará, los iones atraviesan la membrana por medio de canales iónicos, esto es, proteínas que atraviesan la membrana celular. La mayoría de



**Figura 25.** Concentración de iones en el interior y el exterior de la neurona y fuerzas que actúan en ella.

los canales son selectivos, es decir, que permiten el paso selectivo de un único ion.

En condiciones de reposo, la membrana es muy permeable al  $K^+$ , es decir, la membrana tiene muchos canales pasivos para este ion. Así pues, el  $K^+$  puede atravesar la membrana a favor de su gradiente electroquímico (según las fuerzas químicas y las eléctricas) y distribuirse de manera asimétrica contrarrestando los iones que no la pueden atravesar (en especial los aniones proteicos).

El  $K^+$  se distribuye tratando de llegar al equilibrio, es decir, aquel momento en el que las fuerzas eléctricas (que lo empujan a quedarse) y las químicas (que lo empujan a salir) se igualan. El valor del potencial de equilibrio del  $K^+$  es de  $-90$  mV; cuando la diferencia de potencial entre los dos lados de la membrana es de  $-90$  mV, las fuerzas eléctricas que empujan el  $K^+$  hacia el interior son iguales, pero de sentido contrario a las fuerzas que lo empujan a salir. En estas condiciones, el  $K^+$  no posee tendencia a difundirse.

Sin embargo, el valor del potencial de reposo es de unos  $-70$  mV, y, por tanto, el  $K^+$  no se encuentra en equilibrio. ¿Por qué? Pues bien, porque, en reposo, la membrana no es totalmente impermeable al  $Na^+$  y la pequeña entrada de  $Na^+$  que se produce contrarresta la salida de  $K^+$ .

Como hemos visto, en condiciones de reposo la membrana es más permeable al  $K^+$  que al resto de los iones, con lo cual la principal corriente iónica será la de los iones de  $K^+$ .

El  $K^+$  es el ión que, al encontrarse en más cantidad en el interior celular, tiende a salir hacia el exterior empujado por su gradiente de concentración. Cuando sale un ión de  $K^+$  lo que ocurre es que el interior celular pierde 1 carga positiva y se vuelve más negativo mientras que, por el contrario, el espacio extracelular se vuelve más positivo.

Por tanto, ¿qué ocurre ahora? La fuerza electrostática del  $K^+$  intenta compensar esa negatividad volviendo a empujar al  $K^+$  hacia adentro, con lo cual la tendencia a salir del  $K^+$  por difusión se contrarresta con la fuerza electrostática que empuja al  $K^+$  a volver a entrar, generándose una situación de equilibrio.

A lo largo de todo este proceso, el interior celular ha ido acumulando cargas negativas, mientras que el exterior ha ido acumulando cargas positivas. Para compensar este desequilibrio podrían darse diversas situaciones:

- Que los aniones orgánicos ( $A^-$ ) salieran al exterior: este proceso no es posible porque los  $A^-$  no pueden traspasar la membrana celular.
- Que entraran iones de  $Na^+$ : en situaciones de reposo, la membrana no es muy permeable a este ión, por tanto, tampoco es una solución efectiva.

Por consiguiente, al no haber una solución lo que ocurre es que se da un desequilibrio en la distribución de cargas eléctricas entre ambos lados de la membrana, y el resultado que se obtiene es el potencial de reposo.

El valor del potencial de membrana depende de la concentración de iones en el fluido intracelular y extracelular, así como de la permeabilidad de la membrana para cada ion. La ecuación de Goldman nos permite calcular el valor que tendrá el potencial de membrana teniendo en cuenta cada una de estas variables: concentración y permeabilidad de la membrana para cada ion,

$$V_m = (58 \text{ mV}) \log_{10} \frac{P_{K^+} [K^+]_{int} + P_{Na^+} [Na^+]_{ext} + P_{Cl^-} [Cl^-]_{int}}{P_{K^+} [K^+]_{ext} + P_{Na^+} [Na^+]_{int} + P_{Cl^-} [Cl^-]_{ext}}$$

donde  $P$  representa la permeabilidad de la membrana para cada ion, y  $[Na^+]$ ,  $[K^+]$  y  $[Cl^-]$  son las concentraciones de estos iones en el interior (*int*) y exterior (*ext*) del axón.

Si sustituimos estos valores por los que encontramos en situación de reposo, obtendremos el valor del potencial de reposo. Resulta fácil imaginar que cuando alguno de estos valores se modifica, ya sea la concentración, ya la permeabilidad de alguno de estos iones, la membrana también se verá modificada.

En resumen:

- El  $K^+$  es el ion que, en condiciones de reposo, se puede distribuir asimétricamente con el fin de compensar los iones que no pueden atravesar la membrana.
- El  $K^+$  intenta llegar al equilibrio determinando el valor del potencial de reposo.

## 2.4. Bombas iónicas para el mantenimiento de la concentración de iones

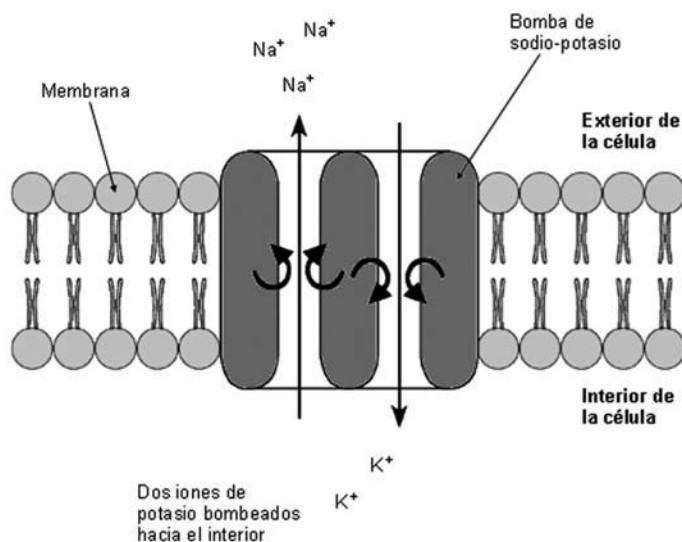
Como ya hemos comentado, la permeabilidad de la membrana al  $\text{Na}^+$  es baja mientras que la neurona se encuentra en reposo. No obstante, dado que la membrana no es totalmente impermeable a este ion, y tanto las fuerzas eléctricas como las químicas lo empujan hacia el interior, se produce una filtración de  $\text{Na}^+$  hacia el interior celular (figura 26).

Esta situación, que aumenta la positividad del fluido intracelular, contribuye a que el  $\text{K}^+$  tenga tendencia a salir. En teoría, la diferencia de concentración entre los dos iones tendería a desaparecer si no existiese la **bomba de  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$**  que expulsa iones de  $\text{Na}^+$  hacia el exterior e impulsa iones de  $\text{K}^+$  hacia el interior.

*¿Qué características tiene la bomba de  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ ?*

La bomba de  $\text{Na}^+\text{K}^+$  es un sistema de transporte activo, que consume energía cuando funciona, y que para cada tres iones de  $\text{Na}^+$  que expulsa al exterior, hace que entren dos de  $\text{K}^+$ , hecho que favorece la negatividad interior de la célula.

Resulta muy importante, contar con mecanismos que ayuden a regular la concentración externa de  $\text{K}^+$ . Hemos visto que la membrana de una neurona cuando ésta se encuentra en reposo es permeable fundamentalmente al  $\text{K}^+$ , asimismo el potencial de membrana resulta ser muy cercano al equilibrio del  $\text{K}^+$ . Dada esta alta permeabilidad



**Figura 26.** Bomba de  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  situada en la membrana neuronal.

al  $K^+$ , como consecuencia resulta que el potencial de membrana es especialmente sensible a las modificaciones en la concentración extracelular de potasio. Tal como veremos en los próximos puntos, la modificación del potencial de membrana de un valor de reposo normal a un valor menos negativo recibe el nombre de despolarización (ya que se quita polaridad, por ejemplo al pasar de  $-65\text{mV}$  a  $-40\text{mV}$ ). Debemos tener presente que un aumento de la concentración de potasio extracelular supone una despolarización de la neurona. Hoy en día sabemos que la barrera hematoencefálica (BHE), que se estudiará en el capítulo 3, limita el movimiento de  $K^+$  al espacio extracelular del tejido nervioso. Asimismo, los astrocitos poseen elementos capaces de recoger el  $K^+$  extracelular a medida que la concentración de este ión aumenta (por ejemplo, cuando se dan episodios de actividad neural). De este modo, cuando la concentración exterior de  $K^+$  aumenta, los iones de  $K^+$  entran en la célula glial a través de canales de  $K^+$  que se emplazan en su membrana, haciendo que ésta se despolarice. La entrada de iones de  $K^+$  aumenta la concentración interna de este ión, repartiéndose a través del vasto entramado de extensiones del astrocito. El mecanismo por el cual los astrocitos regulan la concentración externa de  $K^+$ , se denomina **amortiguación espacial del  $K^+$** .

## 2.5. Cambios en el potencial de membrana

Ya tuvimos ocasión de ver que existe una diferencia de potencial (potencial de membrana) entre el interior y el exterior celular, de manera que la membrana separa cargas positivas y negativas (figura 27).

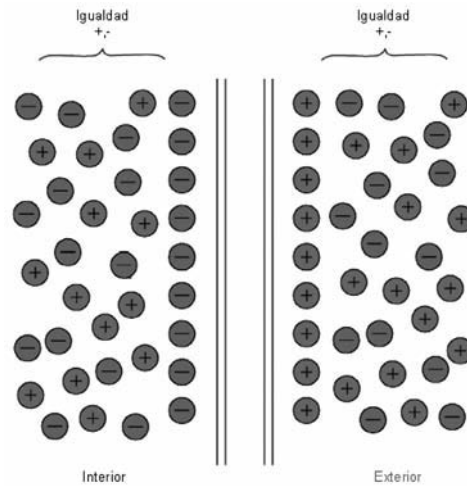
Asimismo, hemos comentado que cuando la neurona se encuentra en reposo, es decir, cuando no recibe ni transmite información, el potencial de membrana recibe el nombre de potencial de reposo. El valor del potencial de reposo oscila entre  $-60$  y  $-70$  mV, y el interior es negativo con respecto al exterior.

En este apartado, estudiaremos los cambios que se pueden producir en el mencionado potencial de reposo: el potencial local y el potencial de acción.

En primer lugar, nos disponemos a presentar un par de conceptos importantes (figura 28):

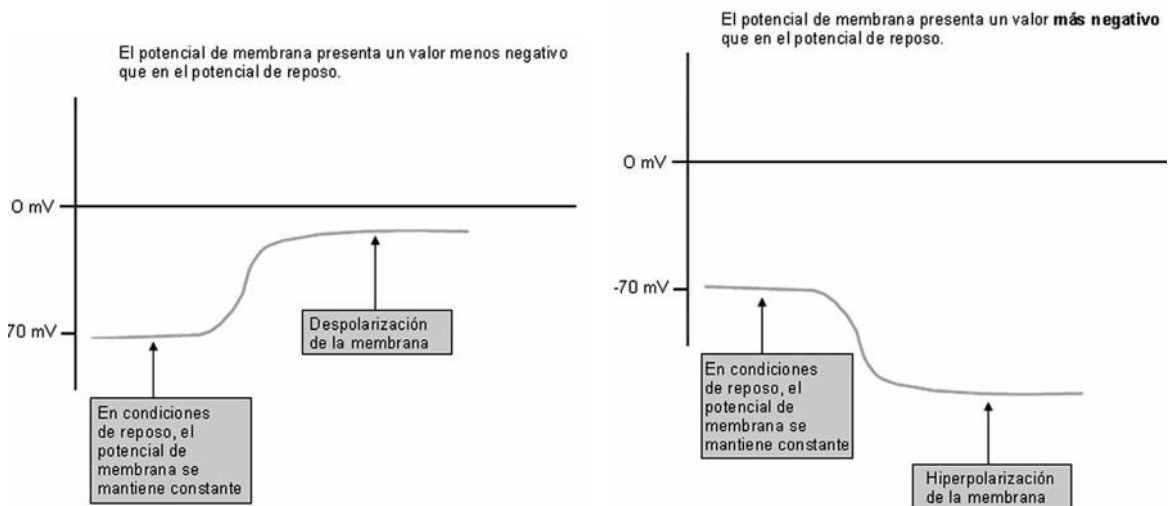
- **Despolarización.** El potencial de membrana tiene un valor menos negativo que el potencial de reposo (por ejemplo,  $-55$  mV).
- **Hiperpolarización.** El potencial de membrana tiene un valor más negativo que el potencial de reposo (por ejemplo,  $-90$  mV).

Teniendo presente todo lo que hemos estudiado sobre la morfología de las neuronas y sobre el comportamiento eléctrico de su membrana, hemos de partir de la idea



**Figura 27.** Distribución de la carga eléctrica a través de la membrana. Las cargas desiguales en el interior y el exterior de la neurona se alinean a lo largo de la membrana por la atracción electrostática a través de esta finísima barrera.

fundamental de que la diferencia de potencial a lo largo de la membrana neuronal, le proporciona a la neurona la propiedad de comunicación con otras neuronas (aspecto que se tratará con detalles en el próximo capítulo). ¿Cómo el potencial de membrana posibilita la comunicación entre las neuronas? Lo primero que tiene que quedar claro



**Figura 28. a)** Despolarización del potencial de membrana. **b)** Hiperpolarización del potencial de membrana.

son las propiedades físicas pasivas de una neurona y cómo dichas propiedades influyen sobre el flujo de corrientes en su espacio intracelular, dado que el flujo de las corrientes iónicas se encuentra implicado en todos los aspectos de la comunicación neuronal. Podemos decir que las neuronas son 'sacos' que contienen un fluido conductor eléctrico (fluido citoplasmático o intracelular) y que se encuentra cercado por un aislamiento eléctrico (la membrana). De esta forma, las neuronas y su ambiente externo se pueden dividir en conductores (citoplasma o fluido intracelular y fluido extracelular) y aislantes (membranas neuronales). Las membranas neuronales presentan una alta y variable resistencia, así como una habilidad para almacenar cargas eléctricas de forma breve (capacitancia). Las corrientes pasivas que fluyen a través de una neurona (debido a las propiedades que acabamos de comentar) podrán llegar a un punto determinado del axón de ésta (cono axónico) para poner en marcha la activación sináptica de la neurona al generar un potencial de acción.

La secuencia del proceso puede resultar complicada, no obstante después de la lectura del capítulo III (que es donde se explican los fundamentos de la comunicación neural) quedarán solventadas muchas dudas que vayan surgiendo a lo largo de este capítulo. Vamos por partes. En primer lugar, cuando se activa una determinada sinapsis (permitiendo la comunicación entre dos neuronas) se generan corrientes eléctricas a lo largo de la membrana celular que se encuentra cerca de la sinapsis. Dichas corrientes generan potenciales locales. Estas corrientes fluyen a lo largo de la membrana en una región localizada, resultando en la conducción pasiva de la corriente a través de la neurona (este tipo de conducción que analizaremos posteriormente, se denomina conducción electrotonica). Las corrientes pasivas pueden ser despolarizaciones (denominadas potenciales postsinápticos excitatorios, tal como se explicará en el capítulo III), las cuales hacen que el interior de la neurona sea más positivo y más susceptible a generar una respuesta sináptica en la neurona (potencial de acción), o hiperpolarizaciones (denominadas potenciales postsinápticos inhibitorios, tal como veremos en el capítulo III) que hacen el interior de la neurona más negativo y menos susceptible a poder generar un potencial de acción. Las corrientes pasivas se conducen a través del citoplasma y pasan por las dendritas y por el soma de la neurona. Si dichas corrientes pasivas son suficientes para hacer que la membrana del inicio del axón se despolarice a un umbral determinado, se pondrá en marcha el potencial de acción. Tal como veremos en los próximos apartados, el potencial de acción es un proceso activo de la membrana que implica cambios en la conductancia de ésta generados por la apertura y cierre de canales iónicos. No obstante, como resultado se generarán corrientes pasivas que fluirán a lo largo del axón y que se irán regenerando en determinados puntos del mismo.

Vamos a analizar con mayor especificidad lo que es un potencial local y los fundamentos electrofisiológicos del potencial de acción

### 2.5.1. Potencial local

Un potencial local consiste en un pequeño cambio en el potencial de membrana que se produce en un punto de la membrana cuando a ésta le llega un estímulo débil. Cuando se produce una estimulación eléctrica en un punto de la membrana, el número de cargas positivas y negativas que revisten la membrana en aquel punto sufrirá una variación.

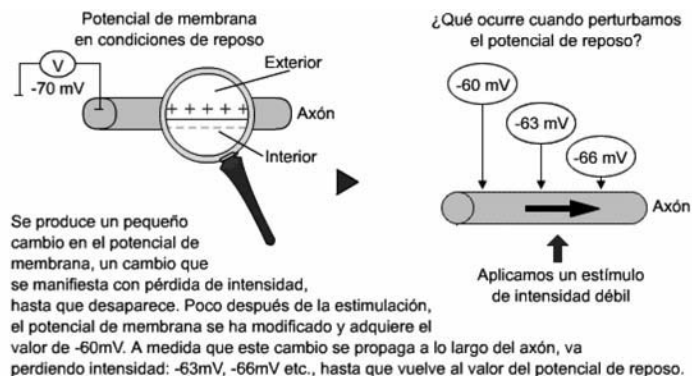


Figura 29. Potencial de membrana.

#### Ejemplo

Si hacemos que pase una pequeña corriente eléctrica por el axón gigante del calamar (figura 31), se producirá un potencial local o un potencial de acción dependiente de la intensidad de la estimulación. Si, a partir del potencial de reposo (-70 mV), el cambio en la diferencia de potencial es menor a 15 mV (entre -70 mV y -55 mV), entonces no se producirá un potencial de acción; pero si, por otra parte, el cambio es superior a 15 mV (menor que -55 mV), en tal caso se producirá un potencial de acción (no olvidemos que los valores son aproximados).

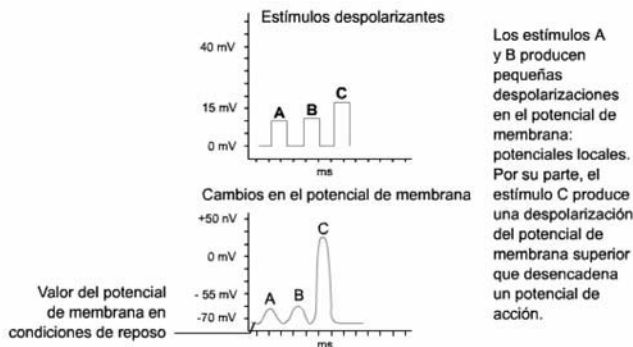


Figura 30. Cambios en el potencial de membrana.



### *Características de los potenciales locales*

Los potenciales locales se conducen a lo largo de la membrana con pérdida de intensidad. Este tipo de conducción recibe el nombre de conducción electrotónica; es decir, el potencial local se propaga a zonas adyacentes de la membrana, pero disminuirá hasta desaparecer.

A medida que éste se propaga, se reestablece el potencial de membrana en los puntos anteriores.

En definitiva, un potencial local consiste en un pequeño cambio en el potencial de la membrana que se conduce de manera pasiva, con pérdida de intensidad (conducción electrotónica).

### **2.5.2. Potencial de acción**

Hasta ahora hemos visto qué sucede cuando aplicamos un estímulo débil sobre un punto del axón; pero, ¿qué ocurre cuando la estimulación que se aplica es de mayor intensidad? Pues que, en este caso, se puede producir un potencial de acción.

Los potenciales de acción son los impulsos eléctricos que utilizan las neuronas para comunicarse.

### *Características de los potenciales de acción*

Los potenciales de acción son cambios en el potencial de membrana que se producen cuando los potenciales locales que fluyen a través del soma y las dendritas de una neurona, despolarizan hasta un determinado punto (umbral) el inicio del axón (cono de inicio axónico) en un momento temporal determinado. El cambio en el potencial de membrana se produce sin pérdida de intensidad. El potencial de acción tiene la capacidad de **autorregenerarse** a lo largo del axón, de manera que la información puede viajar largas distancias sin decrecer o perderse.

El potencial de acción consiste en un cambio rápido en el potencial de membrana que se conduce de manera activa, sin pérdida de intensidad, y que se genera a lo largo del axón.

## **2.6. El potencial de acción en las neuronas**

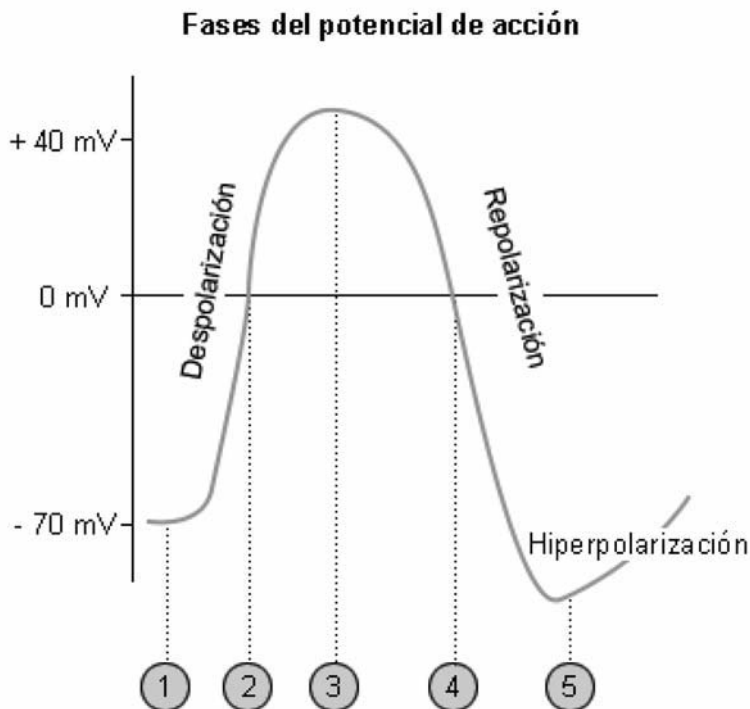
En los subapartados siguientes, nos proponemos explicar la naturaleza del potencial de acción y cómo éste se conduce a lo largo del axón.

### 2.6.1. Características electrofisiológicas

El potencial de acción consta de tres fases: despolarización, repolarización e hiperpolarización.

El proceso completo es el siguiente:

- La membrana permanece en reposo y recibe un estímulo.
- Empieza la fase de **despolarización**. El interior pierde negatividad hasta que llega un momento en el que no hay diferencia de potencial. De hecho, incluso el potencial se invierte, es decir, el interior se hace positivo con respecto al exterior.
- Después empieza la fase de **repolarización**. El interior recupera su negatividad con respecto al exterior.
- La última fase es la de **hiperpolarización**, en la que el interior presenta un valor más negativo que el del potencial de reposo.
- Para acabar, el potencial de membrana recupera el valor del potencial de reposo (figura 31).



**Figura 31.** Fases del potencial de acción.

## Fundamentos iónicos del potencial de acción

Hemos estudiado cuáles son las fases del potencial de acción. A continuación, explicaremos los fundamentos iónicos de dichas fases, es decir, qué movimientos realizan los iones mediante la membrana, siendo ellos los responsables de la fase de despolarización, repolarización e hiperpolarización.

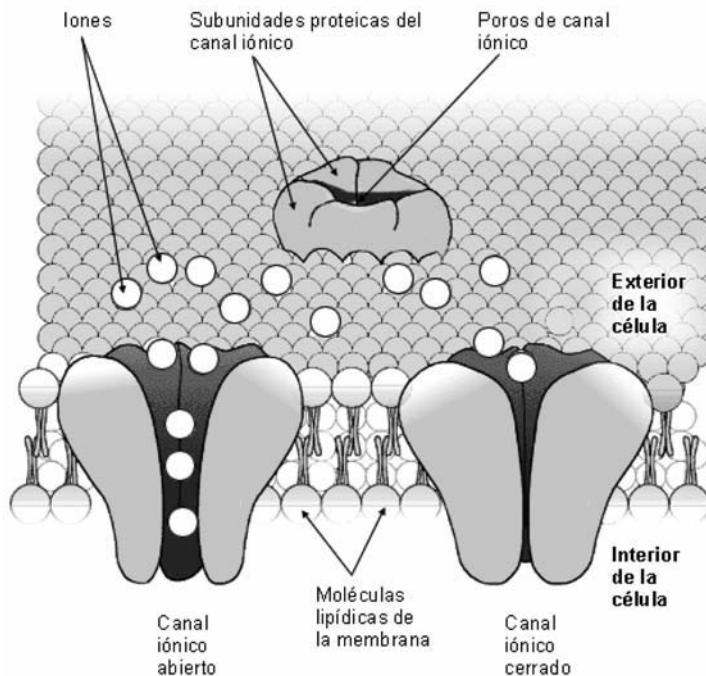
Cuando se desencadena un potencial de acción, se produce un movimiento de iones a través de la membrana. Este movimiento de iones se realiza por medio de los canales (proteínas) que se encuentran a lo largo de la membrana (figura 32).

Los canales que intervienen en el potencial de acción son canales activos dependientes del voltaje, esto es, su permeabilidad depende del valor del potencial de membrana.

Los canales dependientes de voltaje que participan en el potencial de acción son los canales dependientes de voltaje de  $\text{Na}^+$  y los canales dependientes de voltaje de  $\text{K}^+$ .

### Algunos ejemplos de canales dependientes de voltaje

En la membrana del axón encontramos **canales dependientes de voltaje** para diferentes iones, entre los cuales encontramos canales de  $\text{Na}^+$ . Cuando la neurona se



**Figura 32.** Canales iónicos. Cuando están abiertos, los iones pueden pasar a través de éstos, entrando o saliendo de la célula.

encuentra en reposo (el potencial de membrana está entre  $-60$  y  $-70$  mV), los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje permanecen cerrados y, por lo tanto, no permiten la entrada de  $\text{Na}^+$  al interior de la neurona. Estos canales se abren en respuesta a una despolarización de la membrana, y su apertura es la responsable de que se desencadene un potencial de acción.

**a) ¿Por qué se produce la despolarización durante el potencial de acción?**

Para que se desencadene un potencial de acción es necesaria una estimulación intensa que produzca una despolarización de la membrana (como ya hemos comentado con anterioridad, de aproximadamente 15 mV).

El potencial de acción se desencadena cuando se llega al umbral de descarga, es decir, a un determinado valor de despolarización. En este momento, se abren los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje: el  $\text{Na}^+$  se precipita hacia el interior, impulsado tanto por fuerzas químicas como eléctricas, y produce una despolarización rápida del potencial de membrana.

El inicio del potencial de acción se corresponde con un cambio (aumento) en la permeabilidad de la membrana al  $\text{Na}^+$ , debido a la apertura de canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje. Esta apertura hace que el  $\text{Na}^+$  se precipite hacia el interior de la célula y despolarice la membrana.

Los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje se abren con mucha rapidez y se mantienen abiertos durante un pequeño espacio de tiempo (1 ms aproximadamente). Por lo tanto, la conductancia del  $\text{Na}^+$  aumenta de forma muy rápida, aunque también disminuye con similar rapidez.

Los iones de  $\text{Na}^+$  tienden a entrar hasta que consiguen que el potencial de membrana coincida con el valor de su potencial de equilibrio (momento en el que las fuerzas eléctricas y químicas para este ion se compensan o contrarrestan). El valor del potencial de equilibrio del  $\text{Na}^+$  es de 55 mV, sin embargo el potencial de acción tiene un pico (punto de mayor despolarización) de +40 mV. Así pues, el  $\text{Na}^+$  nunca llega a alcanzar el equilibrio.

**b) ¿Por qué el potencial de membrana no llega al valor del potencial de equilibrio del  $\text{Na}^+$ ?**

Porque la conductancia del  $\text{K}^+$  empieza a aumentar casi al mismo tiempo que empieza a disminuir la conductancia<sup>3</sup> del  $\text{Na}^+$ ; en consecuencia, el  $\text{K}^+$  empie-

---

3. El término *conductancia* es muy similar al de *permeabilidad*, aunque no es exactamente lo mismo. La conductancia, representada por la letra *g*, se usa para describir el flujo de iones a través de la membrana. La conductancia, por otra parte, no sólo depende de la permeabilidad de la membrana a un determinado ion, sino también del número y distribución a cuyos iones la membrana es permeable. Al inicio del potencial de acción, la conductancia del  $\text{Na}^+$  aumenta.

za a salir de la neurona y compensa la entrada de  $\text{Na}^+$ , lo cual hace que el potencial de membrana no llegue a los +55 mV.

**c) ¿Por qué se produce la repolarización?**

Cuando aumenta la conductancia del  $\text{K}^+$  y disminuye la del  $\text{Na}^+$ , la salida de iones de  $\text{K}^+$  produce la repolarización de la membrana, la cual va recuperando su negatividad interna.

Los iones de  $\text{K}^+$  salen impulsados tanto por fuerzas eléctricas como químicas:

- **Fuerzas químicas.** La concentración de  $\text{K}^+$  es mayor en el interior y, por lo tanto, estas fuerzas lo empujan a salir.
- **Fuerzas eléctricas.** La entrada masiva de  $\text{Na}^+$  ha hecho que el interior adquiera valores positivos. Como el  $\text{K}^+$  es un catión, las fuerzas eléctricas también lo empujan a salir.

La repolarización del potencial de acción se produce por la apertura de canales de  $\text{K}^+$  dependientes de voltaje.

Esta apertura hace que el  $\text{K}^+$  salga de la neurona y repolarice el potencial de membrana.

La membrana vuelve a recuperar su valor del potencial de reposo, pero en este momento, el valor de la conductancia del  $\text{K}^+$  es más alto que en condiciones de reposo, de manera que el  $\text{K}^+$  continúa saliendo con el objetivo de llegar al valor de su potencial de equilibrio (-90 mV).

Los canales de  $\text{K}^+$  que actúan durante el potencial de acción también son canales dependientes de voltaje, que se abren en respuesta a una despolarización, y, sin embargo su apertura es más lenta que la de los de  $\text{Na}^+$ .

**d) ¿Por qué se produce la hiperpolarización?**

Como acabamos de comentar, cuando la membrana recupera el valor del potencial de reposo, la conductancia del  $\text{K}^+$  continúa siendo elevada, lo cual hace que el  $\text{K}^+$  continúe saliendo de la neurona y provocando la hiperpolarización de la membrana.

El  $\text{K}^+$  sigue saliendo porque intenta llegar al valor de su potencial de equilibrio (-90 mV), momento en el que fuerzas eléctricas y químicas se contrarrestan. En condiciones de reposo (-70 mV), las fuerzas químicas que lo empujan a salir son mayores que las eléctricas que lo empujan a entrar y, por consiguiente, el  $\text{K}^+$  continúa saliendo de la neurona.

A medida que la conductancia del  $\text{K}^+$  disminuye y vuelve a los valores normales, se va recuperando lentamente el valor del potencial de reposo.

## Canales de $\text{Na}^+$ y canales de $\text{K}^+$

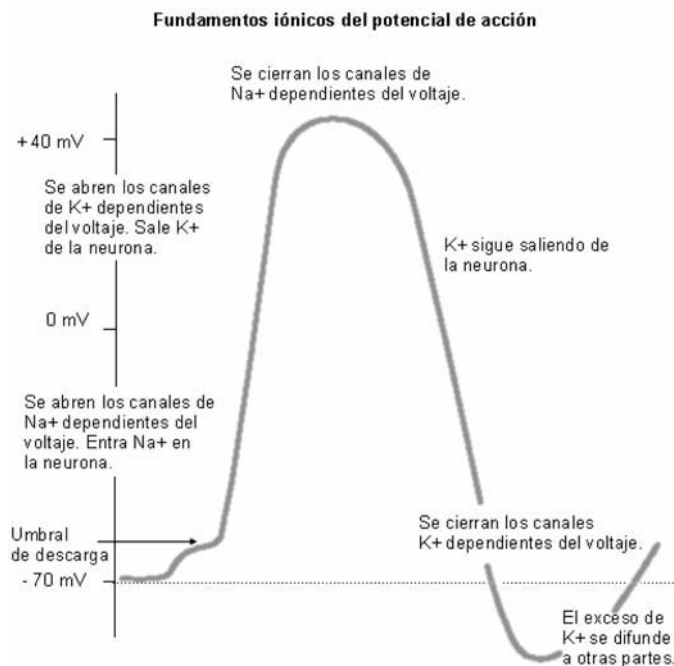
Es importante que destaquemos las diferencias entre los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje y los canales de  $\text{K}^+$  dependientes de voltaje que participan en el potencial de acción. Mientras que los canales de  $\text{Na}^+$  se abren y cierran con rapidez en respuesta a la despolarización, los canales de  $\text{K}^+$ , que también se abren con más lentitud y no se cierran hasta que la membrana está repolarizada.

Durante el potencial de acción, la bomba de  $\text{Na}^+\text{K}^+$  no “funciona”.

La bomba se pone en marcha cuando se ha acabado el potencial de acción, para, de este modo, restablecer las concentraciones iónicas iniciales. Su función es la de sacar los iones de  $\text{Na}^+$  que han entrado durante el potencial de acción, e introducir los de  $\text{K}^+$  que han salido. Así pues, después de un potencial de acción, la bomba de  $\text{Na}^+\text{K}^+$  aumenta su actividad para restablecer las concentraciones iónicas alteradas tras el potencial de acción. En la figura 33 se muestran los fundamentos iónicos del potencial de acción.

A modo de resumen, podríamos decir que los movimientos iónicos que se producen durante el potencial de acción son los siguientes:

- 1) Llegada de un estímulo intenso que despolariza la membrana.
- 2) Se abren los canales de  $\text{Na}^+$ .



**Figura 33.** Flujos de iones durante el potencial de acción.

- 3) El  $\text{Na}^+$  entra masivamente empujado tanto por las fuerzas químicas como por las eléctricas.
- 4) El interior celular se despolariza, es decir, se vuelve más positivo.
- 5) El estado de despolarización provoca que se abran los canales de  $\text{K}^+$  y éste sea empujado hacia el exterior tanto por las fuerzas químicas como por las eléctricas. Posteriormente se cierran los canales de  $\text{Na}^+$  y empieza a recuperarse el valor del potencial de reposo.
- 6) Cuando se va recuperando el valor de potencial de reposo, se cierran los canales de  $\text{K}^+$ .
- 7) La prolongada hiperpolarización del potencial de membrana antes de llegar al valor de reposo se debe al hecho de que, en esta fase, la permeabilidad de la membrana al paso de los iones de  $\text{K}^+$  es mayor que la que presenta en estado de reposo; de manera que estos iones se acumulan momentáneamente en el exterior de la membrana celular.  
Esto aumenta la diferencia de potencial entre ambos lados de la membrana.  
La distribución de estas cargas eléctricas positivas por el espacio extracelular y, sobre todo, la captación de estos iones por parte de los astrocitos disminuye la presencia de cargas positivas en el exterior, por lo que también disminuye la diferencia de potencial entre ambos lados de la membrana y permite que el potencial de membrana adopte el valor característico negativo de  $-70\text{mV}$  de la situación de reposo.
- 8) Cuando se acaba el potencial de acción, se pone en marcha la bomba de  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  para restablecer el equilibrio iónico (expulsar el  $\text{Na}^+$  hacia el exterior y el  $\text{K}^+$  hacia el interior).

### ***2.6.2. Codificación de la información***

El potencial de acción es la unidad básica del lenguaje, la forma en que el SN codifica y transmite información.

El potencial de acción es la unidad básica de transmisión de información en el SN.

Como ya hemos dicho, para que se produzca un potencial de acción, la estimulación tiene que despolarizar la membrana hasta que llegue al umbral de descarga, momento en el que se abren los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje.

#### ***¿Cómo codifica el sistema nervioso la intensidad de la estimulación?***

El potencial de acción sigue la ley del “todo o nada”, que postula que un potencial de acción se da o no se da. Si se desencadena, se transmitirá a lo largo de todo el axón conservando siempre el mismo tamaño o intensidad. Por lo tanto, la intensidad del potencial de acción no depende de la intensidad de la estimulación.

Si la estimulación no produce una despolarización que llegue al umbral de descarga, no se producirá el potencial de acción.

Así pues, el potencial de acción se da siempre con toda su amplitud (llega siempre a los  $+40\text{ mV}$ , aproximadamente).

La intensidad de la información se codifica variando la frecuencia de los potenciales de acción.

A medida que la estimulación aumenta, la neurona va disminuyendo el tiempo que transcurre entre los potenciales de acción que genera.

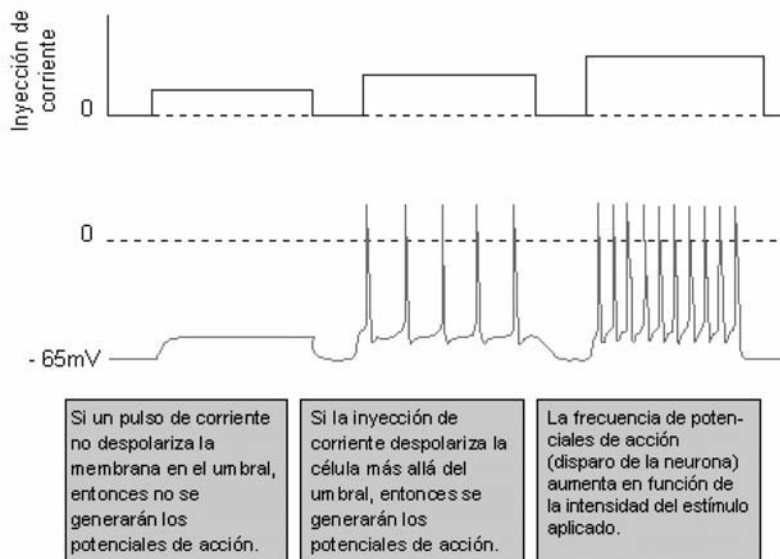
### Ejemplo

Si un estímulo es de 5 mV, la neurona genera 10 potenciales de acción por segundo mientras que dura la estimulación. Cuando el estímulo es de 10 mV, la neurona producirá 20 potenciales de acción por segundo, y así sucesivamente hasta que llegue a un límite que no pueden sobrepasar (cerca de los 1.000 potenciales de acción por segundo).

En consecuencia, la información que recibe la neurona se codifica mediante frecuencia modulada, es decir, modificando la frecuencia de los potenciales de acción: cuanto mayor es la intensidad del estímulo, más frecuencia de potenciales de acción hay (figura 34).

### Periodos refractarios

Cuando en un punto de la membrana se ha producido un potencial de acción, no puede volver a producirse otro en el mismo lugar inmediatamente, sino que tiene que transcurrir un determinado periodo de tiempo.



**Figura 34.** Tasa de la frecuencia de los potenciales de acción en función de la intensidad del estímulo aplicado.



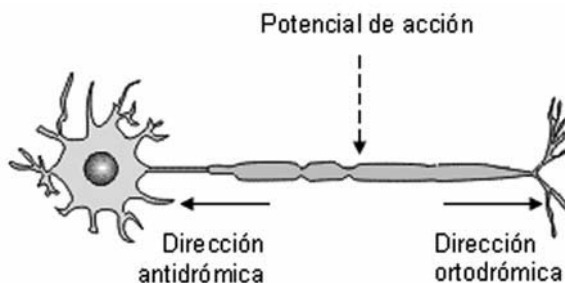
- **Periodo refractario:** es el tiempo que tiene que transcurrir tras un potencial de acción para que un estímulo umbral sea capaz de producir un nuevo potencial de acción en el mismo punto.
- **Periodo refractario absoluto:** es la parte del periodo refractario en la que por muy alta que sea la intensidad del estímulo no se produce un potencial de acción.
- **Periodo refractario relativo:** es la parte del periodo refractario en la que, si la estimulación es lo suficientemente intensa (por encima del estímulo umbral), se consigue producir un nuevo potencial de acción; por lo tanto, es un periodo en el que el umbral de descarga es más elevado.

Tras un potencial de acción, en el periodo refractario los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje se mantienen inactivos durante un periodo de tiempo, en el transcurso del cual no pueden volver a abrirse. Si los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje no se pueden abrir, tampoco se puede volver a desencadenar un potencial de acción.

### 2.6.3. Conducción

En los subapartados que se siguen estudiaremos cómo se transmite la información a lo largo del axón y qué variables influyen en la velocidad de esta conducción.

En condiciones fisiológicas, el axón conduce la información desde el extremo más próximo al cuerpo celular hasta el extremo de los botones terminales (**dirección ortodrómica**). Sin embargo, el axón también cuenta con la capacidad de conducir los potenciales de acción en dirección opuesta (**dirección anti drómica**) (figura 35).



**Figura 35.** Si aplicásemos un estímulo en el dentro del axón, el potencial de acción generado se podría conducir en dos direcciones, ortodrómica y antidrómica. Debemos tener presente que, en condiciones fisiológicas esto no sucede porque el potencial de acción se inicia en la zona del axón más cercana al cuerpo celular, el segmento inicial.

A continuación, explicaremos cómo se conduce el potencial de acción en fibras amielínicas y mielínicas.

### ***Conducción del potencial de acción en fibras amielínicas***

Si aplicamos un estímulo umbral en un punto de la membrana, se produce un potencial de acción y, por lo tanto, entran iones de  $\text{Na}^+$  al interior de la neurona.

Estos iones positivos que han entrado darán lugar a una corriente de iones al ser atraídos por las zonas negativas adyacentes del interior del axón. Este movimiento de iones positivos a las regiones vecinas producirá, en estas zonas, una despolarización de la membrana que desencadenará un nuevo potencial de acción.

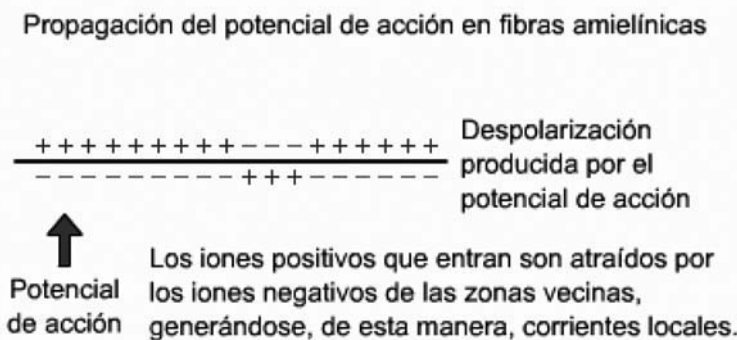
Este nuevo potencial de acción implicará la entrada de iones de  $\text{Na}^+$ , de manera que se repetirá todo el proceso.

Por lo tanto, el potencial de acción se conduce a lo largo del axón y se autorregenera en cada punto de la membrana.

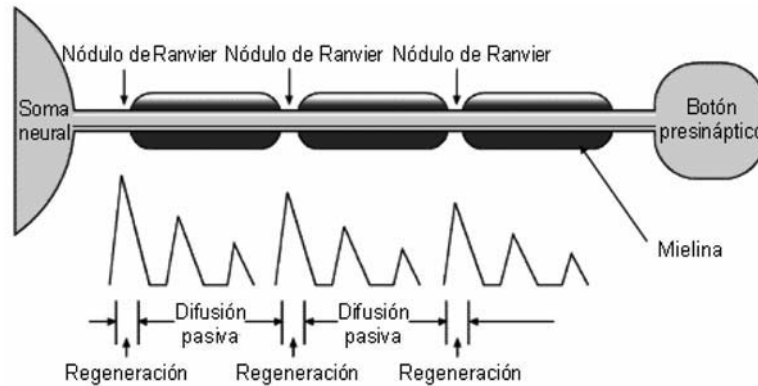
### ***Conducción del potencial de acción en fibras mielínicas***

En las fibras mielínicas, la membrana del axón se encuentra rodeada por la mielina y, por lo tanto, no está en contacto directo con el líquido extracelular, lo cual hace que el intercambio de iones entre el fluido intracelular y el extracelular, característico del potencial de acción, sólo tenga lugar en las zonas del axón que no están rodeadas de mielina, es decir, en los nódulos de Ranvier.

Así pues, el potencial de acción en las fibras mielínicas sólo se puede producir en los nódulos de Ranvier.



**Figura 36.** Conducción del potencial de acción en fibras amielínicas. El potencial de acción se autorregenera en cada punto de la membrana.



**Figura 37.** Conducción del potencial de acción en fibras amielínicas. El potencial de acción sólo se regenera en los nodos de Ranvier.

Si aplicamos un estímulo umbral, se produce un potencial de acción en un nódulo de Ranvier. Este potencial de acción implica la entrada de  $\text{Na}^+$ , que dará una corriente local de iones que afectará a las zonas vecinas (las cargas positivas son atraídas por las negativas vecinas).

Sin embargo, en este caso, las zonas vecinas más próximas no podrán generar un potencial de acción, porque, al estar cubiertas de mielina, no permiten la entrada de iones de  $\text{Na}^+$  desde el fluido extracelular, de manera que las corrientes locales se verán obligadas a circular hasta el próximo nódulo de Ranvier.

A pesar del aumento de distancia que debe recorrer la corriente local, y, en consecuencia, aunque se haya debilitado, cuando la despolarización llegue al próximo nódulo de Ranvier tendrá la fuerza suficiente como para despolarizar la membrana hasta el umbral y desencadenar un nuevo potencial de acción (figura 37).

Los potenciales de acción en axones mielínicos sólo se autorregeneran en los nódulos de Ranvier. Así pues, mientras que en las fibras amielínicas la conducción del potencial de axón es continua (se produce en cada punto del axón), en las fibras mielínicas se conduce de nódulo a nódulo y recibe el nombre de **conducción saltatoria**.

Es preciso que hagamos hincapié en el hecho de que en las fibras mielínicas los canales de  $\text{Na}^+$  controlados por voltaje y las bombas de  $\text{Na}^+\text{K}^+$  (necesarias para restablecer concentraciones iónicas) sólo se encuentran en los nódulos de Ranvier.

### *¿Qué ventajas tiene la conducción saltatoria de las fibras mielínicas?*

- Pues que la **velocidad de conducción** es mayor, debido a que se reducen las corrientes iónicas transmembrana, es decir, el intercambio de iones entre los fluidos intracelular y extracelular. La conducción entre nódulos es muy rápida, al producirse corrientes locales de iones que se desplazan tanto por el interior como por el exterior de la membrana, pero sin intercambio entre ambos fluidos.
- La otra ventaja es **económica**. La conducción saltatoria requiere menos energía. Como consecuencia de que hay menos intercambio de iones entre fluidos intracelular y extracelular, la bomba de  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  también tendrá que trabajar menos (recordad que esta bomba consume energía cuando funciona).

### *Velocidad de conducción de los potenciales de acción*

La velocidad de conducción del axón depende de las dos variables que apuntamos a continuación:

- **Diámetro del axón.** La velocidad de conducción del axón es directamente proporcional al diámetro del axón (a más diámetro, más velocidad).

La propiedad de conducción rápida sin aumentar el tamaño del diámetro del axón es una gran ventaja, puesto que no sólo permite enviar el mensaje con rapidez, sino también que, en lugar de existir una única fibra de grandes dimensiones que envía información, hay muchas más de menor tamaño enviando la información.

En los mamíferos, la velocidad de conducción puede variar entre 0,5 m/s y 120 m/s.

- **Mielinización.** La velocidad de conducción es mayor en fibras mielínicas. Las fibras mielínicas rara vez tienen un diámetro superior a 20  $\mu\text{m}$  y, con todo, en mamíferos, su velocidad de conducción es diez veces mayor que la de las fibras de 600  $\mu\text{m}$  de diámetro del axón gigante del calamar. Podríamos decir que la mielinización es la estrategia de los vertebrados para aumentar la velocidad de conducción. Asimismo, debemos destacar que la velocidad de conducción también se encuentra directamente relacionada con el grosor de la vaina de mielina (cuanto más gruesa, más velocidad).



## Capítulo III

# Comunicación neuronal. Transmisión sináptica

*Carles Soriano Mas*

*(Actualizado y revisado por Noemí Robles)*

## 1. La sinapsis

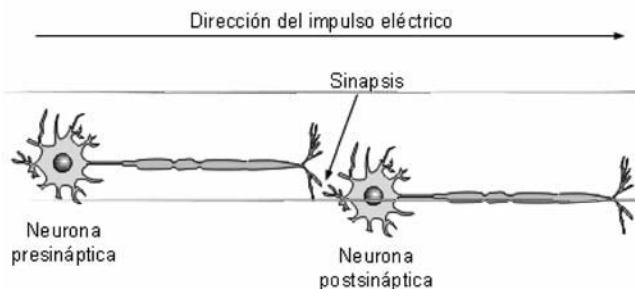
### 1.1. Definición y tipos

#### 1.1.1. ¿Qué es la sinapsis?

El término sinapsis significa conexión y fue introducido por Charles Sherrington en 1897, y descrito por Ramón y Cajal, que las visualizó por primera vez en el microscopio óptico.

Llamamos **sinapsis** a la zona especializada en la que se transmite la información entre dos neuronas o entre una neurona y una célula efectora. La **transmisión sináptica** es el proceso mediante el que las células nerviosas se comunican entre sí.

En general, las sinapsis sólo dejan pasar la información en un único sentido. Por este motivo, en cualquier sinapsis hay una **neurona presináptica** (la que envía la información) y una **neurona postsináptica** (la que recibe la información). El espacio que queda entre ambas neuronas recibe el nombre de **espacio sináptico** (figura 1).



**Figura 1.** Representación esquemática de dos neuronas. La neurona presináptica transmite el impulso eléctrico a la neurona postsináptica.



**Figura 2.** Fotografía obtenida por microscopía electrónica de barrido que muestra terminales axónicos efectuando una sinapsis sobre el soma de una neurona (magnificación x11.000).

### *El número de conexiones sinápticas*

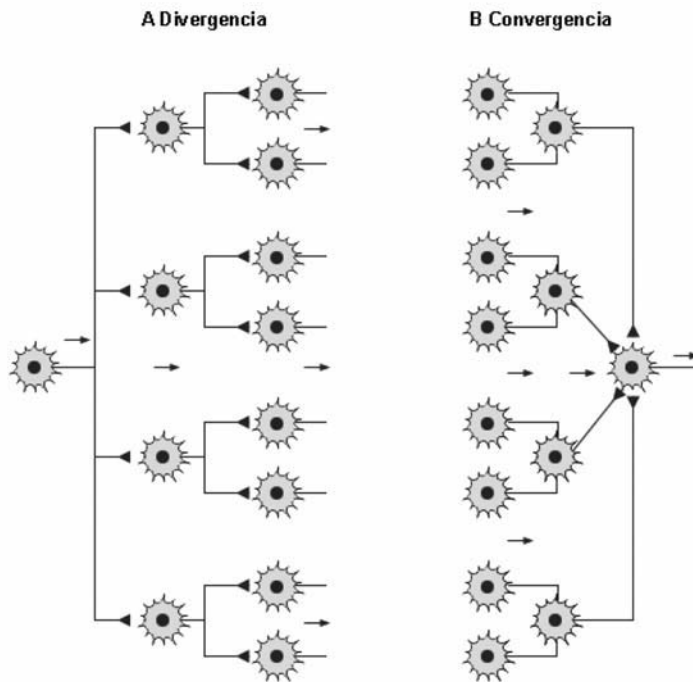
Cada neurona establece una media de 1.000 conexiones sinápticas y recibe en torno a unas 10.000. Si consideramos que el encéfalo humano tiene alrededor de 1011 neuronas, podemos calcular en  $10^{14}$  el número de conexiones sinápticas. Es decir, hay más sinapsis en nuestro encéfalo que estrellas en la Vía Láctea (figura 2).

### *Organización de las conexiones sinápticas*

Cada neurona establece sinapsis con muchas otras neuronas. La transmisión de la información entre neuronas es, al mismo tiempo, divergente y convergente.

Hablamos de **divergencia** cuando la información de un solo botón terminal se transmite a una gran cantidad de dendritas postsinápticas. De esta manera, la información de un solo axón se amplifica a muchas neuronas postsinápticas. La divergencia permite que la información recogida por un único receptor sensorial se distribuya a muchas áreas del cerebro.

Hablamos, por otra parte, de **convergencia** cuando varios botones terminales realizan una sinapsis sobre una misma neurona (figura 3). La convergencia permite, por ejemplo, que las neuronas que se encargan de contraer la musculatura reciban la suma de la información de una gran cantidad de neuronas.



**Figura 3.** Representación esquemática de los procesos de divergencia y convergencia sináptica.

### 1.1.2. Tipos de sinapsis

Podemos clasificar las sinapsis en función de diferentes criterios:

#### 1) Según el tipo de células involucradas

- **Neurona-neurona.** Tanto la célula presináptica como la postsináptica son neuronas; son las sinapsis del sistema nervioso central.
- **Neurona-célula muscular.** También conocida como unión neuromuscular. Una célula muscular (célula postsináptica) es inervada por una motoneurona (célula presináptica).
- **Neurona-célula secretora.** La célula presináptica es una neurona y la postsináptica es un tipo celular que segrega algún tipo de sustancia, como hormonas. Un ejemplo sería la inervación de las células de la médula suprarrenal, que provocaría la liberación de adrenalina en el torrente sanguíneo.

#### 2) Según los efectos postsinápticos

- **Sinapsis excitadoras.** Como resultado de la transmisión de la información se observa una despolarización en la membrana de la célula postsináptica.



tica. Si esta despolarización supera el umbral de estimulación necesario se desencadenarán potenciales de acción.

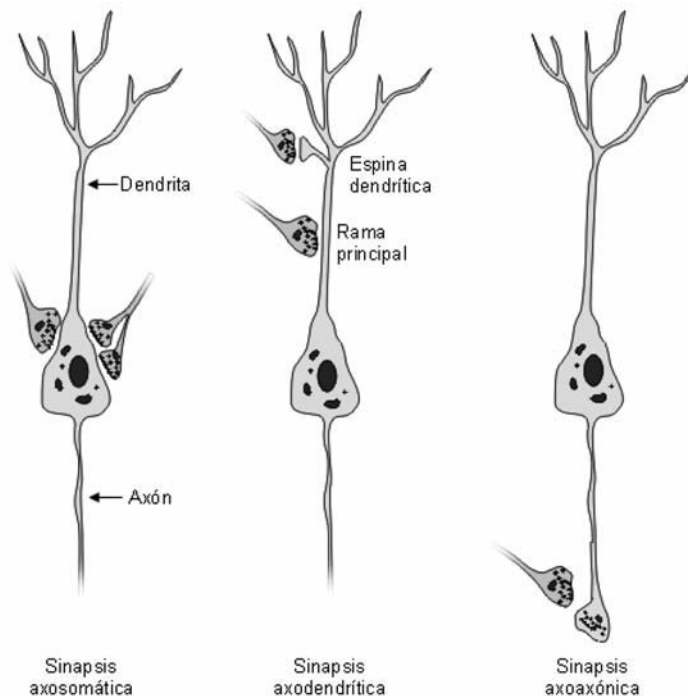
- **Sinapsis inhibitoras.** La información que se transmite desde la neurona presináptica hiperpolariza la membrana de la célula postsináptica, dificultando, de este modo, que se desencadenen potenciales de acción.

### 3) Según la forma de transmisión de la información

- **Sinapsis eléctricas.** Representan una pequeña fracción del total de sinapsis. La información se transmite por medio de corrientes locales, ya que la membrana del botón presináptico es continua con la membrana postsináptica como si se tratase de una sola neurona.
- **Sinapsis químicas.** Son las más frecuentes. La transmisión sináptica es mediatizada por la liberación de sustancias químicas, por parte de la neurona presináptica, que interaccionan con moléculas específicas de la célula postsináptica (receptores), hecho que ocasiona cambios en el potencial de membrana postsináptico. Las sustancias químicas liberadas se llaman neurotransmisores.

### 4) Según el lugar de contacto

Se puede dar cualquier combinación entre las tres regiones de la neurona



**Figura 4.** Diferentes tipos de sinapsis en función del lugar de contacto.

(axón, soma y dendritas), pero las más frecuentes son las siguientes (figura 4):

- **Sinapsis axosomáticas.** Un axón hace sinapsis sobre el soma de la neurona postsináptica. Suelen ser inhibitorias.
- **Sinapsis axodendríticas.** Un axón hace sinapsis sobre una dendrita postsináptica. La sinapsis puede darse en la rama principal de la dendrita o en zonas especializadas de entrada, las espinas dendríticas. Con frecuencia son excitadoras.
- **Sinapsis axoaxónicas.** Un axón hace sinapsis sobre un axón postsináptico. Acostumbran a ser moduladoras de la cantidad de neurotransmisor que liberará el axón postsináptico sobre una tercera neurona.

### ***1.1.3. Células gliales y sinapsis: la sinapsis tripartita***

Estudios recientes demuestran que las células gliales también participan en los procesos sinápticos, en concreto, los astrocitos.

Hay evidencias de que la liberación de neurotransmisores por parte de la neurona presináptica hace aumentar las concentraciones de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular en los astrocitos adyacentes. Éstos responden liberando glutamato, que actúa como modulador de la excitabilidad neuronal y de la transmisión sináptica. A este tipo de comunicación celular glía-neurona se la denomina **sinapsis tripartita**.

Estudios posteriores demostraron que la modulación de la sinapsis por parte de las células gliales no se limita al SNC, ya que las células de Schwann también son capaces de modular las sinapsis periféricas.

Finalmente, también han confirmado que existe comunicación astrocitaria, ya que las señales de  $\text{Ca}^{2+}$  activadas en un astrocito por una sinapsis entre neuronas se propaga al resto de astrocitos adyacentes, de forma que se modula la activación de sinapsis neuronales relativamente lejanas.

## **1.2. La respuesta postsináptica**

La información que llega a la neurona postsináptica puede ser de dos tipos: excitatoria, produciéndose una despolarización, o inhibitoria, produciéndose una hiperpolarización. Mientras que el primer tipo permite la transmisión de información, si se dan las condiciones adecuadas para que se genere un nuevo potencial de acción, el segundo tipo reduce la posibilidad de que éste se produzca.

Así mismo, la respuesta postsináptica, tanto excitatoria como inhibitoria, se puede conseguir de dos formas: de forma postsináptica o de forma presináptica.

### 1.2.1. Transmisión sináptica excitadora

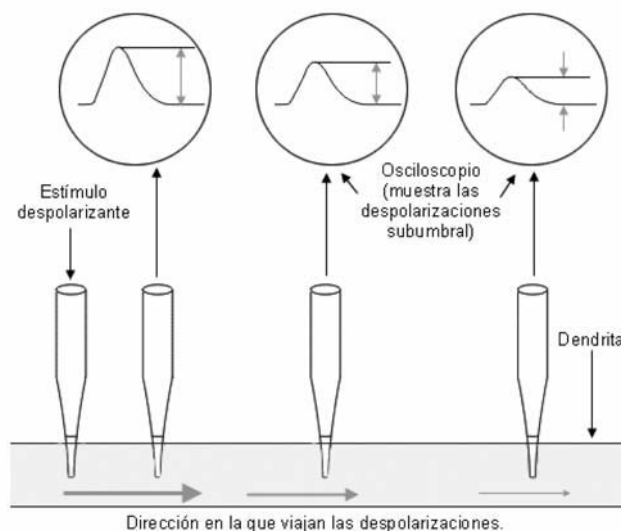
#### *Respuesta postsináptica: los potenciales excitadores postsinápticos*

Se conoce como **potencial excitador postsináptico (PEP)** la despolarización de la membrana postsináptica observada en las sinapsis excitadoras.

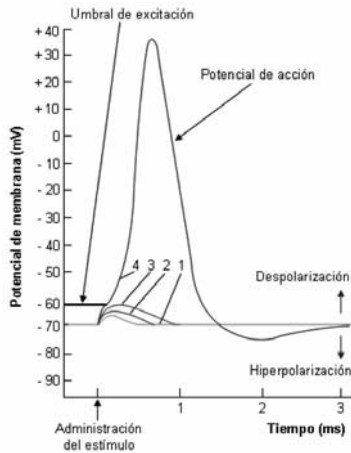
La amplitud del PEP es proporcional a la intensidad de la estimulación que lo provoca. Esta despolarización llegará como máximo a valores de  $-10$  mV, y en ningún caso se producirá inversión de potencial, es decir, la membrana no se despolarizará nunca por encima de  $0$  mV.

A causa de que los PEP son un tipo de potencial local, éstos se propagan por la membrana de la célula de manera electrotonica (de manera pasiva y con pérdida gradual de intensidad), hasta su desaparición (figura 5).

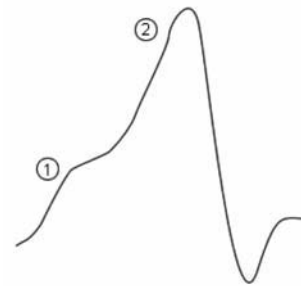
Si la neurona postsináptica recibe una estimulación de bastante intensidad, el PEP se propagará de manera electrotonica hasta llegar al segmento inicial del axón. Si al llegar al cono axónico el PEP conserva la suficiente amplitud, se interrumpirá y originará un potencial de acción que se conducirá de manera autorregenerativa por la membrana del axón (figura 6). Así el potencial de acción se genera en el segmento inicial del axón, pudiéndose diferenciar dos fases (figura 7).



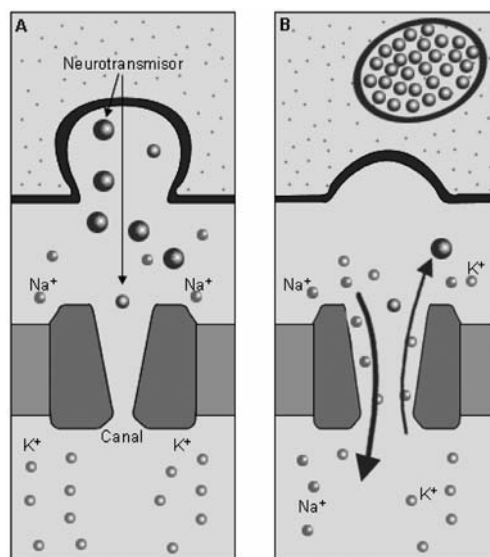
**Figura 5.** Conducción decreciente de un PEP por la membrana de una dendrita después de una estimulación débil.



**Figura 6.** Sólo los PEP que al llegar al segmento inicial del axón conservan suficiente amplitud producen potenciales de acción. Los PEP 1, 2 y 3 no alcanzan el umbral a partir del cual se produce el potencial de acción. El 4, en cambio, alcanza este umbral y se ve interrumpido para dar origen a un potencial de acción completo.



**Figura 7.** Fases del potencial de acción en el segmento inicial. 1) Fase de despolarización lenta, que corresponde al PEP. 2) Fase de despolarización rápida, que corresponde al potencial de acción.



**Figura 8.** Cuando una molécula de neurotransmisor interactúa con su receptor (A), éste se abre para dejar paso a través de sí a iones de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  (B). La corriente de entrada de  $\text{Na}^+$  es superior a la de salida de  $\text{K}^+$ , motivo por el que apreciamos una ligera despolarización.

La entrada de  $\text{Na}^+$  despolariza la membrana, pero se ve compensada por la salida simultánea de  $\text{K}^+$ , que hiperpolariza la membrana. Por lo tanto, no se llega al potencial de equilibrio de ninguno de los dos iones.

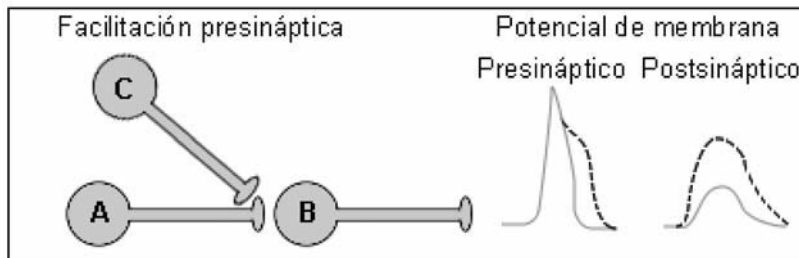
Como el gradiente electroquímico del  $\text{Na}^+$  es mayor que el del  $\text{K}^+$ , la corriente de entrada de  $\text{Na}^+$  será un poco mayor que la corriente de salida de  $\text{K}^+$ , hecho que hará que observemos una ligera despolarización (figura 8).

Según la intensidad de la estimulación, es decir, el número de moléculas de neurotransmisor que interactúen con los receptores postsinápticos, se abrirán más o menos canales de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , lo cual hará que la amplitud del PEP sea mayor o menor.

### *Facilitación presináptica*

En este caso, se activa presinápticamente una sinapsis axoaxónica que provoca un incremento de la despolarización presináptica, y, por consiguiente, un aumento en la liberación de neurotransmisor.

En la neurona postsináptica, se observa un aumento en la amplitud del PEP, hecho que incrementa la probabilidad de que se origine un potencial de acción (figura 9).



**Figura 9.** Facilitación presináptica. Con línea continua, registro del potencial presináptico (A) y postsináptico (B) después de la estimulación únicamente de A. Con línea discontinua, registro del potencial de A y B después de la activación simultánea de A y C. En este segundo caso, se observa un aumento de la despolarización de A y de la amplitud del PEP en B.

### **1.2.2. Transmisión sináptica inhibitoria**

Algunas sinapsis no transmiten información excitadora, sino que transmiten información inhibitoria, y reducen la posibilidad de que se produzca un potencial de acción en la neurona postsináptica. Esta inhibición de la neurona postsináptica

se puede conseguir de dos formas: por inhibición postsináptica y por inhibición presináptica.

*Respuesta postsináptica: potenciales inhibitorios postsinápticos*

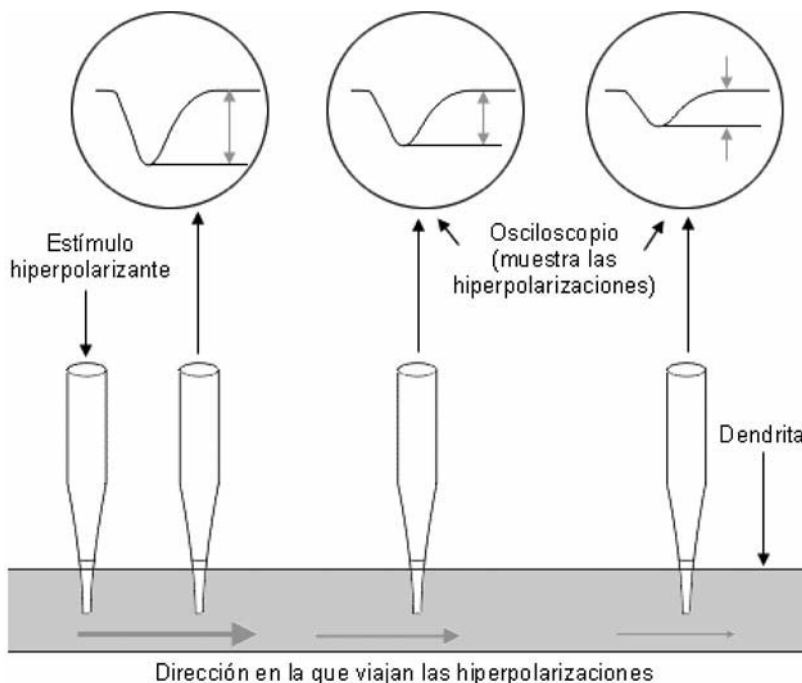
En la inhibición postsináptica se produce una inhibición directa de la neurona postsináptica. La liberación de neurotransmisor por parte de la neurona presináptica produce una hiperpolarización en la membrana postsináptica. Esta hiperpolarización se conoce como potencial **inhibidor postsináptico** (PIP).

La inhibición es de corta duración, pero afecta a todas las entradas sinápticas de la neurona.

Como los PEP, los PIP también son un tipo de potencial local, y, por lo tanto, se propagan por la membrana de manera electrotonica hasta su desaparición (figura 10).

La amplitud de los PIP es proporcional a la intensidad del estímulo que los desencadena.

Por norma general, hiperpolarizan la membrana postsináptica hasta valores de entre  $-70$  mV y  $-80$  mV.



**Figura 10.** Conducción decreciente de un PIP por la membrana de una dendrita tras una estimulación inhibidora.

Como en el caso de los PEP, los PIP se originan debido a la apertura de canales iónicos controlados por ligando. Sin embargo, en este caso, la unión del neurotransmisor con el receptor hace que se abran un tipo de canales que hiperpolarizan la membrana. Ello se debe a la apertura de canales iónicos de  $\text{Cl}^-$  o de  $\text{K}^+$ .

El  $\text{Cl}^-$  se encuentra más concentrado fuera de la célula, por lo que tenderá a entrar a favor de su gradiente químico.

En el caso del  $\text{K}^+$ , más concentrado en el interior de la célula, la apertura de canales provocará su salida.

En ambos casos, el resultado final será un aumento de la negatividad en el interior de la célula, es decir, una hiperpolarización de la membrana que la aleja del umbral para producir un potencial de acción.

En la tabla 1 de la página siguiente se resumen las características principales de las señales eléctricas (potenciales de acción, PEP y PIP) de las células nerviosas.

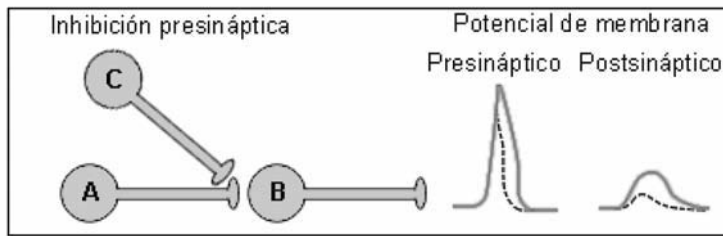
**Tabla 1.** Características principales de las señales eléctricas en las neuronas.

	Origen de la señal	Duración típica	Amplitud	Carácter	Forma de propagación	Apertura de canales iónicos	Dependencia de los canales iónicos
<b>Potencial de acción</b>	Por integración de PEP y PIP	1-2 ms	Despolarización de unos 100 mV	Todo o nada, digital	Activa, regenerativa	Primero, canales de $\text{Na}^+$ ; después, de $\text{K}^+$	Voltaje (despolarización)
<b>PEP</b>	En respuesta a estimulación presináptica	0-100 ms	Despolarización de < 1 a > 20 mV	Proporcional a la estimulación, analógico	Local, pasiva	Canales de $\text{Na}^+/\text{K}^+$	Ligando (neurotransmisor)
<b>PIP</b>	En respuesta a estimulación presináptica	10-100 ms	Hiperpolarización de < 1 a > 15 mV	Proporcional a la estimulación, analógico	Local, pasiva	Canales de $\text{Cl}^-$ o canales de $\text{K}^+$	Ligando (neurotransmisor)

### *Inhibición presináptica*

En este caso, la reducción de la respuesta postsináptica se produce por la inhibición de la activación de la neurona presináptica por una tercera neurona.

La tercera neurona establece una sinapsis axoaxónica sobre el terminal de la neurona presináptica.



**Figura 11.** Inhibición presináptica. Con línea continua, registro del potencial presináptico (A) y postsináptico (B) después de la estimulación únicamente de A. Con línea discontinua, registro del potencial de A y B después de la activación simultánea de A y C. En este segundo caso, podemos observar una disminución de la despolarización de A y de la amplitud del PEP en B.

La activación de esta tercera neurona (C) no produce un potencial de acción, sino que reduce la despolarización de la neurona presináptica (A) y, en consecuencia, disminuye la cantidad de información (de neurotransmisor) que transmite a la neurona postsináptica (B), de manera que, actuando sobre la neurona presináptica, se consigue una inhibición postsináptica (figura 11).

Así pues, en la inhibición presináptica no se observa un PIP, sino una reducción de la amplitud del PEP.

La inhibición presináptica es de duración más larga que la postsináptica, y, sin embargo, es específica de una sola entrada sináptica.

En la tabla 2 podemos ver las diferencias principales entre la inhibición postsináptica y la presináptica.

**Tabla 2.** Diferencias principales entre la inhibición presináptica y la inhibición postsináptica.

INHIBICIÓN POSTSINÁPTICA	INHIBICIÓN PRESINÁPTICA
Inhibición directa de la neurona postsináptica mediante sinapsis inhibitoras, que producen PIP (hiperpolarizaciones).	Una sinapsis axoaxónica disminuye la liberación de neurotransmisores en el espacio sináptico, y disminuye la amplitud del PEP postsináptico.
Son de corta duración (8-15 ms).	Son de larga duración (200 ms).
Se inhibe cualquier información que llegue a la neurona postsináptica.	Sólo se inhibe la información que llega por una vía, y no se alteran el resto de las informaciones.

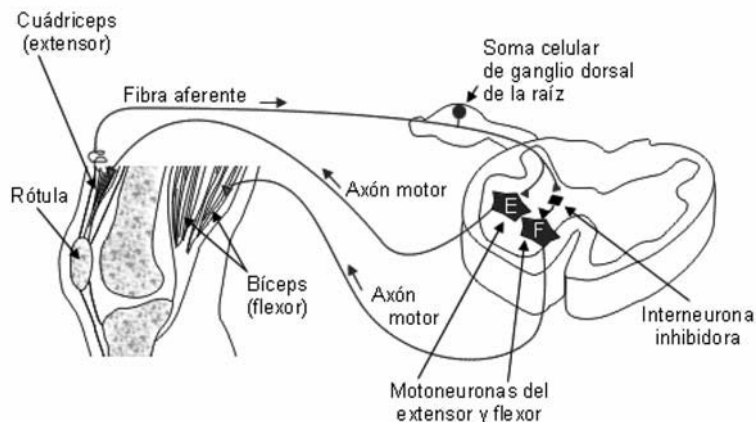
Ejemplo de sinapsis inhibitoria:

### Circuito de reflejo rotuliano de extensión

En el arco reflejo rotuliano en humanos interviene una sinapsis inhibitoria. La posición y el movimiento de la rodilla se deben a la acción de dos músculos con acciones



opuestas: el extensor y el flexor. El reflejo rotuliano consiste en una rápida extensión de la pierna a consecuencia de un pequeño golpe debajo de la rótula. Dicho golpe activará los receptores sensoriales del músculo extensor, hecho que activará, también, las neuronas sensoriales conectadas a estos receptores. Estas neuronas sensoriales hacen sinapsis en la médula con neuronas motoras, lo cual causa: 1) por una parte, la contracción del músculo extensor, 2) y, por la otra, mediante una interneurona inhibidora, la inhibición del flexor, lo cual permite que siempre que el extensor se contraiga, el flexor se relaje (figura 12).



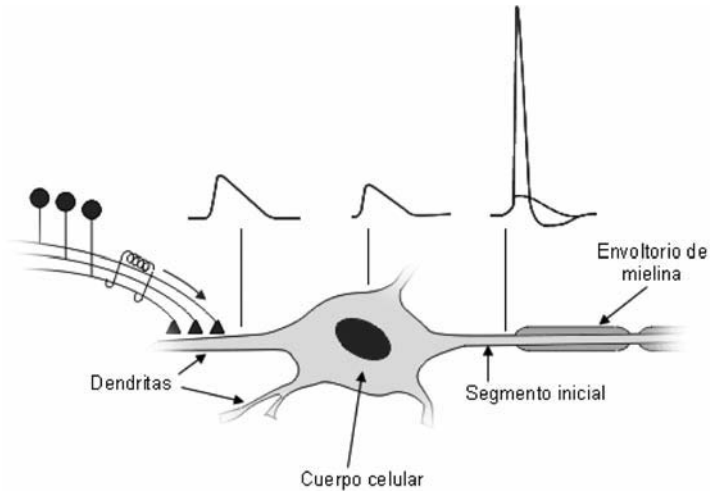
**Figura 12.** Las neuronas sensoriales conducen la información desde los receptores del músculo extensor hasta el sistema nervioso central en forma de potenciales de acción. La información llega a la médula espinal, y allí cada neurona sensorial realiza una sinapsis con dos neuronas: 1) una neurona motora, que causará la contracción del músculo extensor, y 2) una interneurona inhibidora, que, a su vez, efectúa una sinapsis con la neurona motora que inerva el músculo flexor. De esta manera, las neuronas sensoriales inhiben la contracción del músculo flexor, ya que sus motoneuronas son inhibidas por la acción de interneuronas inhibidoras.

Los mecanismos mediante los que se produce la inhibición y la facilitación pre-sináptica aparecen expuestos con detalle en el tema de liberación de los neurotransmisores.

### 1.2.3. Mecanismos de integración sináptica

#### *El segmento inicial*

Aunque la mayoría de los contactos sinápticos se establecen con las dendritas y el soma neural, los potenciales de acción no se inician en estas localizaciones. Tanto las dendritas como el soma tienen baja concentración de canales de  $\text{Na}^+$  controlados por voltaje, motivo por el que carecen de la capacidad de generar potenciales de acción.



**Figura 13.** Los PEP que provienen de las dendritas se propagan con pérdida de intensidad hasta el segmento inicial. De todos modos, si al llegar a este punto conservan la suficiente amplitud, se originará un potencial de acción con motivo de la alta concentración de canales de  $\text{Na}^+$  controlados por voltaje.

En cambio, la zona donde comienza el axón, conocida como segmento inicial, posee una gran concentración de canales de  $\text{Na}^+$  controlados por voltaje (figura 13). Esta característica conlleva que el segmento inicial (o cono axónico) sea la zona de la membrana neural que tiene el umbral más bajo para producir potenciales de acción.

En general, el PEP causado por la descarga de un solo terminal presináptico no es suficiente para producir un potencial de acción en la neurona postsináptica (recordemos que hace falta una despolarización de hasta  $-55 \text{ mV}$  para que se produzca un potencial de acción).

No obstante, al soma y a las dendritas de cada neurona llegan millares de botones terminales; algunos de ellos transmiten información excitadora (PEP) y otros, inhibitoria (PIP). Estos PEP y PIP se conducen de manera electrotonica hasta el segmento inicial, donde se integran.

Si sólo llegan informaciones excitadoras, será más fácil que, al llegar al segmento inicial, se produzca un potencial de acción (figura 14).



**Figura 14.** La suma de dos PEP al segmento inicial da como resultado un PEP de mayor amplitud.

En cambio, si llegan informaciones excitadoras e inhibitoras, se pueden anular, o bien dar como resultado un PEP o un PIP de amplitud menor (figura 15).



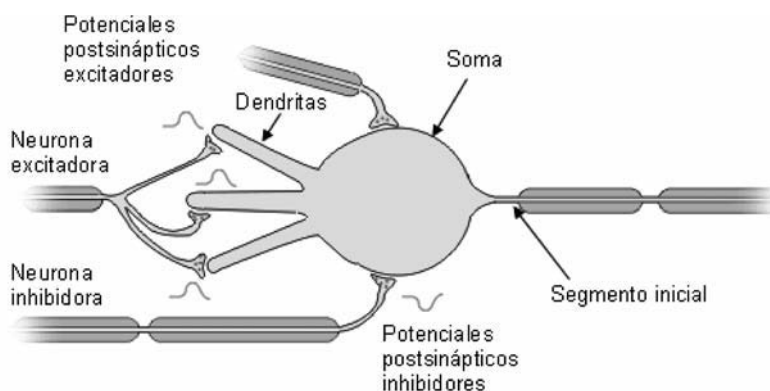
**Figura 15.** Los PEP y los PIP, al sumarse, pueden quedar anulados, de manera que no se conduzca ningún potencial de acción.

Es decir, lo que va a determinar que una neurona postsináptica produzca o no un potencial de acción será **la suma de todas las informaciones excitadoras e inhibitoras que le lleguen en un momento dado** (figura 16). Esta suma de PEP y PIP que llegan al cono axónico se conoce como **proceso de integración**.

Resulta poco usual observar la generación de un único potencial de acción, puesto que, en general, se observan varios potenciales de acción seguidos, algo que conocemos como **tren de potenciales de acción**.

Los potenciales de acción siguen la ley del “todo o nada”. Por este motivo, una vez que el PEP integrado del segmento inicial supera el umbral a partir del que se genera un potencial de acción, sus cambios en amplitud y duración no se pueden traducir en una amplitud y duración mayores que los potenciales de acción.

Tras haber superado el umbral del potencial de acción, la amplitud mayor del PEP se traduce en un aumento en la frecuencia de potenciales de acción (número de potenciales de acción por segundo).



**Figura 16.** En una neurona convergen entradas excitadoras (PEP) e inhibitoras (PIP). Las sinapsis excitadoras se suelen dar en las dendritas y las inhibitoras, en el soma. Estos PEP y PIP se integrarán en el segmento inicial y, si el resultado de esta integración tiene la suficiente intensidad (despolariza la membrana hasta  $-55$  mV), se producirá un potencial de acción.

La duración mayor del PEP se traduce en una duración también mayor del tren de potenciales de acción, es decir, en un mayor número de potenciales de acción.

Como veremos más adelante, cuando el tren de potenciales de acción llega al terminal sináptico, la célula libera un neurotransmisor. Al aumentar la frecuencia y/o la duración del tren, aumentará también la cantidad de neurotransmisores liberada por la neurona (figura 17).

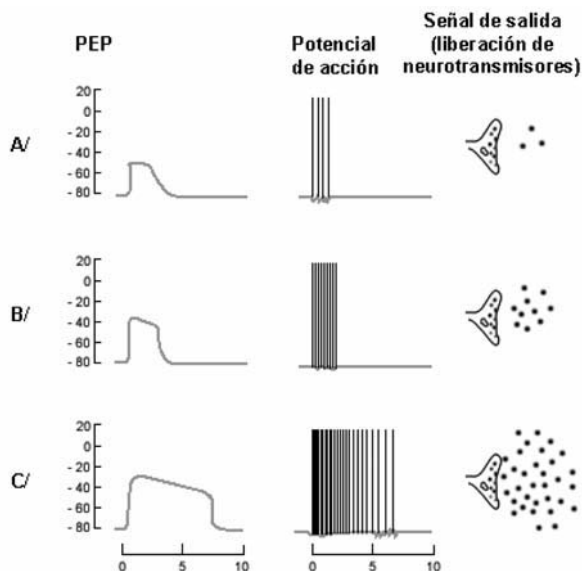
Esta mayor o menor liberación de neurotransmisor afectará, a su vez, a la amplitud y duración de los PEP (si el neurotransmisor es excitador) o de los PIP (si es inhibitor) de la neurona postsináptica siguiente.

### *Sumación temporal y espacial*

Las neuronas poseen la capacidad de integrar informaciones que llegan en momentos o a lugares diferentes (PEP y PIP); conocemos estos procesos de integración, respectivamente, como sumación temporal y espacial (figura 18).

#### **a) Sumación temporal**

Se produce cuando llegan varias informaciones a una misma sinapsis en momentos próximos.



**Figura 17.** A/ Un PEP en el segmento inicial genera un pequeño tren de potenciales de acción. B/ Al aumentar la amplitud del PEP, aumenta, también, la frecuencia de potenciales de acción, pero las características de cada uno de los potenciales de acción no se ven modificadas. C/ Cuando aumenta la duración del PEP, aumenta, al mismo tiempo, la duración del tren, es decir, el número total de potenciales de acción. Todas estas acciones repercutirán en la liberación final de neurotransmisor.

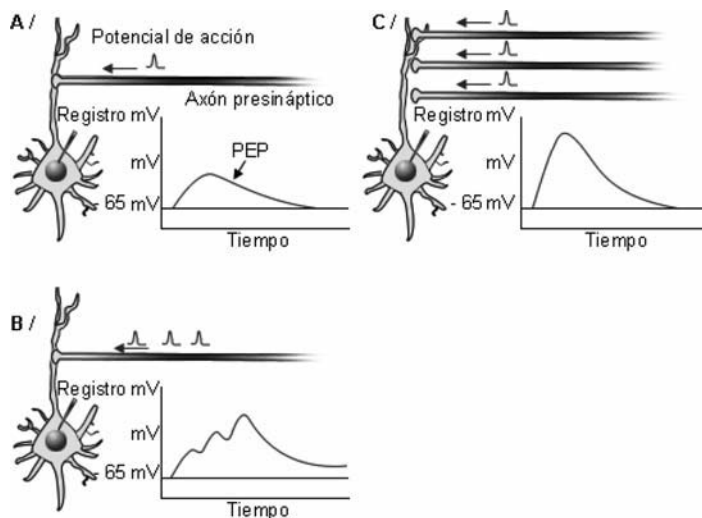
Si, inmediatamente después del primer potencial de acción, llegan de manera consecutiva más potenciales de acción, cuando todavía no haya acabado el primer PEP se le sumarán progresivamente más PEP, aumentando, de este modo, la amplitud y la duración del PEP final. Este hecho facilitará que se desencadene un potencial de acción o aumentará la frecuencia y duración del tren de potenciales de acción.

### b) Sumación espacial

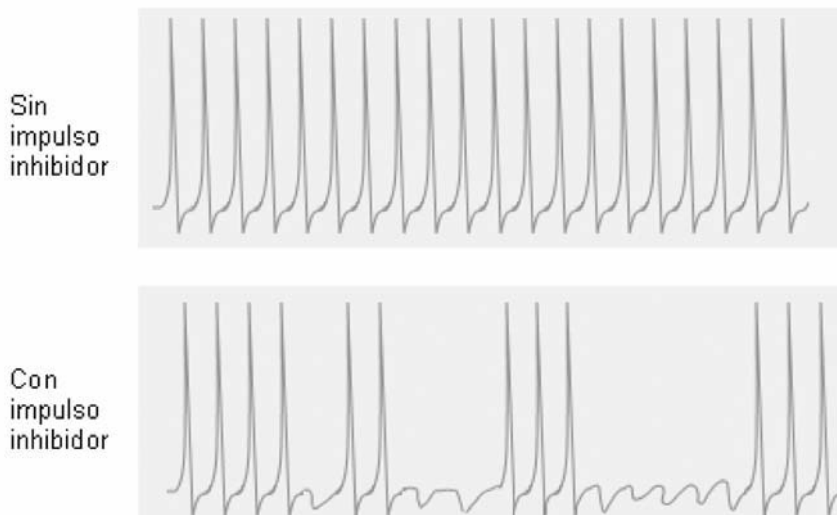
Se produce cuando llegan informaciones al mismo tiempo a lugares diferentes de la neurona postsináptica.

Los PEP y PIP producidos se suman. Si todas las informaciones son excitadoras, el resultado será similar al de la sumación temporal, con lo que aumentará la probabilidad de que se desencadene un potencial de acción o la frecuencia y duración del tren de potenciales de acción.

Si, entre las diferentes informaciones que se suman, hay señales inhibitorias (PIP), éstas pueden reducir la amplitud y duración del PEP final, o bien modular la frecuencia y duración de los trenes de potenciales de acción postsinápticos (figura 19).



**Figura 18. A.** Un potencial de acción presináptico desencadena un PEP que no llega al umbral para originar un potencial de acción. **B.** Sumación temporal. A la misma sinapsis llegan diferentes potenciales de acción consecutivos, lo cual hace que se sumen los respectivos PEP, aumentando la amplitud y duración del PEP final. **C.** Sumación espacial. Diferentes informaciones excitadoras llegan a la neurona al mismo tiempo. Los respectivos PEP se suman y aumentan la amplitud y duración del PEP final.



**Figura 19.** Sin señales inhibitoras, una neurona produce una frecuencia determinada de potenciales de acción. Con señales inhibitoras, esta frecuencia de descarga se ve modificada, hecho que va a afectar a la cantidad de neurotransmisor que liberará.

### 1.3. Ultraestructura de la sinapsis

#### 1.3.1. Sinapsis químicas

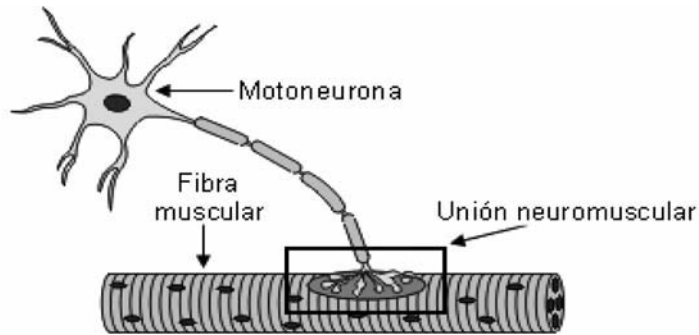
En las sinapsis químicas, las células se encuentran separadas por el espacio sináptico. Para transmitir la señal eléctrica de una célula a otra es necesario hacer uso de un mediador químico que, liberado por la neurona presináptica, se difunde por el espacio hasta llegar a la célula postsináptica.

#### *Unión neuromuscular*

La unión neuromuscular, o sinapsis entre una neurona y una fibra muscular, se ha estudiado mucho con motivo de que el tamaño de las prolongaciones postsinápticas permite insertar en éstas instrumentos de registro con cierta facilidad.

En los vertebrados, cada fibra muscular esquelética es inervada por un solo axón motor, aunque un axón motor puede inervar más de una fibra muscular.

La liberación del neurotransmisor provoca un PEP en la fibra muscular, que se conoce como potencial de placa.



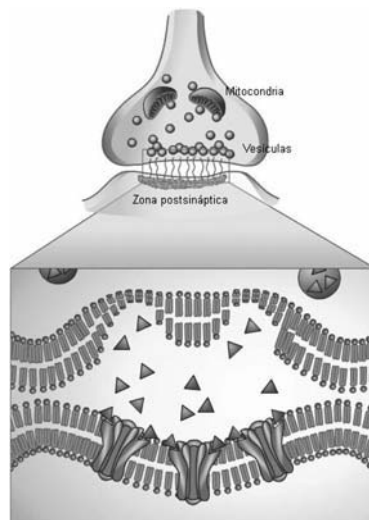
**Figura 20.** Motoneurona que inerva una fibra muscular. Al llegar al músculo, el axón de la motoneurona pierde su capa de mielina y se ramifica en muchos segmentos. Haced clic sobre la unión neuromuscular para ampliar la imagen.

### *Sinapsis del sistema nervioso central*

#### **a) Sinapsis de tipo Gray I**

Suelen ser excitadoras y axodendríticas.

El neurotransmisor se almacena en vesículas esféricas de unos 40 nm de diámetro, y las zonas de liberación de neurotransmisores (zonas activas) se distribuyen de forma regular a lo largo de la membrana presináptica.



**Figura 21.** Representación de una sinapsis de tipo Gray I. Adaptada de Abril *et al.*, 2005.

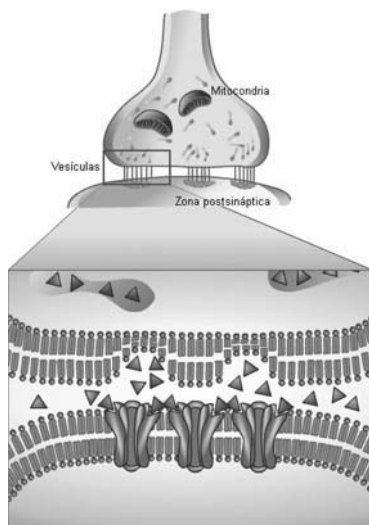
El espacio sináptico es amplio, y en la membrana postsináptica se observa una agrupación densa de material distribuida regularmente, más ancha que la observada en el terminal presináptico (figura 21). Este tipo de sinapsis suelen ser excitatorias, así liberan neurotransmisores como la acetilcolina y el glutamato.

### b) Sinapsis de tipo Gray II

Suelen ser inhibitorias y se observan sobre los segmentos iniciales de las dendritas o sobre el soma (axosomáticas).

El neurotransmisor se almacena en vesículas alargadas de entre 25 nm a 50 nm de diámetro, y las zonas activas no se distribuyen uniformemente a lo largo de la membrana presináptica (figura 22).

El espacio sináptico no es tan amplio como en las de tipo I, y en la membrana postsináptica se observan zonas densas que se corresponden de forma simétrica con las de la membrana presináptica. Este tipo de sinapsis suelen ser inhibitorias, por lo que utilizan neurotransmisores como el GABA o la glicina.



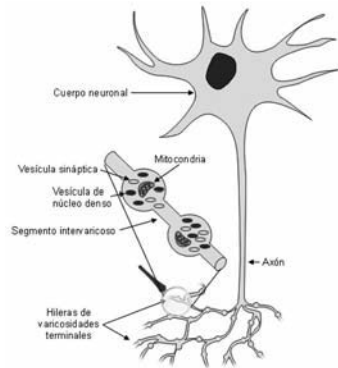
**Figura 22.** Representación de una sinapsis de tipo Gray II. Adaptada de Abril *et al.*, 2005.

### c) Sinapsis de paso

Son un tipo de sinapsis propias del sistema nervioso central y del autónomo.

Las neuronas no forman sinapsis convencionales, sino que el neurotransmisor es liberado desde diferentes varicosidades (o botones de paso) (figura 23). De esta manera, se establece un contacto seriado con las células postsinápticas, que ejerce un efecto difundido sobre amplias áreas y diferentes neuronas.



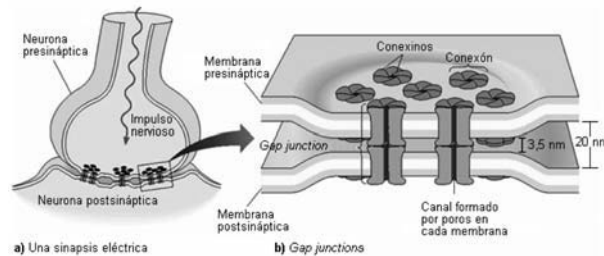


**Figura 23.** Representación de una neurona con varicosidades terminales.

### 1.3.2. Sinapsis eléctricas

En las sinapsis eléctricas, las membranas de las células se encuentran en contacto por medio de unas zonas que conocemos como uniones íntimas (*gap junctions*, en inglés) (figura 25).

Cada **canal de unión íntima** está formado por dos hemicanales, llamados **conexonas**, situados en las membranas de ambas células y que se yuxtaponen en el espacio sináptico. Así, por medio de este canal se unen los citoplasmas de las dos células, y así quedan unidas de manera eléctrica como metabólica.



**Figura 24.** Esquema de la sinapsis eléctrica (a) y detalle de las *gap junctions* (b). Adaptada de Pearson Education Inc, 2005.

Estas conexonas pueden hallarse abiertas, abiertas parcialmente o cerradas, dependiendo, por ejemplo de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular o del pH.

En estas uniones encontramos canales de unión íntima por los que circulan iones y pequeñas moléculas de una célula a la otra.

De esta manera, se consigue que los cambios eléctricos que se producen en una neurona sean transmitidos a la otra sin que sea precisa la mediación de una sustancia química. Las principales características de las sinapsis eléctricas son:

- Al no liberarse neurotransmisor, no se observan vesículas.
- En las uniones íntimas, el espacio sináptico entre ambas neuronas es de unos 3 nm, mucho menor que en las sinapsis químicas (en torno a 30 nm).
- Por norma general, la transmisión de la información es **bidireccional**. De esta manera, resulta difícil saber qué neurona es la presináptica y cuál, la postsináptica.
- La transmisión de la información es **inmediata**. En las sinapsis químicas hay un cierto retraso en la transmisión, a causa de que es necesaria la liberación del neurotransmisor, que se difunda por el espacio sináptico, interactúe con los receptores específicos y que se abran los canales iónicos. En las sinapsis eléctricas, no son necesarios ninguno de estos procesos.
- Al no existir retraso sináptico, las sinapsis eléctricas permiten que grupos de neuronas interconectadas se activen de manera sincrónica.
- Las sinapsis eléctricas son frecuentes en invertebrados, aunque también se observan en vertebrados, sobre todo en sinapsis dendrodendríticas (que conectan dos dendritas). Asimismo, podemos observar uniones íntimas entre células gliales, entre células gliales y neuronas y en tejidos no nerviosos.

### 1.3.3. Comparación entre sinapsis eléctricas y sinapsis químicas

En la tabla 3 podemos ver las diferencias principales entre las sinapsis eléctricas y las sinapsis químicas.

**Tabla 3.** Diferencias principales entre las sinapsis eléctricas y las sinapsis químicas.

SINAPSIS ELÉCTRICAS	SINAPSIS QUÍMICAS
Espacio extracelular reducido. Continuidad citoplasmática entre las neuronas presinápticas y postsinápticas.	Espacio extracelular mayor. No hay continuidad citoplasmática.
La información se transmite mediante la corriente iónica. No hay vesículas en el botón sináptico.	La información se transmite mediante una sustancia química. Hay vesículas en el botón sináptico.
Es preciso que haya simetría anatómica entre los canales de membrana de ambas células.	Esta simetría no es necesaria.
Prácticamente no hay retraso sináptico.	Hay retraso sináptico significativo (como mínimo 0,3 ms, a veces de 1 a 5 ms o más).
La transmisión de la información puede ser tanto unidireccional como bidireccional.	La transmisión de la información es unidireccional (en sentido ortodrómico).
Permiten la activación sincronizada de varias células. Interconectan neuronas involucradas en el control de conductos estereotipados, invariables.	Mucho más variables y modulables por la experiencia (plasticidad sináptica). Interconectan neuronas que controlan conductos variables y complejos.

## 2. Mecanismos básicos de la transmisión sináptica química

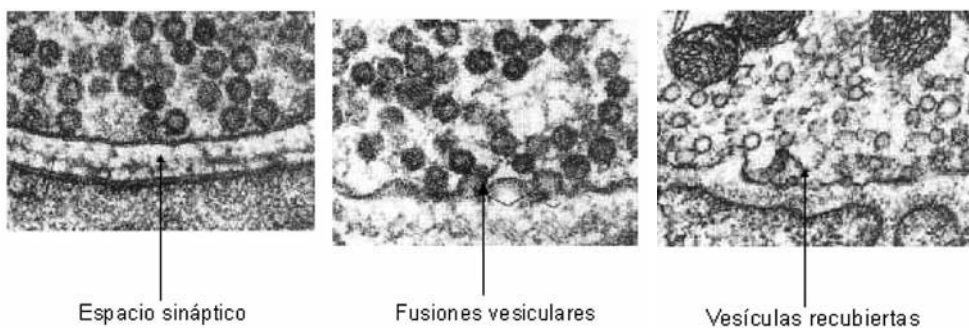
La mayoría de las neuronas se comunican mediante transmisores químicos llamados **neurotransmisores**. Cuando un tren de potenciales de acción llega al botón terminal del axón, éste libera en el espacio sináptico millares de moléculas de neurotransmisor. Este neurotransmisor interacciona con receptores de membrana de la neurona postsináptica y hace que se abran canales iónicos controlados por ligando. Según el neurotransmisor liberado y el receptor con el que interaccione, se abrirán un tipo de canales u otros, provocando, de este modo, un PEP o un PIP en la célula postsináptica. En los subapartados anteriores, hemos visto cómo estos PEP y PIP originaban potenciales de acción y empezaba de nuevo todo el proceso.

### 2.1. Liberación e inactivación de los neurotransmisores

#### 2.1.1. Almacenamiento y liberación de los neurotransmisores

##### *Liberación y almacenamiento del neurotransmisor*

En el terminal presináptico se encuentran vesículas en las que se almacena el neurotransmisor. Cada una de estas vesículas almacena un *quantum* de neurotransmisor, una cantidad que equivale a varios millares de moléculas.



**Figura 25.** Fotografías obtenidas por microscopía electrónica. Arriba: vesículas sinápticas distribuidas a lo largo de la membrana presináptica. Entre la membrana presináptica y la postsináptica podemos observar el espacio sináptico. Centro: vesículas que se fusionan en la membrana presináptica. Mediante este proceso de exocitosis se libera el neurotransmisor. Abajo: vesículas en fase de endocitosis.

En general, el neurotransmisor se introduce en la vesícula sináptica cuando una proteína transportadora localizada en la membrana vesicular lo recapta.

Las vesículas no se distribuyen uniformemente a lo largo del terminal presináptico, sino que se agrupan en las zonas activas. Observada bajo el microscopio electrónico, la membrana de las zonas activas se ve gruesa y densa.

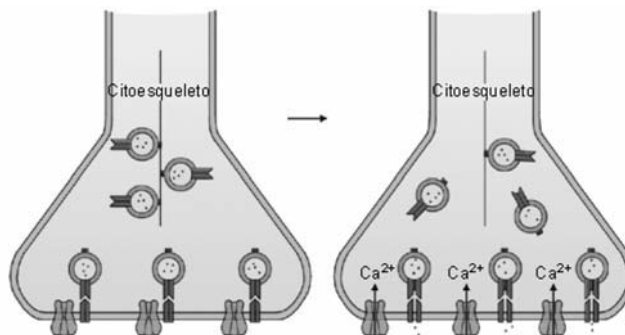
Para liberar el neurotransmisor, las vesículas sinápticas se tienen que fusionar con la membrana presináptica.

Esta liberación depende de las concentraciones de calcio. El  $\text{Ca}^{2+}$  está más concentrado en el medio extracelular, por lo que tenderá a entrar en la célula a favor de su gradiente químico. El  $\text{Ca}^{2+}$  atraviesa la membrana gracias a canales iónicos selectivos controlados por voltaje, unos canales que se abren cuando se despolariza la membrana debido a la llegada de potenciales de acción. Se han identificado tres tipos de receptores de  $\text{Ca}^{2+}$  controlados por voltaje: el tipo N, el tipo L y el tipo P. Una vez que se produce la despolarización de la terminal sináptica los canales del tipo N y P se activan e inactivan rápidamente, mientras que los L permanecen abiertos durante todo el tiempo que dura la despolarización. Parece ser que los subtipos más implicados en la liberación de neurotransmisores son los de los tipos N y P.

En situación de reposo, algunas vesículas están unidas al citoesqueleto de la célula, y otras se encuentran fijadas en las zonas activas preparadas para su fusión con la membrana presináptica (figura 26).

Las vesículas se unen al citoesqueleto por medio de unas proteínas conocidas como **sinapsinas I**.

Por su parte, las vesículas situadas en las zonas activas están preparadas para formar un canal de unión con la membrana presináptica (un poro de fusión). Este poro conectará el espacio del interior de la vesícula con el espacio extracelular.



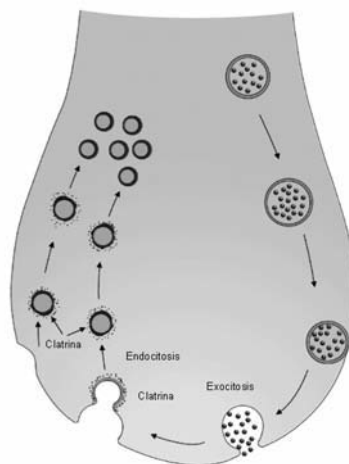
**Figura 26.** Izquierda: en situación de reposo, las vesículas están unidas al citoesqueleto o preparadas para fusionarse con la membrana presináptica. Derecha: la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  provoca la liberación de neurotransmisor por exocitosis y la movilización de más vesículas hacia las zonas activas, de manera que quedan disponibles para que no se pare el proceso de liberación de neurotransmisor.

La despolarización del terminal presináptico, con la consiguiente entrada de  $\text{Ca}^{2+}$ , tendrá un doble efecto:

- Las sinapsinas I se fosforilarán debido a la acción de una proteína quinasa dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$ . De esta manera, las vesículas unidas al citoesqueleto quedarán libres para poder fijarse a las zonas activas.
- En las zonas activas, la membrana vesicular se fusionará con la membrana presináptica por medio del canal de unión, de manera que el neurotransmisor que contiene la vesícula saldrá al espacio extracelular. Este proceso de fusión de membranas se conoce como **exocitosis**. El número de vesículas liberadas varía dependiendo de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular. De esta manera, si llegan más potenciales de acción, se abrirán más canales de  $\text{Ca}^{2+}$  y, por lo tanto, también aumentará la concentración intracelular de este ion. Como consecuencia de esto, se fusionarán más vesículas en la membrana de la célula y aumentará la liberación del neurotransmisor

Durante la exocitosis, la membrana de la vesícula se integra en la membrana presináptica, con lo que esta última aumenta su superficie a medida que se fusionan más vesículas.

Este exceso de membrana presináptica se verá compensado por un proceso de **endocitosis**, esto es, el proceso contrario a la exocitosis.



**Figura 27.** Ciclo exocitosis-endocitosis de las vesículas liberadoras de neurotransmisor. Cuando las vesículas se encuentran fijadas en una zona activa liberan las moléculas de neurotransmisor por exocitosis. Lejos de esta zona activa, son recubiertas por la proteína clatrina y se endocitan. Una vez liberadas del recubrimiento de clatrina, pueden volver a ser funcionales. Éste es un proceso dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$ .

En cualquier punto del terminal presináptico, a excepción de las zonas activas, el exceso de membrana es recubierto por una proteína denominada **clatrina**. El fragmento de membrana recubierto, que corresponde a una vesícula, se invagina y se separa de la membrana presináptica (figura 27).

Normalmente, las vesículas que han sufrido el proceso de endocitosis quedan liberadas del recubrimiento de clatrina y vuelven a ser funcionales. Algunas, sin embargo, pueden ser degradadas en sus componentes básicos, que serán reutilizados en la síntesis de nuevas vesículas.

### **2.1.2. Inactivación del neurotransmisor**

Las moléculas de neurotransmisor liberadas por exocitosis se difunden por el espacio sináptico hasta llegar a la membrana postsináptica, donde interactúan brevemente con receptores postsinápticos, que son proteínas de membrana que reconocen de manera específica un tipo de sustancia neurotransmisora.

Esta interacción neurotransmisor-receptor provoca, por medio de mecanismos se describirán en el apartado siguiente, la apertura de canales iónicos controlados por ligando, que provocará, a su vez, un PEP o un PIP en la neurona postsináptica.

Cuando el neurotransmisor ya se ha desvinculado del receptor, éste debe ser eliminado del espacio sináptico, ya que, de lo contrario, volvería a unirse al receptor. La eliminación de los neurotransmisores del espacio sináptico es fundamental para evitar la sobreestimulación de las neuronas postsinápticas.

Una parte del neurotransmisor liberado por la neurona presináptica simplemente se difunde lejos del espacio sináptico y, por este motivo, no se necesita ningún mecanismo específico para inactivarlo.

El resto de las moléculas de neurotransmisor tienen que ser inactivadas; los mecanismos de inactivación son la degradación enzimática y la recaptación.

#### **a) Degradación enzimática**

Consiste en degradar, es decir, en romper las moléculas de neurotransmisor. Los productos resultantes de esta degradación se llaman metabolitos, que, generalmente, pasan a la sangre y después son eliminados por la orina.

Esta degradación la llevan a cabo enzimas específicas, de manera que cada neurotransmisor tiene sus enzimas de degradación.

Estas enzimas se localizan en el espacio sináptico, o bien en el interior de la célula presináptica.

#### **b) Recaptación**

Es el mecanismo más común de inactivación de los neurotransmisores (figura 28). El neurotransmisor es recaptado por el botón terminal gracias a un mecanismo de **transporte activo de alta afinidad**.

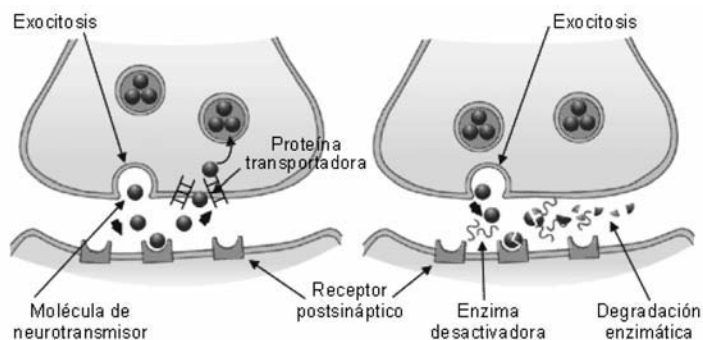
La molécula responsable del proceso de recaptación es una proteína transportadora que se sitúa en la membrana del terminal presináptico, y que, cuando interactúa con el neurotransmisor, lo reintroduce en el botón terminal.

Es un sistema **específico**, puesto que cada proteína transportadora recaptará en exclusiva un tipo de neurotransmisor.

Se trata también un sistema de **alta afinidad**, dado que las moléculas de neurotransmisor poseen una gran facilidad para unirse a esta proteína transportadora, lo cual hará que el neurotransmisor desaparezca rápidamente del espacio sináptico.

Finalmente, es un sistema de **transporte activo**, ya que, para reintroducir el neurotransmisor en el botón sináptico, se consume energía.

Una vez recaptado, el neurotransmisor puede ser degradado dentro de la terminal sináptica o reintroducido en las vesículas para volver a ser liberado.



**Figura 28.** Representación de los dos mecanismos de inactivación de un neurotransmisor: Izquierda: recaptación. Derecha: degradación enzimática.

## 2.2. Receptores de los neurotransmisores

Hay receptores para neurotransmisores a nivel postsináptico, así como también en la misma neurona presináptica. Los receptores presinápticos tienen un papel modulador en la neurotransmisión.

### 2.2.1. Receptores postsinápticos

El neurotransmisor liberado al espacio sináptico interactúa con receptores situados en la membrana de la célula postsináptica. Cada neurotransmisor puede ser reconocido por más de un tipo de receptor.

Estos receptores son proteínas insertadas en la membrana celular. En la parte externa es donde se unirá el neurotransmisor.

Esta unión neurotransmisor-receptor provoca la apertura de canales iónicos controlados por ligando, y, dependiendo del tipo de canales iónicos que se abran, se producirá un PEP o un PIP.

El tipo de canales que se abren no sólo depende del neurotransmisor liberado, sino también del tipo de receptores a los que se une. Así, un mismo neurotransmisor puede tener efectos excitadores o inhibidores según el receptor al cual se une.

Existen dos tipos principales de receptores postsinápticos: los acoplados a canales iónicos y los asociados a sistemas de segundos mensajeros.

### 1) Receptores acoplados a canales iónicos (ionotrópicos)

Los receptores ionotrópicos son aquellos en los que el receptor está acoplado al canal, de forma que cuando un ligando (un neurotransmisor o un agonista) se une al receptor se produce la apertura inmediata del canal. El receptor y el canal iónico forman un complejo receptor-canal.

Los receptores ionotrópicos acostumbran a estar formados por 5 subunidades de 4 dominios transmembrana dispuestos en forma circular, de modo que en la parte central está el poro/canal por donde pasarán los iones. Este poro está cerrado en condiciones de reposo. Las subunidades que conforman el complejo receptor-canal pueden ser diferentes (por ejemplo, subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\lambda$ , etc.) o, por el contrario, todas iguales (por ejemplo, 5 subunidades  $\alpha$ ): en el primer caso se trata de heteropentámeros y en el segundo, de homopentámeros (figura 29a).

Entre las subunidades que conforman el receptor, están las **zonas receptoras**, que son los lugares donde se unirán los ligandos. Cuando el ligando se une al receptor, se produce un cambio conformacional en las subunidades que forman el complejo receptor-canal que permiten la apertura del poro y, con ello, el tránsito de iones intra-extracelular, lo cual despolarizará o hiperpolarizará la membrana celular.

Los canales de estos complejos receptor-canal pueden ser:

- de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  (producirán un PEP),

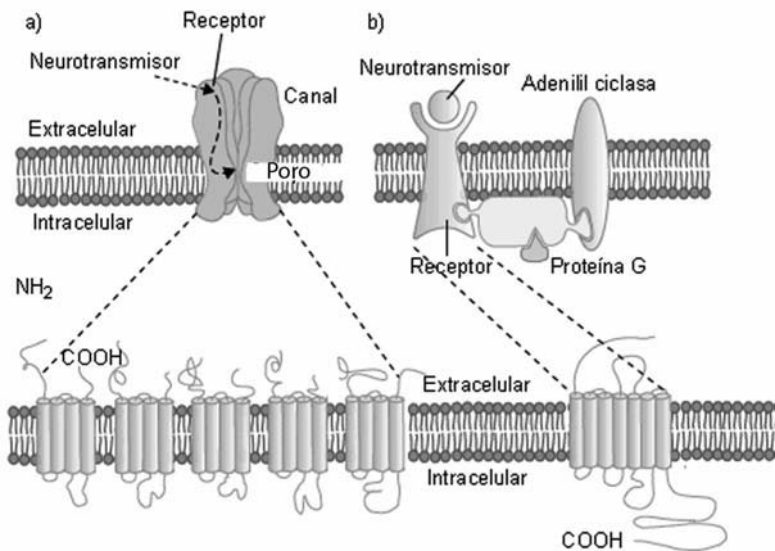
- de  $\text{Cl}^-$  o de  $\text{K}^+$  (producirán un PIP).

La activación de un complejo receptor-canal da lugar a una respuesta postsináptica rápida.

### 2) Receptores asociados a sistemas de segundos mensajeros (metabotrópicos)

El neurotransmisor activa un receptor que no se encuentra directamente acoplado a un canal iónico. En este tipo de receptores, el neurotransmisor se considera el primer mensajero.





**Figura 29.** Comparación de la estructura de los receptores ionotrópicos (a) y metabotrópicos (b).

Los receptores metabotrópicos constan de una sola subunidad de siete dominios transmembrana (figura 29b, que se encuentra acoplada a una proteína que recibe el nombre de proteína G, formada por tres subunidades,  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , y una molécula de GDP asociada (concretamente a la subunidad  $\alpha$ ).

Cuando el ligando se une al receptor, se produce un cambio conformacional en la estructura de la proteína G, de forma que la subunidad  $\alpha$  se desvincula de las otras dos subunidades y se une a una proteína reguladora insertada en la membrana celular.

Esta interacción inicia una cascada de reacciones bioquímicas intracelulares que tendrán como consecuencia la activación de **segundos mensajeros** que inducirá la apertura de los canales iónicos de la membrana postsináptica.

Una vez iniciado el proceso, la subunidad  $\alpha$  vuelve a reasociarse con las otras dos subunidades.

Se han identificado diversos sistemas de segundos mensajeros. Los más habituales son la vía del adenosín monofosfato cíclico (AMPC) y la vía del inositol trifosfato (IP<sub>3</sub>), que se explicarán con más detalle.

Se han identificado dos grandes familias de proteínas G: las proteínas G estimuladoras y las proteínas G inhibitoras. Dentro de las estimuladoras se encuentran la proteína G<sub>s</sub>, que aumenta las concentraciones de AMPC, y la G<sub>q</sub>, que aumenta las de DAG, y de IP<sub>3</sub> y Ca<sup>2+</sup>. Dentro de las inhibitoras se encuentra la G<sub>i</sub>, que disminuye los niveles de AMPC.

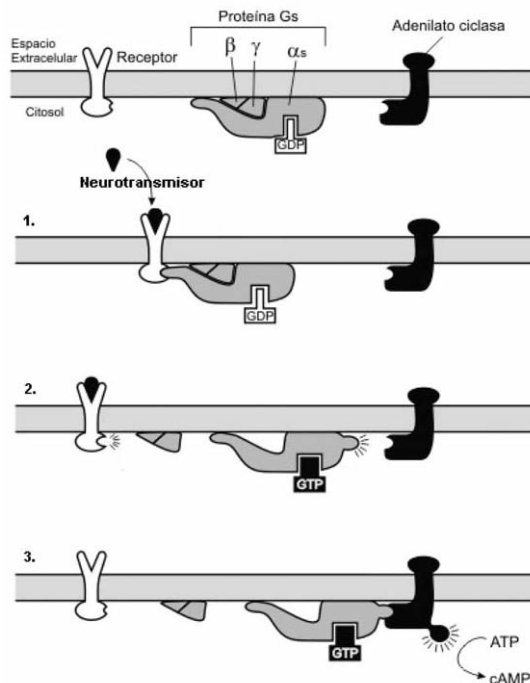
Hay que tener en cuenta tres cosas respecto a los sistemas de segundos mensajeros cuando actúan sobre la apertura de canales iónicos:

- La activación de los segundos mensajeros produce la apertura de más de un canal iónico.
- El receptor no está acoplado al canal y puede darse el caso de que los receptores estén a cierta distancia del receptor.
- El hecho de que se activen estas vías de señalización intracelular hará que la respuesta de apertura sea más lenta que en el caso de los receptores ionotrópicos, donde la respuesta es inmediata.

### a) Vía del AMPc

Cuando el ligando se une al receptor, la subunidad  $\alpha$  se disocia de las subunidades  $\beta$ - $\gamma$  e intercambia la molécula de GDP (guanosín difosfato) que tenía acoplada por otra de GTP (guanosín trifosfato). En este momento las subunidades  $\beta$ - $\gamma$  también se desligan del receptor.

El GTP se une a la adenilato ciclasa (la proteína reguladora), que cataliza la transformación de ATP en AMPc. Una vez realizado este paso, las tres subunidades que forman la proteína G vuelven a unirse al receptor.

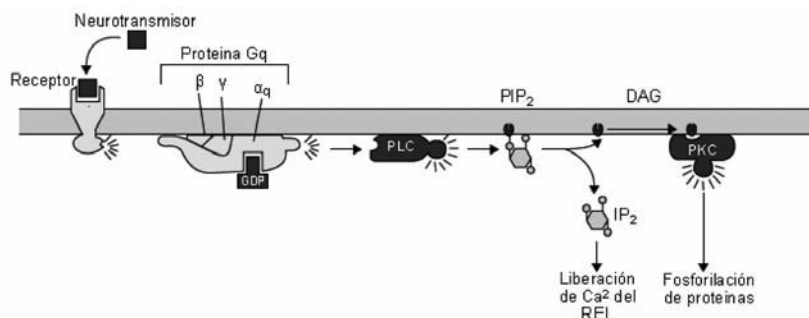


**Figura 30.** Esquema de activación de la vía del AMPc. Adaptada de <http://www.genomasur.com/lecturas/Guia07.htm>.

El AMPc moviliza las proteínas quinasas (sobre todo la tipo A) que interactúan con los canales iónicos, permitiendo su apertura.

### b) Vía de $IP_3$

En esta vía, la apertura de los canales de membrana se produce por el aumento de calcio intracelular mediado por los segundos mensajeros. Hay que dejar claro que no se trata de que entre más calcio en la célula, sino que se promueve la liberación



**Figura 31.** Esquema de la vía de activación del  $IP_3$ . REL: retículo endoplasmático liso. Adaptada de <http://www.genomasur.com/lecturas/Guia07.htm>://[www.genomasur.com/lecturas/Guia07.htm](http://www.genomasur.com/lecturas/Guia07.htm).

al citoplasma del calcio que la propia célula almacena en diferentes orgánulos.

La proteína reguladora a la que se une la subunidad  $\alpha$  es la fosfolipasa C (PLC). Su activación transforma un fosfolípido de membrana, el fosfatidilinositol 4,5bifosfato ( $PIP_2$ ), en diacilglicerol (DAG) y en inositol trifosfato ( $IP_3$ ).

El  $IP_3$  actúa liberando el  $Ca^{2+}$  intracelular almacenado en el retículo endoplasmático.

El DAG se activa con el aumento del  $Ca^{2+}$  inducido por el  $IP_3$  e interactúa con la proteína quinasa C, la cual fosforila la proteína que forma el canal de membrana, produciendo su apertura.

Así, este sistema de segundos mensajeros amplifica de manera considerable la señal, ya que de una única molécula de neurotransmisor se deriva la síntesis de centenares de moléculas de segundo mensajero que, a su vez, activaran centenares de proteína quinasas, abriendo muchos canales iónicos. Gracias a esta amplificación, con la misma cantidad de neurotransmisor se consigue un mayor efecto.

### 2.2.2. Receptores presinápticos

Los receptores presinápticos son proteínas de membrana que reconocen de manera

específica una sustancia neurotransmisora, localizados en la membrana presináptica.

Podemos dividir los receptores presinápticos en autorreceptores y heterorreceptores.

Cuando los receptores presinápticos reconocen la sustancia que libera el mismo terminal sináptico, se llaman **autorreceptores** (figura 32).

Así pues, el neurotransmisor liberado por un botón sináptico, además de interactuar con los receptores postsinápticos, también puede hacerlo con los autorreceptores del mismo botón.

Cuando los receptores presinápticos reconocen neurotransmisores liberados por otras neuronas (en sinapsis axoaxónicas), reciben el nombre de **heterorreceptores**.

Los receptores presinápticos, cuando se activan, modulan la liberación del neurotransmisor desde el terminal presináptico. Esta modulación acostumbra a ser inhibitoria, es decir, la activación de los receptores presinápticos hace que se libere menos cantidad de neurotransmisor.

En el caso de los autorreceptores, es el mismo neurotransmisor liberado por el terminal sináptico el que inhibe/facilita su subsiguiente liberación; en el caso de los heterorreceptores es un segundo neurotransmisor el que realiza la acción.

No debe confundirse la función de los receptores presinápticos con los mecanismos de recaptación del neurotransmisor.

El mecanismo de acción de los receptores presinápticos no es diferente del de los receptores postsinápticos, por lo que modificarán la permeabilidad de la membrana presináptica a determinados iones abriendo o cerrando canales iónicos.

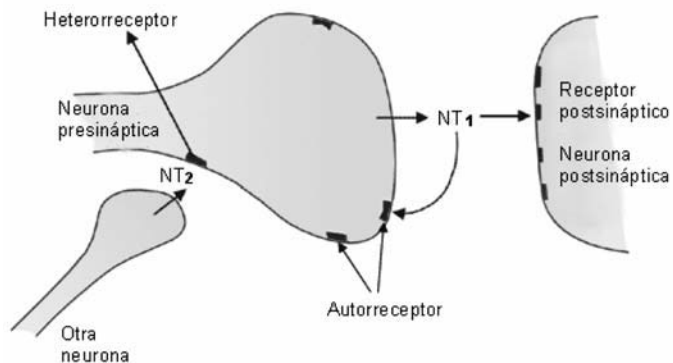
En general, si disminuye la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  al terminal presináptico, se dificultará la liberación de neurotransmisor, y, en caso de que se facilite su entrada, aumentará la liberación.

Además, cuando el neurotransmisor se une a receptores presinápticos puede activar sistemas de segundos mensajeros, como el AMPc.

Estos segundos mensajeros podrán regular la síntesis de neurotransmisor modificando la actividad de las enzimas implicadas en este proceso.

### *Los autorreceptores*

El caso de los autorreceptores es especialmente interesante. Al aumentar la liberación de neurotransmisor y, por lo tanto, también su concentración en el espacio sináptico, el mismo neurotransmisor impide que se continúe liberando en cantidades altas. De esta manera, se prevé un agotamiento de las reservas de neurotransmisor en el terminal presináptico y se impide la sobreexcitación (o sobreinhibición) de la neurona postsináptica. Esto se conoce como un sistema de retroalimentación negativa.



**Figura 32.** Sinapsis con receptores postsinápticos y presinápticos. El neurotransmisor liberado por la neurona presináptica (NT1) interactuará con los receptores postsinápticos y con los autorreceptores. El neurotransmisor liberado en la sinapsis axoaxónica por una tercera neurona (NT2), interactuará con los heterorreceptores.

### *Heterorreceptores: Inhibición y facilitación presináptica*

Como se describió con anterioridad, estos fenómenos son un caso especial de modulación de la liberación de neurotransmisor, en los que una tercera neurona establece una sinapsis axoaxónica sobre el terminal presináptico y libera un neurotransmisor diferente al liberado por el terminal sináptico, que activa heterorreceptores (figura 32).

#### **a) Inhibición presináptica**

Podemos hablar de tres mecanismos de inhibición presináptica, en general mediante la activación de sistemas de segundos mensajeros, que son los siguientes:

- Cierre de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  y apertura simultánea de canales de  $\text{K}^+$  activados por voltaje, lo cual hace que disminuya la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  e incremente la repolarización de la membrana.
- Apertura de canales de  $\text{Cl}^-$ . Como consecuencia, disminuye la amplitud del potencial de acción y se abren menos canales de  $\text{Ca}^{2+}$ .
- Inhibición directa de la maquinaria de liberación del neurotransmisor disminuyendo la sensibilidad al  $\text{Ca}^{2+}$  de alguna de las proteínas implicadas.

#### **b) Facilitación presináptica**

En este caso, observamos un aumento de la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$ , algo que se puede conseguir cerrando canales de  $\text{K}^+$ . De esta manera, se amplía la duración del potencial de acción, y se permite que los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  permanezcan abiertos durante más tiempo, algo que también se consigue por medio de sistemas de segundos mensajeros.

**Tabla 4.** Principales características de los neurotransmisores y los neuromoduladores.

<b>NEUROTRANSMISORES</b>	<b>NEUROMODULADORES</b>
Actúan sobre receptores ionotrópicos y metabotrópicos.	Actúan sobre receptores metabotrópicos.
Abren canales iónicos.	No necesariamente actúan sobre canales iónicos.
Su función es modificar la permeabilidad de membrana por algún ion.	Múltiples funciones intercedidas por la activación de enzimas intracelulares.
La respuesta (PEP o PIP) tiene una latencia corta (0,5-1 ms), y su efecto dura de 10 a 100 ms.	Tiene una latencia de segundos, y su efecto puede durar minutos, horas o días.

## 2.3. Neuromoduladores y plasticidad sináptica

### 2.3.1. Neurotransmisores, neuromoduladores y cotransmisores

Hasta ahora hemos utilizado la palabra *neurotransmisores* para hacer referencia a las sustancias transmisoras liberadas por las neuronas. Se seguirá utilizando esta palabra de manera genérica en los subapartados siguientes, pero es importante destacar que, en sentido estricto, esta palabra sólo se usa cuando la sustancia liberada tiene la función de abrir canales iónicos, puesto que las sustancias transmisoras pueden tener también otras funciones aparte de ésta.

#### *Neurotransmisores y neuromoduladores*

Son neurotransmisoras aquellas sustancias que, cuando interactúan con un receptor (ionotrópico o metabotrópico), provocan la apertura de canales iónicos.

Son neuromoduladoras aquellas sustancias que, cuando interactúan con receptores metabotrópicos, regulan la transmisión sináptica.

Es decir, los **neurotransmisores** cambian la permeabilidad de membrana por algún ion, y se observa un PEP o un PIP de corta duración. Pueden actuar directamente sobre un receptor ionotrópico o por medio de sistemas de segundos mensajeros.

Los **neuromoduladores** no actúan necesariamente sobre canales iónicos, ya que, por ejemplo, pueden fosforilar proteínas intracelulares o modificar la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$ , una serie de acciones se pueden llevar a cabo mediante sistemas de **segundos mensajeros**, actuando tanto a nivel presináptico como postsináptico.

Así pues, los **sistemas de segundos mensajeros tienen múltiples funciones**: no sólo están implicados en la apertura de canales iónicos, como se vio en el apartado anterior, sino que también participan en la modulación de las sinapsis (facilitando o dificultando la generación de potenciales de acción) y en la regulación de los niveles de  $\text{Ca}^{2+}$ , e incluso pueden afectar a los procesos de regulación génica, como veremos en el apartado de plasticidad sináptica.

Los efectos de la activación de los segundos mensajeros sobre la apertura de canales iónicos se consideran efectos a corto plazo y son propios de los neurotransmisores, mientras que los que afectan a la regulación de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular o la expresión génica son efectos a largo plazo, dependientes de los neuromoduladores.

**Aquello que determina si una sustancia se comporta como neurotransmisor o como neuromodulador es el efecto que tiene su unión con el receptor.** Incluso en una misma sinapsis, una sustancia puede tener efecto neurotransmisor y también neuromodulador.

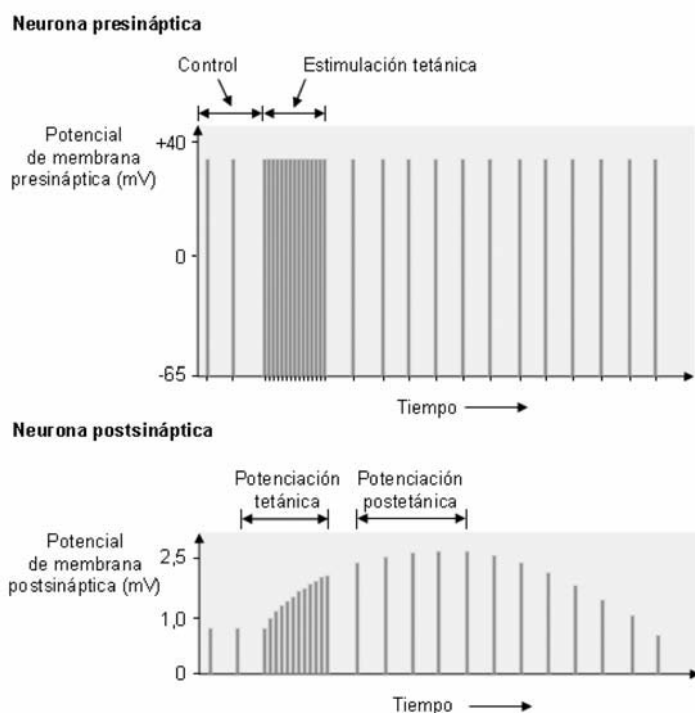
## Cotransmisores

Hasta no hace muchos años se pensaba que una misma neurona sólo podía liberar un tipo de neurotransmisor, lo cual se conocía como el **principio de Dale**.

En la actualidad, sin embargo, se sabe que en la mayor parte de las sinapsis un mismo botón sináptico libera de forma conjunta diferentes sustancias transmisoras, tanto neurotransmisores como neuromoduladores. Esta liberación simultánea desde un mismo botón sináptico recibe el nombre de *cotransmisión*, de forma que varias sustancias transmisoras interactuarán con sus receptores específicos.

La cotransmisión implica los siguientes hechos:

- 1) **Coexistencia** de las sustancias en el mismo botón sináptico. La cotransmisión suele darse entre un neurotransmisor del tipo monoaminérgico y un neuropéptido (por ejemplo, dopamina con encefalina o serotonina con sustancia P).



**Figura 33.** Representación de la frecuencia (número de barras por unidad de tiempo) y de la amplitud (altura de las barras) de los potenciales de acción presinápticos y de los PEP de una neurona postsináptica. Durante la estimulación de alta frecuencia aumenta la amplitud de los PEP. Este aumento persiste cuando la frecuencia se ha normalizado, y, de forma progresiva, vuelve a los niveles basales.



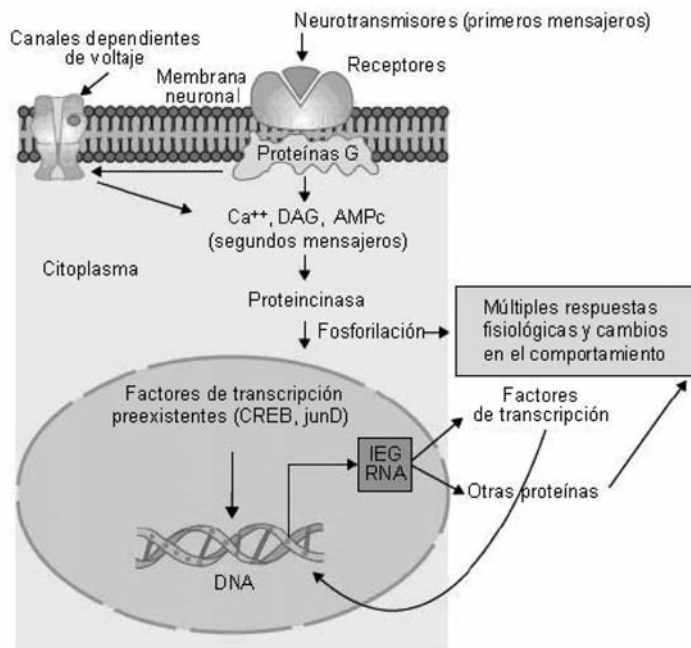
- 2) **Coliberación** de las sustancias. Puede ser a partir de la misma vesícula.
- 3) **Existencia de receptores específicos** (presinápticos y/o postsinápticos) para cada una de las sustancias liberadas.

### 2.3.2. Plasticidad sináptica

Llamamos **plasticidad sináptica** al aumento o disminución de la fuerza de las conexiones sinápticas a consecuencia de la activación de estas sinapsis. Los mencionados cambios pueden ser a corto o largo plazo.

#### *Cambios a corto plazo*

Una alta frecuencia de descarga de potenciales de acción puede alterar la efectividad sináptica.



**Figura 34.** La unión de un neuromodulador con un receptor metabotrópico activa la enzima adenilciclase, que cataliza el paso de ATP a AMPc. Este AMPc activa una proteína quinasa, que se introduce en el núcleo de la célula con el fin de fosforilar las histonas. Cuando se fosforilan, las histonas se separan del ADN, hecho que permite la expresión génica y la posterior síntesis de proteínas.

Podemos estimular una neurona presináptica a alta frecuencia (en algunas células se pueden generar de quinientos a mil potenciales de acción por segundo). Esta estimulación recibe el nombre de **estimulación tetánica**.

Durante la estimulación tetánica, observamos un aumento de la amplitud de los potenciales postsinápticos, que se denomina **potenciación tetánica**. Una vez finalizada la estimulación tetánica, se observa una **potenciación posttetánica**, es decir, un incremento en la amplitud de los potenciales postsinápticos que persiste durante minutos u horas (figura 334).

Por lo que respecta a las **bases iónicas de la potenciación tetánica y posttetánica**, recordemos que la cantidad de neurotransmisor liberado depende críticamente de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  en el terminal presináptico. Se cree que la estimulación tetánica provoca un aumento considerable de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, con lo que se genera un exceso de este ion. Dicho exceso, llamado  **$\text{Ca}^{2+}$  residual**, queda disponible para movilizar vesículas sinápticas.

Así pues, con la llegada de nuevos potenciales de acción, se movilizarán más vesículas sinápticas y se liberará más neurotransmisor, lo cual hará que la respuesta postsináptica sea mayor. Esta potenciación se mantendrá hasta que los niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  en el terminal presináptico queden normalizados.

### *Cambios a largo plazo*

Los neuromoduladores, por medio de sistemas de segundos mensajeros, pueden influir en múltiples procesos bioquímicos intracelulares.

En concreto, se cree que pueden inducir la expresión de determinados genes y, por lo tanto, la síntesis de determinadas proteínas, lo cual podría dar lugar a cambios a largo plazo en la efectividad sináptica.

El ADN (ácido desoxirribonucleico) de las células contiene la información genética del organismo. Se localiza en el núcleo de la célula, quedando alejado, en consecuencia, de la membrana donde se sitúan los receptores para neurotransmisores y neuromoduladores. Este ADN suele estar replegado sobre unas proteínas llamadas histonas, de forma que esta configuración impide la expresión génica.

La proteína quinasa dependiente de AMPc puede fosforilar las histonas; dicha proteína quinasa queda activada gracias a la acción del AMPc, que se sintetiza en respuesta a la unión de un neuromodulador con un receptor metabotrópico.

Cuando las histonas se fosforilan, se separan del ADN y permiten la expresión de determinados genes, que, más tarde, se traducirán en proteínas. Estas proteínas pueden ser receptores de membrana, o enzimas implicadas en la síntesis de un neurotransmisor. De esta manera, la efectividad sináptica se verá afectada (por la presencia de

más receptores, la mayor disponibilidad de neurotransmisor, etc.) a largo plazo, durante días o semanas.

### 3. Sustancias transmisoras

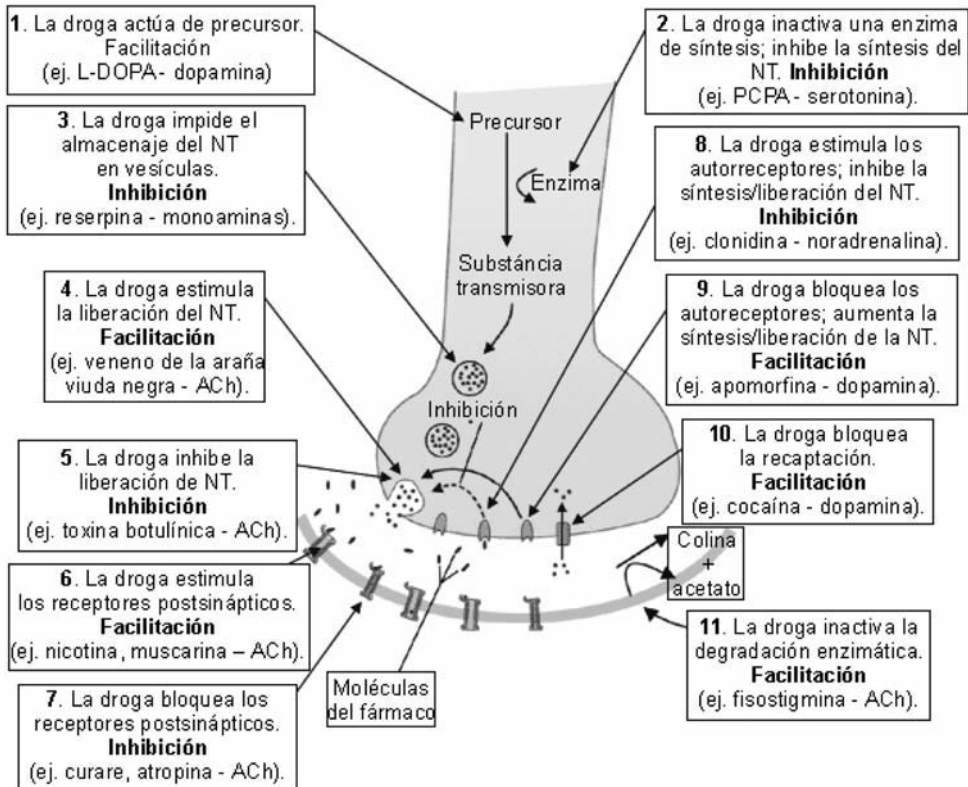
#### 3.1. Introducción a las sustancias transmisoras

##### 3.1.1. Criterios para identificar las sustancias candidatas a neurotransmisor

Con la intención de que una sustancia química pueda ser considerada como un neurotransmisor, ésta deberá cumplir una serie de requisitos. En caso de que no los cumpla todos, consideraremos que la sustancia es un **probable neurotransmisor** (*putative neurotransmitter*, en inglés):

- **Presencia:** la sustancia candidata tiene que hallarse presente en el interior de las neuronas a partir de las que va a ser liberada (endógena).
- **Síntesis:** en estas mismas neuronas tienen que existir enzimas que sinteticen esta sustancia y precursores, así como otros compuestos que formen parte de la ruta de biosíntesis.
- **Liberación:** cuando el potencial de acción llega al terminal sináptico en cuestión, esta sustancia tiene que ser liberada de manera dependiente de la entrada de  $Ca^{2+}$ .
- **Inactivación:** deben existir mecanismos para la inactivación de la sustancia candidata.
- **Identificación de la acción:**
  - Cuando la sustancia candidata se administra de forma exógena (desde el exterior del organismo) en el espacio sináptico, la neurona postsináptica tiene que mostrar la misma respuesta que cuando se estimula eléctricamente la neurona presináptica.
  - Si un agente farmacológico modifica la transmisión sináptica mediada por la sustancia candidata, entonces observaremos la misma modificación que si la sustancia se administra de manera exógena.
- **Presencia de receptores:** hay que demostrar la existencia de receptores para la sustancia candidata en la zona sináptica.

##### 3.1.2. Farmacología de la sinapsis



**Figura 35.** Diferentes mecanismos de acción de las sustancias químicas exógenas sobre la sináptica. En general, se puede facilitar o inhibir el sistema de neurotransmisión. Cada posibilidad está representada por un ejemplo. NT Neurotransmisores. ACh Acetilcolina

La administración de **sustancias químicas exógenas** puede modificar la transmisión sináptica. Entre estas sustancias encontramos fármacos, drogas de abuso y diferentes sustancias tóxicas. Los efectos de estas sustancias suelen ser **dependientes de la dosis**; de hecho, muchas sustancias inocuas administradas en dosis elevadas pueden afectar a la neurotransmisión.

Las sustancias químicas exógenas tienen diferentes mecanismos de acción:

### 1) Interacción directa con los receptores del neurotransmisor

Algunas sustancias se pueden unir a los receptores presinápticos o postsinápticos de un sistema de neurotransmisión. Estas sustancias se denominan **ligandos**. Los ligandos se pueden unir al receptor con diferentes **afinidades**; cuanto más afinidad haya, la unión ligando-receptor también será más fuerte.

La **eficacia** de un ligando hace referencia a la capacidad que éste posee para acti-

var el receptor y provocar una respuesta celular. De esta manera, un ligando puede unirse con facilidad a un receptor (alta afinidad), pero carece de la posibilidad de producir algún efecto (baja eficacia).

Con frecuencia, los ligandos exógenos tendrán uno de los efectos que mostramos a continuación:

- **Agonismo.** Es la respuesta provocada por una sustancia que tiene afinidad y eficacia para un receptor, con lo que sus efectos imitan o se suman a los del ligando endógeno. Estas sustancias se llaman **agonistas**. Los agonistas pueden ser **totales o completos, parciales o inversos**. Los agonistas totales, al unirse al receptor, realizan la misma acción que el neurotransmisor; los agonistas parciales ejercen la misma acción que el neurotransmisor pero de forma más débil, y los agonistas inversos, al unirse al receptor, producen el efecto contrario al del neurotransmisor.
- **Antagonismo.** Es el efecto provocado por una sustancia que tiene afinidad por el receptor, pero una eficacia nula. Bloquea los efectos del ligando endógeno o de un agonista, y no se produce ninguna respuesta por sí sola. Estas sustancias reciben el nombre de **antagonistas**. Los antagonistas pueden ser **reversibles o irreversibles**. En el caso de los reversibles, el antagonista se desligará del receptor al cabo de cierto tiempo, de forma que el receptor volverá a ser funcional. En cambio, en el caso de los irreversibles, el antagonista permanecerá unido al receptor bloqueándolo permanentemente; en esta situación, no volverá a haber receptores funcionales hasta que se produzca la síntesis *de novo* del tipo de receptor antagonizado.

## 2) Otras acciones

Las sustancias exógenas pueden actuar en cualquier punto del proceso de neurotransmisión; es decir, encontraremos sustancias que afecten al proceso de síntesis, de almacenamiento en vesículas, de liberación, de inactivación, y, como hemos visto en el punto anterior, de la interacción con los receptores (figura 35).

En general, los efectos en un sistema de neurotransmisión serán **facilitadores** cuando favorezcan su acción, e **inhibidores**, cuando la impidan.

## 3.2. Acetilcolina

La acetilcolina (ACh) fue el primer neurotransmisor descubierto; de hecho, aquella sustancia descubierta por Otto Loewi que hacía disminuir la frecuencia cardíaca era ACh.

Todas las vías nerviosas que utilizan la ACh como neurotransmisor reciben el nombre de **colinérgicas**. Encontramos acetilcolina en el sistema nervioso central, muy

implicada en los procesos de aprendizaje y memoria, y también en el sistema nervioso periférico, tanto en la unión neuromuscular como en el sistema nervioso autónomo.

### *Síntesis*

La ACh se sintetiza a partir de la **acetil coenzima A (ACoA)** y la **colina**, gracias a la acción de la enzima **colina acetiltransferasa (CAT)**.

Es decir, la colina resulta acetilada por la ACoA. Motivo por el que se necesita la enzima CAT, porque “transfiere” el grupo acetato de una molécula a la otra.

La ACoA se encuentra en las mitocondrias de las neuronas.

La colina se sintetiza en el hígado y es transportada por la sangre a todos los tejidos. Las neuronas colinérgicas tienen una proteína transportadora con alta afinidad por la colina, que, de esta manera, pasa con facilidad al interior de dichas células.

Por lo que respecta a la **regulación de la síntesis de ACh**, la disponibilidad de colina determina la tasa de síntesis de ACh, de manera que cuanto más captación de colina haya, más síntesis de ACh habrá.

La ACh sólo se sintetiza en las neuronas colinérgicas, y el proceso de síntesis tiene lugar en el citoplasma de los botones terminales.

### *Almacenamiento y liberación*

Una vez sintetizada, la ACh se puede almacenar en vesículas o quedar libre en el citoplasma de la célula.

Una parte de esta ACh puede quedar liberada cuando llega un potencial de acción, pero otra parte queda en reserva para las situaciones en las que se produce un incremento en la demanda de liberación.

Se desconoce si tanto la fracción disponible como la fracción de reserva están almacenadas en vesículas; sin embargo, a pesar de algunas discrepancias entre los investigadores, parece que la ACh se libera desde las vesículas sinápticas por un proceso de exocitosis  $\text{Ca}^{2+}$  dependiente.

### *Inactivación*

La inactivación de la ACh se produce por degradación enzimática en el espacio sináptico. La enzima degradadora recibe el nombre de **acetilcolinesterasa (AChE)**.

El 50% de la colina resultante de la degradación vuelve a ser recaptada por una proteína transportadora específica situada en la célula presináptica.

Este hecho permitirá que en casos de mucha actividad neuronal se pueda sintetizar una gran cantidad de ACh, puesto que aumentará la captación de colina prove-

niente de la degradación de la ACh liberada.

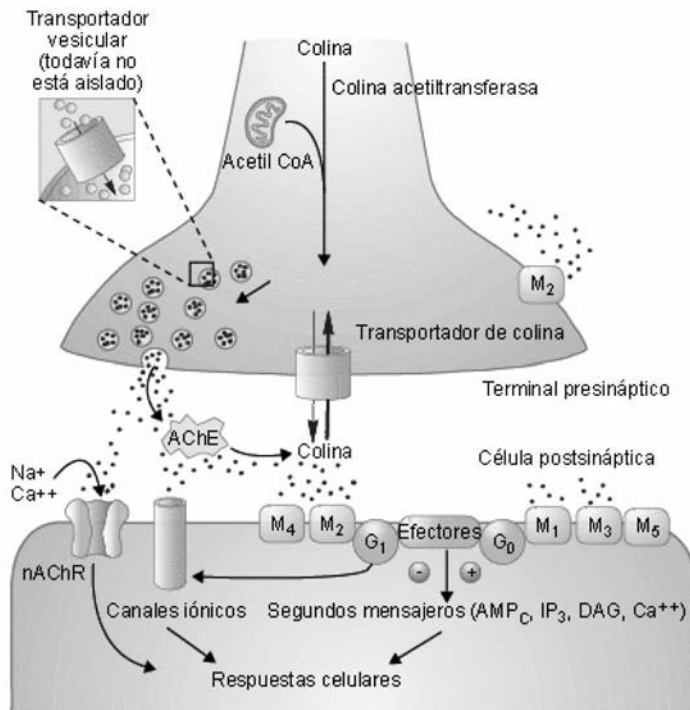
### Receptores

La ACh tiene dos familias de receptores: nicotínicos y muscarínicos.

#### El receptor nicotínico

Es ionotrópico; de hecho, es el receptor que se usa como modelo de los receptores ionotrópicos, ya que fue el primer receptor aislado, clonado y caracterizado. Actúa tanto a nivel presináptico como postsináptico.

- Está formado por cinco subunidades que configuran un canal de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ . Cuando se activa por la ACh, observamos un PEP.
- Se han caracterizado dos tipos de receptor nicotínico: los musculares y los neurales. Los musculares están formados por la combinación de las subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\alpha$ ,  $\lambda/\epsilon$  y  $\delta$  (en el estadio embrionario aparece la subunidad  $\lambda$ , que en la etapa adulta es sustituida por la  $\epsilon$ ). Los neurales están formados por combi-



**Figura 36.** Esquema resumen de la síntesis, almacenamiento, liberación, inactivación y receptores del sistema colinérgico.

naciones de unidades  $\alpha$  (subtipos del 2 al 10) y  $\beta$  (subtipos del 2 al 4) o sólo por combinaciones de subunidades  $\alpha$  (de los subtipos 7, 8 o 9).

- Además de por la ACh, tiene alta afinidad por la nicotina (se obtiene de la planta del tabaco), y se comporta como un agonista.
- Es el receptor de la unión neuromuscular. También podemos encontrarlo en varias áreas del sistema nervioso central y en las sinapsis ganglionares del sistema nervioso autónomo.

**Tabla 5.** Algunas de las drogas que afectan a la sinapsis colinérgica y su mecanismo de acción.

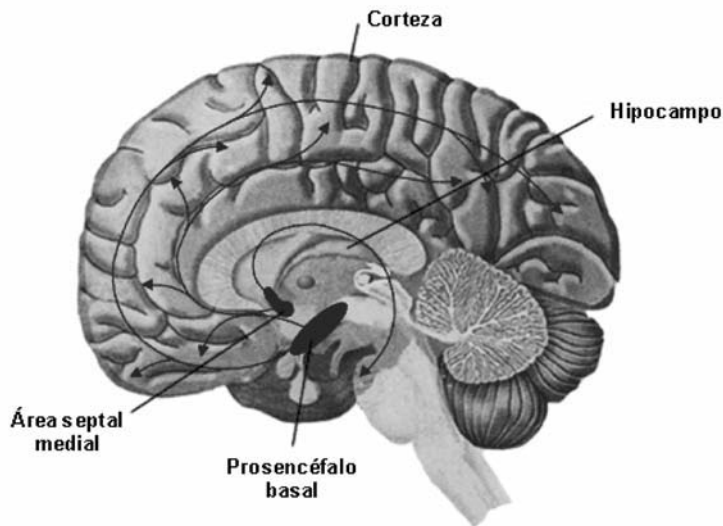
Efectos de la droga	Nombre de la droga	Efectos sobre la transmisión sináptica colinérgica
<b>Inhibición de la captación de colina</b>	<i>Hemicolinium</i>	Inhibición
<b>Bloqueo de la liberación de ACh</b>	Toxina botulínica	Inhibición
<b>Estimulación de la liberación de ACh</b>	Veneno de la araña viuda negra	Facilitación
<b>Agonismo de los receptores nicotínicos</b>	Nicotina	Facilitación
<b>Antagonismo de los receptores nicotínicos</b>	Curare	Inhibición
<b>Agonismo de los receptores muscarínicos</b>	Muscarina	Facilitación
<b>Antagonismo de los receptores muscarínicos</b>	Atropina	Inhibición
<b>Inhibición de la acetilcolinesterasa</b>	Neostigmina	Facilitación



### *El receptor muscarínico*

Es un receptor metabotrópico. Su localización puede ser tanto postsináptica como presináptica. La activación presináptica suele dar lugar a una inhibición de la liberación de neurotransmisor.

- Su activación por ACh puede provocar tanto una despolarización como una hiperpolarización. La respuesta será lenta y prolongada (de milisegundos a segundos).
- Se han caracterizado hasta cinco subtipos de receptor muscarínico ( $M_1$  a  $M_5$ ). Se subdividen en dos grupos. En el primer grupo se encuentran los subtipos  $M_1$ ,  $M_3$  y  $M_5$ , de la familia  $G_q$ ; en el segundo grupo se encuentran los subtipos  $M_2$  y  $M_4$ , de la familia  $G_i$ .
- Además de por la ACh, tiene alta afinidad por la muscarina (se obtiene de la seta *Amanita muscaria*), que se comporta como un agonista.
- Podemos encontrarlo en el sistema nervioso central con una mayor concentración que los receptores nicotínicos. Lo encontramos, también, en las sinapsis posganglionares del sistema nervioso parasimpático.



**Figura 37.** Principales vías colinérgicas del sistema nervioso central. Los somas de las neuronas se localizan principalmente en el prosencéfalo basal y en el área septal medial; también hay somas colinérgicos en la protuberancia.

### Farmacología

Existen varias sustancias exógenas que, por medio de diferentes mecanismos de acción, pueden facilitar o inhibir la transmisión colinérgica (tabla 5).

Algunas de estas sustancias tienen aplicaciones terapéuticas, pero en la mayoría de los casos también pueden ser perjudiciales, incluso pueden llegar a causar la muerte.

La **toxina botulínica** impide la liberación de ACh. Puede crecer en la comida enlatada en mal estado. Es un veneno extremadamente potente, ya que, según se ha calculado, una cucharada de toxina botulínica pura podría matar a toda la humanidad.

El **veneno de la araña de la viuda negra** produce el efecto contrario de la toxina botulínica. Es mucho menos tóxico, aunque también puede ser mortal, sobre todo en niños y personas mayores o con la salud debilitada.

El **curare** bloquea el movimiento muscular, debido a que antagoniza los receptores nicotínicos y causa parálisis. Se extrae de varias especies de plantas de América, y lo utilizan los nativos de la Amazonia para envenenar las puntas de las flechas y los dardos que usan para cazar. Asimismo, tiene una aplicación terapéutica como bloqueante muscular en intervenciones quirúrgicas; como es lógico, tiene que ir acompañado de un anestésico, ya que no afecta a la conciencia y tampoco a la percepción del dolor. El paciente tiene que recibir respiración artificial durante la intervención, puesto que el curare paraliza la musculatura respiratoria.

La **atropina** antagoniza los receptores muscarínicos y se extrae de la planta bellado-

na. Se explica que en la Antigua Grecia las mujeres se ponían atropina en los ojos para aumentar su atractivo, puesto que, al bloquear la acción de la ACh sobre las pupilas consigue que éstas queden dilatadas, lo cual hace que la mujer parezca más interesada por la persona con la que está (generalmente interpretamos la dilatación pupilar como una señal de interés) y que, por lo tanto, parezca más atractiva.

Los inhibidores de la AChE son venenos potente, sin embargo, la **neostigmina** tiene una aplicación terapéutica. La *miastenia gravis* es una enfermedad que se caracteriza por la destrucción, por parte del propio sistema inmunitario de los receptores nicotínicos, de la unión neuromuscular, con lo que la persona va perdiendo fuerza de forma progresiva. La administración de neostigmina puede favorecer que los pocos receptores funcionales que quedan sean estimulados por la ACh durante más tiempo, y que recuperen parte de la fuerza perdida.

### *Localización y funciones*

#### **Sistema nervioso periférico**

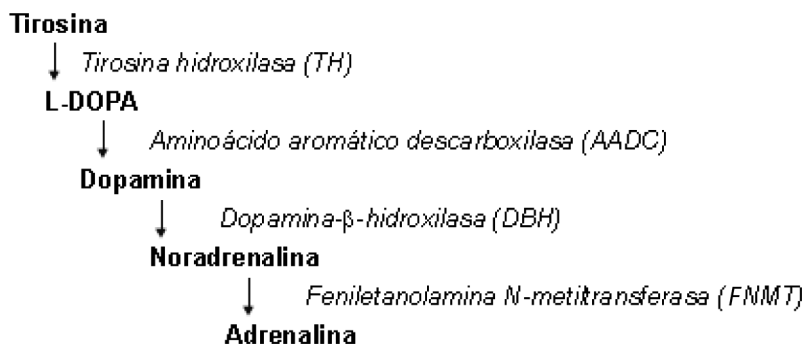
La ACh es la principal sustancia transmisora del sistema nervioso periférico. Cuando se libera en la unión neuromuscular, estimula la contracción de los músculos y permite la realización de movimientos. Debe recordarse que los receptores de la sinapsis neuromuscular son los nicotínicos. También se han encontrado receptores colinérgicos muscarínicos en la musculatura lisa, concretamente en la cardíaca.

En el sistema nervioso autónomo, la encontramos en las sinapsis ganglionares y posganglionares de la rama parasimpática.

#### **Sistema nervioso central**

Los botones terminales colinérgicos se hallan por todo el cerebro. El origen de estos botones terminales (el soma de las neuronas) se encuentra, en general, en una de estas tres localizaciones: protuberancia, prosencéfalo basal, y área septal medial (figura 37).

El efecto de la ACh suele ser excitador.



Las neuronas colinérgicas de la protuberancia que proyectan hacia la corteza cerebral, la médula espinal y el tálamo son las responsables de la fase REM del sueño (fase del sueño en la que se producen los sueños).

Las del prosencéfalo basal, por su parte, participan en la activación de la corteza y facilitan el aprendizaje. Los principales núcleos colinérgicos prosoencefálicos son el núcleo de Maynert y el núcleo magnocelular.

Las neuronas colinérgicas del área septal medial modulan la activación de las neuronas del hipocampo, que es una estructura muy implicada en la formación de ciertos tipos de memoria.

### Disfunciones colinérgicas

- **Miastenia *gravis*:** es una enfermedad hereditaria de carácter autoinmune. El sistema inmunitario no reconoce como propios los receptores nicotínicos de la unión neuromuscular y los destruye, lo cual produce parálisis progresiva y muerte, cuando se paraliza la musculatura respiratoria.
- **Enfermedad de Alzheimer:** es una enfermedad neurodegenerativa que causa un deterioro progresivo de las funciones cognitivas (sobre todo de la memoria, pero también del lenguaje, el razonamiento y otras funciones) y alteración conductual. Es más frecuente en personas de edad avanzada, pero puede empezar a partir de los 40-50 años. En esta enfermedad se produce una pérdida significativa de neuronas colinérgicas en determinadas áreas del cerebro, principalmente en las vías colinérgicas que proyectan desde el núcleo magnocelular del prosoencéfalo basal. Para evitar esta degeneración colinérgica, una de las estrategias utilizadas ha sido la administración de fármacos que evitan la acción de la AChE, de forma que así se inhibe la degradación de ACh y aumenta la disponibilidad de este neurotransmisor en el espacio sináptico. El primer fármaco utilizado con este perfil fue la tacrina. Posteriormente se demostró que su efecto es beneficioso sólo en los estadios iniciales de la enfermedad, en los que retrasa la aparición de los síntomas cognitivos, pero no evita su avance. Otros anticolinesterásicos utilizados son el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina.

### 3.3. Monoaminas

Estos neurotransmisores también reciben el nombre de aminas biógenas. Son, desde un punto de vista químico, un aminoácido transformado, es decir, todas las monoaminas se derivan de un aminoácido. Dentro del grupo de las monoaminas se encuentran las catecolaminas, la serotonina (o 5-HT) y la histamina.

#### 3.3.1. Catecolaminas

Las catecolaminas pertenecen a una familia de sustancias transmisoras mayor, las **monoaminas**.

Los neurotransmisores catecolaminérgicos son tres: la dopamina, la noradrenalina y la adrenalina. En terminología anglosajona, se suelen utilizar los nombres de norepinefrina y epinefrina para hacer referencia a la noradrenalina y la adrenalina. Nosotros, sin embargo, usaremos los términos noradrenalina y adrenalina, más comunes entre los profesionales de nuestra lengua.

Encontramos catecolaminas tanto en el sistema nervioso central como en el periférico, y sus funciones no se limitan a la transmisión sináptica, sino que algunas de éstas también pueden comportarse como hormonas.

#### *Síntesis de catecolaminas*

Las catecolaminas se sintetizan a partir del aminoácido **tirosina**. La tirosina es un aminoácido esencial, es decir, que tenemos que obtenerlo a partir de la dieta (por ejemplo, en lácteos, carne, pescado, soja y algunos cereales).

Podríamos describir la síntesis de las catecolaminas como una cadena de reacciones enzimáticas en la que el producto de cada reacción se somete a una nueva modificación por parte de una nueva enzima. En resumidas cuentas, el proceso es el siguiente:

Así pues, lo que diferencia las neuronas dopaminérgicas, noradrenérgicas y adrenérgicas es el número de enzimas que contienen. Las neuronas dopaminérgicas sólo tendrán TH y AADC, mientras que las noradrenérgicas tendrán, además, DBH y las adrenérgicas también tendrán FNMT.

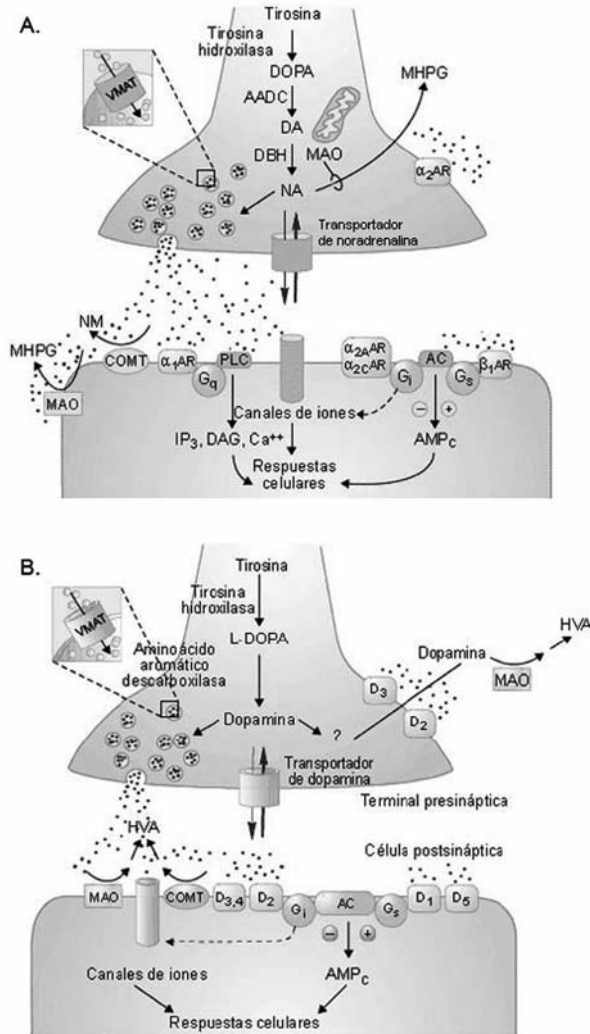
Por lo que respecta a la **regulación de la síntesis de catecolaminas**, la tirosina hidroxilasa se localiza en el citoplasma de la neurona. La actividad de esta enzima puede ser inhibida por el producto final de la cadena de síntesis que no se ha liberado (sea dopamina, noradrenalina o adrenalina), de manera que al liberarse el neurotransmisor disminuye su concentración intracelular, lo que hace aumentar su síntesis. Así mismo, cuando se libera poca cantidad de neurotransmisor, su concentración intra-

celular es alta y disminuye la síntesis.

La acción de la TH también se puede modificar por fosforilación, mediante sistemas de segundos mensajeros.

*Almacenamiento y liberación*

Las catecolaminas se encuentran almacenadas en vesículas gracias a una proteí-



**Figura 38.** Esquema resumen de la síntesis, almacenamiento, liberación, inactivación y receptores de los sistemas noradrenérgico (A) y dopaminérgico (B). VMAT: proteína transportadora de la membrana vesicular.

na transportadora de alta afinidad, y son liberadas al espacio sináptico por medio de un proceso de exocitosis  $\text{Ca}^{2+}$  dependiente.

Muchas sinapsis catecolaminérgicas, en especial las noradrenérgicas, son sinapsis de paso, motivo por el que consiguen actuar sobre muchas neuronas al mismo tiempo.

En el caso de las neuronas noradrenérgicas y adrenérgicas, la enzima DBH se localiza en el interior de las vesículas sinápticas. De esta manera, la dopamina se metaboliza en noradrenalina en el interior de las vesículas, y no en el citoplasma.

Este almacenamiento en vesículas permite que las catecolaminas no sean degradadas por enzimas citoplasmáticas.

### *Inactivación*

La inactivación de las catecolaminas se produce por medio de los dos mecanismos:

#### **a) Recaptación por el terminal presináptico**

Éste es el principal mecanismo de inactivación de las catecolaminas. Cada catecolamina posee una proteína transportadora con alta afinidad situada en la membrana de la neurona presináptica que recapta el neurotransmisor liberado.

Una vez en el interior de la neurona, el neurotransmisor se almacena de nuevo en vesículas sinápticas para permitir su reutilización.

#### **b) Degradación enzimática**

En el **citoplasma** de las neuronas, en concreto en la pared de las mitocondrias, encontramos la enzima monoamino-oxidasa (**MAO**), una enzima que degrada las catecolaminas que no están almacenadas en vesículas. Existen dos tipos de enzimas

**Tabla 6.** Algunas sustancias que afectan a la transmisión catecolaminérgica.

<b>Efectos de la droga</b>	<b>Nombre de la droga</b>	<b>Efectos sobre la transmisión sináptica catecolaminérgica</b>
<b>Inhibición del almacenamiento en vesículas</b>	Reserpina	Inhibición
<b>Inhibición de la recaptación</b>	Cocaína, amfetamina, imipramina	Facilitación
<b>Inhibición de la MAO</b>	Clorgilina, deprenil	Facilitación
<b>Facilitación de la liberación</b>	Anfetamina	Facilitación
<b>Agonismo de los receptores <math>\alpha_2</math></b>	Clonidina	Inhibición
<b>Antagonismo de los receptores <math>\beta</math></b>	Propranolol	Inhibición
<b>Antagonismo de los receptores D</b>	Clorpromacina, haloperidol	Inhibición

de la MAO, la MAO-A y la MAO-B, que difieren en la afinidad por los sustratos que degradan. La MAO-A parece tener más afinidad por la noradrenalina y la adrenalina, mientras que la dopamina puede ser degradada por ambas formas del enzima.

Una pequeña parte de las catecolaminas liberadas serán degradadas por la enzima catecol-orto-metil-transferasa (COMT). Las sustancias que inhiben esta enzima no tienen un efecto muy significativo sobre la transmisión catecolaminérgica, debido a que sólo degrada una pequeña parte de las catecolaminas liberadas.

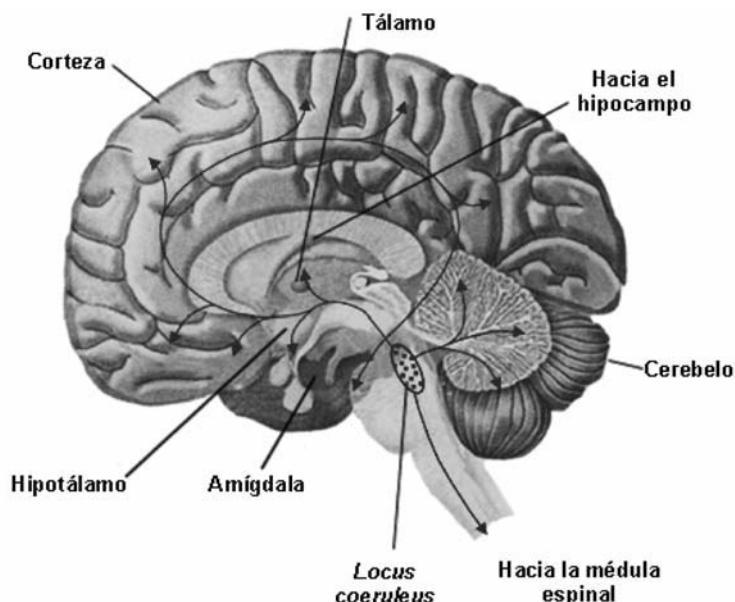
La enzima COMT también degrada algunos de los metabolitos resultantes de la acción de la MAO. El principal metabolito de la dopamina es el ácido homovanílico (HVA), mientras que el de la noradrenalina es el methoxihidroxifenilglicol (MHPG).

### Receptores

Los receptores de las catecolaminas son metabotrópicos.

### Noradrenalina y adrenalina

La noradrenalina y la adrenalina comparten los mismos receptores, que se denominan **adrenérgicos**. Estos receptores se pueden localizar tanto en el sistema nervioso central como en el sistema nervioso autónomo. Todos los subtipos de receptores



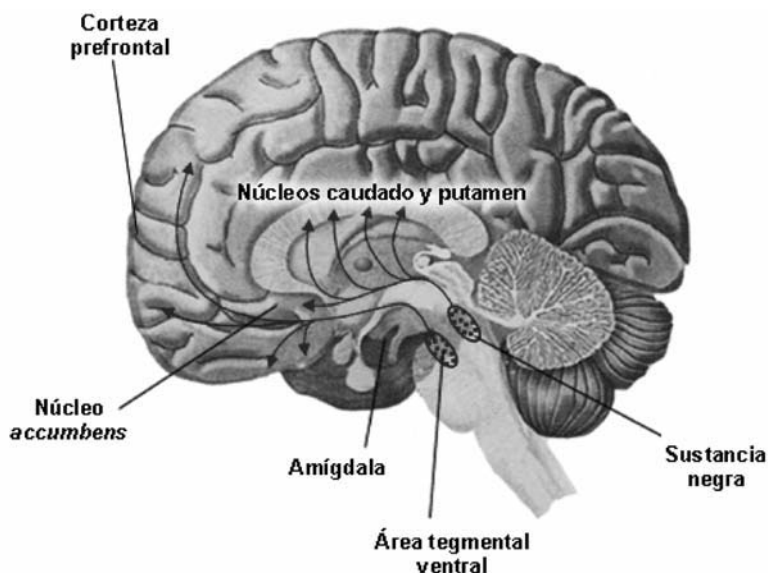
**Figura 39.** Principales vías noradrenérgicas del sistema nervioso central. Los somas de las neuronas se localizan en el *locus coeruleus*.



adrenérgicos son del tipo metabotrópico.

Teniendo en cuenta la afinidad que tienen a varias sustancias, podemos distinguir las tres grandes familias que vemos a continuación:

- $\alpha_1$ :
  - Se subdividen en tres tipos: A, B, y D. Tiempo atrás se identificó un cuarto tipo, el C, pero estudios posteriores descartaron que fuera un tipo diferente de los ya identificados.
  - Son receptores postsinápticos, acoplados a una proteína  $G_q$  (vía de  $IP_3$ ).
  - En general tienen más afinidad por la adrenalina que por la noradrenalina, menos el subtipo  $\alpha_{1A}$  que tiene más afinidad por la noradrenalina.
- $\alpha_2$ :
  - Se subdividen en tres subtipos: A, B y C.
  - Pueden actuar como receptores presinápticos, inhibiendo, en general, la liberación de neurotransmisor.
  - Son receptores acoplados a proteínas  $G_i$  (inhibición del AMPc).
  - Tienen más afinidad por la adrenalina que por la noradrenalina.
- $\beta$ :
  - Se subdividen en tres tipos: 1, 2 y 3.
  - Suelen ser postsinápticos, pero pueden actuar como presinápticos; en este caso facilitan la liberación de neurotransmisor.



**Figura 40.** Principales vías dopaminérgicas del sistema nervioso central. Los somas de las neuronas se localizan en la sustancia negra y en el área tegmental ventral.

- Son receptores acoplados a proteínas  $G_s$  (activación de la vía del AMPc).
- Los tipos 1 y 2 tienen más afinidad por la adrenalina, en cambio, el tipo 3 tiene más afinidad por la noradrenalina.

## Dopamina

Hay cinco tipos de receptores **dopaminérgicos** ( $D_1$  a  $D_5$ ), todos de tipo metabótrico, que podemos dividir en dos familias: la familia  $D_1$  y la familia  $D_2$ . Los subtipos menos abundantes son los  $D_3$ ,  $D_4$  y  $D_5$ .

- Familia  $D_1$ :
  - Incluye los receptores  $D_1$  y  $D_5$ .
  - Son postsinápticos.
  - Acoplados a proteína  $G_s$ .
- Familia  $D_2$ :
  - Incluye los receptores  $D_2$ ,  $D_3$  y  $D_4$ .
  - Del tipo  $D_2$  existen dos variantes: el subtipo *long* y el subtipo *short*.
  - Del tipo  $D_4$  existen diferentes variantes (subtipos  $D_{4.2}$ ,  $D_{4.3a}$ ,  $D_{4.3b}$ ,  $D_{4.4a}$ ,  $D_{4.4b}$ ,  $D_{4.4c}$ ,  $D_{4.4d}$ ,  $D_{4.4e}$ ,  $D_{4.5a}$ ,  $D_{4.5b}$ ,  $D_{4.6a}$ ,  $D_{4.6b}$ ,  $D_{4.7a}$ ,  $D_{4.7b}$ ,  $D_{4.7c}$ ,  $D_{4.7d}$ ,  $D_{4.8}$ ,  $D_{4.10}$ ).
  - Acoplados a proteínas  $G_i$ .
  - Pueden ser presinápticos o postsinápticos; si son presinápticos inhiben la liberación de neurotransmisor.

## Farmacología

La transmisión catecolaminérgica se puede afectar actuando en diferentes puntos del ciclo de síntesis y liberación de estos neurotransmisores (tabla 6).

## Localización y funciones

### Noradrenalina y adrenalina

Pueden actuar como neurotransmisores en el sistema nervioso central y como hormonas liberadas, en el torrente sanguíneo. Como hormonas son liberadas por la médula suprarrenal, y tienen un papel importante en la respuesta del organismo ante las situaciones de estrés.

En el sistema nervioso autónomo, la noradrenalina es el neurotransmisor de las sinapsis simpáticas posganglionares y, por lo tanto, tiene receptores en la mayoría de las vísceras. Sus funciones son las clásicas de la rama simpática: aumento de la tasa cardíaca, frecuencia respiratoria, presión sanguínea, etc.

En el sistema nervioso central hay poca cantidad de adrenalina, localizada sobre todo en el tronco del encéfalo.

La noradrenalina, en cambio, se encuentra presente de manera amplia en la mayor parte del cerebro. Los somas de gran parte de las neuronas noradrenérgicas se encuentran en el *locus coeruleus*, un núcleo del tronco del encéfalo, desde donde envían sus axones a diferentes áreas del encéfalo, como la corteza o el hipocampo (figura 39). Algunas de sus funciones son las siguientes:

- Activación cerebral (aumento del estado de vigilia o de atención al entorno)
- Modulación de los procesos de aprendizaje y memoria

### Dopamina

Se encuentra en el sistema nervioso central, principalmente localizada en los cuatro sistemas funcionales que hallamos a continuación (figura 40):

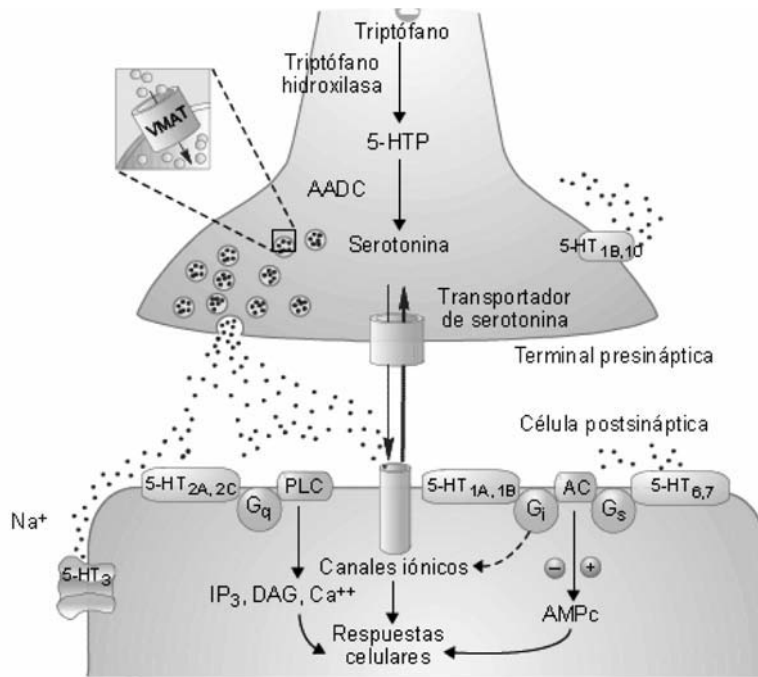
- **Sistema nigroestriado.** Los somas de las neuronas dopaminérgicas se localizan en la sustancia negra, un núcleo del tronco del encéfalo, y proyectan sus axones hacia los núcleos estriados de los ganglios basales (caudado y putamen). La principal función de este sistema es el control de los movimientos.
- **Sistema mesolímbico.** Los somas se encuentran en el área tegmental ventral, una región troncoencefálica. Proyectan sus axones a diferentes regiones del sistema límbico. Este sistema está muy implicado en la regulación de las emociones, la obtención de placer y recompensa, y en la génesis de los conductos que crean adicción.
- **Sistema mesocortical.** Los somas también se encuentran localizados en el área tegmental ventral, y los axones proyectan a la corteza prefrontal. Se encuentra relacionado con funciones como la memoria a corto plazo, la planificación y la elaboración de estrategias.
- **Sistema tuberoinfundibular.** Los somas se encuentran localizados en el hipotálamo y proyectan hacia la hipófisis, donde regulan la secreción de hormonas como la prolactina.

### Disfunciones catecolaminérgicas

- **Enfermedad de Parkinson:** es un trastorno caracterizado por temblores, rigidez de las extremidades, problemas de equilibrio, dificultades para iniciar los movimientos y, en algunos casos, trastornos cognitivos, cuya causa es una **degeneración de las neuronas dopaminérgicas del sistema nigroestriado**. Aun sin que exista un tratamiento efectivo, el uso de precursores de la dopamina, como la levodopa, pueden conseguir que las pocas neuronas no afecta-

das tengan la capacidad de liberar una mayor cantidad de dopamina, hecho que reduce los síntomas de la enfermedad. Además de precursores de la dopamina, se utilizan agonistas dopaminérgicos, inhibidores de los enzimas de degradación e inhibidores de la recaptación del neurotransmisor. La administración de estos fármacos junto con los precursores mejora el cuadro sintomático. Un ejemplo es el uso del deprenil, un inhibidor selectivo de la MAO-B.

- **Depresión:** durante muchos años se han formulado diversas hipótesis acerca de si la depresión podía ser consecuencia de una **disminución de noradrenalina cerebral**. A favor de estas hipótesis se ha observado que los fármacos que inhiben la MAO (IMAO), como la clorgilina o el deprenil, son útiles como antidepressivos. Además, otro grupo de fármacos, conocidos como **antidepressivos tricíclicos** (por ejemplo, la imipramina), actúan inhibiendo la recaptación de noradrenalina. Por otro lado, algunas sustancias, como la reserpina, que impiden el almacenamiento de las catecolaminas en vesículas y que se han utilizado como antihipertensores, pueden provocar depresión como efecto secundario. Aunque hay datos que ponen en duda la relación directa entre noradrenalina y depresión, como es la falta de efectos antidepressivos de las drogas estimulantes como la cocaína y las anfetaminas. Las dos sustancias inhiben la recaptación de catecolaminas, y las anfetaminas estimulan, además, su liberación. Estas sustancias en personas no deprimidas producen efecto euforizante, pero no se observa ninguna mejora del estado de ánimo en pacientes deprimidos. Actualmente, se han desarrollado agentes **inhibidores de la recaptación de noradrenalina** como tratamientos farmacológicos contra la depresión, aunque los fármacos más efectivos parecen ser los que combinan como dianas terapéuticas el sistema noradrenérgico y el serotoninérgico, como los **inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina**, y los fármacos duales **inhibidores de la recaptación de serotonina y antagonistas de los heterorreceptores  $\alpha_2$** , que también potencian la actividad serotoninérgica.
- **Esquizofrenia:** se ha postulado también durante mucho tiempo que la esquizofrenia se debe a un exceso de actividad dopaminérgica, concretamente en la vía dopaminérgica mesocortical. A favor de esta hipótesis hallamos el hecho de que los fármacos antipsicóticos, como la clorpromacina o el haloperidol, mejoran la sintomatología positiva de la esquizofrenia. Estos fármacos son antagonistas de los receptores dopaminérgicos, concretamente del receptor  $D_2$ . Los antipsicóticos desarrollados actualmente actúan de forma dual antagonizando los receptores  $D_2$  y un subtipo de receptores serotoninérgicos (los 5-HT<sub>2A</sub>). Por otra parte, el uso de sustancias que potencian la actividad dopaminérgica, como la cocaína o las anfetaminas, pueden inducir psicosis en consumos prolongados.



**Figura 41.** Esquema resumen de la síntesis, almacenamiento, liberación, inactivación y receptores del sistema serotoninérgico.

- **Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDHA):** la importancia de los sistemas catecolaminérgicos en el TDAH está demostrada por el hecho de que los fármacos estimulantes, como las anfetaminas, mejoran la sintomatología, potenciando la neurotransmisión dopaminérgica y noradrenérgica. El fármaco más utilizado es un derivado amfetamínico, el metilfenidato (comercializado como Ritalín).
- **Refuerzo y adicción:** las sustancias que potencian la neurotransmisión dopaminérgica de la vía mesolímbica (desde el área tegmental ventral al núcleo *accumbens*) producen sensaciones placenteras. Las drogas como la cocaína, las anfetaminas, la nicotina o el alcohol producen directa o indirectamente este efecto. Si el consumo de estas sustancias se cronifica, provoca cambios en el sistema dopaminérgico, entre ellos una disminución del receptor  $D_2$ .
- **Ansiedad:** la estimulación eléctrica del *locus ceruleus* produce los síntomas fisiológicos de la ansiedad (taquicardia, temblores, sudoración, etc.). El uso de agonistas  $\alpha_2$ , que actuarán sobre los autorreceptores, permite eliminar la sintomatología somática de la ansiedad, no así el componente emocional y subjetivo. El tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes tiene el mismo efecto sobre los sín-

tomas de la ansiedad.

- **Efectos secundarios en enfermedades del sistema de las catecolaminas.** El tratamiento de algunas de estas enfermedades puede provocar efectos secundarios no deseados. Tal es el caso del tratamiento de la enfermedad de Parkinson y de la esquizofrenia. En el primer caso, como interesa aumentar la transmisión dopaminérgica, en algunos casos de tratamiento prolongado podemos observar síntomas psicóticos. En el caso del tratamiento de la esquizofrenia, en cambio, la inhibición prolongada del sistema dopaminérgico puede originar una sintomatología parecida a la enfermedad de Parkinson.

### 3.3.2. Serotonina

La **serotonina**, o 5-hidroxitriptamina (5-HT), es una indolamina, y también forma parte del grupo de las monoaminas.

Posee un papel muy importante en la contracción de la musculatura lisa, porque controla la motilidad intestinal y el tono vascular. Sólo un 1-2% del total de 5-HT del organismo actúa como neurotransmisor en el sistema nervioso central, pero su papel es clave para diferentes procesos cerebrales de interés.

#### *Síntesis*

La serotonina se sintetiza a partir del aminoácido **triptófano**, que se obtiene de la dieta, ya que no se sintetiza en el organismo (se encuentra en grandes cantidades en plátanos, piñas, quesos, etc.). Las neuronas serotoninérgicas captan este aminoácido; su ruta metabólica es la siguiente:

El triptófano, mediante la triptófano hidroxilasa, se transforma en 5-hidroxitriptófano, que a su vez, por la acción de la aminoácido aromático descarboxilasa, se transforma en 5-HT.

La 5-HT se sintetiza en el citoplasma del terminal sináptico. Este proceso depende de la disponibilidad de triptófano. Así pues, los cambios en la ingesta de triptófano pueden afectar a la síntesis de 5-HT.

La enzima aminoácido aromático descarboxilasa (AADC) es la misma que está implicada en la metabolización de la L-DOPA en dopamina.

#### *Almacenamiento y liberación*

Tras su sintetización, la 5-HT se almacena en vesículas, y se libera por exocitosis  $\text{Ca}^{2+}$  dependiente. Muchos de los terminales serotoninérgicos liberan el contenido de

las vesículas en sinapsis de paso, de manera que pueden activar una gran cantidad de neuronas postsinápticas a la vez.

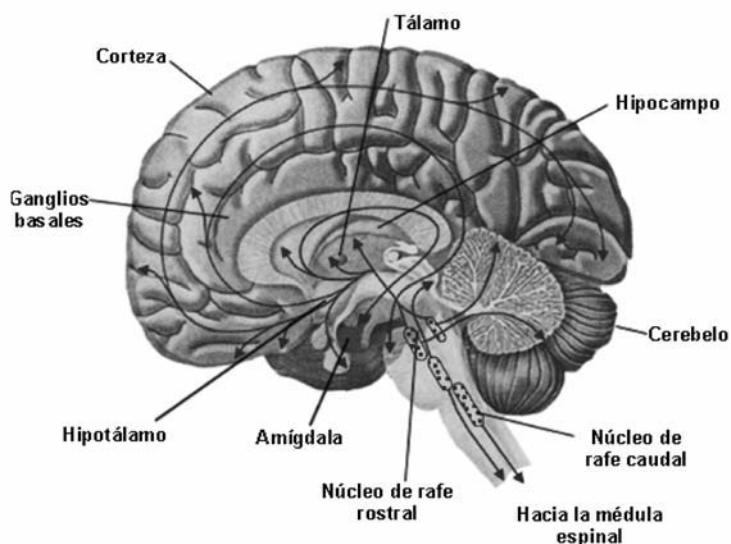
### *Inactivación*

La inactivación de la 5-HT es parecida que para las catecolaminas: recaptación por parte de la neurona presináptica y degradación enzimática, participando también los enzimas MAO-A y COMT.

El principal metabolito de degradación es el ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), resultante de la acción del enzima MAO-A sobre la 5-HT.

### *La melatonina*

En la glándula pineal, una pequeña estructura situada en la superficie posterior del encéfalo, la serotonina actúa como precursor de la **melatonina**, una hormona que está implicada en la regulación del ciclo sueño-vigilia y en la conducta sexual. La melatonina se sintetiza en las horas de oscuridad y es liberada a la sangre, ya que la glándula pineal queda fuera de la barrera hematoencefálica.



**Figura 42.** Principales sistemas serotoninérgicos del sistema nervioso central. Los somas de las neuronas serotoninérgicas se localizan en los núcleos troncoencefálicos del rafe.

## Receptores

Se conocen múltiples receptores serotoninérgicos, los principales son los siguientes:

- **5-HT<sub>1</sub>:**
  - Son metabotrópicos, ligados a la vía del AMPc.
  - Existen diferentes subtipos: 5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>1B</sub>, 5HT<sub>1D</sub>, 5HT<sub>1E</sub>, 5HT<sub>1F</sub>, 5HT<sub>1P</sub>, 5HT<sub>1S</sub>. El subtipo P no se encuentra en el sistema nervioso, sino en el intestino; el subtipo S se encuentra en la médula espinal.
  - Pueden ser presinápticos o postsinápticos.
  - Su efecto es inhibitorio; en el ámbito presináptico, inhiben la liberación de neurotransmisores.
- **5-HT<sub>2</sub>:**
  - Son metabotrópicos, ligados principalmente a la vía del IP<sub>3</sub>.
  - Existen diferentes subtipos: 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2B</sub>, 5HT<sub>2C</sub>.
  - Parece que son exclusivamente postsinápticos.
- **5-HT<sub>3</sub>:**
  - Es el único tipo de receptor serotoninérgico ionotrópico.
  - Existen cinco tipos de subunidades: 5-HT<sub>3A</sub>, 5-HT<sub>3B</sub>, 5-HT<sub>3C</sub>, 5-HT<sub>3D</sub>, 5-HT<sub>3E</sub>. Los receptores pueden estar formados sólo por subunidades 5-HT<sub>3A</sub> o por subunidades 5-HT<sub>3A</sub> combinadas con cualquiera de las demás subunidades.
  - El efecto postsináptico es excitador. El canal iónico es permeable a Na<sup>+</sup>/ K<sup>+</sup>.

Hay **otros tipos de receptores** para la 5-HT (del 5-HT<sub>4</sub> al 5-HT<sub>7</sub>), pero su funcionamiento es menos conocido. Se sabe que la activación de subtipos 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub> activa la vía del AMPc; mientras que el subtipo 5-HT<sub>5</sub> parece ser que actúa mediante múltiples sistemas de segundos mensajeros.

## Farmacología

Se puede actuar sobre la neurotransmisión serotoninérgica a diferentes niveles, que son los siguientes:

- **Síntesis:** la para-cloro-fenilalanina (PCPA) inhibe la enzima triptófano hidroxilasa, de manera que no permite sintetizar 5-HT. De esta forma se inhibe la transmisión serotoninérgica.
- **Almacenamiento:** el almacenamiento en vesículas puede inhibirse con **reserpina**. Así se inhibe la función de la serotonina.
- **Inactivación:** los inhibidores de la MAO (**IMAO**) facilitan la neurotransmisión serotoninérgica, ya que la MAO es la enzima inactivadora de la 5HT. Los **anti-depresivos tricíclicos** inhiben la recaptación de 5-HT (también la de noradre-



nalina). Algunas sustancias inhiben de manera selectiva la recaptación de 5-HT, unas sustancias que se conocen con el nombre de **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina** (ISRS). De entre éstas, hay que destacar la **fluoxetina** (el popular Prozac).

- **Agonistas:** las drogas alucinógenas, y en especial la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) actúan sobre el sistema serotoninérgico, posiblemente como agonistas de los receptores 5-HT<sub>2</sub>. Se ha demostrado que el **éxtasis** (MDMA) es una neurotoxina potente y selectiva en relación con las neuronas serotoninérgicas. Esta sustancia tiene efectos sobre los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico, aunque sus efectos más conocidos son los que produce sobre el 5-HT. Se une a los transportadores de este neurotransmisor, los inactiva y los hace funcionar en el sentido contrario. Además, impide el almacenamiento del neurotransmisor en las vesículas, promoviendo la liberación del neurotransmisor de las vesículas. De esta forma, provoca la liberación de 5-HT y de dopamina e impide su recaptación, con lo cual aumentan los niveles de neurotransmisor en el espacio sináptico. También es posible que tenga efectos sobre la noradrenalina. Por lo tanto, su mecanismo de acción es similar al de las anfetaminas, pero, en este caso, los efectos sobre la 5-HT serían más potentes (los efectos de las anfetaminas se producen principalmente sobre la dopamina).

### *Localización y funciones*

Las neuronas serotoninérgicas tienen sus somas en una estructura troncoencefálica conocida como núcleos de la rafe. Las proyecciones más importantes son éstas (figura 42):

- **Sistema del rafe dorsal:** envía sus axones a la corteza y a los ganglios basales. Suele establecer sinapsis de paso con las neuronas postsinápticas.
- **Sistema del rafe medial:** también envía sus axones a la corteza, así como a una parte muy importante del sistema límbico, la formación hipocampal. Suele establecer sinapsis convencionales con las neuronas postsinápticas.

### **Funciones**

Las neuronas serotoninérgicas de los núcleos de la rafe parece que están relacionadas con la integración de las respuestas necesarias para producir una respuesta motora. Además, la 5-HT se ha relacionado con:

- la generación y el mantenimiento de patrones de sueño;
- la regulación del estado de ánimo;
- las señales de saciedad tras la ingesta de comer.

### Disfunciones serotoninérgicas

- **Depresión:** como ya se ha comentado, muchos de los antidepresivos clásicos (IMAO y tricíclicos) también actúan sobre la 5-HT. De hecho, durante mucho tiempo se utilizaron los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)** como tratamiento para la depresión, ya que se mostraban como los más efectivos. Actualmente, se utilizan fármacos de **acción dual**, sobre todo los que además de tener perfil ISRS actúan sobre el sistema noradrenérgico, bien antagonizándolo (receptores  $\alpha_2$ ), bien inhibiendo su recaptación. Por otro lado, algunos estudios han relacionado la conducta suicida que en algunas ocasiones presentan los pacientes deprimidos con disminuciones en líquido cefalorraquídeo del ácido 5-hidroxi-indolacético (5 HI AA), el principal metabolito de la 5HT, lo que es una prueba que refuerza la relación entre este transmisor y, como mínimo, algunos aspectos de la depresión.
- **Trastorno afectivo estacional:** se trata de una depresión que se manifiesta en épocas de poca luz ambiental, como el invierno. Además de por el cuadro depresivo, se caracteriza también por un aumento en la ingesta de carbohidratos. Parece que la causa se debe a un exceso de la hormona **melatonina**, sintetizada en la glándula pineal a partir de la 5-HT. Uno de los tratamientos que se ha mostrado eficaz en este trastorno es la fototerapia (tratamiento con luz) para impedir que la 5-HT se transforme en melatonina.
- **Esquizofrenia:** pese a que el principal neurotransmisor implicado en la sintomatología de la esquizofrenia es la dopamina, se ha visto que las vías serotoninérgicas ejercen un papel regulador sobre estas vías. Por este motivo, los antipsicóticos más recientes (**antipsicóticos atípicos**), además de antagonizar los receptores  $D_2$ , también antagonizan los receptores  $5HT_{2A}$  de la serotonina.
- **Ansiedad:** hay pruebas de que ciertos fármacos que actúan como agonistas parciales de los receptores serotoninérgicos son buenos agentes ansiolíticos. El fármaco más utilizado de este perfil es la **bupirona**, un agonista parcial de los receptores  $5HT_{1A}$ . Este tipo de ansiolíticos presentan la ventaja de que no tienen potencial adictivo, como ocurre con las benzodiazepinas.
- **Antiemético:** los antagonistas de los receptores  $5-HT_3$ , como el ondansetrón, se utilizan clínicamente como fármacos antieméticos (inhiben el vómito) en pacientes sometidos a quimioterapia para tratar el cáncer. Estos receptores se encuentran con una densidad alta en la zona cerebral de control del reflejo del vómito (área postrema).

### 3.3.3. Histamina

La **histamina** se encuentra sobre todo en las células del sistema inmunitario, y se libera en las reacciones alérgicas o en las inflamaciones causadas por lesión de los tejidos. En el sistema nervioso central, se localiza en algunas estructuras en las que se comporta como neurotransmisor.

### *Síntesis*

La síntesis de histamina depende de una única enzima, la histidina descarboxilasa, que descarboxila el aminoácido **histidina** en histamina.

La síntesis tiene lugar en el citoplasma del terminal presináptico, y depende de la concentración de histidina, que se obtiene con la dieta (procedente de carnes, pescados y lácteos).

### *Almacenamiento y liberación*

Una vez sintetizada, la histamina se almacena en las vesículas.

Se libera por exocitosis en un proceso  $\text{Ca}^{2+}$  dependiente. Muchos de los terminales histaminérgicos liberan el contenido de las vesículas en sinapsis de paso, de manera que pueden activar una gran cantidad de neuronas postsinápticas a la vez.

### *Inactivación*

No está claro que existan transportadores específicos para la recaptación de histamina en las terminales nerviosas (sí en otros tipos celulares). Lo que sí se sabe es que su inactivación depende de procesos de **degradación enzimática**.

Este proceso podría tener lugar en la glía que rodea la sinapsis, ya que estas células sí que pueden transportar la histamina en su interior. Se han hallado dos vías enzimáticas diferentes para la degradación de histamina: la mediada por la enzima histamina metil-transferasa (HMT), que metila la histamina, y la de la enzima diamino oxidasa (DAO), que la oxida. La HMT se encuentra principalmente en el tejido nervioso, mientras que la DAO es la principal enzima de degradación fuera del sistema nervioso. Una vez que la HMT actúa sobre la histamina, el metabolito obtenido es degradado por la MAO-B o, en algunos casos, por la DAO.

### *Receptores*

Se han identificado cuatro tipos de receptores para la histamina, aunque uno de ellos no se encuentra en el sistema nervioso:

- **H<sub>1</sub>**:

- Es un receptor postsináptico.
- Su activación es excitadora, activa la vía del AMPc, así como también la del IP<sub>3</sub>.
- **H<sub>2</sub>:**
  - Es un receptor postsináptico.
  - Su activación es activadora (ligado a una proteína G<sub>s</sub>).
- **H<sub>3</sub>:**
  - Es un receptor presináptico, actúa como autorreceptor.
  - Su activación es inhibitoria (proteína G<sub>i</sub>), actúa regulando la síntesis y liberación de histamina.
- **H<sub>4</sub>:**
  - Localizado fundamentalmente en médula ósea y glóbulos blancos. Su presencia en sistema nervioso es apenas inapreciable.
  - Su activación es inhibitoria (proteína G<sub>i</sub>).

### *Farmacología*

Los antihistamínicos se utilizan para aliviar los síntomas de las **alergias**. También inducen **sedación**, porque antagonizan el receptor cerebral H<sub>1</sub>, que tiene efectos excitadores. De hecho, los antipsicóticos convencionales, como el haloperidol, además de bloquear los receptores dopaminérgicos también bloquean los histaminérgicos tipo 1.

### *Localización y funciones*

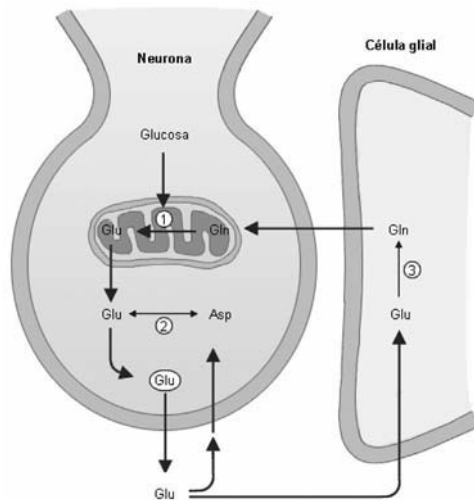
Los somas de las neuronas histaminérgicas se localizan principalmente en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo.

Las proyecciones histaminérgicas pueden ser ascendentes o descendentes.

Muchas estructuras cerebrales reciben inervación histaminérgica. Tenemos que destacar los núcleos hipotalámicos, el área septal medial y, en un grado menor, la corteza, la amígdala y los ganglios basales.

### **Funciones**

La histamina **regula la actividad** de diferentes partes del sistema nervioso central, y aumenta la excitabilidad de las neuronas sobre las cuales actúa. Este papel es especialmente importante para el mantenimiento de los **ciclos sueño-vigilia**, así como para la **formación de nuevos aprendizajes**. Además, se ha comprobado que participa en la regulación de la ingesta y el control de las secreciones hormonales pituitarias.



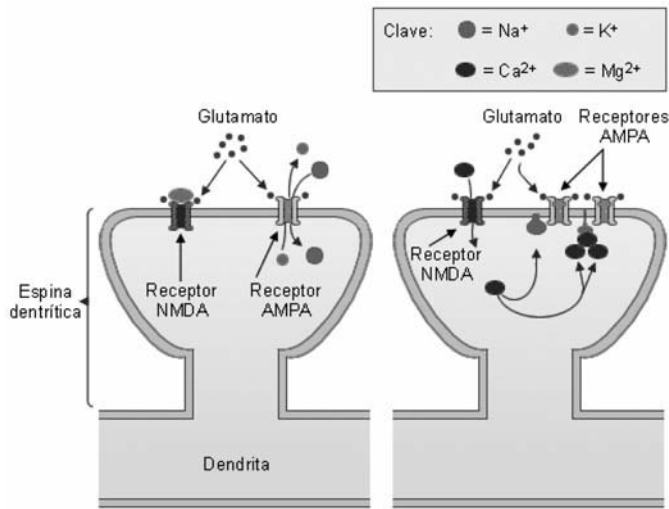
**Figura 43.** Síntesis e inactivación del **glutamato** y el **aspartato**. El glutamato se puede sintetizar a partir de la glucosa, pero el que se utiliza como neurotransmisor se sintetiza a partir de la **glutamina** en las mitocondrias del terminal presináptico gracias al enzima *glutaminasa* (1). Del mismo modo, el glutamato y el aspartato se pueden obtener por transaminación, el paso de glutamato a aspartato se realiza mediante el enzima aspartato aminotransferasa(2). Una vez liberados, son recaptados por el terminal presináptico o por las células gliales que rodean la sinapsis. En el citoplasma de la célula, el glutamato se metaboliza en glutamina por la acción de la enzima *glutamina sintetasa* (3). Esta glutamina será utilizada por el terminal presináptico para sintetizar de nuevo glutamato.

### 3.4. Neurotransmisores aminoácidos

Las proteínas están formadas por cadenas de aminoácidos, por lo que hallaremos aminoácidos en todas las células del organismo. En algunas neuronas, ciertos aminoácidos también pueden comportarse como neurotransmisores.

Aquellos aminoácidos que actúan como neurotransmisores son de pequeño tamaño, pudiendo producir un efecto excitador o inhibitorio:

- Aminoácidos excitadores:
  - glutamato
  - aspartato
- Aminoácidos inhibidores:
  - GABA
  - glicina



**Figura 44.** Izquierda: el glutamato liberado al espacio sináptico se une tanto a los receptores NMDA como a los AMPA. La unión a los receptores NMDA no produce ningún PEP, puesto que el canal se encuentra bloqueado por una molécula de  $Mg^{2+}$ . En cambio, el receptor AMPA se hace permeable a  $Na^+/K^+$ . Derecha: ello producirá una despolarización de la membrana postsináptica, que hace que el  $Mg^{2+}$  deje de bloquear el canal NMDA y, en consecuencia, pueda entrar  $Ca^{2+}$  en el interior de la neurona. El  $Ca^{2+}$  se comporta como un segundo mensajero, y produce múltiples respuestas postsinápticas.

La neurotransmisión por aminoácidos es la más frecuente del sistema nervioso central.

### 3.4.1. Aminoácidos excitadores

El glutamato y el aspartato son los principales neurotransmisores excitadores del sistema nervioso central.

#### Síntesis

El glutamato y el aspartato se encuentran implicados en múltiples procesos metabólicos de la célula. Aunque comparten funciones y mecanismos de acción, el glutamato es el neurotransmisor aminoácido excitatorio del sistema nervioso central, mientras que el aspartato lo es del sistema nervioso periférico. Su síntesis puede seguir estos dos caminos:

- 1) A partir del metabolismo de la glucosa en el ciclo de Krebs.
- 2) Por la acción del enzima glutaminasa sobre la glutamina. De esta segunda vía surgirá la mayor parte del glutamato y de aspartato que se usará como neurotransmisor (figura 45):

El paso de glutamina a glutamato se produce en las mitocondrias del terminal sináptico.

Tanto el glutamato como el aspartato pueden inhibir la acción de la glutaminasa, de forma que, cuando se encuentran en altas concentraciones intracelulares, inhiben la propia síntesis.

### *Almacenamiento y liberación*

Una vez sintetizados, el glutamato y el aspartato son almacenados en vesículas sinápticas. Dicho almacenamiento lo realizan unas proteínas transportadoras situadas en la membrana vesicular, con alta afinidad por estos aminoácidos.

Los aminoácidos excitadores se liberan por exocitosis  $\text{Ca}^{2+}$  dependiente.

### *Inactivación*

La inactivación de los aminoácidos excitadores es importante para evitar los efectos neurotóxicos producidos por el exceso de aminoácidos excitatorios, sobre todo del glutamato. Esta inactivación se produce por **recaptación**.

Las encargadas de llevar a cabo dicha recaptación son proteínas transportadoras con afinidad por el glutamato y el aspartato. Estas proteínas transportadoras se ubican en la membrana de la neurona presináptica y en la membrana de las células gliales que rodean la sinapsis.

Parece ser que cuando el glutamato y el aspartato son recaptados por las neuronas presinápticas vuelven a ser reutilizados.

Cuando las células gliales los recaptan, se metabolizan en glutamina en el citoplasma de la célula por medio de la enzima **glutamina sintetasa**. Esta glutamina entrará de nuevo en el terminal presináptico para participar en la síntesis de glutamato (figura 45).

### *Receptores*

Los aminoácidos excitadores poseen tres tipos de receptores ionotrópicos y uno metabotrópico.

- 1) Diferenciamos dos grupos de **receptores ionotrópicos**, los no-NMDA y los NMDA:

a) Receptores no-NMDA. Se han identificado dos tipos de receptores no-NMDA, los receptores AMPA y los tipo **cainato**.

Los receptores no-NMDA producen una **respuesta** postsináptica excitadora **rápida** (10-50 ms), y son permeables a  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ .

- **Receptores AMPA:**

- Hay cuatro subtipos de receptores AMPA:  $\text{GluR}_1$ ,  $\text{GluR}_2$ ,  $\text{GluR}_3$  y  $\text{GluR}_4$ .
- Actúan tanto como receptor postsináptico como presináptico.

- **Receptores cainato:**

- Hay cinco subtipos de receptores:  $\text{GluR}_5$ ,  $\text{GluR}_6$ ,  $\text{GluR}_7$ ,  $\text{KA}_1$  y  $\text{KA}_2$ .
- Actúan tanto como receptor postsináptico como presináptico.

Los receptores AMPA son los responsables de la mayor parte de la corriente generada tras la activación sináptica.

b) Receptor NMDA. El receptor NMDA se encuentra acoplado a un canal iónico permeable al  $\text{Ca}^{2+}$ . Estos receptores producen una respuesta postsináptica excitadora larga (200-300 ms), y probablemente tiene un papel modulador, ya que el  $\text{Ca}^{2+}$  se comporta como un segundo mensajero.

Existen dos familias de receptores NMDA: los  $\text{NMDAR}_1$ , o  $\text{NR}_{1.1}$ , y los  $\text{NMDAR}_2$ , o  $\text{NR}_2$ . La estructura de este receptor y algunas de sus características funcionales lo hacen diferente del resto de receptores ionotrópicos: el canal iónico es permeable al  $\text{Ca}^{2+}$  y se encuentra bloqueado, además contiene varios lugares de modulación para otras sustancias. Asimismo, la activación del canal del receptor NMDA requiere la despolarización previa de la membrana.

En condiciones de reposo, el canal iónico por donde tiene que entrar el  $\text{Ca}^{2+}$  está bloqueado por una molécula de magnesio ( $\text{Mg}^{2+}$ ). Por este motivo, aunque el neurotransmisor interactúe con el receptor, no se producirá ninguna respuesta postsináptica (figura 44).

Dicho bloqueo, sin embargo, es voltaje dependiente, de manera que, cuando la membrana está ligeramente despolarizada (aproximadamente en torno a -30 mV), el  $\text{Mg}^{2+}$  desbloquea el canal, y entonces puede entrar el  $\text{Ca}^{2+}$  en respuesta a la estimulación sináptica.

Por lo tanto, la respuesta del receptor NMDA no sólo es controlada por la unión del neurotransmisor al receptor, sino también por el voltaje de la membrana postsináptica. Esta despolarización, que es necesaria para que se abra el canal iónico del receptor NMDA, se consigue por medio de la activación de los receptores no-NMDA, sobre todo de los AMPA.

Además, el receptor NMDA tiene lugares de unión para otras sustancias reguladoras. En concreto, tiene un lugar de unión para la glicina, y otro para el zinc ( $\text{Zn}^{2+}$ ).



Es sabido que la unión de la glicina es necesaria para que se abra el canal de  $\text{Ca}^{2+}$ ; el  $\text{Zn}^{2+}$ , en cambio, parece que dificulta la apertura de este canal.

2) **Receptores metabotrópicos.** Se han identificado ocho tipos diferentes de receptores metabotrópicos para el glutamato:  $\text{mGluR}_1$  a  $\text{mGluR}_8$ . Éstos se encuentran clasificados en tres grupos. Recordemos que al tratarse de receptores metabotrópicos su acción será más larga que la de los ionotrópicos (de segundos a minutos).

- **Grupo I:**
  - Subtipos  $\text{mGluR}_1$  y  $\text{mGluR}_5$ .
  - Su activación es excitadora, vía  $\text{IP}_3$ .
  - Son receptores postsinápticos.
- **Grupo II y III:**
  - Subtipos del grupo II:  $\text{mGluR}_2$  y  $\text{mGluR}_3$ .
  - Subtipos del grupo III:  $\text{mGluR}_4$ ,  $\text{mGluR}_7$ ,  $\text{mGluR}_8$  y  $\text{mGluR}_9$ .
  - Son receptores tanto postsinápticos como presinápticos.
  - Su activación es inhibitoria (ligada a una proteína  $\text{G}_i$ ).

Al contrario que los receptores ionotrópicos, no se han encontrado receptores metabotrópicos para el glutamato en las células gliales.

3) **Receptores para el aspartato.** El aspartato se une a los receptores NMDA; por ahora no hay evidencias de que haya un tipo de receptor exclusivo para el aspartato.

### *Farmacología*

Los receptores de los aminoácidos excitadores toman su nombre de las sustancias exógenas que se comportan como agonistas cuando interactúan con éstos.

Así, los receptores NMDA y AMPA tienen por agonistas estas dos sustancias sintéticas, y el receptor tipo cainato tiene como agonista el **ácido caínico**, una sustancia que se extrae de ciertas algas.

Estas sustancias no se usan como drogas de abuso ni como fármacos terapéuticos, pero han servido para diferenciar los receptores del glutamato en trabajos experimentales. Algunas sustancias que potencian la función de los receptores AMPA, como el aniracetam, tienen propiedades nootrópicas.

La **fenciclidina** (PCP o “polvo de ángel”) y la ketamina son drogas sintéticas que bloquean el canal de  $\text{Ca}^{2+}$  del receptor NMDA, de manera parecida a como lo hace el  $\text{Mg}^{2+}$ . En consecuencia, **antagonizan** la acción del glutamato sobre este canal. La PCP se comporta como una droga alucinógena, que altera la percepción de la imagen corporal, produce euforia, somnolencia y onirismo; la ketamina produce estados de

disociación.

### *Localización y funciones*

La mayor parte de las sinapsis excitadoras son mediadas por glutamato o aspartato, de manera que podemos encontrar estos neurotransmisores en cualquier lugar del sistema nervioso central, especialmente en hipocampo, estriado y tálamo. Sus funciones pueden ser múltiples, y dependerán de la localización de los receptores.

Se han relacionado en especial con los fenómenos de plasticidad sináptica. Estos fenómenos resultan muy importantes durante el desarrollo del sistema nervioso; en el cerebro adulto, siendo la base molecular de los procesos de **aprendizaje y memoria**.

### **Plasticidad sináptica: potenciación a largo plazo y depresión a largo plazo**

Los receptores NMDA y los no-NMDA se encuentran implicados en un fenómeno plástico conocido como **potenciación a largo plazo (LTP)**.

La LTP consiste en un refuerzo de la transmisión sináptica entre dos neuronas que puede durar de días a meses.

Esta facilitación de la transmisión sináptica no se produce si se bloquean los receptores NMDA, y parece que también es necesaria la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$ , cuyo comportamiento es igual al de un segundo mensajero.

En la LTP podemos observar los cambios que apuntamos a continuación:

- En la neurona presináptica aumenta la liberación de neurotransmisor.
- En la neurona postsináptica aumenta la efectividad de los receptores implicados en la LTP e incluso aumenta el número de éstos.
- Morfológicos (en la forma de la sinapsis), aumentando el número de espinas dendríticas.

La **depresión a largo plazo (LTD)** es el proceso opuesto al de la LTP.

Sus mecanismos son menos conocidos, pero parece ser que en este caso se produce una disminución del flujo de  $\text{Ca}^{2+}$  que hace que los receptores sean menos sensibles.

Su función principal es la de despejar trazas de antiguos recuerdos.

En este proceso están implicados los receptores NMDA, los mGluR, así como otros tipos de receptores no glutamatérgicos, como los endocannabinoides.

### **Disfunciones de la transmisión sináptica por aminoácidos excitadores**

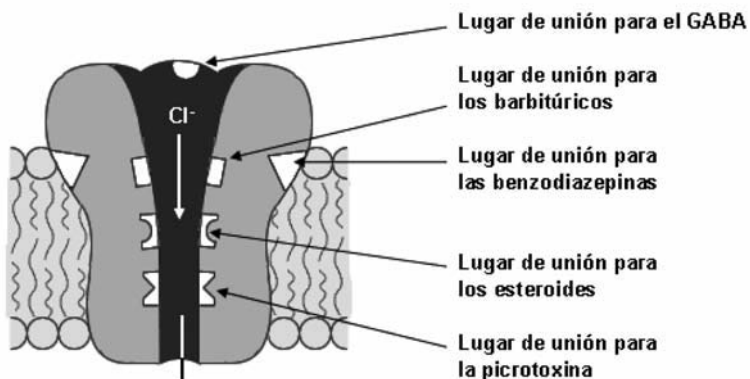
- **Isquemia-hipoxia:** los aminoácidos excitadores son unas neurotoxinas muy potentes. La liberación excesiva de estos neurotransmisores provoca muerte neuronal a causa de la alta entrada de  $\text{Ca}^{2+}$ , que resulta tóxica para la célula. En aquellos casos en los que no llega el suficiente oxígeno al cerebro (ya sea

por asfixia, ya por problemas circulatorios, como un paro cardíaco o una embolia), deja de funcionar el conjunto de la maquinaria celular dependiente de energía. Este hecho provocará una hiperactivación de las neuronas que hará que se liberen neurotransmisores de manera incontrolada. Si este neurotransmisor es el glutamato, la célula postsináptica no podrá resistir la alta entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  y morirá. El daño causado por la isquemia o la hipoxia dependerá de la cantidad de tejido afectado, que, a su vez, dependerá de la duración del episodio.

- **Epilepsia:** es una enfermedad que se caracteriza por episodios de actividad descontrolada de las neuronas, lo cual provoca convulsiones y pérdida de conciencia. Parece que tanto los receptores AMPA como los NMDA pueden estar implicados en la etiología de las crisis convulsivas.
- **Trastornos del desarrollo y enfermedades neurodegenerativas:** diversos estudios han puesto de manifiesto que ciertas disfunciones del sistema glutamatergico, sobre todo su hiperactividad, están implicadas en la génesis de muchos trastornos del desarrollo, como el autismo, de psicopatologías como la esquizofrenia y de enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la corea de Huntington.

### 3.4.2. Aminoácidos inhibidores

Así como sucede con el glutamato, el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) se puede localizar prácticamente en cualquier punto del sistema nervioso central. Su efecto, sin embargo, es inhibitorio, es decir, hiperpolariza las neuronas sobre las cuales actúa. El



**Figura 45.** Modelo estructural del receptor GABA<sub>A</sub>. El corte muestra el interior del complejo, con el canal de  $\text{Cl}^-$  y los puntos de unión para las diferentes sustancias.

GABA es el neurotransmisor aminoacídico inhibitorio del sistema nervioso central, mientras que la glicina actúa en el sistema nervioso periférico y no siempre lo hace como inhibidor.

### *Síntesis del GABA*

El GABA se sintetiza a partir del metabolismo de la glucosa. La transaminación del  $\alpha$ -ketoglutarato a glutamato, por la acción de la GABA-T, derivado del ciclo de Krebs, es el primer paso del proceso de síntesis. Posteriormente, el glutamato es transformado en GABA por la acción del GAD.

La enzima GABA-T (GABA  $\alpha$ -oxoglutarato transaminasa) se encuentra en las mitocondrias.

La enzima GAD (ácido glutámico descarboxilasa), por su parte, se localiza en el citoplasma de los terminales sinápticos.

La presencia de esta última enzima impide que el glutamato, que actúa como precursor del GABA, sea utilizado como neurotransmisor por las neuronas gabaérgicas.

### *Almacenamiento y liberación del GABA*

Tras su sintetización, el GABA se almacena en vesículas, gracias a la acción de una proteína transportadora específica y se libera por exocitosis de manera  $\text{Ca}^{2+}$  dependiente.

### *Inactivación del GABA*

Una vez liberado al espacio sináptico, una proteína transportadora específica **recapta** el GABA.

Esta proteína se encuentra tanto en la membrana del terminal presináptico como en la membrana de las células gliales que rodean la sinapsis. Debe considerarse que, en el caso de los neurotransmisores aminoácidos, las células gliales se encargan de llevar a cabo una gran parte de la recaptación.

El GABA recaptado por el terminal presináptico se puede volver a utilizar, aunque una parte quede inactivada por **degradación enzimática**. La enzima responsable es el GABA-T, el mismo que participaba en la síntesis, una enzima sintada en las mitocondrias. El proceso es el siguiente:

Cada vez que una molécula de GABA-T degrada una molécula de GABA, una molécula de  $\alpha$ -ketoglutarato se transforma en glutamato.

De esta manera, por cada molécula de GABA degradada, tendremos una nueva molécula del precursor glutamato, hecho que asegura que no se agoten las reservas de neurotransmisor.

## Receptores del GABA

El GABA tiene tres tipos de receptores, dos ionotrópicos y otro metabotrópico.

### El receptor $GABA_A$ :

- Es ionotrópico, formado por combinaciones de subunidades  $\alpha_{1-6}$ ,  $\beta_{1-4}$ ,  $\gamma_{1-2}$ ,  $\epsilon$ ,  $\delta$ ,  $\pi$  y  $\theta$ .
- Está acoplado a un canal de  $Cl^-$ , por lo que su efecto será hiperpolarizar la membrana (producirá un PIP).
- Se localiza en las membranas postsinápticas.
- El receptor  $GABA_A$  forma parte de un complejo macromolecular con puntos de unión para otras sustancias; entre ellas:
  - El GABA.
  - Los barbitúricos.
  - Las benzodiazepinas.
  - Los neuroesteroides.
  - El alcohol.
  - Los anestésicos inhalables.
  - La picrotoxina.

El GABA es la molécula responsable de abrir el canal de  $Cl^-$ . La unión del resto de sustancias mencionadas a los otros lugares del complejo modula la apertura del canal.

### El receptor $GABA_B$ :

- Es metabotrópico, del que hay dos subtipos  $GABA_{B1}$  y  $GABA_{B2}$ .
- Siempre es inhibitorio; inhibe la producción del AMPc y actúa facilitando la apertura de los canales de  $K^+$ , hecho que hiperpolariza la membrana.
- Se puede localizar presináptica y postsinápticamente. Desde un punto de vista presináptico, inhibe la liberación de neurotransmisor, aunque no está claro si se comporta como un autorreceptor o como un heterorreceptor.

### El receptor $GABA_C$ :

- Es ionotrópico, formado por combinaciones de subunidades  $\rho_{1-3}$  o por combinaciones de subunidades  $\rho$  más subunidades  $\gamma_2$  del receptor  $GABA_A$ . Este receptor es muy similar al  $GABA_A$ , pero es insensible a los moduladores típicos de este receptor, como las benzodiazepinas y los barbitúricos.

- Está acoplado a un canal de  $\text{Cl}^-$ , por lo que su efecto será hiperpolarizar la membrana (producirá un PIP).
- Se localiza en las membranas postsinápticas, de forma más abundante en la retina.

### *Farmacología de los receptores del GABA*

#### a) $\text{GABA}_A$

Como hemos comentado, el GABA es el ligando responsable de la apertura del canal de  $\text{Cl}^-$ . El **muscimol** (que se obtiene de la seta *Amanita muscaria*) se comporta como un agonista en el lugar de unión para el GABA, y, en consecuencia, también puede regular la apertura del canal iónico.

El antagonista más conocido del punto de unión para el GABA es el convulsivo **bicuculina**.

Las sustancias que se unen a otros lugares del complejo tienen una **función moduladora** sobre la acción del GABA. Esta modulación puede ser facilitadora o inhibidora.

#### Modulación facilitadora

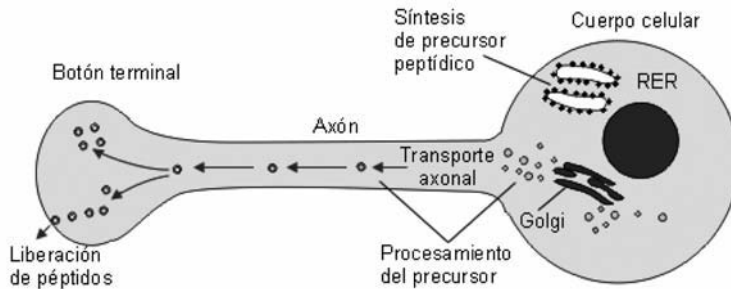
- Los **barbitúricos** (como el fenobarbital o el pentobarbital) aumentan el tiempo de apertura del canal de  $\text{Cl}^-$ , de manera que potencian el efecto del GABA.
- Las **benzodiazepinas** (como el diazepam, comercializado con el nombre de Valium) incrementan la probabilidad de apertura del canal de  $\text{Cl}^-$  al ser estimulado por el GABA, motivo por el que facilitan la acción inhibidora.
- Algunos **esteroides** activos en el sistema nervioso central, o neuroesteroides, potencian la acción del GABA. Estos ligandos se derivan de hormonas como la progesterona o la corticosterona.
- El **alcohol** y algunos **anestésicos** también potencian la acción del GABA, y aumentan la entrada de  $\text{Cl}^-$  mediante el canal iónico.

#### Modulación inhibidora

- La **picrotoxina** reduce el tiempo de apertura del canal de  $\text{Cl}^-$ , y así inhibirá los efectos del GABA.
- El antibiótico **penicilina** bloquea el paso de  $\text{Cl}^-$  por medio del canal iónico, y disminuye también los efectos del GABA.

#### b) $\text{GABA}_B$

Se conoce muy poco sobre la farmacología del receptor  $\text{GABA}_B$ . Originalmente, estos receptores fueron descubiertos debido a su insensibilidad al efecto antagonista



**Figura 46.** Síntesis de neuropéptidos. El precursor peptídico (o prohormona) se sintetiza en los ribosomas del retículo endoplasmático rugoso (RER), para pasar al aparato de Golgi, donde se almacena en vesículas. Una vez almacenadas, las prohormonas se escinden debido a la acción de peptidasas, y dan lugar al péptido que será liberado. Estas vesículas se transportarán anterógradamente hasta el botón sináptico.

de la bicuculina.

El **baclofén** es un potente **agonista** selectivo de este receptor, que actúa como relajante muscular.

### c) GABA<sub>C</sub>

Estos receptores no responden a los agonistas, antagonistas y moduladores preferentes para los otros subtipos, como pueden ser el baclofén, la bicuculina, los barbitúricos o las benzodiazepinas.

Este receptor es antagonizado por el TPMPA, y parece que aminoácidos como la taurina, la glicina y la alanina podrían actuar como agonistas en algunos subtipos de receptores GABA<sub>C</sub>.

### *Localización y funciones del GABA*

Las neuronas gabaérgicas se encuentran con una alta concentración en el sistema nervioso de los mamíferos. Podemos diferenciar entre los dos grandes grupos de neuronas gabaérgicas siguientes:

- **Interneuronas corticales.** Pequeñas neuronas que forman circuitos locales en la neocorteza, donde, por ejemplo, controlan la excitabilidad de las neuronas glutamatérgicas. También en hipocampo, área septal, bulbo olfatorio y núcleo vestibular. Asimismo, encontramos interneuronas en la médula espinal.



- **Neuronas de proyección.** Diferenciamos estos cuatro grandes grupos de neuronas gabaérgicas de proyección:
  - Las que tienen su soma en el cuerpo estriado dorsal (caudado y putamen) y se proyectan a la sustancia negra mesencefálica.
  - Las que se proyectan desde la **sustancia negra** al colículo superior y al tálamo motor.
  - Las neuronas gabaérgicas que inervan la corteza prefrontal provenientes del mesencéfalo.
  - Las **células de Purkinje**, que ponen en contacto la corteza del cerebelo con los núcleos profundos de esta estructura.

### *Disfunciones relacionadas con el GABA*

- **Ansiedad.** El GABA está relacionado con la ansiedad. Las benzodiazepinas, que facilitan la acción del GABA, se usan como fármacos ansiolíticos (es decir, para reducir la ansiedad).
- **Anticonvulsivos.** El aumento de la transmisión gabaérgica puede proteger de las **convulsiones epilépticas**. Entre los muchos fármacos usados para tratar la

**Tabla 7.** Principales diferencias entre los neuropéptidos y el resto de las sustancias neurotransmisoras.

PROCESO BIOQUÍMICO	NEUROPEPTIDOS	NEUROTRANSMISORES CLÁSICOS
<b>Síntesis</b>	En el soma de la neurona, por medio de los mecanismos de síntesis de proteínas.	En el terminal presináptico desde el que se liberarán. a partir de precursores, normalmente aminoácidos.
<b>Almacenamiento</b>	En el aparato de Golgi, en vesículas grandes de núcleo denso.	En el terminal presináptico, captados por proteínas transportadoras, en vesículas pequeñas.
<b>Liberación</b>	A menudo en sinapsis de paso de paso.	En cualquier tipo de sinapsis.
<b>Inactivación</b>	Lenta y no específica. No hay mecanismos de recaptación.	Rápida y específica. Pueden utilizarse mecanismos de recaptación.
<b>Acción postsináptica</b>	Lenta y duradera.	Rápida o lenta.

epilepsia se incluyen los barbitúricos y las benzodiazepinas.

- **Corea de Huntington.** Se ha asociado, también, el GABA a la enfermedad neurodegenerativa **corea de Huntington**. Se trata de una enfermedad incurable de carácter hereditario, caracterizada por movimientos incontrolados, dete-

riero cognitivo progresivo, depresión y finalmente la muerte. Esta enfermedad es causada por la degeneración de las neuronas gabaérgicas del cuerpo estriado dorsal, zona relacionada con el control motor.

### *Glicina*

Éste es un neurotransmisor muy poco conocido; es un aminoácido inhibitorio, que actúa a nivel de médula espinal y de tronco del encéfalo.

#### **a) Síntesis, liberación e inactivación de la glicina**

La glicina se sintetiza a partir del aminoácido **serina**, que se deriva de la glucosa, gracias a la acción de la enzima serina hidrometiltransferasa (SHMT):

La liberación de la glicina es  $\text{Ca}^{2+}$  dependiente.

La glicina se inactiva por **recaptación** mediante un transportador de alta afinidad situado en la neurona presináptica y en las células gliales que rodean la sinapsis.

#### **b) Receptores y farmacología**

El receptor de la glicina es ionotrópico, formado por la combinación de subunidades  $\alpha_{1-3}$  y una subunidad  $\beta$ . Igual que el receptor  $\text{GABA}_A$ , está asociado a un canal de  $\text{Cl}^-$ , por lo que su activación producirá una hiperpolarización de la membrana. Aunque hay que considerar que este receptor también puede activarse por la unión de otros aminoácidos, como la alanina, la taurina o la misma serina.

El veneno **estricnina** es el antagonista más conocido de este receptor, cuya administración posee efectos convulsivos.

Finalmente, resaltar que la glicina también tiene un lugar de unión al receptor NMDA del glutamato.

En este caso, su función no es inhibitoria, sino que se comporta como un **modulador** necesario para que el glutamato pueda abrir el canal de  $\text{Ca}^{2+}$ . Por lo tanto, su papel es excitador.

## **3.5. Neuropéptidos**

Los péptidos, igual que las proteínas, son cadenas de aminoácidos unidos entre sí. La diferencia fundamental entre las dos moléculas es el tamaño: se considera que una proteína es una secuencia de más de cincuenta aminoácidos, mientras que un péptido no incluye más de treinta aminoácidos.

Los péptidos que tienen un papel en la transmisión sináptica se llaman **neuropéptidos**.

### 3.5.1. Características

Básicamente, los neuropéptidos se comportan igual que las sustancias neurotransmisoras, aunque tienen algunas características que los diferencian del resto de los neurotransmisores. Algunos de los péptidos que actúan como neurotransmisores son los péptidos opiáceos, las hormonas hipotalámicas, los factores liberadores/inhibidores hipotalámicos, las hormonas pituitarias, péptidos segregados desde el sistema digestivo, etc.

#### *Síntesis y almacenamiento de los neuropéptidos*

Los péptidos son mayores que el resto de los neurotransmisores y son sintetizados en el soma de la neurona, no en el botón sináptico como los neurotransmisores no peptídicos.

Los neuropéptidos provienen de un precursor peptídico o prohormona, sintetizado a partir de la información genética proveniente del núcleo celular. El precursor se sintetiza en los ribosomas y posteriormente se almacena en vesículas en el aparato de Golgi (figura 46).

En el interior de las vesículas se escinde en diferentes péptidos gracias a la acción de determinadas **peptidasas** (enzimas que rompen péptidos). De esta manera, a partir de un mismo precursor se pueden formar varios péptidos con funciones diferentes.

Finalmente, la vesícula que almacena el péptido es transportada a lo largo del axón hasta el botón sináptico, desde donde liberará su contenido en el espacio extracelular. Este transporte axonal anterógrado puede durar horas e incluso días.

Las vesículas almacenadoras son diferentes a las que almacenan neurotransmisores no peptídicos: son mayores y su núcleo es más denso.

#### *Liberación e inactivación de los neuropéptidos*

##### **Liberación**

La liberación de los neuropéptidos no es diferente de la del resto de los neurotransmisores; es decir, se liberan por exocitosis de manera  $\text{Ca}^{2+}$  dependiente.

A menudo, los neuropéptidos se liberan en sinapsis de paso, con lo que se difunden durante una cierta distancia antes de interactuar con sus receptores.

##### **Inactivación**

En cuanto a la inactivación, hasta ahora no se conoce ningún mecanismo de

recaptación por los neuropéptidos ni en la neurona presináptica, y tampoco en las células gliales que rodean la sinapsis.

En cambio, sí que está comprobado que los neuropéptidos son inactivados por **degradación enzimática** extracelular. Una diferencia importante con el resto de los neurotransmisores es que las **peptidasas** que degradan las cadenas peptídicas no son específicas para un solo tipo de péptido.

El proceso de degradación enzimática de los neuropéptidos es lento, hecho que permite que tengan la posibilidad de difundir lejos del punto de secreción y actuar a distancia.

Una última diferencia con el resto de los sistemas de neurotransmisión es que los fragmentos peptídicos (metabolitos) que se derivan de la degradación enzimática pueden ser tanto o más activos sobre los receptores que el propio neuropéptido.

### *Receptores de los neuropéptidos*

Los neuropéptidos se unen a receptores metabotrópicos y suelen actuar como neuromoduladores a concentraciones muy bajas. Al activar sistemas de segundos mensajeros su respuesta es lenta y prolongada, lo que le permite modular la efectividad de otras moléculas transmisoras.

En la tabla 7 se resumen las diferencias principales entre neuropéptidos y neurotransmisores clásicos.

### *Los neuropéptidos actúan como cotransmisores*

Los neuropéptidos suelen actuar como cotransmisores, y se liberan junto con otros neurotransmisores o neuromoduladores.

En algunos casos, sin embargo, las diferentes moléculas transmisoras de una neurona no se liberan de manera conjunta.

La liberación de neuropéptidos está reservada para condiciones de alta frecuencia de descarga, en especial con patrones de actividad breves y repentinos.

Así pues, la neurona presináptica puede utilizar la liberación de neuropéptidos para indicar un cierto estado de activación.

### **3.5.2. Péptidos opiáceos**

Los péptidos opiáceos fueron los primeros neuropéptidos aislados y caracterizados como neurotransmisores.

En los años setenta, se descubrió que la morfina provocaba sus efectos cuando se unía a receptores del sistema nervioso central, por lo que se pensó, entonces, en la existencia de sustancias endógenas que interactuasen con estos receptores y que, por lo tanto, tuviesen un efecto similar al de la morfina.

Conseguieron el aislamiento de unos péptidos endógenos que interactuaban con los mismos receptores que la morfina, y recibieron el nombre genérico de **opiáceos endógenos**.

Diferenciamos tres familias de opiáceos endógenos: las encefalinas, las endorfinas y las dinorfinas.

### *Receptores de los opiáceos endógenos*

Como todos los receptores de neuropéptidos, los receptores de los opiáceos endógenos son **metabotrópicos**, ligados a la vía del AMP<sub>c</sub>.

Su mecanismo de acción es, por lo tanto, mediante segundos mensajeros. Actúan, principalmente, abriendo los canales de K<sup>+</sup> o inhibiendo la conductancia del Ca<sup>2+</sup>, y por ello tienen un **efecto inhibitorio** sobre la neurona postsináptica.

Existen tres tipos de receptores para opiáceos endógenos, que son los siguientes:

- $\mu$ . Hay tres subtipos de receptores de  $\mu_{1-3}$ . Actúan disminuyendo la conductancia del Ca<sup>2+</sup>. Las tres familias de opiáceos tienen afinidad por este receptor, aunque la molécula que tiene más afinidad es la morfina. Se encuentra en el cerebro.
- $\delta$ . Hay dos subtipos de receptores  $\delta_{1-2}$ . Actúan disminuyendo la conductancia del Ca<sup>2+</sup>. Las encefalinas son el opiáceo endógeno que tiene más afinidad por este receptor. Se encuentra en el cerebro y en la médula espinal.
- $\kappa$ . Hay tres subtipos de receptores  $\kappa_{1-3}$ . Actúan abriendo los canales de potasio. Parece que sobre este receptor sólo actúan las dinorfinas. Se encuentra en el cerebro y en la médula espinal.

Desde un punto de vista presináptico, los receptores de los opiáceos se encuentran implicados en la inhibición presináptica.

Algunos terminales sinápticos tienen heterorreceptores para las **encefalinas**. Cuando una neurona liberadora de encefalinas estimula estos receptores, se hiperpolariza la membrana del terminal sináptico, y, de esta manera, se libera menos cantidad de neurotransmisor.

### *Localización, funciones y farmacología de los opiáceos endógenos*

Los péptidos opiáceos actúan en regiones límbicas, hipotálamo, hipocampo, amígdala y sustancia gris periacueductal.

### **Funciones**

En el ámbito del sistema nervioso central, los péptidos opiáceos tienen múltiples funciones, de entre las cuales, las más destacadas son las siguientes:

- **Analgesia:** las encefalinas pueden inhibir la actividad de las neuronas que transmiten la sensación del dolor, sobre todo en la médula espinal. En este proceso participa la sustancia gris periacueductal.
- **Sedación:** también pueden inhibir la actividad de neuronas de la formación reticular, una estructura del tronco del encéfalo implicada en la activación cortical.
- **Efectos reforzantes:** la administración de opiáceos produce sensación de tranquilidad y bienestar; son drogas adictivas.
- **Epilepsia y convulsiones:** las fibras opiáceas del hipocampo y el lóbulo temporal parecen estar implicadas en la aparición de convulsiones y en la epilepsia.
- **Aprendizaje y LTP:** recientes estudios relacionan la activación de receptores opiáceos con el establecimiento de la LTP en el hipocampo.

### Farmacología

Los **derivados del opio**, como la morfina, la heroína, la codeína, etc., son potentes **agonistas** exógenos de los receptores opiáceos.

La **metadona** es otro **agonista** de los receptores  $\mu$ , cuyo efecto, sin embargo, es, en un principio, más lento y duradero, y se usa como tratamiento de deshabituación del heroínómano, ya que evita los síntomas de abstinencia pero sin los efectos reforzantes de la heroína. El paciente se hace adicto a la metadona, aunque existe la posibilidad de reducir de manera progresiva la dosis hasta conseguir una deshabituación completa.

La **naloxona** y la **naltrexona** son **antagonistas competitivos** de los receptores  $\mu$  y  $\kappa$ . Se utilizan principalmente para tratar las sobredosis por opiáceos, que pueden llegar a causar la muerte. Cuando son administradas, desplazan los opiáceos de sus receptores y los ocupan, y así impiden que los receptores continúen siendo estimulados.

### 3.5.3. Orexinas/Hipocretinas

Las orexinas (también llamadas hipocretinas) son péptidos cerebrales implicados en la neurotransmisión. Poseen dos receptores, ambos metabotrópicos: el  $ox_1$ , de la familia  $G_q$ , y el  $ox_2$ , de la familia  $G_i$ . Este péptido se concentra en áreas concretas del cerebro: el área hipotalámica lateral y el hipotálamo posterior. La síntesis de las orexinas depende de mediadores periféricos, relacionados con marcadores energéticos, como los niveles de glucosa o de leptina.

Se relacionan con la activación de los sistemas monoaminérgicos y colinérgico.

Su principal función es la regulación de los ciclos de sueño-vigilia (la falta de

orexinas se relaciona con la narcolepsia), aunque también con la regulación de la homeostasis energética, el refuerzo y de forma general con las emociones.

#### **3.5.4. Otros péptidos que actúan como neurotransmisores**

Muchos péptidos que actúan principalmente en otras partes del organismo también actúan en el ámbito de la transmisión sináptica, los más conocidos son.

##### **a) Sustancia P (SP)**

La SP actúa sobre el receptor  $NK_1$ , un receptor metabotrópico ligado a la vía del  $IP_3$ . Se localiza en la médula espinal, ganglios basales y tronco del encéfalo.

Participa en la regulación de la ansiedad, la neurogénesis, la sensación de náusea/vómito y en el dolor y la nocicepción.

Su papel en la transmisión del dolor (nocicepción) ha sido muy estudiado, y se ha localizado, junto con el glutamato, en las neuronas de la médula espinal que transmiten esta información. Las encefalinas pueden inhibir su liberación en el ámbito presináptico, y, por ello, pueden tener efectos analgésicos.

##### **b) Colecistoquinina (CCK)**

La CCK es una hormona intestinal que también puede encontrarse en el sistema nervioso central. Se une a receptores metabotrópicos, ligados a la vía del  $IP_3$ . Hay dos tipos de receptores para la CCK, el  $CCK_1$  y el  $CCK_2$ , siendo el tipo 2 el que se encuentra en el sistema nervioso.

Se localiza en la amígdala y otras áreas del sistema límbico, por lo que se la relaciona con las emociones. También actúa en el hipotálamo medial para regular la ingesta de comida. El hecho de que sus niveles en sangre se eleven después de comer nos hace pensar que existe una relación entre ésta y los mecanismos de la saciedad.

Finalmente, se la relaciona con la ansiedad, ya que en situaciones de miedo aumentan los niveles de CCK, y la administración de agonistas de este neuropéptido producen ansiedad, mientras que los antagonistas la disminuyen.

##### **c) Péptido intestinal vasoactivo (VIP)**

El VIP actúa sobre los receptores metabotrópicos, activando la vía del AMPc. Hay dos tipos de receptores:  $VPAC_1$  y  $VPAC_2$ , y ambos se encuentran en el sistema nervioso.

Actúan en el núcleo supraquiasmático, regulando los ciclos de luz-oscuridad. También hay abundancia de estos receptores en el hipotálamo, donde realizan funciones como regular la secreción de dopamina.

Muchas neuronas corticales que contienen VIP están en íntima relación con los vasos sanguíneos cerebrales. El VIP produce vasodilatación, y así regula el flujo sanguíneo cerebral.

Se localiza en muchas neuronas que segregan como neurotransmisor la acetilcolina.

**d) Neuropéptido Y (NPY)**

También es un péptido gastrointestinal. El NPY actúa sobre los receptores metabotrópicos, inhibiendo la vía del AMPc. Hay cuatro tipos de receptores  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_4$  y  $Y_5$ . Hay receptores en los ganglios basales, el hipotálamo y la médula espinal. Participa en la neurotransmisión sensorial, pero sobre todo se lo relaciona con el control de la ingesta. Parece que los subtipos  $Y_1$  y  $Y_5$  controlan el inicio de la ingesta, mientras que el  $Y_2$  y el  $Y_4$  participan en los mecanismos de saciedad. Este neuropéptido es una de las dianas terapéuticas en trastornos relacionados con la alimentación, como la obesidad y la anorexia. Al contrario que el VIP, es un potente vasoconstrictor. Se localiza en neuronas catecolaminérgicas.

**e) Somatostatina**

La somatostatina actúa sobre los receptores metabotrópicos inhibiendo la acción del AMPc. Hay cinco tipos de receptores  $SST_{1-5}$ . Se localiza en el hipotálamo, la médula espinal y la glándula pituitaria.

En el ámbito del sistema nervioso central, la somatostatina inhibe la liberación de hormona del crecimiento.

Tiene potentes acciones inhibitoras que prolongan la acción de los barbitúricos, reduce la actividad motora y disminuye la frecuencia de descarga de las neuronas en varias regiones del cerebro.

**f) Neurotensina**

La neurotensina actúa sobre dos receptores metabotrópicos ligados a la vía del  $IP_3$  específicos, el  $NTSR_1$  y el  $NTSR_2$ , y otro inespecífico, el  $SORT_1$ .

Se localiza en la amígdala, el hipotálamo, la sustancia gris periacueductal y el núcleo *accumbens*.

En el ámbito del sistema nervioso central, la neurotensina tiene múltiples funciones, de las cuales debemos destacar el papel estimulador de la liberación de ciertas hormonas hipotalámicas.

Asimismo, junto con la **bombesina**, otro neuropéptido, es una de las sustancias endógenas con efectos hipotérmicos más potentes.

También tiene un papel muy importante en la inducción de analgesia, posiblemente por medio de interacciones con los péptidos opiáceos, ya que los antagonistas opiáceos como la naloxona inhiben este efecto.

### 3.6. Otros sistemas de neurotransmisión



Existen más sustancias, además de las clásicas, cuyo comportamiento puede ser igual al de los neurotransmisores. En algunos casos, son sustancias conocidas desde hace tiempo, pero hasta hace poco no se ha descubierto su papel como neurotransmisoras. En otros casos, han sido sustancias totalmente desconocidas hasta hace muy poco tiempo.

La mayor parte de estas sustancias no cumplen todos los criterios para que las podamos considerar neurotransmisores, pero parece que su papel en la transmisión sináptica está claro.

### 3.6.1. *Sistemas purinérgicos*

La mayor parte de las acciones de los sistemas purinérgicos son mediadas por la **adenosina** y el **bifosfato de adenosina** (ATP), unas sustancias que se distribuyen sobradamente por todo el sistema nervioso central.

#### a) **Adenosina**

Al contrario que los neurotransmisores clásicos, la adenosina no se almacena en vesículas sinápticas.

Produce sus efectos por medio de la interacción con los receptores de la adenosina, de los que existen cuatro subtipos:  $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  y  $A_3$  (estos receptores forman la familia de los receptores purinérgicos  $P_1$ ). Se trata de receptores **metabotrópicos**, y, en la mayor parte de los casos, **presinápticos**.

El efecto de los receptores  $A_1$  y  $A_3$  es inhibitorio, a través de la vía del AMPc. Cierra los canales de  $Ca^{2+}$  o estimulando la apertura de los de  $K^+$ . En ambos casos, el resultado es una hiperpolarización de la membrana, que, con motivo de la localización presináptica de los receptores  $P_1$ , inhibirá la liberación del neurotransmisor. En cambio, los receptores  $A_{2A}$  y  $A_{2B}$  actúan activando el AMPc. La activación de estos receptores produce sedación, analgesia, actividad anti-convulsiva y protege las neuronas ante situaciones de excesiva activación.

Las **xantinas** son **antagonistas** de los receptores de la adenosina. Son sustancias como la **cafeína** o la teofilina, que se encuentran de forma natural en el café, el te o el chocolate, y que tienen efectos excitadores.

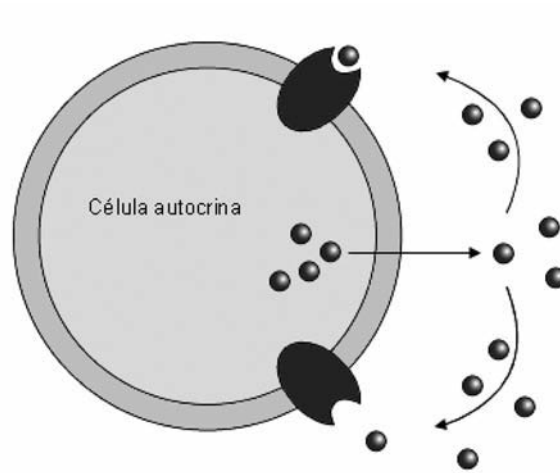
#### b) **ATP**

El ATP se almacena en vesículas sinápticas, desde donde es liberado; resulta frecuente su coliberación con acetilcolina o noradrenalina.

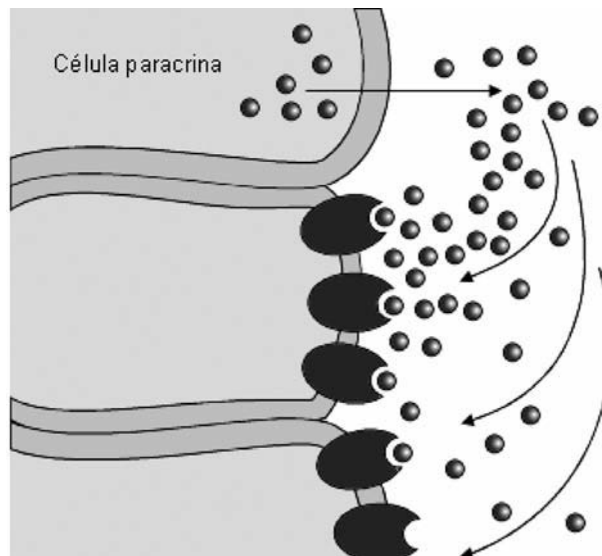
Su acción se consigue interactuando con los **receptores purinérgicos de la familia  $P_2$** , y su efecto es **excitador**.

Podemos diferenciar los dos tipos de receptores  $P_2$  siguientes:

- $P_{2X}$ . Es un receptor **ionotrópico**, por lo que el ATP producirá una respuesta rápida. Existen seis subtipos de este receptor. Su efecto es excitador, ya



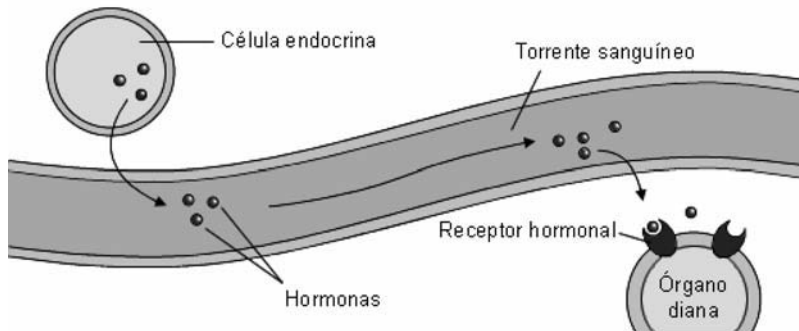
**Figura 47.** Comunicación autocrina.



**Figura 48.** Comunicación paracrina.

que permite el flujo de iones de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ , y parece que puede facilitar la liberación de glutamato.

- $\text{P}_{2\gamma}$ . Es **metabotrópico**. Existen hasta 12 subtipos de este receptor. Su efecto puede ser excitador (vía AMPc o  $\text{IP}_3$ , según el subtipo), ya que aumenta los efectos postsinápticos del glutamato. Algunos subtipos tienen efecto inhibitor.



**Figura 49.** Comunicación endocrina

Puede tener un papel importante en la modulación del aprendizaje y la memoria.

### 3.6.2. Gases solubles: el óxido nítrico

Las neuronas utilizan como mínimo dos gases solubles para comunicarse entre sí. Se trata del **óxido nítrico (NO)** y el **monóxido de carbono (CO)** este último menos estudiado.

El NO se sintetiza a partir de un aminoácido, la arginina, que mediante la acción de la enzima óxido nítrico sintasa es transformado en óxido nítrico.

El NO se diferencia del resto de los neurotransmisores por las siguientes características:

- No se almacena en vesículas.
- No se libera por exocitosis.
- No tiene receptores específicos.

El NO se sintetiza y libera en respuesta a la estimulación. Dicha sintetización se puede dar tanto en las neuronas como en las células gliales.

Una vez sintetizado, se difunde fuera de la célula donde ha sido producido para atravesar la membrana de las neuronas, y allí efectúa su acción mediante sistemas de segundos mensajeros, activando la guanilil ciclasa. Su activación es rápida.

Esta sustancia puede actuar como **transmisor retrógrado**. Es decir, en una sinapsis puede ser liberado por la neurona postsináptica y modular la actividad de la neurona presináptica.

Tiene múltiples funciones, entre ellas:

- Se ha relacionado con el aprendizaje y la memoria, debido sobre todo a su papel de mensajero retrógrado en la LTP.
- Parece que facilita la exocitosis de vesículas sinápticas.
- Dilata los vasos sanguíneos de las regiones cerebrales que están activas.
- Desde un punto de vista periférico, interviene en el control de la musculatura intestinal y estimula los cambios en los vasos sanguíneos que dan lugar a la erección del pene. Esta última función la puede regular el fármaco Viagra.

### 3.6.3. Lípidos: los cannabinoides

Diferentes derivados de los lípidos pueden servir para transmitir información sináptica.

De entre éstos destaca la **anandamida** (cannabioide endógeno), el ligando endógeno de los receptores sobre el que actúa el principio activo del cannabis, el **tetrahidrocannabinol** (THC).

La anandamida no se almacena en vesículas, y parece que su síntesis y liberación depende críticamente de la activación de los receptores D<sub>2</sub> de la dopamina.

La activación de los receptores D<sub>2</sub> tiene un doble efecto. Por una parte, estimula la realización de movimientos, y por la otra, la síntesis y liberación de anandamida. La anandamida, cuando estimula sus receptores, inhibe los movimientos, de manera que los receptores D<sub>2</sub> regularían su acción sobre el sistema motor por medio de la liberación de anandamida.

La anandamida se une a los receptores cannabinoides. Hay dos subtipos de estos receptores, ambos inhiben la vía del AMPc: el CB<sub>1</sub>, localizado en el sistema nervioso central, y el CB<sub>2</sub>, localizado en el sistema nervioso periférico y, principalmente, en el sistema inmunitario. Están localizados, entre otros, en la corteza cerebral, el hipocampo, los ganglios basales, el cerebelo, la retina, el hipotálamo y la médula espinal.

Este cannabinoide participa en el establecimiento de la memoria, la percepción del dolor, el control de la ingesta (sensación de hambre) y el sueño.

El THC es un agonista de los receptores de la anandamida. Los efectos del consumo de cannabis se corresponden con la localización anatómica de los receptores cannabinoides:

- Corteza: euforia, debilitamiento de la atención.
- Hipocampo: debilitamiento de la memoria.
- Ganglios basales: reducción de la actividad motora, pérdida de la noción del tiempo.
- Cerebelo: alteraciones de la coordinación motora.

Esta sustancia también ha demostrado tener **efectos terapéuticos** importantes:

- Produce analgesia y sedación
- Estimula el hambre
- Reduce las náuseas causadas por los fármacos usados para tratar el cáncer
- Alivia los ataques de asma
- Es vasodilatador
- Disminuye la presión interna de los ojos en pacientes de glaucoma
- Reduce los síntomas de algunos trastornos motores

### **3.7. Comunicación química no sináptica: hormonas**

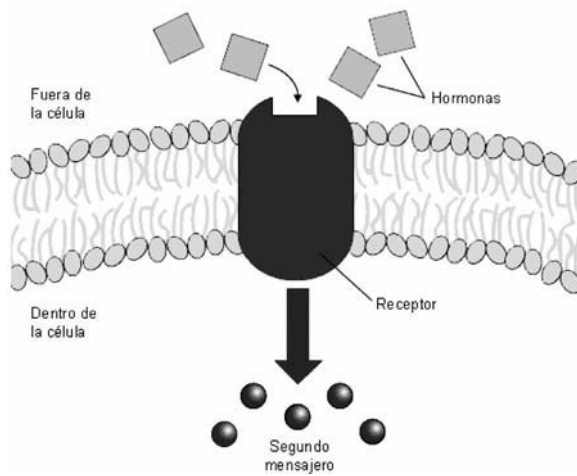
Las hormonas son sustancias químicas liberadas al torrente sanguíneo por órganos especializados denominados glándulas endocrinas. Las hormonas pueden modificar nuestros estados de ánimo, así como nuestra conducta. También intervienen en el desarrollo y en diferentes fases de nuestra vida, como la adolescencia y la vejez.

Algunas de las sustancias neurotransmisoras anteriormente descritas, como la adrenalina, la noradrenalina o los neuropéptidos, actúan igual que las hormonas.

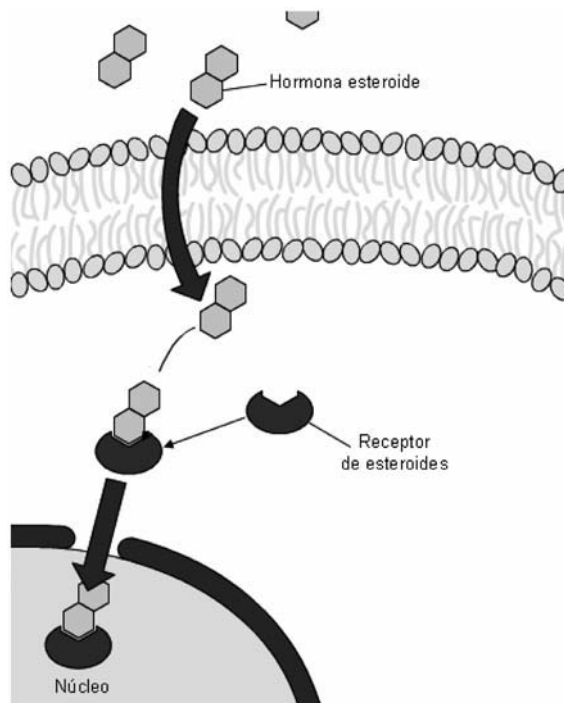
#### **3.7.1. Diferentes formas de comunicación celular**

La **transmisión sináptica** es una de las formas de comunicación celular, aunque, a pesar de todo, no es la única, ya que también tenemos las siguientes:

- **Comunicación autocrina.** Una célula segrega una sustancia que se une a receptores de la misma célula liberadora, y que regula su actividad. La unión de los neurotransmisores a autorreceptores es una forma de comunicación autocrina (figura 47).
- **Comunicación paracrina.** La señal química liberada por una célula se difunde por el espacio extracelular hasta células próximas. La acción será más potente en las células de mayor proximidad (figura 48). Las sustancias que se liberan en procesos inflamatorios o en la secreción de factores de crecimiento y neurotrofinas por parte de las células del sistema nervioso son ejemplos de comunicación paracrina.
- **Comunicación endocrina.** Una célula secretora libera una sustancia química, que en este caso recibe el nombre de **hormona**, al torrente sanguíneo. Esta hormona viaja hasta órganos diana que pueden estar muy alejados del punto de liberación. Estos órganos diana tienen receptores específicos para la hor-



**Figura 50.** Las hormonas proteicas y las aminas (a excepción de las hormonas tiroideas) actúan sobre receptores de membrana asociados a sistemas de segundos mensajeros.



**Figura 51.** Las hormonas esteroidales y las tiroideas atraviesan la membrana celular para interactuar con receptores intracelulares. El complejo hormona-receptor se une al ADN del núcleo de la célula.

mona segregada. Las células secretoras se agrupan formando glándulas (figura 49).

Las sustancias químicas también pueden actuar **fuera del organismo** que las sintetiza. Tenemos dos ejemplos de este tipo de comunicación:

- 1) Comunicación por **feromonas**. Las sustancias químicas son excretadas fuera del organismo y afectan a un individuo de la misma especie. Un ejemplo de feromonas son las sustancias liberadas en la orina de perros y lobos para marcar el territorio. En los humanos, hay algunas evidencias de la acción de las feromonas, como la sincronización de los ciclos menstruales en mujeres que conviven durante un cierto tiempo.
- 2) Comunicación por **alomonas**. Las sustancias químicas excretadas fuera del organismo afectan a individuos de otras especies. Son ejemplos de comunicación por alomonas, las señales químicas que utilizan algunas plantas para atraer a los insectos o para interferir en su crecimiento, y evitar, de este modo, que se conviertan en predadores, o la liberación de sustancias defensivas, como las utilizadas por las mofetas.

### ***3.7.2. Principios de la acción hormonal***

En casi todos los casos, las hormonas seguirán estos principios de acción:

- 1) Su acción será lenta y gradual. Se produce una demora importante entre su liberación y el inicio de sus efectos fisiológicos y conductuales. Su acción es prolongada.
- 2) Cuando afectan a la conducta, no suelen desencadenar comportamientos concretos, sino que más bien modulan la intensidad o la probabilidad de que se produzcan determinadas conductas.
- 3) Su liberación está regulada por factores internos y externos; su relación con la conducta es recíproca.
- 4) Una misma hormona puede afectar a diferentes tejidos y conductas; de la misma manera, un mismo tejido o conducta puede estar regulado por varias hormonas.
- 5) Las hormonas se producen en pequeñas cantidades y su liberación suele ser de manera pulsátil.
- 6) Los niveles de muchas hormonas varían a lo largo del día, de acuerdo con una ritmicidad circadiana controlada por circuitos cerebrales.
- 7) Las hormonas afectan a los procesos metabólicos de una gran cantidad de células.
- 8) Las hormonas interactúan entre sí. Los efectos de una hormona pueden ser

## Capítulo IV

# Anatomía del sistema nervioso

*Meritxell Torras García*

*Anna M. Vale Martínez*

*(Actualizado por Diego Redolar Ripoll)*

## 1. Organización fundamental del sistema nervioso

En los capítulos anteriores hemos hablado del tipo de células que forman el sistema nervioso, pero, para entender su funcionamiento, tenemos que saber cómo se organiza dicho sistema.

### 1.1. Sistema nervioso central y periférico, sistema vegetativo

El sistema nervioso tiene dos componentes principales separados anatómicamente, pero relacionados desde un punto de vista funcional: sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP).

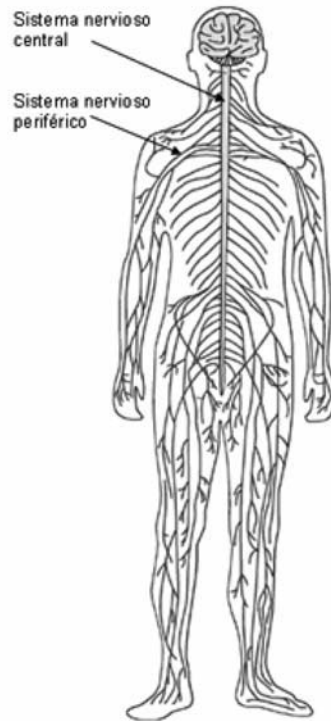
#### 1.1.1. El sistema nervioso central

El sistema nervioso central (SNC) es la parte del SN que se encuentra en el interior de la bóveda del cráneo (encéfalo), así como en el interior del canal vertebral (médula) (figura 1). EL SNC incluye el encéfalo y la médula espinal.

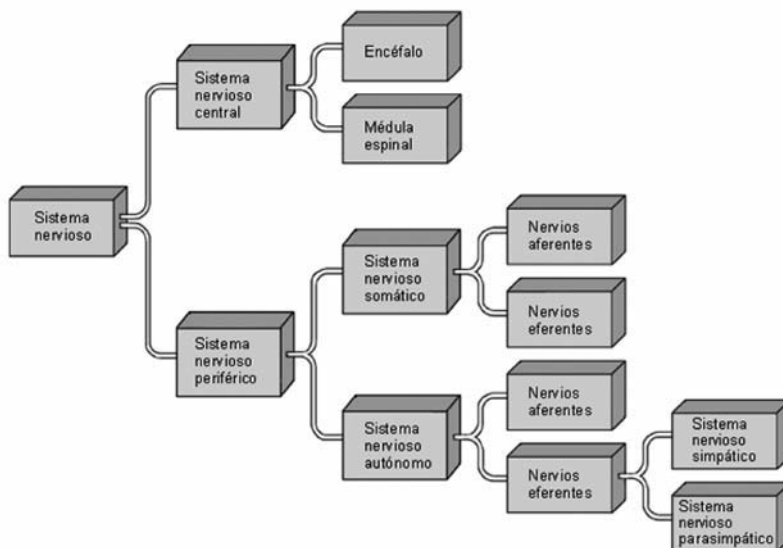
#### 1.1.2. El sistema nervioso periférico

El sistema nervioso periférico (SNP) está formado por ganglios y nervios que se encuentran fuera de la bóveda craneal y del canal vertebral, y que comunican el SNC con





**Figura 1.** El sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP).



**Figura 2.** Principales divisiones del sistema nervioso.

el resto del organismo, ya sea llevando información sensorial al SNC, ya transportando órdenes desde el SNC a los órganos efectores (músculos y glándulas) (figuras 1 y 2).

El SNP está formado por los nervios periféricos: conjunto de axones en el SNP; y los ganglios: conjunto de somas.

Podemos clasificar los nervios en estos dos tipos funcionales:

- Fibras aferentes, por medio de las cuales llega información al SNC.
- Fibras eferentes, que transmiten información del SNC a la periferia.

Por otra parte, también podemos hablar de los siguientes nervios:

- Nervios craneales: nervios que nacen en el encéfalo y que intervienen principalmente en la parte cefálica.
- Nervios espinales: son el resto de los nervios, aquellos que parten de la médula espinal.

El SNP consta de dos componentes: el SN somático y el SN autónomo o vegetativo. Estos dos sistemas se diferencian desde un punto de vista funcional, y actúan en paralelo para ajustar nuestro organismo a las demandas del ambiente.

El SNP consta de estos dos componentes: el SN somático, y el SN autónomo o vegetativo.

El sistema nervioso somático incluye:

- Todas las neuronas que transportan información sensorial desde el medio ambiente externo del organismo (información exteroceptiva) al SNC, así como desde el estado muscular y la posición de las extremidades (información propioceptiva).
- Todas las neuronas motoras que envían las órdenes desde el SNC hacia los músculos esqueléticos.

El sistema nervioso autónomo o vegetativo incluye:

- Las neuronas que llevan la información sensorial de las vísceras (información interoceptiva).
- Las neuronas que llevan órdenes desde el SNC a las vísceras (musculatura lisa) y algunas glándulas.

### ***Sustancia gris y sustancia blanca***

Generalmente, resulta fácil distinguir en el sistema nervioso central la sustancia gris de la sustancia blanca. La primera corresponde fundamentalmente a las zonas del sistema nervioso donde predominan los somas neuronales y las dendritas, mientras que la sustancia blanca corresponde a las zonas donde predominan las proyecciones axó-

nicas. El lector se podría estar preguntando por qué los axones tienen una apariencia blanquecina, mientras que las dendritas y los somas carecen de ella. Pues bien, resulta que la mayoría de los axones se encuentran envueltos por vainas de mielina. Ésta, que es de naturaleza lipídica, les proporciona el color blanco brillante característico.

Dentro de la sustancia gris podemos observar los núcleos, que son grupos de somas celulares funcionalmente relacionados en el SNC. Cuando nos referimos, por ejemplo, a la superficie cortical, hablamos de áreas funcionalmente homogéneas. También en el SNC encontramos diferentes grupos de cuerpos neuronales en forma de columnas funcionales (perpendiculares en la corteza cerebral y longitudinales en la médula espinal). Otro nivel de organización en el SNC son las capas constituidas por grupos celulares funcionalmente relacionados y orientados en un eje paralelo al área donde se encuentran ubicadas. Por ejemplo, la corteza cerebral está compuesta por seis capas celulares claramente diferenciadas, dispuestas en paralelo. En el SNP, los somas celulares se ubican en ganglios.

Por lo que se refiere a la sustancia blanca, en el SNC podemos distinguir haces, fascículos, tractos, lemniscos (axones que siguen una estructura paralela y están asociados funcionalmente) y cordones o sistemas (grupos de diferentes fascículos o haces paralelos). En el SNP hablamos de axones paralelos que constituyen los nervios espinales y craneales.

## **1.2. Anatomía macroscópica del encéfalo y de la médula espinal**

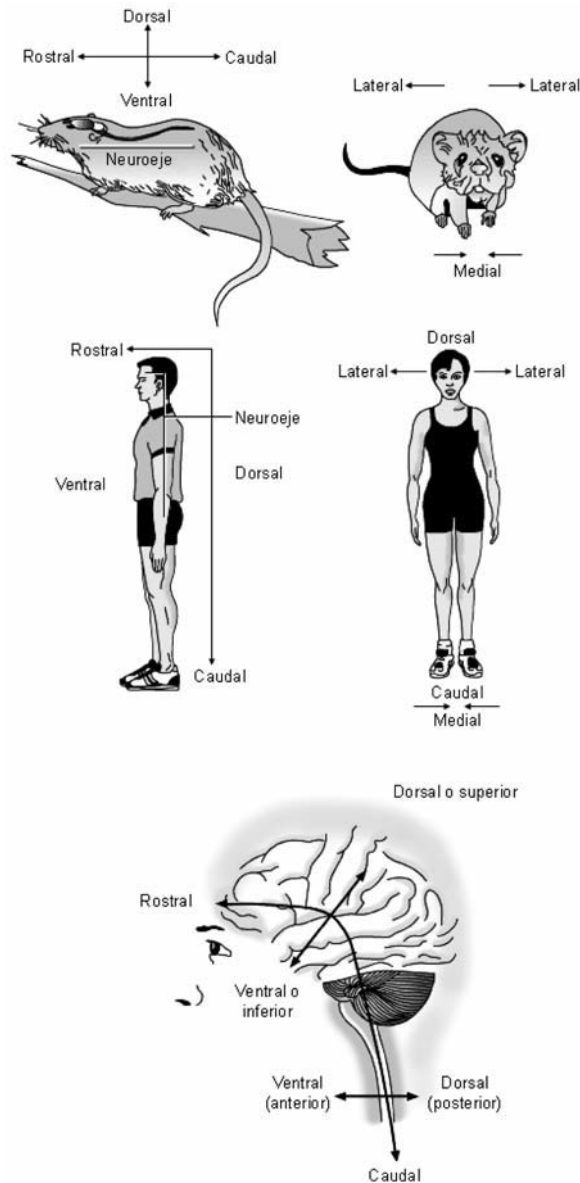
Antes de empezar a describir el encéfalo y la médula, es necesario que sepamos orientarnos en el SN. La organización del SN es compleja y, por lo tanto, necesitamos un procedimiento que nos permita situar con precisión la posición absoluta de las diferentes estructuras y también su posición relativa con respecto a las demás.

### **1.2.1. Ejes de referencia**

El encéfalo y la médula espinal se encuentran organizados a lo largo de los dos ejes del cuerpo: el eje rostrocaudal y el eje dorsoventral.

El **eje rostrocaudal** o **neuroeje** constituye una línea imaginaria que va desde el extremo inferior de la médula espinal hasta la parte más frontal del prosencéfalo. En vertebrados inferiores, como por ejemplo la rata, el neuroeje se aproxima a una línea recta. En cambio, en humanos, atendiendo a nuestra posición erecta, el neuroeje presenta una curvatura en el ámbito de las cervicales. A pesar de esta curvatura, las descripciones de las direcciones anatómicas se realizan sin considerar este ángulo.

El **eje dorsoventral** se sitúa perpendicular al eje rostrocaudal, que va de la espalda al abdomen. Las direcciones dorsales y ventrales se corresponden con las zonas superiores e inferiores del animal (figura 3).



**Figura 3.** En esta visión lateral y frontal de una rata y un humano señalamos los términos que se utilizan en neuroanatomía para indicar la orientación de un núcleo, una vía, etc. En la imagen inferior vemos direcciones anatómicas tomando en consideración la curvatura del neuroeje en humanos.

Así pues, en el ámbito la médula espinal del SNC de un humano tenemos:

- Rostral o superior: hacia la cabeza.
- Caudal o inferior: hacia el coxis.
- Ventral o anterior: hacia el vientre.
- Dorsal o posterior: hacia la espalda.

En el ámbito del encéfalo (delante de la flexión cervical):

- Rostral o anterior: hacia la nariz.
- Caudal o posterior: hacia la nuca.
- Ventral o inferior: hacia las mandíbulas.
- Dorsal o superior: hacia la parte superior de la cabeza.

Para orientarnos en el SN, también resultarán útiles los términos:

- Medial/lateral.
- Ipsilateral/contralateral.
- Aferente/eferente.

### *Medial/lateral*

Las estructuras que se encuentran próximas a la línea media reciben el nombre de *mediales*.

Las estructuras que se sitúan hacia afuera, hacia los lados, se denominan *laterales*.

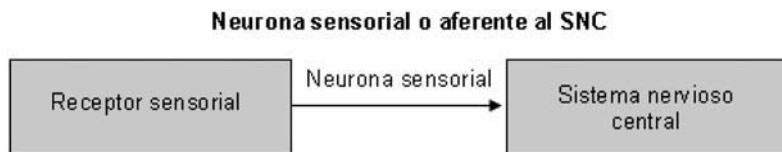
### *Ipsilateral/contralateral*

El término *ipsilateral* designa las estructuras que están en el mismo lado del cuerpo y, por lo tanto, se habla de *vías ipsilaterales*, cuando conectan zonas del mismo lado del cuerpo.

El término *contralateral* hace referencia a las estructuras situadas en el lado contrario del cuerpo. Las *vías contralaterales* se inician en un lado del cuerpo, por ejemplo en el derecho, y acaban en el otro, en este caso, el izquierdo.

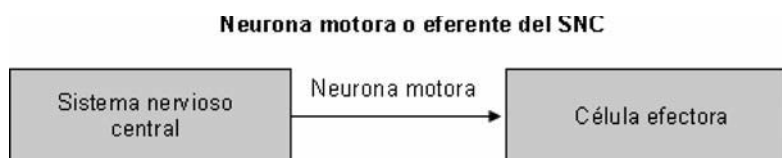
### *Aferente/eferente*

Las vías aferentes al SNC son las vías que transportan información al SNC.



**Figura 4.** Representación esquemática de las aferencias del SNC.

Las vías eferentes del SNC son las vías que tienen su origen en el SNC y llevan información a la periferia.

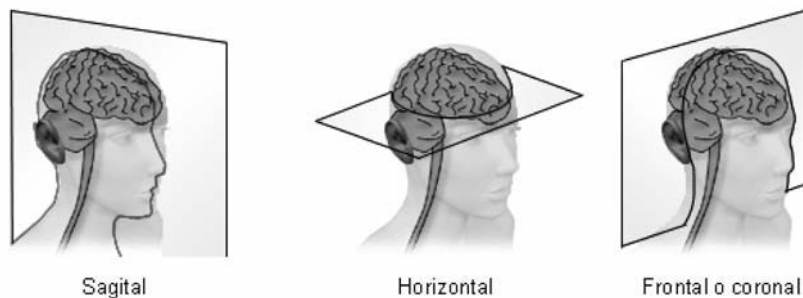


**Figura 5.** Representación esquemática de las eferencias del SNC.

### 1.2.2. Planos de referencia

Teniendo en cuenta que el SN es una estructura tridimensional, si queremos estudiarlo, deberemos proceder a su división.

El SN se acostumbra a seccionar en tres planos que proporcionan una visión bidimensional (figura 6): plano sagital, plano horizontal y plano frontal.



**Figura 6.** Planos utilizados para seccionar el SNC.

### *Corte sagital*

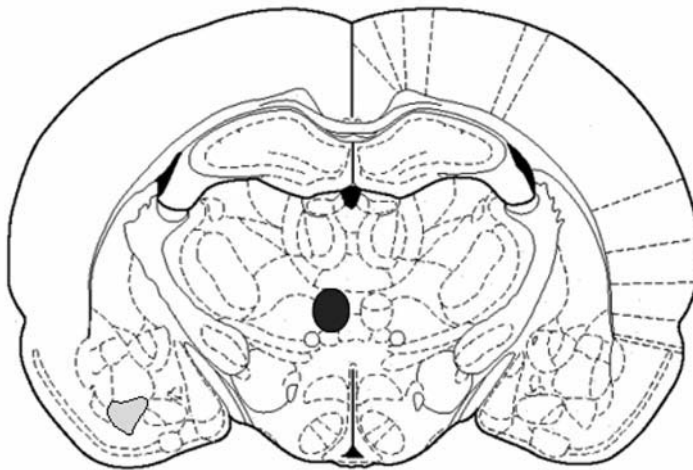
Un corte sagital medial se hace verticalmente a lo largo de la línea media y divide el SN en dos mitades simétricas, una derecha y una izquierda. Los cortes paralelos a éste se conocen como *parasagitales*.

### *Corte horizontal*

Un corte horizontal se hace paralelo al suelo y divide el encéfalo en las partes superior e inferior.

### *Corte frontal, coronal o transversal*

Un corte frontal es perpendicular al corte sagital, y perpendicular al suelo.



**Figura 7.** Lámina correspondiente a una sección coronal de cerebro de rata (coordenada antero-posterior: -2,80 mm respecto a Bregma, según el atlas de Paxinos & Watson, 1998)

## **1.3. Protección del sistema nervioso**

El encéfalo y la médula espinal se encuentran protegidos de las fuerzas externas por el cráneo y la columna vertebral, respectivamente, pero además, hay otros dos sistemas de protección que estabilizan la forma y la posición del tejido nervioso:

- Un sistema de tres membranas protectoras llamadas meninges;
- Un sistema de líquido (líquido cefalorraquídeo, LCR).

### **Un tejido muy delicado**

El tejido nervioso es sumamente delicado. Si alguna vez el lector ha preparado sesos con alguna de las muchas recetas existentes para elaborar este succulento manjar, ya utilizado cientos de años atrás en la cocina árabe y en la egipcia, se habrá dado cuenta de la consistencia gelatinosa que presenta. Simplemente con ejercer una pequeña presión con el dedo sobre esta blanda masa podemos generar graves desperfectos. Además, el encéfalo se encuentra ampliamente irrigado para que la función cerebral se mantenga activa y se garantice el flujo continuo de sangre oxigenada. Volviendo al ejemplo anterior de la cocina, cualquier experto en la preparación de sesos se habrá percatado rápidamente de que, antes de guisarlos, hay que dejarlos en remojo en agua fría para que se desprendan los coágulos de sangre que rodean todo el tejido; después se han de “blanquear” durante cinco minutos en agua hirviendo con sal y una hoja de laurel para desenganchar los vasos que se hayan quedado adheridos, y una vez escurridos se preparan según la receta elegida.

En este subapartado haremos una descripción general de los sistemas de protección con que cuenta el sistema nervioso central para preservarse ante la ocurrencia de traumatismos craneoencefálicos o durante el transcurso de una grave enfermedad. Veremos cómo dichos mecanismos no sólo son de naturaleza estructural, sino que también existe una barrera química que mantiene en constante equilibrio el medio neuronal.

#### **1.3.1. Meninges**

Las meninges son tres membranas protectoras que recubren el cerebro y la médula espinal. De exterior a interior son: duramadre, aracnoides, y piamadre.

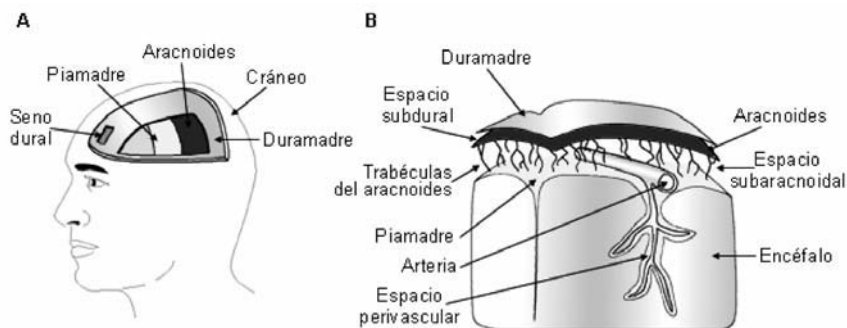
La duramadre se encuentra fijada en la superficie interna del cráneo y, al mismo tiempo, la aracnoides está fijada en la cara interna de la duramadre. La piamadre, por su parte, está fijada en el tejido nervioso siguiendo todo su contorno. Además, hay una serie de filamentos de tejido conectivo que salen de la aracnoides y se extienden hacia la piamadre. Todo este sistema hace que el cerebro esté mecánicamente suspendido. Las meninges, al mismo tiempo, están fuertemente ancladas en el interior del cráneo, de manera que el encéfalo se mueve con la cabeza (figura 8).

#### **Meninges**

El cerebro y la médula espinal se encuentran cubiertos por tres membranas: la duramadre, la aracnoides y la piamadre. Las meninges estabilizan la posición y la forma del sistema nervioso central de dos maneras diferentes. En primer lugar, estas membranas quedan adheridas al tejido cerebral por un lado y por otro a la cavidad craneal, lo que permite que el cerebro quede inmóvil a cada movimiento de la cabeza. En segundo lugar, entre dos de las tres membranas (la aracnoides y la piamadre) discurre un fluido, el líquido cefalorraquídeo.

El líquido cefalorraquídeo reduce la tendencia de varias fuerzas (como la gravitatoria) a distorsionar el tejido nervioso. Por ejemplo, se ha podido comprobar que el cerebro pesa unos cincuenta gramos menos suspendido en el líquido cefalorraquídeo





**Figura 8.** A) Disposición de las meninges. B) Detalle de las meninges. (Adaptada de Del Abril y cols., 2005).

que si lo dejáramos al aire libre. Este fluido, además, ayuda a que se mantenga la forma del cerebro. Para comprobarlo podemos hacer un sencillo experimento: si cogemos un cerebro y lo suspendemos en una solución salina isotónica, podremos comprobar la forma natural que tiene poniendo especial atención en cada uno de los giros, circunvoluciones y cisuras que conforman la corteza. Seguidamente, lo sacamos y lo dejamos al aire libre, poco a poco podremos observar como se va distorsionando su forma por efecto de la gravedad.

### *Duramadre*

De las tres meninges, la duramadre es la membrana más gruesa y consistente, mientras que las demás son más delgadas y blandas.

Por la duramadre pasan numerosas arterias que van a irrigar el tejido nervioso. Además, en algunas zonas, la duramadre forma un tipo de canales venosos, llamados **senos venosos duros**, a los que va a parar el contenido de las venas del tejido nervioso y del LCR.

#### **Duramadre**

La duramadre es una membrana de tejido colágeno compuesta fundamentalmente por fibroblastos y fibrillas de colágeno, que se adhiere fuertemente a la superficie interna del cráneo, aunque a nivel medular se encuentra separada de las vértebras por el espacio epidural. Es la más gruesa y fuerte de las meninges, por eso también se le denomina paquimeninge. A nivel interno del encéfalo forma una especie de pliegues en forma de tabiques, como la tienda del cerebelo y la hoz del cerebro. Además, en el inicio de cada uno de los tabiques se localizan los senos venosos, por ejemplo el seno sagital superior.

Esta membrana se puede dividir en tres capas claramente diferenciadas: por un lado, la capa más externa, denominada duramadre perióstica, y por otro, ocupando una posición más interna, la duramadre meníngea y la capa de células limitantes. Las capas perióstica y meníngea se encuentran unidas. La duramadre perióstica se adhiere al crá-

neo funcionando como su periostio (cubierta o vaina de tejido conjuntivo fibroso que recubre los huesos). La duramadre meníngea se separa de la perióstica para formar los tabiques. En la parte inicial de los tabiques aparecen los senos duros. Los senos venosos son agrandamientos en forma de saco transversal tapizados por endotelio. Hemos de tener presente que se da una intercomunicación entre los senos de la duramadre.

En referencia a los tabiques, el tabique más amplio es el de la hoz del cerebro, que separa los dos hemisferios cerebrales. Se trata de la prolongación de la superficie interna de la duramadre craneal en forma de tabique vertical y medial. A este nivel nos encontramos con el seno sagital superior. Otros senos duros son el sagital recto y el sagital inferior. El recto se puede localizar entre la unión de la hoz del cerebro y la tienda del cerebelo, mientras que el sagital inferior se dispone longitudinalmente al borde libre de la hoz del cerebro.

A nivel de la hipófisis nos encontramos con otro de los tabiques de la duramadre, la tienda de la hipófisis o diafragma de la silla turca. Este tabique rodea el tallo hipofisario formando el techo de la silla turca. En los márgenes del diafragma de la silla turca se encuentran los senos intercavernosos anterior y posterior, y a cada lado de la silla turca se ubican los senos cavernosos. Los senos intercavernosos conectan los dos senos cavernosos formando el seno circular.

Otro de los tabiques de la duramadre es la tienda del cerebelo, que separa la cavidad craneal en dos zonas: una que queda por encima, el compartimento supratentorial, y otra que queda por debajo, el compartimento infratentorial. Por debajo de la tienda del cerebelo nos encontramos con la hoz del cerebelo, que anatómicamente se emplaza sobre la línea media del hueso occipital, separando los hemisferios cerebelosos. En la hoz del cerebelo se suele emplazar un seno occipital que se comunica con la zona de confluencia de los grandes senos, también denominada prensa de Herófilo. La parte más interna de la duramadre está compuesta por grupos celulares específicos, entre los que predominan los fibroblastos alargados y planos con prolongaciones tortuosas.

A veces, se da una serie de uniones entre las células limitantes de la duramadre y las células que componen la aracnoides. En general, es posible constatar en la capa de células limitantes de la duramadre la existencia de amplios espacios extracelulares libres y una carencia de fibrillas de tejido conectivo, lo cual constituye a nivel estructural un punto flaco en la unión entre aracnoides y duramadre.

### *En cuanto a la duramadre que rodea el encéfalo*

En circunstancias normales, no existe espacio alguno en toda la duramadre, porque está fijada al cráneo y a la aracnoides. Sin embargo, hay dos espacios potenciales que se pueden abrir en condiciones patológicas (principalmente hemorragias):

- Espacio epidural: entre el cráneo y la duramadre.
- Espacio subdural: entre la duramadre y la aracnoides.

### *En lo que concierne a la duramadre que rodea la médula espinal*

Hay un espacio entre la pared del canal vertebral y la duramadre; es el llamado *espacio epidural*.

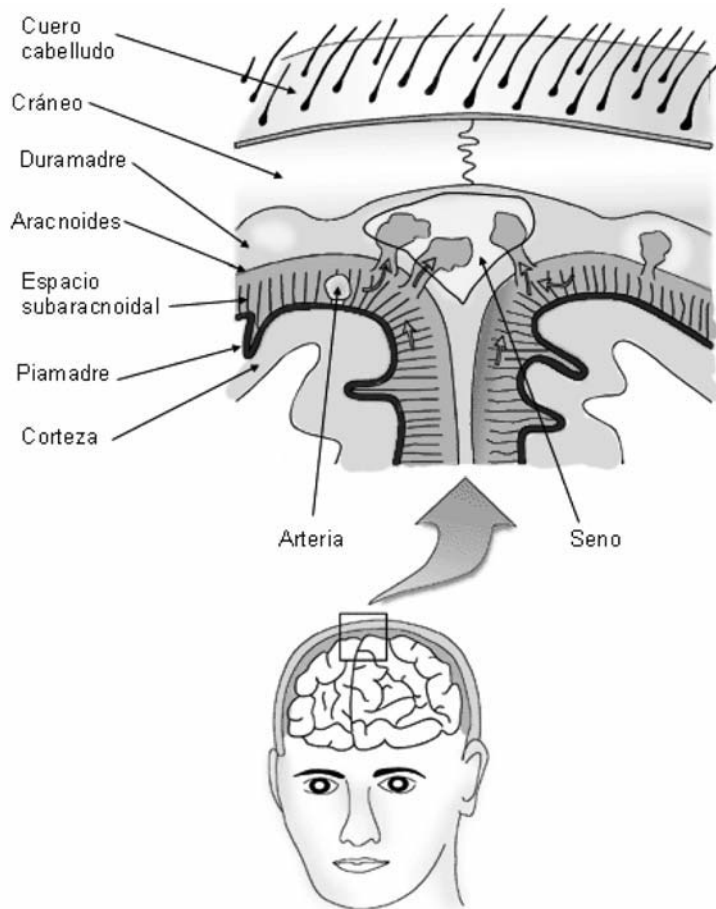
## Aracnoides

La aracnoides está pegada a la duramadre y sigue la forma general del cerebro, pero sin entrar en los surcos y pliegues de la superficie cerebral.

Hay un espacio entre la aracnoides y la piamadre, el espacio subaracnoidal, lleno de LCR (figura 9).

### Aracnoides

Tanto la aracnoides como la piamadre se conocen como leptomeninges (debido a que no son tan duras y resistentes como la duramadre). La aracnoides es una lámina celular que se encuentra unida a las células limitantes de la duramadre y está separada de la piamadre por el espacio subaracnoideo. Por este espacio discurre el fluido cefalorra-



**Figura 9.** En este dibujo de las tres meninges podemos observar como el espacio subaracnoidal está lleno de líquido cefalorraquídeo.

quídeo y se localizan gran número de vasos, las raíces de los nervios craneales y los nervios raquídeos. El grosor de este espacio muestra variaciones locales. De este modo, el espacio subaracnoideo muestra una amplitud estrecha en la cara dorsal y lateral de los hemisferios, mientras que en la cara basal y alrededor del tronco del encéfalo presenta un gran ensanchamiento, formando las cisternas subaracnoideas.

Entre la aracnoides y la piamadre se disponen, a modo de una maraña de tabiques, las trabéculas aracnoideas, compuestas fundamentalmente por fibroblastos. Por tanto, en la aracnoides se pueden diferenciar dos capas celulares: por un lado, la capa celular de la barrera aracnoidea que queda adyacente a la capa de células limitantes de la duramadre, y, por otro, la capa formada por las trabéculas aracnoideas. Volviendo al fluido que discurre por el espacio subaracnoideo, el líquido cefalorraquídeo, hemos de destacar que éste se produce en los plexos coroideos a nivel de los ventrículos laterales, tercer y cuarto ventrículos.

### *Piamadre*

La piamadre es la membrana más interna, está totalmente pegada al tejido nervioso y repasa su superficie en todos y cada uno de los pliegues.

#### **Piamadre**

En ocasiones se puede observar cómo la piamadre se invagina en el tejido nervioso, formando el denominado espacio perivascular. Estos espacios se extienden hacia el parénquima nervioso sirviendo como conductos para el trasvase de fluido extracelular entre los espacios perineuronales y perigliales y el espacio subaracnoideo. No obstante, hemos de tener presente que la piamadre queda separada del tejido nervioso por la membrana limitante glial. Además, en algunas localizaciones la piamadre se separa del encéfalo formándose el espacio subpial. Existe una variación en cuanto al grosor de la piamadre, de modo que presenta un mayor grosor en la médula espinal que en el encéfalo.

### **1.3.2. Sistema ventricular**

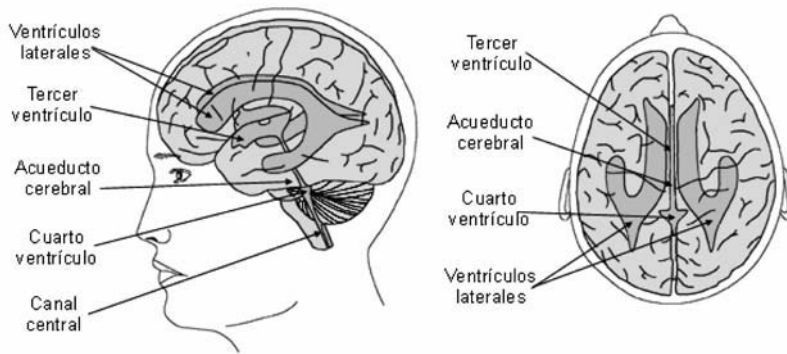
El espacio subaracnoidal, lleno de LCR, se comunica con un conjunto de cavidades internas del SNC que recibe el nombre de **sistema ventricular**.

Este sistema está formado por cuatro ventrículos más un conducto a lo largo de la médula espinal (figura 10).

Los cuatro ventrículos son éstos: los ventrículos laterales, el tercer ventrículo, el cuarto ventrículo, y el canal medular.

#### *Ventrículos laterales*

En cada uno de los dos hemisferios cerebrales hay un ventrículo lateral de dimensiones considerables en forma de C y con un asta posterior.



**Figura 10.** Sistema ventricular.

### *Tercer ventrículo*

Es estrecho y ocupa la mayor parte de la región media del diencéfalo.

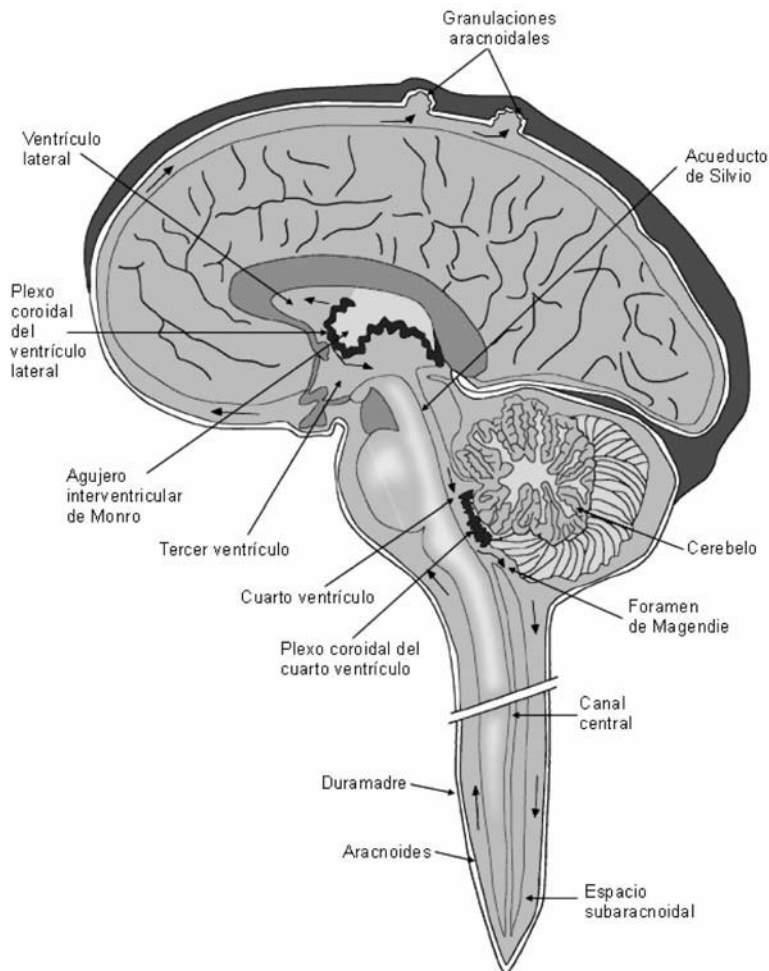
### *Cuarto ventrículo*

Se encuentra entre el cerebelo, la protuberancia y el bulbo. Además, hay una serie de conductos que comunican estas cavidades, que son los siguientes (figura 11):

- **Agujero de Monro:** comunica los ventrículos laterales con el tercer ventrículo.
- **Acueducto de Silvio o acueducto cerebral:** comunica el tercer y cuarto ventrículo.
- **Agujeros de Magendie y de Lushka:** comunican el cuarto ventrículo y, por lo tanto, el sistema ventricular, con el espacio subaracnoideal.

### **El sistema ventricular**

A través de los agujeros de Magendie (orificio medio) y Luschka (orificio lateral), el líquido cefalorraquídeo sale de los ventrículos al espacio subaracnoideo. Este fluido circula alrededor del encéfalo y de la médula espinal para volver al sistema vascular pasando por las vellosidades aracnoideas, también denominadas granulaciones aracnoideas. Las vellosidades aracnoideas se invaginan en el seno sagital superior. A nivel celular, en la parte externa de las vellosidades se posiciona una capa de células endoteliales, seguida por la capa de células limitantes de la duramadre y por la capa de células de la barrera aracnoidea. Esta disposición la observamos en cada uno de los lados de la vellosidad. En la parte interna las trabéculas se disponen uniendo las dos capas de células de la barrera aracnoidea (resultado del proceso de invaginación).



**Figura 11.** Circulación del LCR a través del sistema ventricular y espacio subaracnoidal. (Adaptada de Del Abril y cols., 2005).

### 1.3.3. Líquido cefalorraquídeo

El líquido cefalorraquídeo (LCR) llena tanto el espacio subaracnoidal como el sistema ventricular.

El líquido cefalorraquídeo se encuentra en constante movimiento, ya que el LCR circula por los ventrículos, canal medular y espacio subaracnoidal.

El hecho de que el LCR se halle alrededor del SNC y en su interior hace que la masa nerviosa pase a tener aproximadamente la misma densidad que el LCR, y que esté “flotando” en el LCR.

Este efecto de flotación permite:

- **Mantener la forma** del encéfalo (la masa nerviosa es muy blanda y se deformaría ante la fuerza de la gravedad y ante aceleraciones, etc.).
- **Proteger el SNC** de lesiones por choque contra el hueso durante movimientos bruscos (tiene una función de amortiguación).

La presión de este líquido se encuentra constantemente regulada por un sistema de secreción y de drenaje. Por algunos lugares, el LCR penetra en el sistema, y por otros, sale del sistema.

El LCR:

- Entra en el sistema (secreción) por los plexos coroideos.
- Sale del sistema (drenaje) por los senos venosos.

### *Los plexos coroideos o coroidales*

La superficie interna del sistema ventricular se encuentra revestida de una membrana llamada **epéndimo**.

Los plexos coroideos se forman cuando los vasos sanguíneos rodeados por la piamadre penetran en el tejido nervioso y llegan hasta el epéndimo. En estos puntos, la piamadre empuja el epéndimo hacia el interior del ventrículo y se forma, de este modo, una estructura en forma de “coliflor” constituida por el epéndimo, la piamadre y los capilares.

Los plexos coroideos se encargan de fabricar y segregar el LCR.

El LCR es segregado, sobre todo, por los plexos coroideos de los ventrículos laterales, por medio del agujero de Monro pasa al tercer ventrículo y de éste al cuarto ventrículo mediante el acueducto de Silvio. Del cuarto ventrículo, el LCR se dirige hacia el espacio subaracnoidal a través de los agujeros de Lushka y Magendie y, posteriormente, a la sangre.

Las alteraciones en el volumen del LCR pueden producir lesiones en el sistema nervioso.

### **La hidrocefalia**

La hidrocefalia es un exceso de LCR a causa de un aumento de volumen en el LCR en los ventrículos o en el espacio subaracnoidal. Puede ser provocado por una obturación en las vías de comunicación, por un exceso de secreción o debido a una mala absorción del LCR. En aquellos casos en los que la hidrocefalia aparece en edades tempranas, cuando los huesos todavía no están soldados, el cráneo puede crecer con los ventrículos, pero, posteriormente, el volumen craneal ya no tiene posibilidad de aumentar y, en consecuencia, la hidrocefalia se produce a costa del volumen cerebral (y produ-

ce lesiones cerebrales). La hidrocefalia se puede tratar drenando el exceso de líquido cefalorraquídeo de los ventrículos.

### **1.3.4. La barrera hematoencefálica**

La barrera hematoencefálica (BHE) es un sistema de protección contra la entrada de sustancias extrañas. Las funciones del encéfalo pueden verse gravemente alteradas por la absorción de algunas sustancias químicas. Por este motivo, se tiene que mantener aislado de los cambios transitorios y repentinos en la composición de la sangre (concentraciones hormonales, iones, etc.) como consecuencia de la comida o del ejercicio físico.

La BHC constituye un mecanismo de protección que es selectivamente permeable, ya que permite el paso de unas moléculas pero no de otras. Las moléculas que sean solubles en lípidos, el agua y los gases pueden atravesar las células endoteliales empujadas por la fuerza de difusión. Otras sustancias, como por ejemplo la glucosa, deben ser transportadas mediante sistemas de alta afinidad muy específicos y selectivos.

#### **El experimento de Paul Ehrlich**

¿Cómo podemos demostrar la existencia de una barrera entre la sangre y el fluido que rodea las células del cerebro, es decir, la existencia de la barrera hematoencefálica?

Hace más de cien años, Paul Ehrlich descubrió que al inyectar un colorante azul en el torrente sanguíneo de un animal, todos los tejidos del cuerpo excepto el cerebro y la médula espinal quedaban teñidos de azul. En cambio, si el mismo colorante se inyectaba en los ventrículos cerebrales, el color azul se expande por todo el SNC.

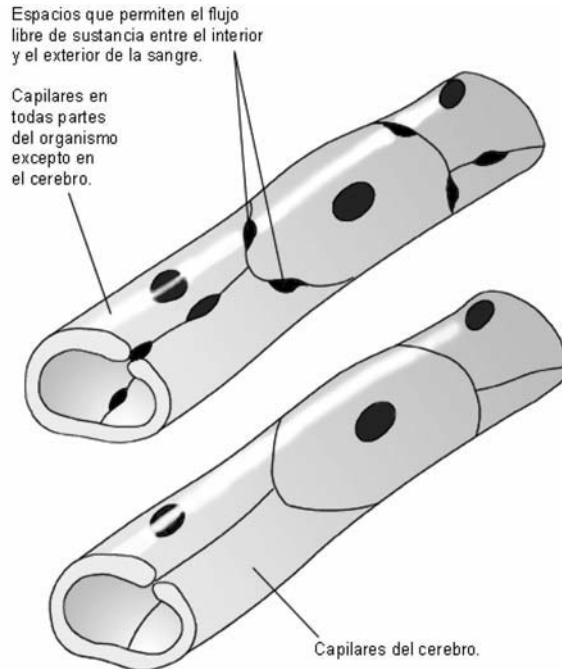
En definitiva, la BHE es un sistema de protección que impide que una gran cantidad de sustancias tóxicas pasen de la sangre al cerebro.

La BHE responde a la estructura peculiar de los vasos sanguíneos cerebrales:

- En todo el cuerpo; las células que forman las paredes de los vasos sanguíneos no están unidas entre sí de una manera absolutamente hermética, sino que dejan pequeñas aperturas que permiten el intercambio libre de la mayoría de las sustancias entre el plasma sanguíneo y el líquido del exterior de los vasos sanguíneos que rodean las células.
- En el SNC; los capilares no tienen estas aperturas, y, por lo tanto, muchas sustancias no pueden dejar la sangre. Es decir, en el SNC las células de las paredes de los vasos sanguíneos están muy unidas y constituyen una barrera al paso de muchas moléculas.

La fuerza de difusión hace que muchos solutos se puedan desplazar desde la sangre hasta el espacio intersticial que rodea las células pasando a través de las hendiduras existentes entre las células endoteliales. En el cerebro, las células endoteliales



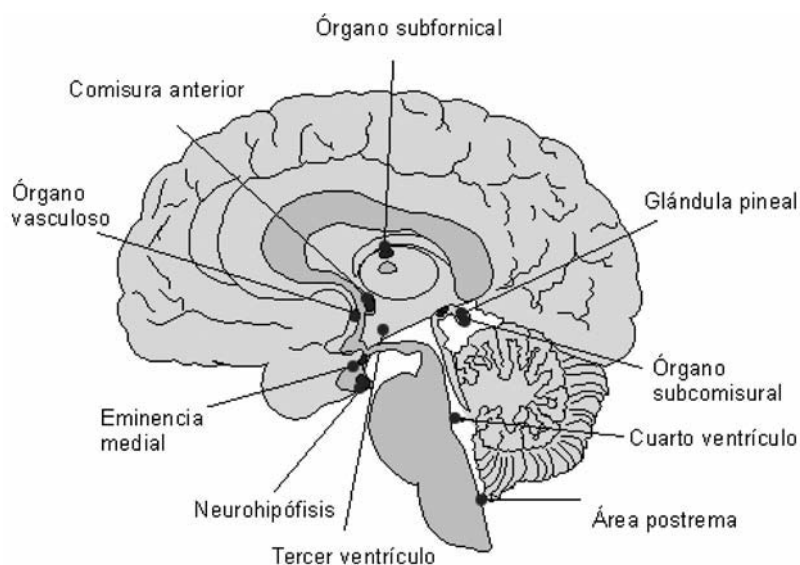


**Figura 12.** La barrera hematoencefálica. Arriba: las células que forman las paredes de los capilares en lugares del organismo situados fuera del cerebro tienen espacios que permiten el paso libre de sustancias entre el interior y el exterior de la sangre. Abajo: las células endoteliales que forman las paredes de los capilares en el cerebro se encuentran estrechamente unidas.

están dispuestas de manera que forman unas uniones estrechas que impiden a los solutos pasar por difusión a través de los espacios. Las únicas sustancias que podrán atravesar serán aquellas capaces de pasar a través de las células endoteliales.

Es importante que destaquemos que la BHE no impide el paso de todas las moléculas de gran tamaño, ya que algunas de éstas, las imprescindibles para un funcionamiento cerebral normal (como la glucosa), son transportadas activamente a través de las paredes de los vasos sanguíneos mediante proteínas especiales que actúan de transportadores.

La BHE no es uniforme en todo el SN, puesto que hay lugares donde es relativamente permeable, que permiten que algunas sustancias, que en otros lugares no podrían atravesarla, puedan pasar libremente por estas zonas. Las mencionadas zonas se encuentran en contacto con las paredes del sistema ventricular y reciben el nombre de **circunventriculares** (figura 13). Por ejemplo, en una zona del encéfalo llamada área postrema, la BHE es mucho más débil, y hace que incremente la sensibilidad de esta región a las sustancias tóxicas que se encuentran en la sangre.



**Figura 13.** Visión sagital del encéfalo, donde se localizan los órganos circunventriculares.

### 1.3.5. Sistema cerebrovascular

Las neuronas son un tipo celular que requiere mucho aporte de oxígeno. Para que el lector pueda hacerse una idea a este respecto, baste este dato: aunque el cerebro constituye tan sólo alrededor de un 2-3% del peso total del cuerpo, recibe entre un 15 y un 20% del gasto total cardíaco, y consume aproximadamente el 20% del oxígeno producido.

Las tortugas, por ejemplo, pueden ejercer diferentes tipos de conductas motoras durante horas sin suplemento de oxígeno en su cerebro; no obstante, el ser humano es dependiente de un aporte continuo de oxígeno. De esta manera, si por algún motivo (por ejemplo, una isquemia) dejáramos de recibir el aporte de oxígeno durante unos diez segundos, probablemente perderíamos la conciencia. Si ese intervalo sin flujo sanguíneo se alargara hasta los veinte segundos, la actividad eléctrica cerebral cesaría, y después de unos pocos minutos comenzaría el daño neuronal irreversible. Debido a la gran dependencia metabólica que nuestro cerebro tiene de un aporte sanguíneo constante, el sistema nervioso cuenta con una densa red de vasos sanguíneos que le aseguran un suministro prolongado de oxígeno.

En relación a la **circulación arterial** hemos destacar que la sangre llega al cerebro mediante las arterias vertebrales y las arterias carótidas internas. Las arterias vertebrales penetran a través del agujero occipital y se unen para formar la arteria basilar.

Esta última se bifurca en las arterias cerebrales posteriores derecha e izquierda. Este sistema circulatorio se conoce como circulación posterior del encéfalo. Por su parte, las arterias carótidas internas llegan al cráneo donde se dividen en las arterias cerebral anterior y cerebral media. Constituyen lo que se conoce como circulación anterior del encéfalo.

En relación con la circulación posterior, cabe destacar que la arteria vertebral sale por el agujero transverso de la primera vértebra cervical y se fija finalmente a la membrana atlanto-occipital. Al formarse la arteria basilar, ésta se ubica en una depresión de la superficie ventral del puente en el interior de la cisterna prepontina. Las ramas de las arterias vertebrales y basilares proporcionan aporte sanguíneo a la región posterior del diencéfalo, al tronco y al cerebelo. Entre la protuberancia y el mesencéfalo, la arteria basilar se divide en las arterias cerebrales posteriores. Cada arteria cerebral posterior discurre lateralmente por delante de la raíz del nervio motor ocular común. Las ramas de cada una de las arterias cerebrales posteriores irrigan la cara medial del lóbulo occipital, la porción posteroinferior de la corteza temporal y, en general, las porciones posteriores de los hemisferios cerebrales.

La arteria carótida interna se puede subdividir en varias partes claramente diferenciadas: la cervical, la petrosa y la cavernosa. Por un lado, tenemos la zona cervical que comienza cuando la arteria atraviesa la duramadre. Esta porción proporciona varias ramas: la coroidea anterior (que sigue el tracto óptico), la comunicante posterior (que se une a la arteria cerebral posterior) y las arterias oftálmicas (que dan lugar a la arteria central de la retina). La porción petrosa pasa por el conducto carotídeo. La porción cavernosa proporciona las ramas meníngeas e hipofisarias.

Tal como hemos descrito al principio del subapartado, la arteria carótida interna, a su vez, se divide en la arteria cerebral media y la arteria cerebral anterior. La arteria cerebral media es la más amplia de las ramas terminales de la carótida interna. Esta arteria proporciona varias ramas que irrigan la porción lateral de los lóbulos frontal, parietal y temporal. La arteria cerebral anterior atraviesa por encima del quiasma óptico y se une a la del lado contralateral a través de la arteria comunicante anterior. La arteria cerebral anterior irriga fundamentalmente el lóbulo frontal y una zona del parietal. Desde una visión ventral del encéfalo es posible observar como la circulación arterial anterior se junta con la circulación arterial posterior, formando el denominado polígono de Willis. En realidad, se trata de un heptágono irregular vascular que se cierra entre la protuberancia y el mesencéfalo, atravesando el quiasma óptico, los tractos ópticos y los pedúnculos cerebrales. El polígono de Willis, además de dar lugar a las arterias cerebrales anterior, media y posterior, también proporciona un gran número de ramas que irrigan estructuras subcorticales: son las ramas perforantes. En general, se distinguen cuatro grupos de arterias perforantes: el anteromedial, el anterolateral, el posteromedial y el posterolateral.

Por lo que se refiere a la **circulación venosa**, la sangre que sale del encéfalo pasa a través de venas profundas y superficiales que drenan los senos venosos de la duramadre. La sangre de los senos llega hasta la vena yugular interna. Se ha podido comprobar que las venas de la órbita ocular y aquellos vasos que quedan a nivel superficial del cuero cabelludo también pueden estar interconectados con los senos dures. El seno recto lo podemos localizar en la unión de la hoz del cerebro con la tienda del cerebelo, mientras que los senos sagital superior e inferior se ubican en el borde de la unión al cráneo y en el borde libre de la hoz del cerebro, respectivamente. En la visión lateral del encéfalo principalmente podemos localizar (además del seno sagital superior y el inicio del seno recto) el seno petroso inferior, el seno sigmoideo, el seno transverso y el seno occipital. Mientras que en la cara basal destacan el seno esfenoparietal, el seno cavernoso, los senos petrosos superior e inferior, el seno sigmoideo, el seno transverso, el seno recto y los senos intercavernosos anterior y posterior. En la superficie medial, fundamentalmente, las venas drenan hacia los senos sagital superior e inferior, el seno recto, el seno transverso y el seno occipital. A nivel subcortical existe un amplio conjunto de conductos venosos que drenan diferentes estructuras interhemisféricas, éstas son las venas cerebrales internas.

## **2. Filogénesis y ontogénesis del sistema nervioso**

Los esfuerzos por entender nuestro sistema nervioso nos han llevado a estudiar el SN de otros animales. De hecho, compartimos muchas características biológicas y conductuales con todos los animales y, en consecuencia, entender cómo funciona su SN puede ayudarnos a entender cómo funciona el nuestro. En cualquier caso, debemos tener presente que, a pesar de las similitudes, hay aspectos en los que su SN es más simple, e incluso aspectos que difieren de manera significativa de los nuestros.

### **2.1. Filogénesis del sistema nervioso**

Una gran cantidad de investigadores han considerado los estudios comparativos como una parte de la historia evolutiva, es decir, de la filogenia de los humanos. Así,

las comparaciones entre diferentes animales, pero también los datos obtenidos de restos fósiles, nos proporcionan una idea acerca de la historia del SN y, por lo tanto, de cómo se ha formado el SN humano. En los subapartados que se siguen, nos disponemos a realizar una breve descripción del estudio evolutivo del SN, es decir, cómo el SN se ha desarrollado a lo largo de la escala filogenética hasta llegar a la forma de los humanos (mamíferos).

### **2.1.1. Animales sin sistema nervioso**

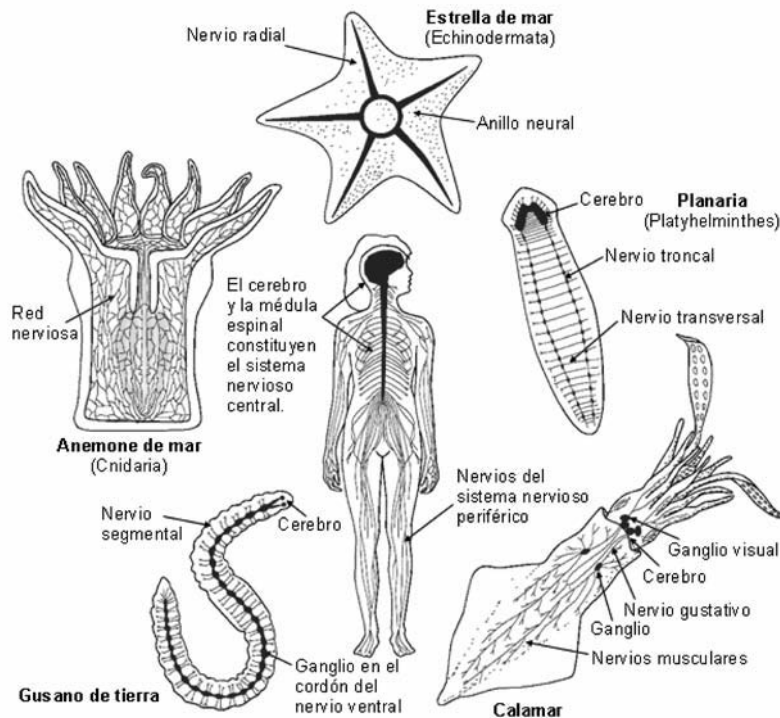
Algunas criaturas existen como células simples (animales unicelulares), es decir, sin sistema nervioso, y, sin embargo, disponen de toda la maquinaria para realizar los procesos biológicos elaborados. Asimismo, hay animales pluricelulares sin sistema nervioso, como la esponja.

### **2.1.2. Sistema nervioso de los invertebrados**

La mayor parte de los animales de la Tierra son invertebrados, es decir, sin columna vertebral. El hecho de que el SN de estos animales sea muy sencillo y, al mismo tiempo, puedan presentar una gran variedad de adaptaciones conductuales, incluidas formas de aprendizaje y memoria, ha estimulado el estudio de los invertebrados.

La evolución filogenética del SN en los invertebrados pasa por las siguientes etapas (figura 14):

- En un principio hallaremos un **sistema nervioso reticular**, en forma de red difundida. En estos animales las células forman tejidos, pero no órganos.
- A partir de los gusanos encontramos una tendencia creciente a la centralización, de manera que el SN se organiza como un sistema nervioso ganglionar:
  - EL SN es ventral.
  - Hay un eje longitudinal con cabeza y cola en los extremos.
  - En el extremo de la cabeza encontraremos una agrupación de células nerviosas (ganglios) con tendencia a la especialización (olfato, vista, etc.). Los ganglios son los precursores del SNC.
  - Inicio de la segmentación (metámeras). Cada ganglio segmentario recibe información de células sensoriales de la piel y envía impulsos a aquella parte del cuerpo.



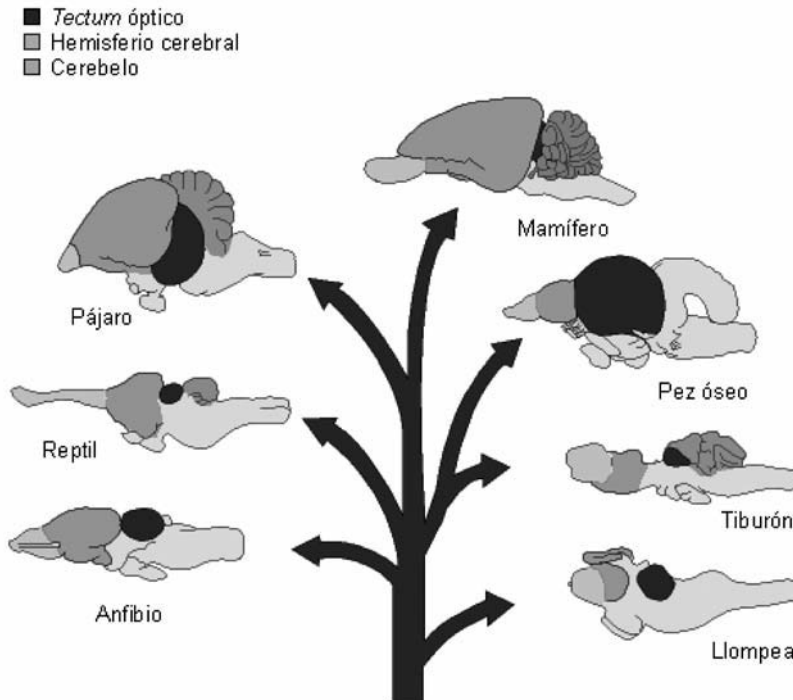
**Figura 14.** Una perspectiva de los sistemas nerviosos. La anatomía general del sistema nervioso en animales representativos de seis tipos.

### 2.1.3. Sistema nervioso de los vertebrados

Las características principales del SN de los vertebrados son las siguientes:

- Desarrollo a partir del tubo neural.
- Simetría bilateral (aunque en humanos, los hemisferios cerebrales no son ni anatómica ni funcionalmente idénticos).
- Segmentación: en el ámbito de la médula espinal, salen un par de nervios espinales para cada nivel o segmento de la médula.
- Control jerárquico: los hemisferios cerebrales controlan o modulan la actividad de la médula espinal.
- Sistemas separados: el SNC (encéfalo y médula) se diferencia claramente del SNP.
- Localización de funciones: ciertas funciones están controladas por determinadas localizaciones del SNC.

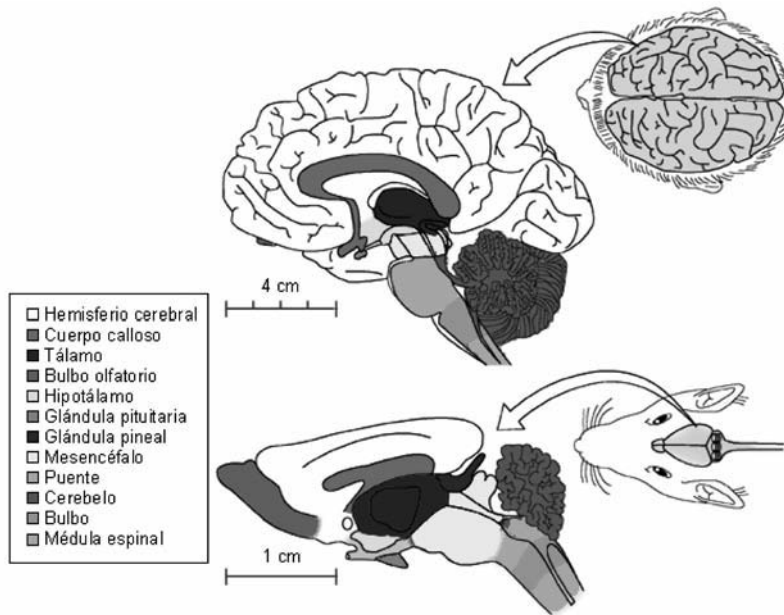
En principio, todos los vertebrados tendrían que compartir estas características, ya que descienden de un antecesor común. Tras haber examinado una gran cantidad de sistemas nerviosos de diferentes vertebrados, parece que la mayoría de éstos tienen las mismas subdivisiones principales, aunque se encuentran diferencias entre las especies en los tamaños relativos y absolutos de éstas (figura 15).



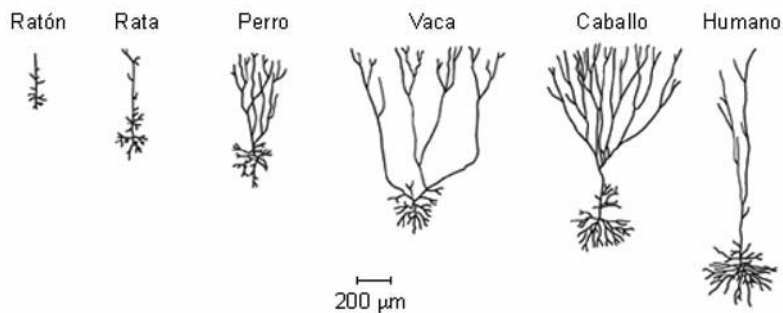
**Figura 15.** Regiones del cerebro en seis clases de vertebrados. Aparecen aquí cerebros representativos de seis clases importantes de vertebrados en un árbol filogenético. Las primeras ramas revolucionarias aparecen en la parte inferior, y las ramas más recientes, en la parte superior del árbol. En cada cerebro, los hemisferios cerebrales aparecen de color naranja, el cerebelo, verde y el techo óptico, granate. Observad las medidas relativamente grandes de los hemisferios cerebrales y el cerebelo en los cerebros del mamífero y el pájaro (según Northcutt, 1981).

Si comparamos el encéfalo humano y el de la rata, podremos comprobar que las diferencias son principalmente cuantitativas, es decir, hacen referencia al tamaño absoluto y relativo del encéfalo completo, las regiones encefálicas y las células del encéfalo (figura 16).

Por otra parte, también tenemos que destacar las diferencias en el grado de elaboración o complejidad de los sistemas nerviosos (figura 17).



**Figura 16.** Comparación de cerebros humano y de rata. Las perspectivas del sagital medio del hemisferio derecho de los cerebros humanos y de rata. El cerebro de rata ha sido ampliado seis veces en dimensiones lineales con el cerebro humano. En ambos cerebros, las estructuras principales son las mismas y tienen idénticas relaciones topológicas el uno con el otro. Observad que los hemisferios son relativamente más grandes que en el cerebro humano, mientras que la rata tiene un cerebro medio y un bulbo olfatorio relativamente más grandes.



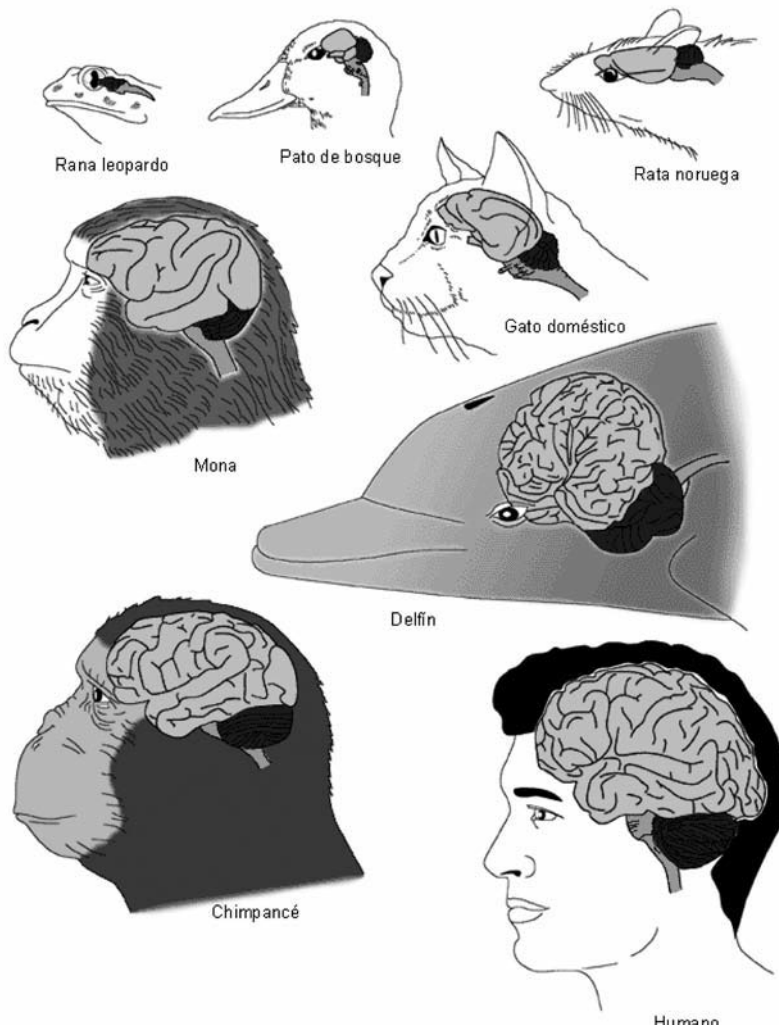
**Figura 17.** El mismo tipo de neuronas en especies diferentes. Estas neuronas piramidales desde la corteza motora de diferentes mamíferos están dibujadas a la misma escala (según Barasa, 1960).





















### *Evolución de la corteza de los mamíferos*

Todos los mamíferos tienen, además de paleocorteza (que ya aparece en reptiles), neocorteza, que está formada por seis capas.

En los mamíferos más adelantados, la neocorteza representa más de la mitad del volumen del encéfalo. Además, en muchos mamíferos, como los humanos, la neocorteza se encuentra totalmente plegada, recubriendo el resto del cerebro.



**Figura 18.** Medidas y formas de cerebros vertebrados. Estos cerebros ilustran la relación y diversidad existente entre vertebrados. La figura no intenta sugerir una línea de descenso del cerebro humano, y debemos tener en cuenta que los cerebros no están dibujados a la misma escala.

(a) Peso total del cerebro						
						
	Musaraña	Ratón	Oveja	Chimpancé	Humano	Elefante
Peso del cerebro(g):	0,25	0,5	100	400	1.400	5.000
(b) Peso del cerebro teniendo en cuenta el peso del cuerpo						
						
	Elefante	Oveja	Chimpancé	Ratón	Humano	Musaraña
Peso del cerebro(g):	5.000	100	400	0,5	1.400	0,25
Peso del cuerpo(g):	2.550.000	40.000	42.000	24	60.000	7,5
Porcentaje:	0,20	0,25	0,95	2,08	2,33	3,33
(c) Factor de encefalización						
						
	Musaraña	Ratón	Oveja	Elefante	Chimpancé	Humano
Peso del cerebro	0,25	0,5	100	400	1.400	5.000
(Peso del cuerpo) 0,09	0,06	0,07	0,19	0,26	0,71	

**Figura 19.** ¿Cuál de ellos tiene el cerebro de mayor tamaño? Para esta muestra de mamíferos de mayores a menores, la respuesta depende del tamaño que se utiliza, peso total del cerebro (parte superior), peso del cerebro como porcentaje del peso corporal (parte central) o el factor de encefalización (parte inferior).

En los mamíferos más adelantados, la corteza es la responsable principal de una gran cantidad de funciones complejas, como pueda ser la percepción de objetos. Las regiones del encéfalo que eran responsables de las funciones perceptivas en los animales no tan evolucionados, en mamíferos más modernos se convertirán en centros de control de conductas reflejas o estaciones de paso en la vía de proyección hasta la corteza.

### *Evolución del tamaño del encéfalo*

Podríamos pensar que el porcentaje **peso del cerebro/peso corporal** en los humanos es más elevado, algo que sólo es así cuando los comparamos con animales de peso corporal elevado, pero no cuando lo hacemos con animales pequeños, como los ratones (figura 18).

Hemos tenido ocasión de ver que el peso del encéfalo no aumenta en la misma proporción que el tamaño del cuerpo, sino que es proporcional a 2/3 del peso corporal y depende, además, de un valor constante (el factor de encefalización) que varía entre las diferentes especies animales. Esta constante es mayor en animales que han evolucionado más recientemente, y es especialmente elevada en los humanos (figura 19).

## 2.2. Ontogénesis del sistema nervioso

En los subapartados siguientes, estudiaremos la formación del sistema nervioso, un estudio que nos va a ser de ayuda a la hora de entender cómo se establece su organización madura.

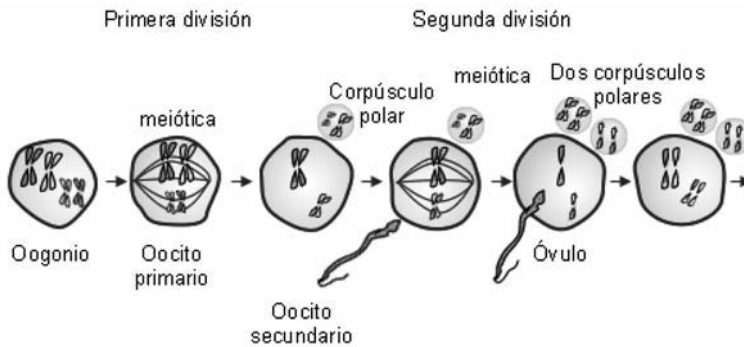
### 2.2.1. Morfogénesis del sistema nervioso

Durante el periodo prenatal nacen la mayor parte de las células nerviosas, se sitúan en sus lugares de destinación y se forman las diferentes estructuras; las neuronas, por su parte, empiezan su fase de maduración, forman sus axones, establecen conexiones y se inicia la actividad neural.

Llamamos *morfogénesis* al proceso mediante el que el encéfalo adquiere de manera progresiva su forma madura.

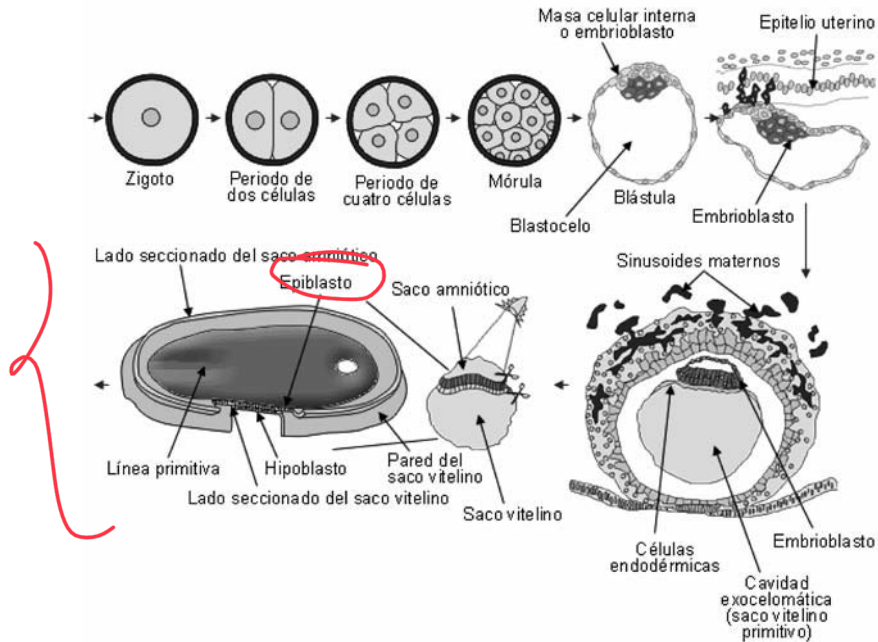
La fecundación suele tener lugar en la trompa de Falopio, tras la entrada en el óvulo de un único espermatozoide. El cigoto resultante se empezará a dividir debido a sucesivas mitosis y pasará por las siguientes fases:

- Mórula: de doce a dieciséis células homogéneas (tercer día).
- Blástula: a medida que la división celular continúa, en la mórula se va formando un espacio interior. La blástula se implanta en el útero al final de la primera semana tras la fecundación (figura 20).

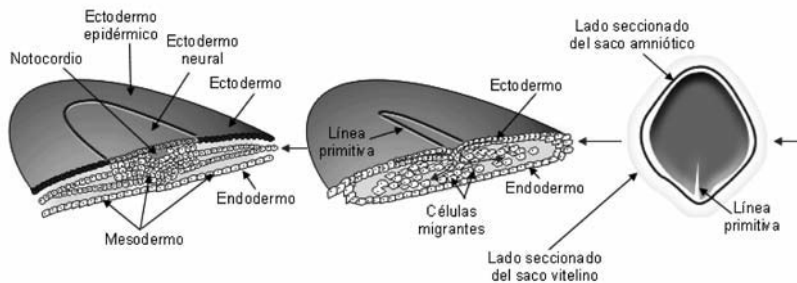


**Figura 20.** Ovogénesis.

En este momento, el embrión es un disco constituido por dos capas de células, una superior (epiblasto) y una inferior (hipoblasto). En la tercera semana empieza la fase de gastrulación, que se inicia por la formación en el epiblasto de la línea primitiva (figura 21).

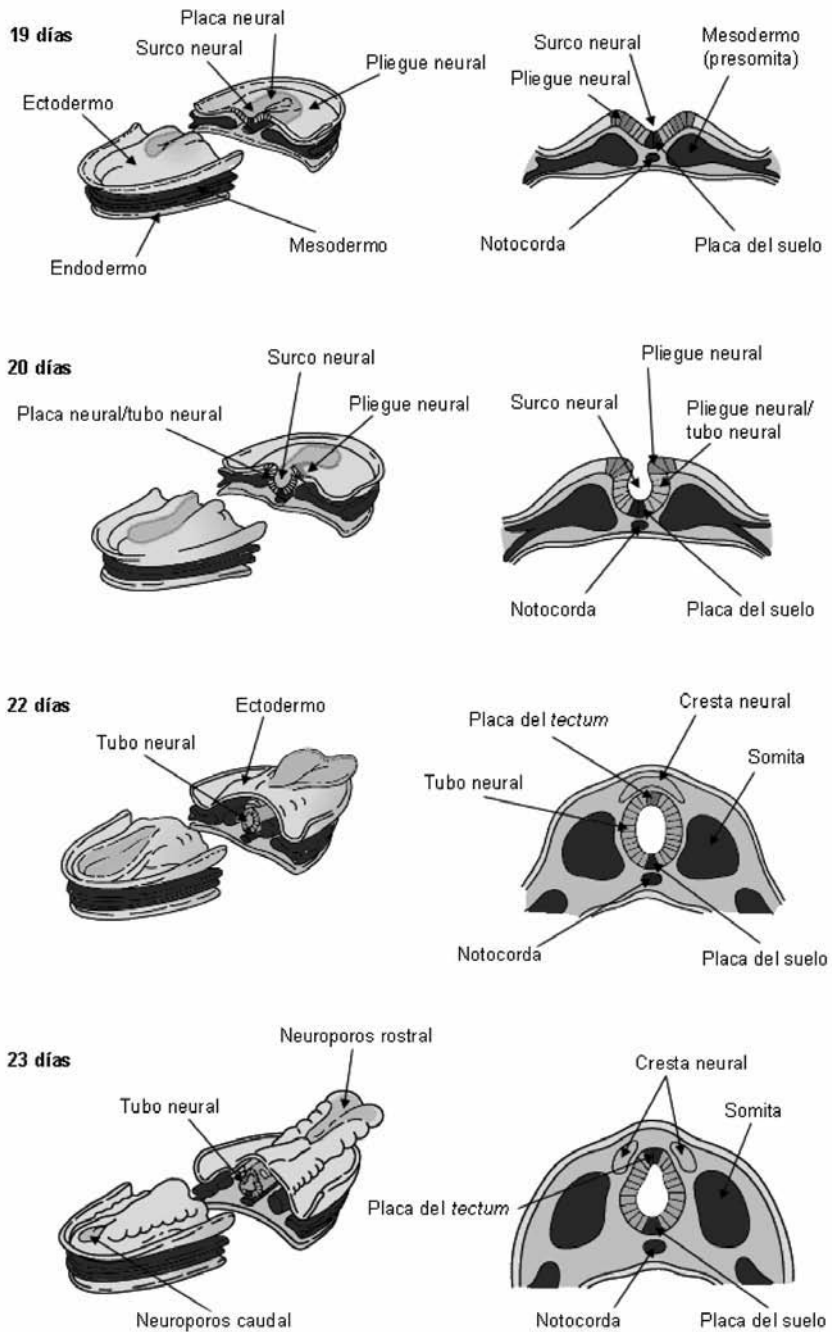


**Figura 21.** Primeras fases del desarrollo embrionario.



**Figura 22.** Desarrollo embrionario.

La línea primitiva es una pequeña invaginación del epiblasto producida por la migración de células de esta capa a una posición intermedia entre el epiblasto y el hipoblasto. Como resultado de esta migración, se forma una tercera capa del embrión, el mesodermo, que se sitúa entre el ectodermo (antiguo epiblasto) y el endodermo (antiguo hipoblasto) (figura 22).



**Figura 23.** Formación del tubo neuronal (adaptado de Del Abril y col., 2005).

A partir de estas tres capas, ectodermo, mesodermo y endodermo, se formarán todos los tejidos y órganos del nuevo individuo. Del ectoderma provienen piel, cabello, uñas y el SN (neuronas y células gliales).

Del endodermo provienen los órganos viscerales (aparato digestivo y respiratorio).

Del mesodermo provienen músculos y huesos; también contribuye a la formación del SN.

### *Formación del tubo neural*

Poco después de su formación, el ectodermo aumenta su grosor por la línea media donde surge la **placa neural** (día 18-20). A medida que la placa neural va creciendo, se dobla por los laterales formando el **canal neural**. Este canal neural se acaba cerrando por completo y forma el **tubo neural** (figura 23).

En torno al día veintitrés de vida embrionaria, el tubo neural está prácticamente cerrado, excepto en los extremos, donde encontramos el neuroporo rostral y el caudal. Si el cierre de estos neuroporos no se realiza de forma correcta, se producen una gran variedad de malformaciones congénitas.

#### **Malformaciones en la médula espinal**

Cuando el error tiene lugar en el cierre del neuroporo caudal se producen malformaciones en el ámbito de la médula espinal, como la espina bífida. Si el error, por otra parte, se produce en el neuroporo rostral, se producen malformaciones en el encéfalo y en el cráneo, que quedará escindido.

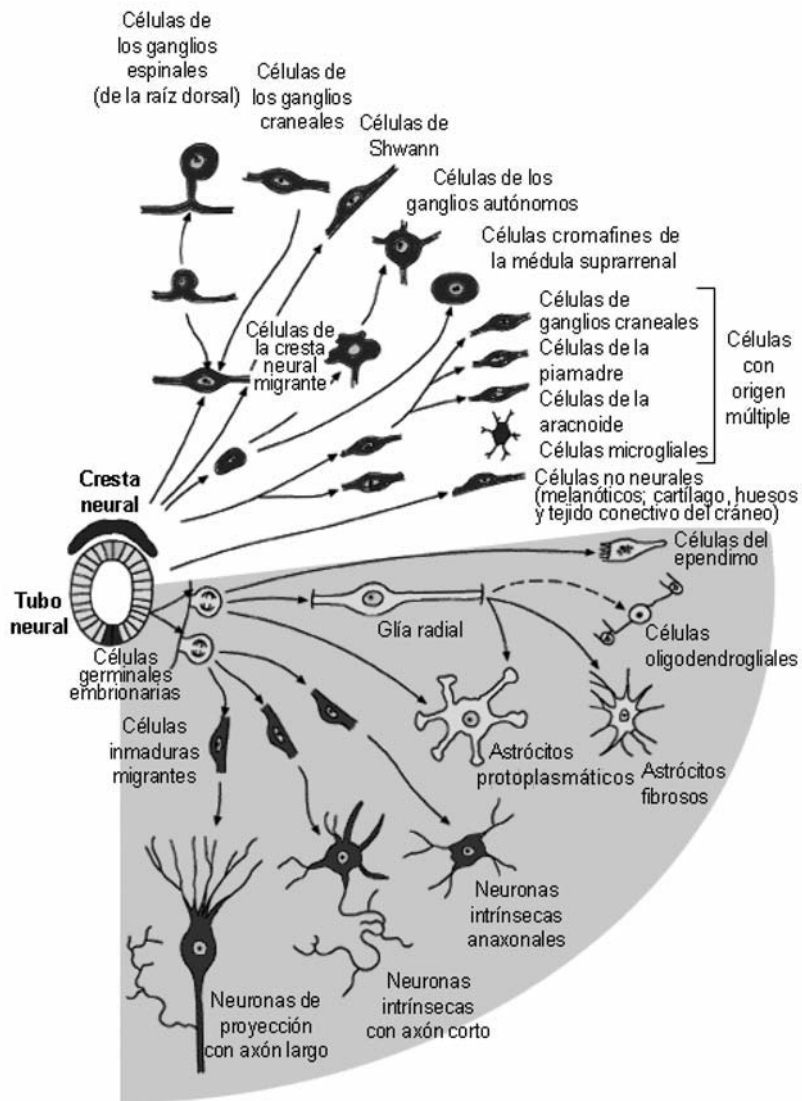
Una parte de las células embrionarias queda fuera del tubo neural cuando éste se cierra y forma las **crestas neurales**. De estas crestas neurales se derivarán el SNA, las neuronas sensoriales del SNP, la fosforilación del SNP y las meninges. Es decir, de las crestas neurales se derivarán las neuronas que tienen su cuerpo celular fuera del SNC, en los ganglios periféricos (figura 24, en la página siguiente).

En este periodo del desarrollo, el tubo neural está formado por una capa de tejido que recibe el nombre de **neuroepitelio**, que tiene una estructura característica. El neuroepitelio está formado por células germinales que se distribuyen entre la zona ventricular y la marginal. Esta distribución da al neuroepitelio una apariencia seudoestratificada, por lo que tenemos la impresión de que esté formado por capas. Cuando se cierra el tubo neural, las células del neuroepitelio se empiezan a dividir por mitosis, y las células que han acabado su periodo mitótico en la zona ventricular se sitúan entre esta zona y la marginal, y configuran la zona intermedia (figura 25).

La parte anterior del tubo formará el encéfalo y el resto, la médula espinal.

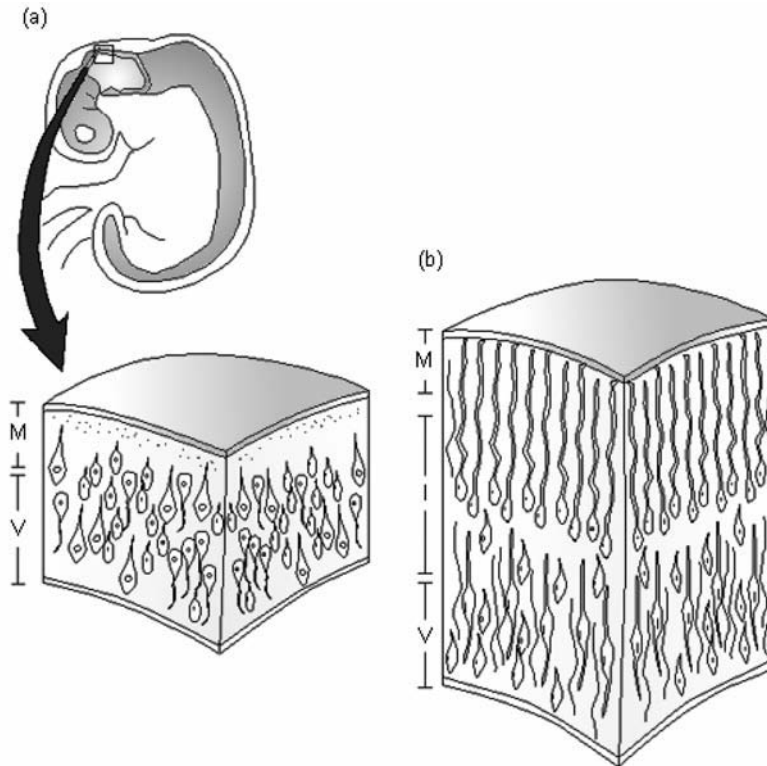
La cavidad del tubo neural dará lugar al sistema ventricular del SNC.

A partir del cierre del tubo neural, las células que lo forman producen más mito-



**Figura 24.** Esquema de la citología del desarrollo embrionario (adaptado de Del Abril y col., 2005)

sis, y esta aceleración del proceso hace que el tubo neural se empiece a dilatar en la región cefálica. Al final de la cuarta semana, el embrión se empieza a curvar y en la región cefálica se forman tres vesículas que permiten distinguir esta región de la parte caudal del tubo neural.



**Figura 25.** (a) Sección de una de las paredes del tubo neural en la que podemos ver las capas marginal y ventricular del neuroepitelio. (b) Posteriormente observamos la capa intermedia.

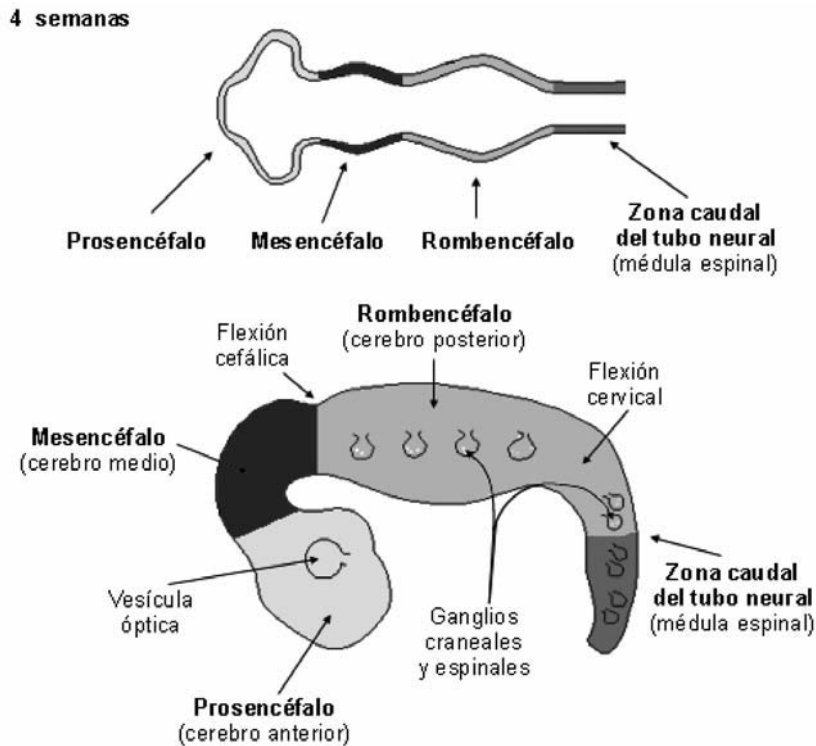
Al final de la cuarta semana, en el tubo neural se distinguen tres vesículas en la región cefálica: prosencéfalo, mesencéfalo, y romboencéfalo. Asimismo, se distingue una región caudal del tubo neural.

En la quinta semana, ya podemos distinguir cinco vesículas cerebrales. El prosencéfalo se divide en dos vesículas: el telencéfalo y el diencéfalo; el romboencéfalo también se divide en dos vesículas: el metencéfalo y el mielencéfalo. La vesícula mesencefálica no se divide.

A partir de la quinta semana, en el tubo neural se distinguen cinco vesículas en la región cefálica: telencéfalo, diencéfalo, mesencéfalo, metencéfalo y mielencéfalo.

En el curso del desarrollo, el acelerado proceso mitótico que experimentan las células hace que la estructura del neuroepitelio vaya cambiando de forma gradual. Este proceso no tiene lugar de manera homogénea, sino que se produce un crecimiento diferencial del neuroepitelio en la pared de las vesículas, que provoca la aparición de las diferentes estructuras de estas divisiones. Por ejemplo, los hemisferios acabarán rode-





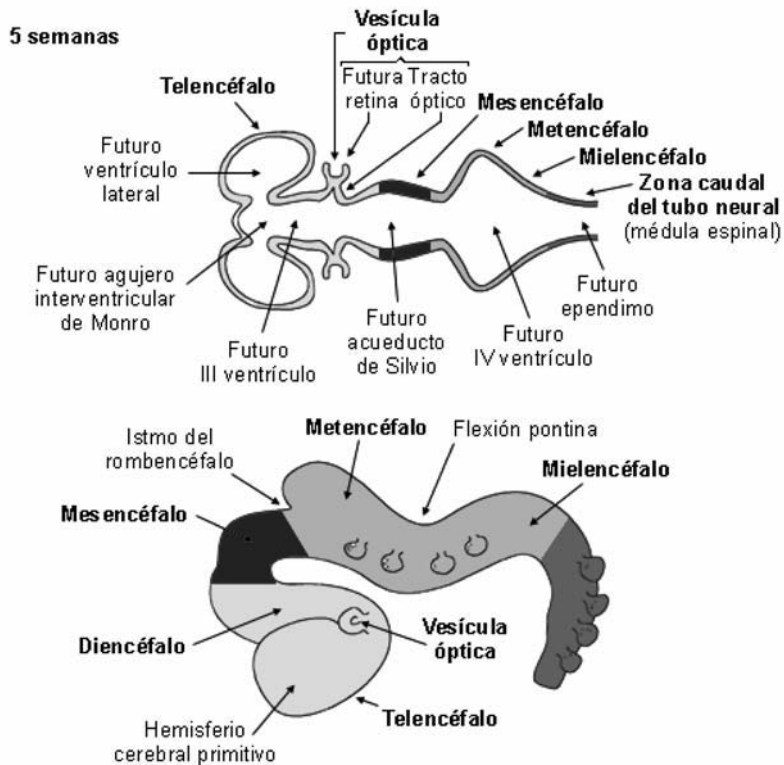
**Figura 26.** Esquema del desarrollo embrionario, donde se muestran las tres vesículas de la región encefálica (adaptada de Langman, 1991).

ando la mayor parte del diencefalo y del mesencéfalo. Pues bien, justo este gran desarrollo del telencéfalo va a ser el responsable de las capacidades superiores del sistema nervioso humano. Cuando finalice el desarrollo, el 70% de las neuronas que forman el cerebro se encontrarán en la corteza cerebral.

### 2.2.2. Histogénesis del sistema nervioso

Tras haber estudiado la morfogénesis, es decir, cómo adquiere su forma adulta el sistema nervioso, tenemos que estudiar el origen y el desarrollo de sus células y la formación de sus conexiones, es decir, la **histogénesis**.

La histogénesis consta de las siguientes fases: inducción, proliferación, migración, diferenciación y formación de vías, y formación de conexiones y muerte celular.



**Figura 27.** Esquema del desarrollo embrionario, donde se muestran las cinco vesículas de la región encefálica. (Adaptado de Langman, 1991)

### *Inducción*

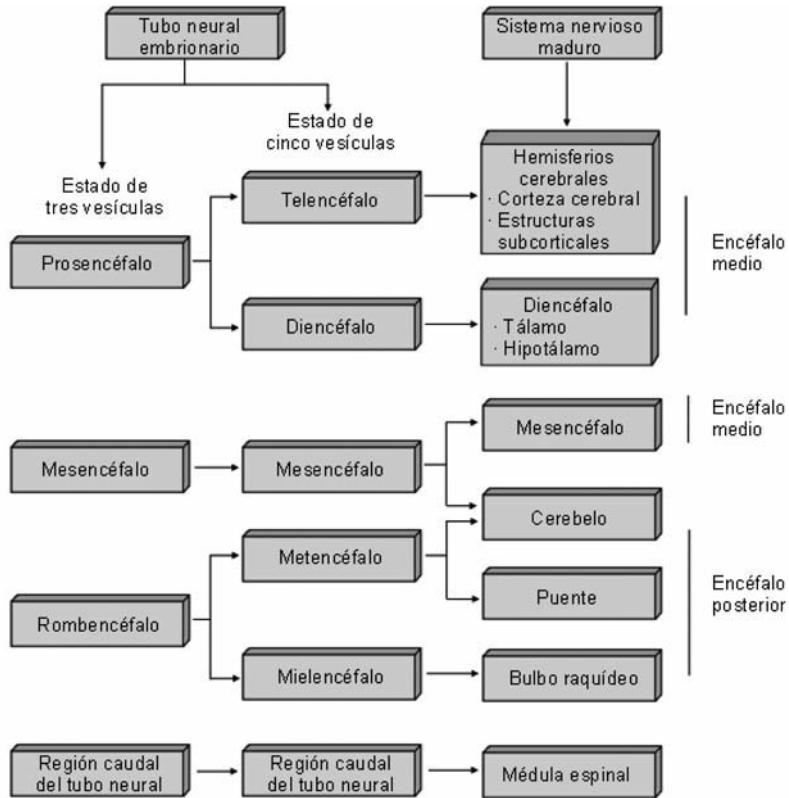
La inducción es el fenómeno mediante el cual algunas células del ectoderma, las de la placa neural, se ven inducidas a formar el tubo neural y, por lo tanto, el sistema nervioso, mientras que otras (las que forman el epiblasto) acaban formando la piel, el cabello y las uñas.

Se ha propuesto que, para que se produzca la inducción, es necesaria una **interacción entre el mesodermo y el ectodermo** que podría consistir en la transferencia de sustancias químicas (factores tróficos) del mesoderma al ectoderma.

### *Proliferación*

La proliferación se inicia poco después del cierre del tubo neural.

La proliferación es el proceso de división celular mediante el que, a partir de las



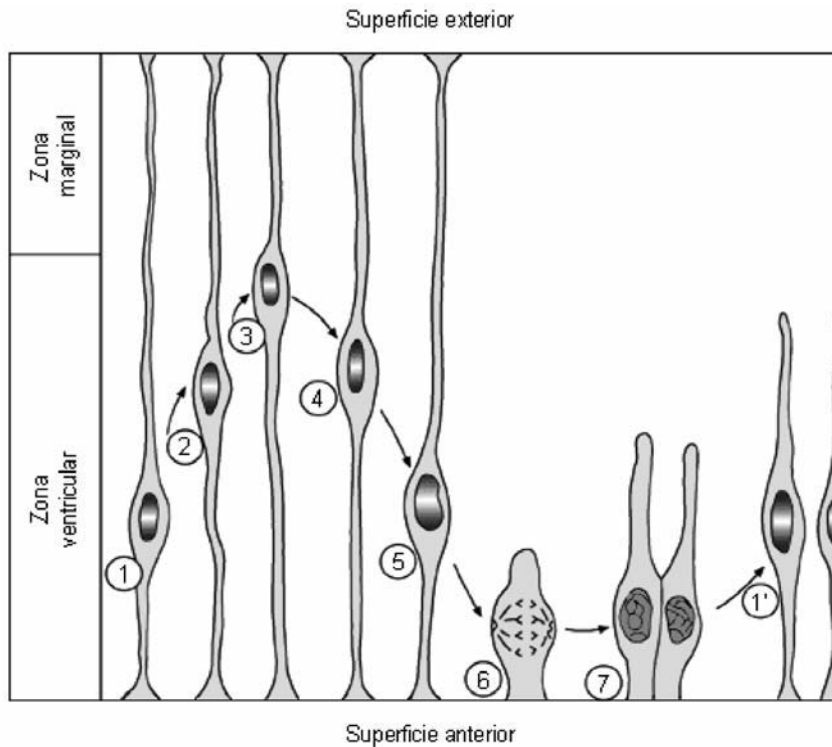
**Figura 28.** Esquema de las subdivisiones anatómicas del encéfalo

pocas células que originalmente forman el tubo neural (células germinales embrionarias), se forman los millares de millones de neuronas y células de fosforilación del SNC.

Veamos a continuación este proceso (figura 29):

- Las células embrionarias se desplazan desde la zona ventricular (interna) del tubo neural a la zona marginal (externa) mediante la extensión de sus procesos.
- En la zona marginal, las células duplican su ADN.
- Después se desplazan, por retracción de los procesos, hacia la zona ventricular; allí se dividen.
- Cada una de las dos células hijas volverá a empezar el mismo proceso.

Tras varias divisiones, las células embrionarias realizan una última división que produce neuronas inmaduras o glioblastos (células precursoras de las células gliales). La



**Figura 29.** Proliferación celular en la zona ventricular del neuroepitelio.

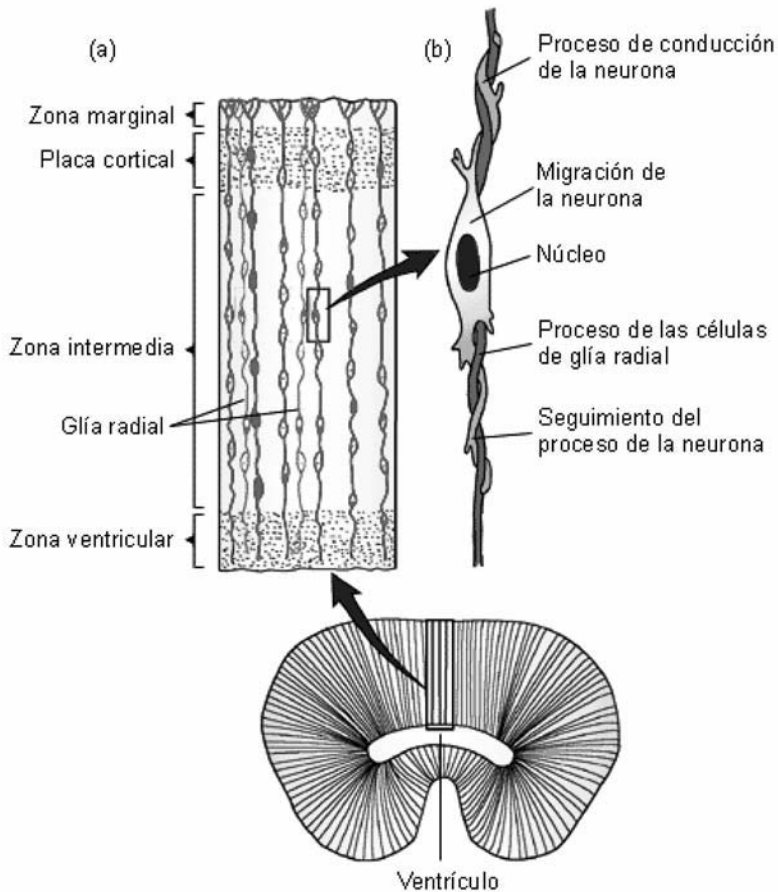
última división de las células germinales se llama **fecha de nacimiento de las neuronas**.

### *Migración*

En este subapartado, nos dedicaremos a explicar en exclusiva el proceso de migración en el SNC, un proceso que se inicia justo después de finalizar el periodo de proliferación de una neurona.

La migración es el proceso mediante el que las neuronas se desplazan desde el lugar en el que se han dejado de dividir hasta su destinación final.

El proceso de migración es posible en buena parte gracias al soporte de las células de fosforilación radial. Estas células se distribuyen de forma radial en el tubo neural, mantienen su cuerpo en la zona ventricular y una prolongación que se extiende hasta la superficie externa (piamadre). Las neuronas que emigran se van enredando por los procesos de la fosforilación radial como una enredadera por el tronco de un árbol.



**Figura 30.** Migración celular guiada por la fosforilación radial.

Cuando finaliza el proceso de migración, estas células gliales retraen sus largos procesos y se diferencian en astrocitos.

Las células de fosforilación radial son el soporte mecánico de las células inmaduras durante el proceso de migración.

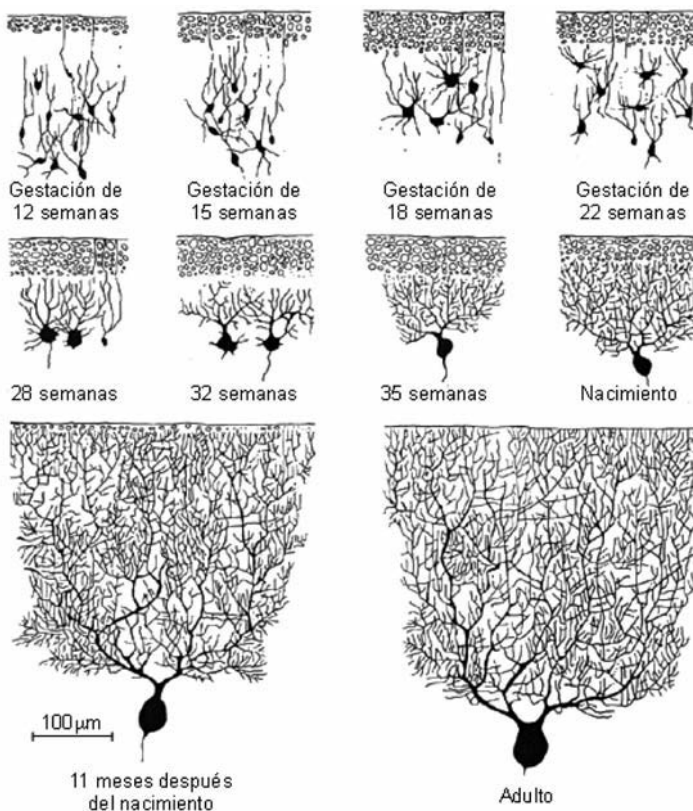
La interacción entre la fosforilación radial y las neuronas también está controlada por moléculas de la membrana celular. Se han identificado factores químicos como las moléculas de adhesión celular neurona-fosforilación que se encuentran en la superficie celular de las neuronas que están migrando. Estas moléculas realizan el reconocimiento de las prolongaciones de la fosforilación para iniciar la migración y controlar el desplazamiento de la neurona (sería como un proceso de conducción química) (figura 30).

¿Cómo saben las neuronas hacia dónde se tienen que dirigir? La respuesta a esta pregunta todavía no está clara, puesto que no conocemos con exactitud qué es lo que determina la destinación de una célula inmadura que está migrando. Podría ser que la destinación de una neurona ya estuviese preestablecida cuando todavía se hallaba en la zona ventricular, o también podría ser importante la interacción que ésta establece con el entorno al que llega.

### *Diferenciación y formación de las vías de conexión*

Cuando una neurona acaba el proceso de migración, empieza la diferenciación, la formación de conexiones y el establecimiento de contactos con otras neuronas.

La **diferenciación** es el proceso mediante el cual las neuronas van adquiriendo su morfología concreta (forma del soma, número y forma de las dendritas, etc.), y también sus mecanismos bioquímicos particulares (como el tipo de neurotransmisores utilizados) (figura 31).



**Figura 31.** Desarrollo de las células de Purkinje en el cerebelo humano.

La diferenciación de una neurona implica la adquisición de sus características morfológicas y propiedades fisiológicas específicas.

Parece que el patrón básico del tipo de neurona viene predeterminado genéticamente, pero que la diferenciación neuronal completa depende de las interacciones con otras neuronas y, por consiguiente, de la actividad neuronal.

### *El crecimiento de las prolongaciones*

En el extremo terminal del axón hallamos una estructura llamada **cono de crecimiento** que será la encargada de guiar el axón hacia el lugar donde tiene que establecer la sinapsis. El cono de crecimiento se encuentra en todos los extremos de las prolongaciones neuríticas (axones y dendritas) que se están desarrollando, y son los únicos que impulsan su crecimiento.

¿Cómo consiguen los axones llegar justo al lugar correcto donde tienen que establecer sinapsis? Este hecho, ¿está determinado genéticamente por completo? En los años sesenta, R. Sperry (Nobel de Medicina en 1981) propuso la hipótesis de la quimioafinidad, según la cual, cada célula tiene su propia señal de identificación química y su axón crece en dirección a esta señal complementaria específica liberada por las neuronas con las que tiene que contactar.

Esta hipótesis, con el grado de especificidad que propone, es poco aceptada. En la actualidad, se cree que podrían existir moléculas de reconocimiento entre grupos de neuronas, y no marcas o señales específicas de conocimiento entre neuronas concretas.

Por otra parte, se ha comprobado que los axones que se dirigen hacia sus blancos son guiados por el entorno en el que crecen. Este entorno lo proporciona la matriz extracelular, y parece que en ésta se pueden establecer las rutas que guían a los axones en su camino. Al parecer, las moléculas de la matriz extracelular de una zona concreta no sólo dirigen las neuronas correspondientes en dirección a sus blancos, sino que también repelen o impiden la extensión de otros axones próximos. El balance que se establece entre las diferentes moléculas de la matriz va cambiando a lo largo del recorrido del axón, de manera que, cuando llega a su destinación, un nuevo entorno extracelular puede señalar el fin del crecimiento del axón. Éste podría ser el método utilizado por los primeros axones que crecen en una estructura. Los que crecen más tarde, por su parte, podrían seguir las rutas marcadas por los primeros. Este mecanismo se llama *fasciculación* y participan en él las moléculas de adhesión celular (MAC).

### *Formación de conexiones y muerte neuronal*

Es una fase bastante paralela a la fase de diferenciación. Cuando los axones llegan a su destinación establecen conexiones con otras neuronas. La formación de

sinapsis empieza en una etapa muy temprana del desarrollo, de manera que mientras que unas neuronas todavía están proliferando, otras ya pueden estar formando sinapsis.

En una primera fase, se produce una sobreproducción de sinapsis, muchas de las cuales son provisionales, y en una segunda fase, se eliminan muchas de las que se realizan de manera inicial y se organiza el resto.

El inicio en la formación de sinapsis coincide con el fenómeno de la muerte neuronal. La tasa de muerte neuronal se estima entre el 25%-75% de las poblaciones iniciales, y tiene lugar en el último periodo prenatal y en el periodo posnatal.

Al parecer, la supervivencia de las neuronas depende del establecimiento de conexiones con sus blancos.

Se ha sugerido que el establecimiento de conexiones con el blanco podría promover la supervivencia de las neuronas, ya que las células diana podrían liberar sustancias tróficas como el **factor de crecimiento nervioso (FCN)** promoviendo, de este modo, el mantenimiento y supervivencia de las neuronas.

EL FCN fue descubierto a mediados del siglo XX por R. Levi-Montalcini en el SNP, pero parece que esta hipótesis (hipótesis neurotrófica) también podría darse en posición central. En el SNC también se han encontrado sustancias neurotróficas.

Se propone que los axones compiten por los factores tróficos liberados por las células diana, y sólo los que establecen conexiones adecuadas sobreviven. Además, también se produce un reajuste de las sinapsis. En esta segunda fase, se eliminan sinapsis previas y se realizan otras nuevas para que el patrón de inervación sea más preciso. Esta fase coincide con el inicio de la actividad neuronal en respuesta a la actividad externa.

Hay que destacar que en este periodo el SN es especialmente vulnerable a influencias diferentes de la programación genética del desarrollo. Junto con la experiencia, diferentes factores pueden influir en el desarrollo del SN, tales como el estrés materno, la nutrición, las hormonas, etc., todos ellos, factores que pueden afectar al desarrollo y que reciben el nombre de factores epigenéticos.

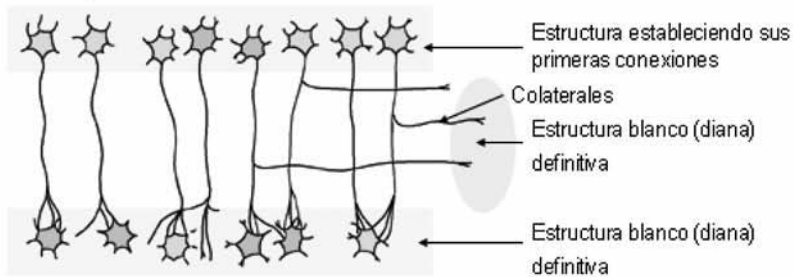
### Ejemplo

Se ha puesto de manifiesto que los animales que se crían a oscuras tienen menos sinapsis y menos espinas dendríticas en sus cortezas visuales primarias, déficits en la visión de profundidad y de patrones, cuando son adultos.

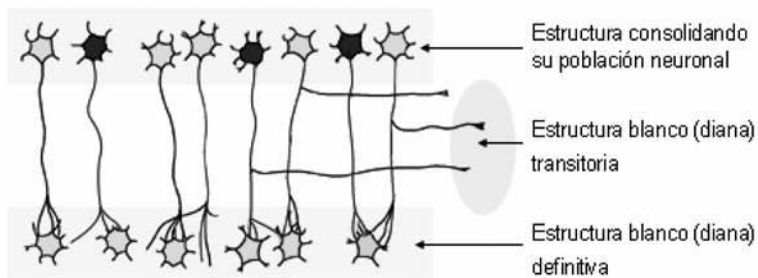
Las ratas que se crían en un ambiente enriquecido tienen cortezas más gruesas, con dendritas más desarrolladas y una mayor cantidad de sinapsis por neurona que las que se crían solas.



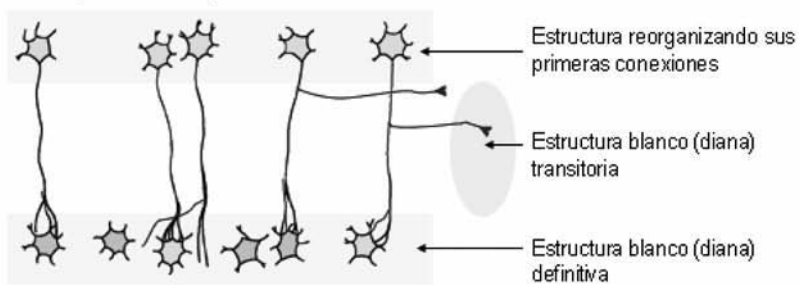
## 1. Sobreproducción neuronal



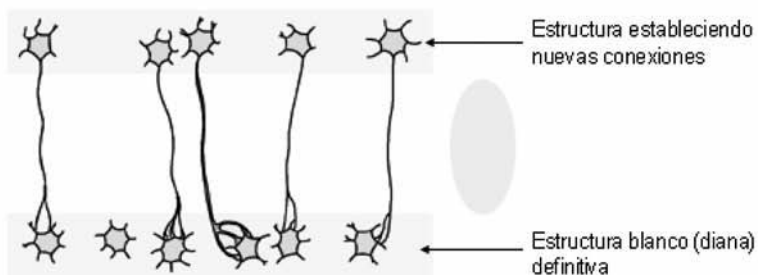
## 2. Muerte celular



## 3. Reorganización sináptica



## 4. Establecimiento de nuevas conexiones



**Figura 32.** Muerte celular y reorganización sináptica (adaptado de Del Abril y col., 2005).

## 2.3. Degeneración y regeneración neuronal

En los subapartados que se siguen explicaremos varios tipos de plasticidad que tienen lugar en el sistema nervioso. Asimismo, expondremos qué es lo que sucede en el tejido nervioso tras una lesión: degeneración, regeneración y reorganización. En el capítulo 5 se describirán las bases de la plasticidad cerebral y los mecanismos de formación de nuevas neuronas en el cerebro adulto (neurogénesis).

### 2.3.1. Degeneración neuronal

Tras la sección de un axón o de un grupo de axones (axotomía), se producen los dos tipos de degeneración neuronal siguientes:

- Degeneración anterógrada.
- Degeneración retrógrada.

Hay que distinguir estos dos segmentos del axón una vez realizada la axotomía:

- El **segmento distal** es la parte del axón que se encuentra entre el tallo y los terminales del axón.
- El **segmento proximal** es la parte del axón que se encuentra entre el tallo y el cuerpo celular.

La degeneración anterógrada consiste en la degeneración del segmento distal.

La degeneración retrógrada consiste en la degeneración del segmento proximal.

La degeneración anterógrada se produce de forma rápida (el axón sin el soma no puede sobrevivir), y la degeneración retrógrada es más lenta. De hecho, tras la lesión se empiezan a producir cambios en el ámbito del cuerpo celular, que pueden ser **degenerativos** o **regenerativos**:

- Los cambios degenerativos, como la disminución del tamaño del cuerpo celular, indican que la neurona morirá.
- Los cambios regenerativos, como el aumento del tamaño del soma, pueden indicar que la neurona está efectuando una síntesis masiva de proteínas para sustituir el axón degenerado. Debemos tener presente que estos cambios regenerativos no garantizan la supervivencia de la neurona, ya que no es suficiente con regenerar el axón, sino que además es necesario que vuelva a establecer los contactos sinápticos adecuados.

Hay que tener en cuenta que los efectos de una lesión, en este caso de una axotomía, no se limitan a la neurona lesionada, sino que se pueden extender a las neuronas con las que se relaciona la neurona lesionada (figura 33).

La degeneración transneuronal implica la degeneración de neuronas relacionadas con la neurona axotomizada.

Podemos distinguir dos tipos de degeneración transneuronal: anterógrada y retrógrada.

- La degeneración transneuronal anterógrada es la degeneración de una neurona debida a la lesión de neuronas que establecían sinapsis con aquélla.
- La degeneración transneuronal retrógrada es la degeneración de una neurona debida a la lesión de neuronas con las que establece sinapsis.

### 2.3.2. Regeneración neuronal

La regeneración neuronal consiste en el crecimiento de neuronas lesionadas.

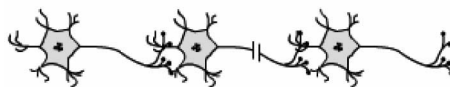
La regeneración neuronal está clara en la mayoría de los invertebrados y de los vertebrados inferiores, pero es difícilmente observable en mamíferos y otros vertebrados superiores. Debemos diferenciar, sin embargo, la regeneración en el ámbito central, que es prácticamente nula, de la regeneración en el ámbito periférico, que, en ciertas ocasiones, puede tener éxito.

#### *Regeneración neuronal en el SNP de mamíferos*

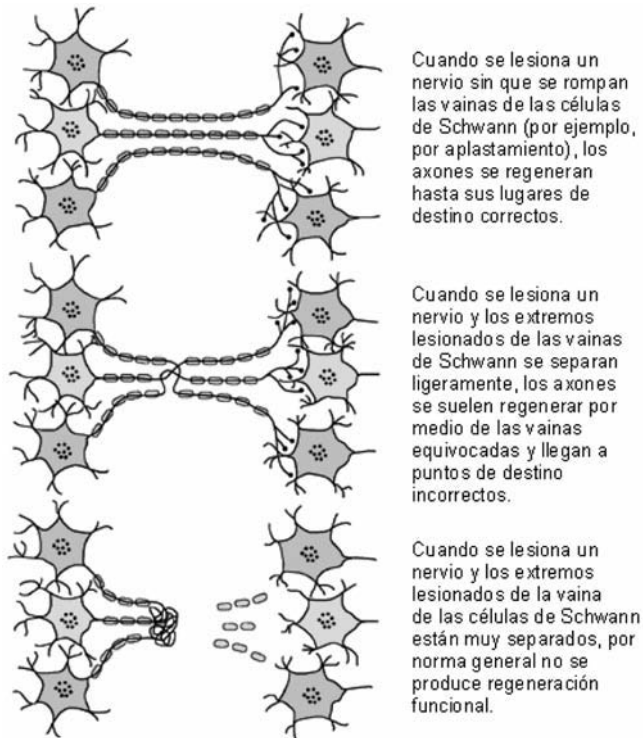
Poco después de la lesión (dos o tres días) el axón empieza a crecer. Este crecimiento no garantiza la supervivencia de la neurona, y tampoco el éxito de la regeneración (figura 34).

Pero, ¿por qué no se produce esta regeneración en el ámbito central? Parece que lo que es determinante para que haya regeneración es el entorno en el que se encuentran las neuronas.

Las células de Schwann promueven la regeneración del SNP de los mamíferos, y producen factores neurotróficos y moléculas de adhesión celular.



**Figura 33.** Muerte celular y reorganización sináptica.



**Figura 34.** Tres formas de regeneración axónica en los nervios periféricos de mamíferos. (Adaptada de Pinel, 2007).

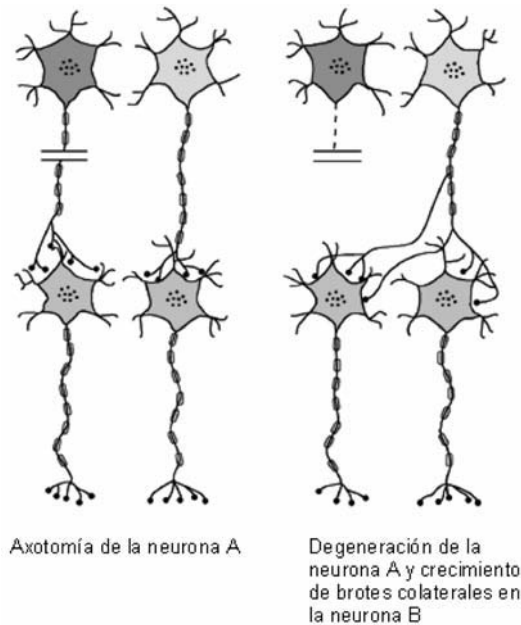
Estos factores neurotróficos producidos por las células de Schwann, que, como recordaréis, forman la capa de mielina en el SNP, estimulan el crecimiento de las neuronas, y las moléculas de adhesión celular de las membranas celulares de las células de Schwann marcan el camino por el que tienen que crecer los axones.

La oligodendrofosforilación del sistema nervioso central no estimula ni guía la regeneración axonal.

Cuando un axón degenera, a partir de los axones sanos próximos crecen ramificaciones que establecen sinapsis con los lugares vacíos dejados por el axón degenerado. Este proceso se llama **crecimiento de brotes axónicos colaterales** (figura 35).

### 2.3.3. Reorganización neuronal

Si bien los principales cambios que tienen lugar en el SN de los mamíferos se producen en las primeras fases del desarrollo, el SN maduro de los mamíferos mantiene la capacidad de reorganizarse.



**Figura 35.** Crecimiento de brotes colaterales tras la degeneración neuronal. (Adaptada de Pinel, 2007).

La mayor parte de los estudios de reorganización del SN se han centrado en la capacidad de los sistemas sensoriales y motores de reorganizarse en respuesta a una lesión o a la experiencia.

### Ejemplo experimental de reorganización neuronal

En un experimento realizado con primates no humanos se puso de manifiesto que si se impide que la información sensorial de un brazo llegue a la zona de la corteza (lesionando, así, las vías sensoriales que conducen este tipo de información), la zona de la corteza que en origen procesa la información del brazo acaba procesando información sensorial procedente de la cara. Como consecuencia de esto, la reorganización que se produce tras la lesión amplía las áreas corticales que procesan la información sensorial de la cara.

Debemos tener en cuenta que la reorganización funcional no siempre viene acompañada de la recuperación funcional.

La reorganización neuronal podría contribuir a la recuperación de una lesión cerebral, pero en la actualidad todavía no conocemos gran cosa en torno a las recuperaciones de las lesiones cerebrales. El problema es que, en muchas ocasiones, la lesión cerebral produce una serie de cambios que se pueden confundir con la recuperación de la función; en otras, la mejora de la función tras una lesión puede ser fruto del aprendizaje de nuevas estrategias cognitivas o de nuevas conductas, y no de la regeneración del tejido.

### 3. Estructuras del sistema nervioso

En los apartados anteriores hemos puesto de manifiesto que las neuronas son unidades funcionales del SN. A partir de ahora explicaremos cómo se organizan estas neuronas que forman las diferentes divisiones del SNC. Y vamos a empezar por las divisiones más caudales del encéfalo, la médula, y acabaremos en los hemisferios cerebrales.

#### 3.1. La médula espinal

La médula espinal es la división más caudal del SNC.

##### 3.1.1. Aspecto externo

La apariencia de la médula es la de un cilindro (del tamaño del dedo meñique) organizado de forma segmentaria de unos 42 a 45 cm, rodeada lateralmente por los nervios espinales y situada en el interior de la columna vertebral.

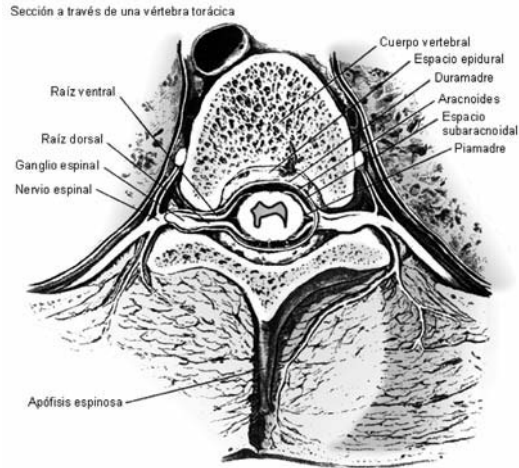
La médula espinal es muy importante para las actividades de la vida, ya que se encuentran en ella todas las neuronas motoras que inervan los músculos que utilizamos para movernos, así como la mayor parte de las vías eferentes autónomas. Además, la médula recibe todas las aferencias sensoriales procedentes del cuerpo y de parte de la cabeza. No obstante, la médula no es sólo un lugar de paso, sino que lleva a cabo las operaciones de procesamiento iniciales de la mayor parte de la información que le llega.

##### *Anatomía macroscópica*

Como ya hemos comentado, la médula de un ser humano es relativamente pequeña, ya que tiene una longitud de unos 42 a 45 cm y pesa unos 45 g.

La médula, como el resto del tejido nervioso, es muy delicada y, por lo tanto, tiene sistemas de protección. De esta forma, la médula espinal está protegida por las vértebras, las meninges y el líquido cefalorraquídeo.

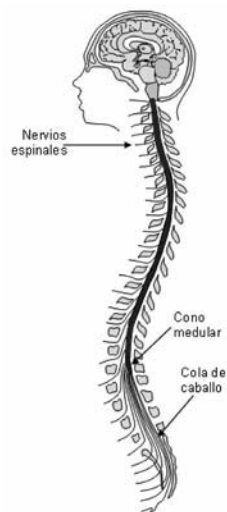
La columna vertebral está formada por veinticuatro vértebras individuales que se corresponden con las regiones cervical (cuello), torácica (pecho) –figura 36– y lumbar (parte inferior de la espalda) y por las vértebras de la porción sacra y cóccica (en la zona pelviana).



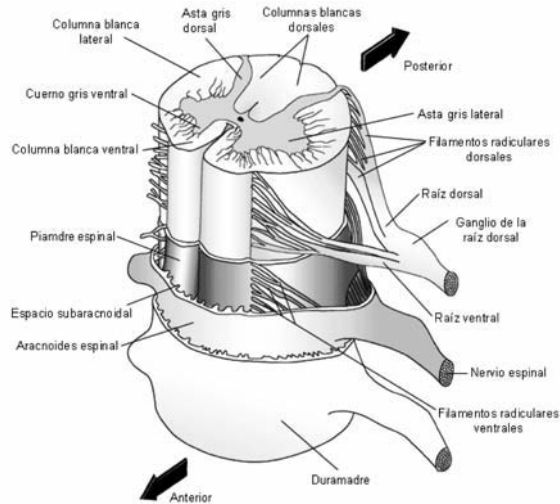
**Figura 36.** Sección de una vértebra torácica.

La médula espinal atraviesa el agujero de las vértebras, desde la primera vértebra cervical (en la base del cráneo) hasta el margen superior de la segunda vértebra lumbar, por lo que es más corta que la columna vertebral (representa unos 2/3 de la longitud total de la columna) (figura 37).

La médula espinal, como el resto del SNC, está protegida por un sistema de membranas, las meninges: duramadre, aracnoides y piamadre (figura 38).



**Figura 37.** La médula espinal se extiende desde la primera vértebra cervical hasta el límite de la segunda lumbar.



**Figura 38.** En este dibujo de la médula espinal podemos observar el sistema de membranas, y las meninges que la protegen.

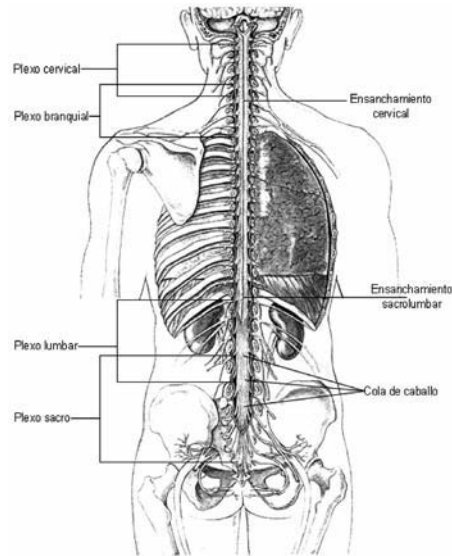
### *Los nervios espinales*

La médula se encuentra rodeada lateralmente por los nervios espinales, axones de neuronas que entran y salen de la médula espinal y la comunican con el resto del cuerpo. De la médula entran y salen treinta y un pares de nervios, uno para cada lado de la médula:

- 8 cervicales
- 12 torácicos
- 5 lumbares
- 5 sacros
- 1 cóccico

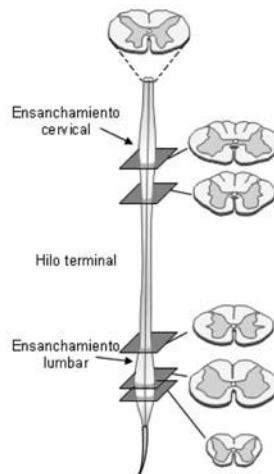
Cada nervio espinal sale por el espacio existente entre dos vértebras. En los adultos, la médula espinal es más corta que la columna vertebral, por lo tanto, en los segmentos inferiores de la médula, los nervios tienen que buscar su salida en niveles muy inferiores, de manera que las raíces lumbosacras forman la **cola de caballo** (figura 39).





**Figura 39.** Disposición de la médula dentro la columna vertebral.

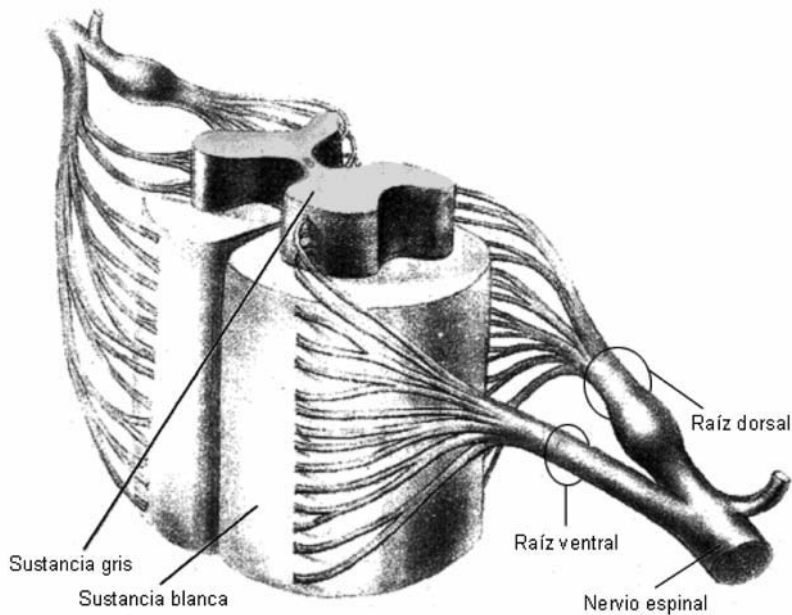
El cilindro formado por la médula no tiene el mismo diámetro en todas partes, sino que es más grueso desde el punto de vista cervical (intumescencia o dilatación cervical, inervación de los brazos) y desde el punto de vista lumbosacro (intumescencia lumbar, inervación de piernas). Estas dilataciones se corresponden con regiones de la médula que inervan extremidades (figura 40).



**Figura 40.** Dibujo de la cara ventral de la médula espinal donde podemos observar las intumescencias cervical y lumbar

## Raíces

Cada nervio espinal está formado por una **raíz dorsal** o posterior y una **raíz ventral** o anterior (figura 41).



**Figura 41.** Disposición de la médula dentro la columna vertebral.

Cada raíz dorsal, poco antes de unirse con la raíz ventral para formar un **nervio espinal**, se ensancha y forma un **ganglio** (agrupación de cuerpos celulares).

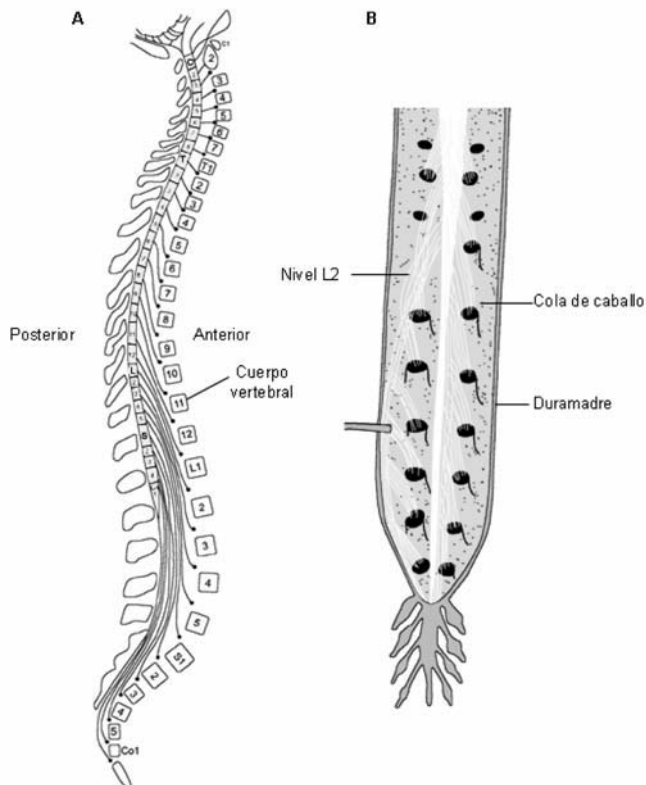
Las **raíces dorsales** son fibras aferentes que llevan información sensorial a la médula. Estas neuronas sensoriales tienen su cuerpo celular en los ganglios dorsales. Son neuronas en *T* (seudomonopolares).

Las **raíces ventrales** son fibras eferentes que traen información motora desde la médula a los músculos. Estas neuronas (multipolares tipo Golgi I) tienen su cuerpo celular en la médula.

## Dermatomas

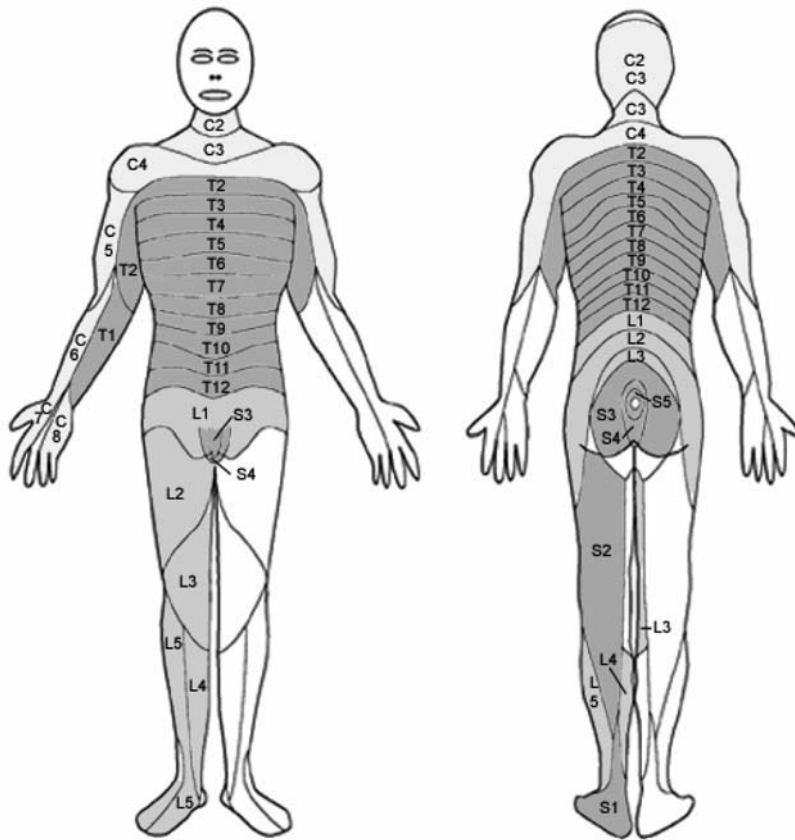
Un dermatoma es una zona del cuerpo inervada por las raíces dorsales derecha e izquierda de un segmento de la médula espinal.

Cada nervio espinal se corresponde con un **segmento de la médula** (o metámera), y cada metámera inerva un **segmento del cuerpo** (dermatoma). Además, **cada nervio transporta la información sensorial y motora correspondiente a una mitad del cuerpo**, es decir, un nervio que sale de la médula por el lado derecho llevará información motora y sensorial de la parte derecha del cuerpo correspondiente, y un nervio que sale por la parte izquierda llevará información de la parte izquierda del cuerpo correspondiente.



**Figura 42.** En esta sección sagital de la columna vertebral podemos ver los diferentes segmentos de la médula, cada uno de éstos asociado a un nervio espinal.

Así pues, en la médula podemos distinguir diferentes segmentos medulares, cada uno de los cuales está vinculado a un nervio espinal. En realidad, hay bastante superposición en la inervación de zonas adyacentes .

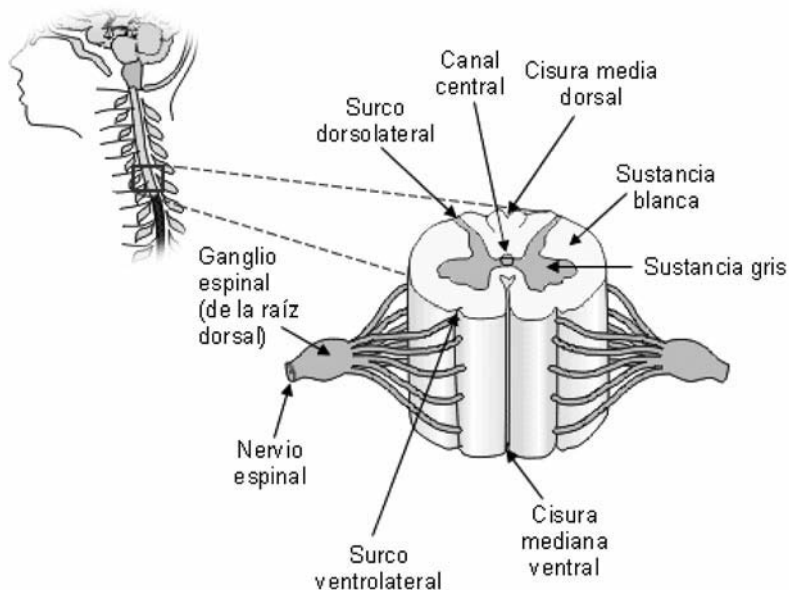


**Figura 43.** Mapa de los dermatomas del cuerpo humano. En el mapa aparecen indicados los segmentos de la médula espinal que inervan cada dermatoma.

### *Surcos*

En la superficie de la médula hallamos una serie de surcos. Podemos distinguir varios surcos tanto en la cara ventral como dorsal de la médula (figura 45):

- En la cara ventral
  - Fisura media ventral.
  - Surco ventrolateral: marca la salida de las raíces ventrales.
- En la cara dorsal
  - Surco medio dorsal.
  - Surco dorsolateral: marca el lugar de entrada de las raíces dorsales.



**Figura 44.** En este segmento medular, podemos observar los diferentes surcos de la médula. Asimismo, podemos ver la organización interna de la médula (sustancia blanca y sustancia gris). (Adaptada de Del Abril y col., 2005).

### 3.1.2. Organización interna

Las secciones transversales de la médula espinal nos muestran una clara división entre sustancia blanca (exterior) y sustancia gris (interior).

La estructura fundamental de la médula se mantiene a lo largo de toda su extensión, aunque varían las proporciones de la misma (figura 44).

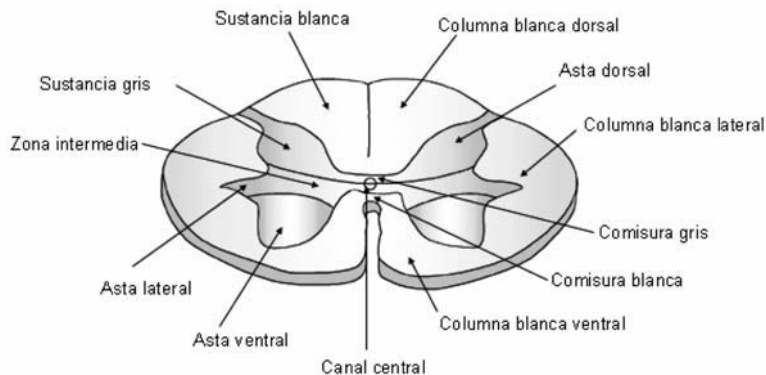
#### La distribución de las neuronas

Tal como hemos indicado al inicio del capítulo, la distribución de las neuronas del SN no se debe al azar, sino que se organizan formando la sustancia blanca y la sustancia gris (figura 47). En el tejido nervioso fresco, los núcleos y las áreas corticales tienen un color gris (sustancia gris) y los tractos, un color blanco (sustancia blanca –el color blanco se debe a la mielina). Es decir, llamamos *sustancia blanca* a las zonas del SN formadas principalmente por axones y gris, a las zonas formadas por somas.

#### a) La sustancia gris

La sustancia gris tiene forma de H (de mariposa). En el medio hay un canal central, por donde circula el líquido cefalorraquídeo.

Mediante un corte transversal podemos observar que la sustancia gris se



**Figura 45.** Sección transversal de la médula espinal en el ámbito torácico en la que podemos observar la sustancia blanca y la gris. (Adaptada de Del Abril y cols., 2005).

encuentra dispuesta de forma simétrica en la parte central de cada lado de la médula espinal. Estas zonas no se encuentran separadas, sino unidas por la comisura gris, la cual es atravesada por el canal central. Desde una localización dorsal hasta una ventral, podemos distinguir tres zonas diferenciadas: el asta dorsal o posterior, la zona intermedia (estructuralmente, en los segmentos torácicos y en los primeros lumbares aparece en la zona intermedia el asta lateral; de ahí saldrán las fibras preganglionares del sistema nervioso simpático) y el asta ventral o anterior.

Según veíamos anteriormente, como la estructura laminar es una constante en el sistema nervioso, la médula espinal también presenta una estructura de láminas longitudinales dispuestas en toda su extensión. En 1952 el neuroanatomista Rexed identificó dichas láminas en la médula espinal del gato. Posteriormente, se ha comprobado que dicha organización es característica de otros mamíferos, como, por ejemplo, el ser humano. La lámina I es la zona marginal, que se corresponde con una estrecha capa de sustancia gris que cubre la sustancia gelatinosa o lámina II. De la lámina III a la lámina VI se forma el cuerpo del asta dorsal o posterior. La lámina VII corresponde a la sustancia gris intermedia (incluido el núcleo de Clarke) y algunas prolongaciones al asta ventral o anterior. La lámina VIII, por su parte, incluye algunas de las regiones interneuronales del asta ventral. La lámina IX corresponde a las motoneuronas del asta ventral que inervan músculos como el diafragma, el esternocleidomastoideo o el trapecio. Por último, la lámina X constituye la sustancia gris que rodea el canal central.

LÁMINA	NÚCLEO	NIVELES DE LA MÉDULA ESPINAL	FUNCIÓN
I	Zona marginal	Todos	Células del tracto espinotalámico
II	Sustancia gelatinosa	Todos	Transmisión de la información de dolor y temperatura
III-VI	Cuerpo del asta dorsal	Todos	Procesamiento sensorial
VII	Núcleo de Clarke	T1-L2	Células del tracto espinocerebelar posterior
VII	Columna intermediolateral	T1-L3	Neuronas preganglionares simpáticas
VII	Núcleo parasimpático sacral	S2-S4	Neuronas preganglionares parasimpáticas
IX	Núcleo accesorio	Bulbo-C5	Motoneuronas
IX	Núcleo frénico	C3-C5	Motoneuronas

**Tabla 1.**

En la sustancia gris de la médula espinal existen diferentes tipos neuronales. Por una parte, podemos distinguir las neuronas de proyección, es decir, aquellas cuyo soma se localiza en la sustancia gris de la médula espinal pero proyecta sobre otras divisiones del sistema nervioso. Dentro de las neuronas de proyección, tenemos las neuronas de proyección motora, cuyo soma se localiza en el asta ventral, en la zona intermedia o en el asta lateral de la médula espinal y proyecta hacia la musculatura esquelética, la musculatura lisa, la musculatura cardíaca y a determinadas glándulas.

Cuando entran en la médula, las neuronas sensoriales primarias pueden hacer una u otra cosa:

- Sinaptar con neuronas de la sustancia gris ipsilateral de la médula (asta básicamente dorsal).
- Subir directamente sin cruzar la línea media hasta los núcleos de relevo del bulbo. Las células de relevo de la médula espinal o del bulbo proyectan sus axones hacia las estructuras más rostrales.

#### **El soma de las neuronas motoras**

El soma de las neuronas motoras somáticas se localiza en el asta ventral de la médula espinal, mientras que las neuronas motoras viscerales se ubican en la parte lateral de la zona intermedia en los últimos segmentos lumbares y en los segmentos sacros (fibras preganglionares del sistema nervioso parasimpático), y en el asta lateral de los segmentos torácicos y de los primeros lumbares (fibras preganglionares del sistema nervioso simpático).

Otro tipo de neuronas de proyección es el de las neuronas de proyección sensorial que llevan información somática o visceral de la periferia y envían sus axones hacia el encéfalo. Estas neuronas son sensoriales secundarias, ya que las neu-

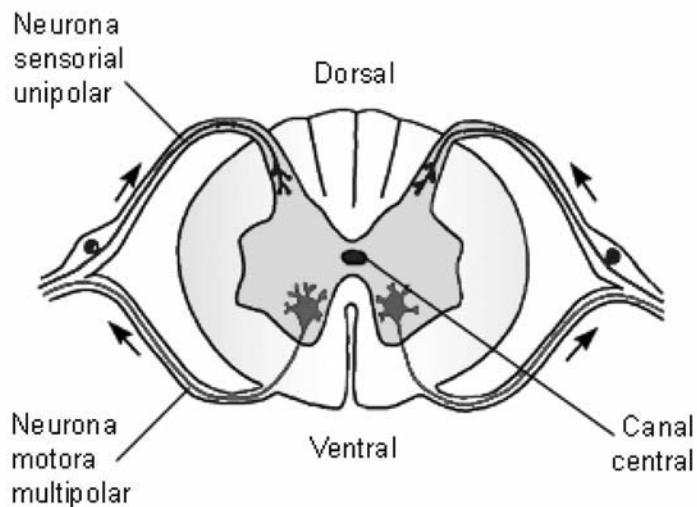
ronas primarias son aquellas cuyo soma se localiza en el ganglio de la raíz dorsal. Su actividad es controlada por medio de vías que bajan por la sustancia blanca medular desde estructuras superiores (corteza y tronco del encéfalo), así como por circuitos reflejos de la misma médula.

En segundo lugar, otro tipo neuronal funcional básico es el de las interneuronas. Se trata de neuronas locales cuyos axones no salen de la médula espinal, y en algunos casos ni del propio segmento medular. Dentro de este tipo de neuronas locales están las interneuronas segmentales que son las interneuronas con las prolongaciones más cortas, ya que comunican zonas de la sustancia gris del mismo segmento y del mismo lado en relación con la línea media. Otras interneuronas son las comisurales, también se localizan en el mismo segmento medular pero pasan al otro lado de la médula espinal a través de la sustancia gris comisural. Un tercer tipo de interneuronas son las propioespinales, cuyas prolongaciones se extienden a diferentes segmentos medulares.

En definitiva, la sustancia gris consta de astas ventrales y astas dorsales, y de una zona intermedia. En algunos niveles (torácicos y lumbares altos), también hallamos una pequeña asta lateral (neuronas simpáticas eferentes.)

#### b) La sustancia blanca

- Podemos dividirla en columnas: columna dorsal, lateral y ventral.
- Está formada por axones ascendentes y descendentes que unen la médula con el encéfalo.



**Figura 46.** Sección transversal esquemática de la médula espinal en la que podemos apreciar su organización general.



### 3.1.3. Vías ascendentes y descendentes

En los subapartados que se siguen describiremos las principales vías ascendentes y descendentes que viajan por la médula. En la organización interna de la médula distinguimos la sustancia gris (en el interior) de la sustancia blanca (en el exterior). La sustancia blanca medular está formada por fibras ascendentes y descendentes que recorren la médula espinal formando fascículos (conjunto de fibras).

#### *La sustancia blanca medular*

Podemos distinguir tres tipos de fascículos:

- **Fascículos ascendentes:** neuronas largas que se proyectan hacia el encéfalo (núcleos del tronco, cerebelo y tálamo).
- **Fascículos descendentes:** neuronas que se proyectan desde la corteza cerebral y núcleos del tronco hacia la sustancia gris de la médula.
- **Fascículos propios:** neuronas cortas que interconectan la médula en diferentes niveles.

#### *Fascículos sensoriales o ascendentes de la sustancia blanca*

Los fascículos ascendentes conducen hacia el encéfalo información sensorial exteroceptiva (de la piel), propioceptiva (músculos y articulaciones) e interoceptiva (vísceras) captada por los nervios espinales de la periferia.

Recordemos que en la sustancia blanca medular podemos distinguir una columna dorsal, una ventral y otra lateral.

A continuación describiremos los tractos que viajan por la columna dorsal y los que lo hacen por la columna lateral de la sustancia blanca.

#### **a) Tractos que viajan por la columna dorsal**

Los tractos que viajan por la columna dorsal o posterior son los fascículos de Goll (fascículo delgado) y de Burdach (cuneado o cuneiforme).

- Transportan estos dos tipos de información sensorial:
  - **Tacto epicrítico** (tacto fino, discriminativo). Permite identificar el punto exacto del que proviene la estimulación.
  - **Sensibilidad propioceptiva consciente.** Información del movimiento y posición del cuerpo y de las extremidades.
- Las fibras que forman estos fascículos **ascienden ipsilateralmente** y acaban en núcleos de relevo del bulbo, el núcleo cuneiforme, respectivamente. Estos núcleos dan lugar a fibras de segundo orden, que, con el nombre de lemnisco medial, llevan la información hasta el tálamo.

- El fascículo de Goll transporta información de la parte inferior del cuerpo, y el de Burdach, de las partes superiores. Así pues, el fascículo de Goll recorre toda la médula y el de Burdach sólo la recorre a partir del sexto segmento torácico.
- Las fibras se añaden siempre por la parte lateral de la columna dorsal, por lo que, los fascículos de la columna dorsal están ordenados según los diferentes niveles del cuerpo. Esta disposición constituye un ejemplo de **proyección somatotópica** de un fascículo, según la cual, la organización del fascículo se corresponde con la del cuerpo (las posiciones relativas de los axones reflejan la imagen del cuerpo).

#### b) Tractos que viajan por la columna lateral

Los tractos que viajan por la columna lateral son los siguientes:

- Los fascículos espinotalámico lateral y anterior.
- El tracto espinoreticular,
- Los fascículos espinocerebelosos dorsal y ventral.

##### – *Tractos espinotalámico lateral y anterior*

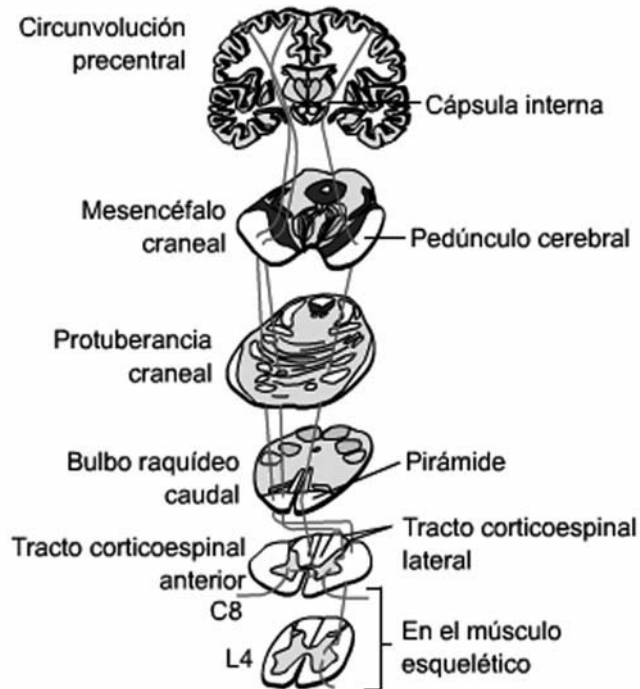
- El tracto espinotalámico lateral transporta información de dolor y temperatura, y el anterior, de tacto protopático y presión.
- Los axones de las neuronas que reciben estos tipos de informaciones **cruzan la línea media** de la médula alrededor de la comisura blanca ventral, y suben por el tracto espinotalámico.
- Son fibras organizadas somatotópicamente.
- La destinación de los dos tractos es el tálamo.

##### – *Tracto espinoreticular*

- El tracto espinoreticular está formado por neuronas que responden a los mismos estímulos que las neuronas espinotalámicas (dolor, temperatura, tacto protopático y presión).
- Los axones que forman este tracto pasan por la formación reticular del tronco del encéfalo y acaban en el tálamo (en el núcleo parafascicular y otros núcleos intralaminares).
- Forma parte del sistema reticular activador ascendente, relacionado con reacciones generalizadas de activación y el mantenimiento de la conciencia.
- No hay organización somatotópica.

##### – *Otros tractos*

Podemos destacar los fascículos espinocerebelosos dorsal y ventral que llevan información propioceptiva inconsciente al cerebelo (centro de coordinación de todos los movimientos del cuerpo), y otros tractos que se dirigen a diferentes núcleos del tronco del encéfalo.



**Figura 47.** Tractos corticoespirales. Las fibras procedentes de la circunvolución precentral y de otras áreas corticales cercanas a ésta descienden por los pedúnculos cerebrales, la protuberancia y las pirámides bulbares; la mayor parte de éstas se cruzan en la decusación de las pirámides para formar el tracto corticoespinal lateral. Aquellas que no se cruzan en la decusación de las pirámides forman el tracto corticoespinal anterior; la mayor parte de estas fibras, por otro lado, se cruzan en la comisura blanca anterior antes de acabar en la sustancia gris medular. Las fibras corticoespirales, en su mayoría, no establecen sinapsis directa con las motoneuronas. El dibujo que tenemos aquí se ha hecho con la intención de simplificar.

### *Fascículos motores o descendentes de la sustancia blanca*

Los fascículos descendentes llevan información desde el tronco del encéfalo y la corteza a la sustancia gris de la médula.

Podemos distinguir dos grandes tipos de vías descendentes: vías piramidales y vías extrapiramidales.

- **Las vías piramidales o corticoespirales** llevan a la médula las instrucciones para el movimiento voluntario y consciente.

- **Las vías extrapiramidales** conducen a la médula información para el movimiento involuntario, reflejo y semiautomático.

### *Fascículos propios*

- Zona de fibras mielinizadas junto a la sustancia gris medular. Está presente en todas las columnas de la sustancia blanca.
- Contiene fibras que comunican diferentes segmentos medulares.
- Interviene en la ejecución de reflejos espinales intersegmentales (que involucran a más de un segmento medular).

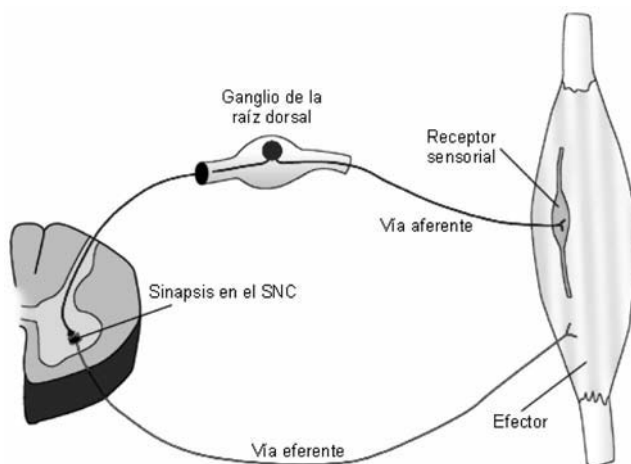
### **3.1.4. La médula: reflejos sensomotores**

Ciertas vías aferentes provocan eferencias motoras estereotipadas, como es el caso del reflejo rotuliano. En muchas de estas respuestas reflejas participa un circuito neural localizado exclusivamente en la médula espinal.

Un reflejo consta de cinco componentes: un receptor sensorial, una vía aferente al SNC, una o más sinapsis en el ámbito del SNC, una vía eferente del SNC, y un efector.

#### *Reflejo de extensión o miotático*

- Es un reflejo **monosináptico**.
- El estiramiento de un músculo estimula los receptores sensoriales de las fibras musculares. Esta información es enviada a la médula espinal.

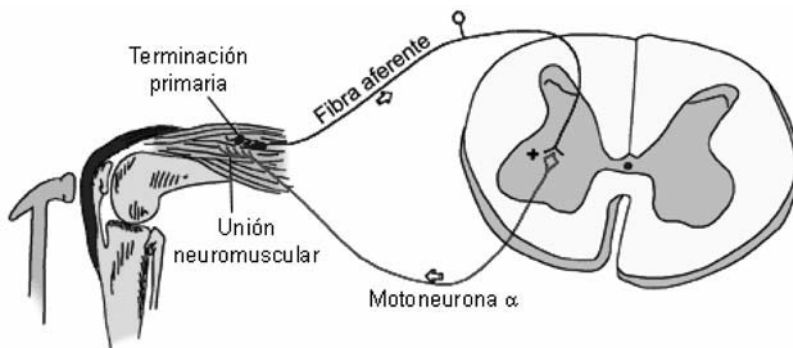


**Figura 48.** Componentes básicos de un reflejo.

- Los axones de estas células sensoriales tienen colaterales que excitan motoneuronas, y hacen que el músculo estirado se contraiga.
- Este reflejo protector impide un exceso de extensión de los músculos que podría producir lesiones musculares.

### El reflejo rotuliano

Un ejemplo de reflejo de extensión o miotático es el reflejo rotuliano. Cuando damos unos golpecitos en el tendón rotuliano, se estira ligeramente el cuádriceps. Esta información de estiramiento llega hasta la médula, se excitan las motoneuronas del cuádriceps y se provoca la contracción del músculo (figura 49).



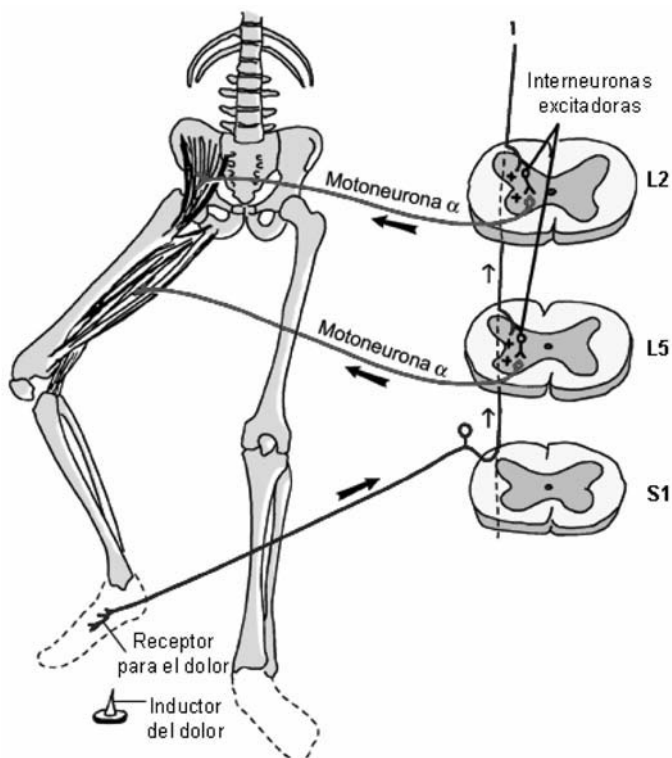
**Figura 49.** Reflejo rotuliano. Si golpeamos el tendón rotuliano, se activan las terminaciones primarias del huso muscular, que, entonces, excitan las motoneuronas alfa que inervan el músculo estirado.

### *Reflejo flexor o de retirada*

- Se basa en, como mínimo, tres neuronas y, por lo tanto, es **polisináptico**. Además, pueden intervenir varios segmentos medulares (figura 50).
- La información procedente de los receptores cutáneos llega a la médula por medio de las astas dorsales y sinapta con interneuronas.
- Estas interneuronas comunican con motoneuronas de diferentes segmentos, y se inicia, así, una respuesta de retirada.

### El reflejo flexor

Este tipo de reflejo es el responsable de la retirada ante un estímulo doloroso. Después de tocar por accidente algo caliente que produce dolor, retiramos de forma automática la mano, flexionando el brazo al que se encuentra unida.



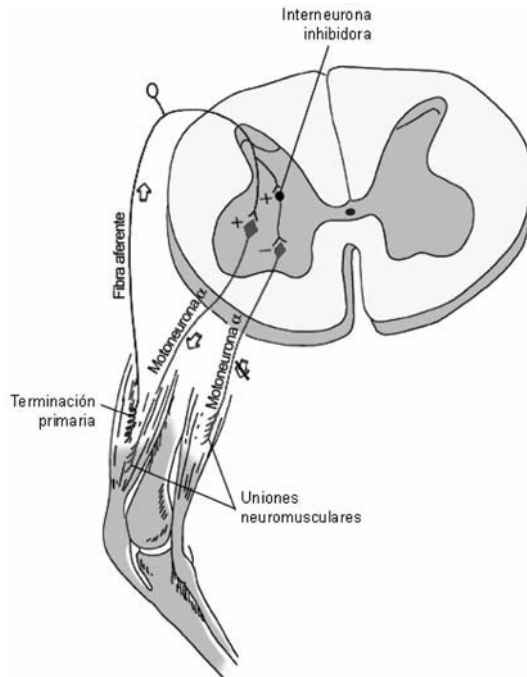
**Figura 50.** Reflejo flexor. En este reflejo participan varios segmentos, y todas las conexiones son polisinápticas. En el ejemplo mostrado, una fibra nociocéptica del pie entra en la médula espinal en el ámbito S1 y activa (por medio de, como mínimo, una interneurona) las motoneuronas que van al psoas ilíaco y los músculos de la parte posterior del muslo.

### *Inhibición recíproca*

La información de los reflejos que hemos dado hasta ahora ha sido muy simplificada, puesto que, de hecho, en los reflejos anteriores también interviene el reflejo de la inhibición recíproca (figura 51).

#### **Inhibición recíproca**

Cuando doblamos un brazo, tenemos que contraer un músculo, el bíceps, pero también hay que inhibir el músculo antagonista, en este caso el tríceps. Cuando se estira un tendón rotuliano iniciando un reflejo rotuliano sucede lo mismo, el músculo agonista es excitado y el antagonista, inhibido por procesos de inhibición recíproca.



**Figura 51.** Inhibición recíproca. Cuando golpeamos el tendón rotuliano se desencadena un reflejo de estiramiento (como vemos en la figura); asimismo, provoca inhibición, por medio de una interneurona, de las motoneuronas que van a los músculos antagonistas de la parte posterior del muslo.

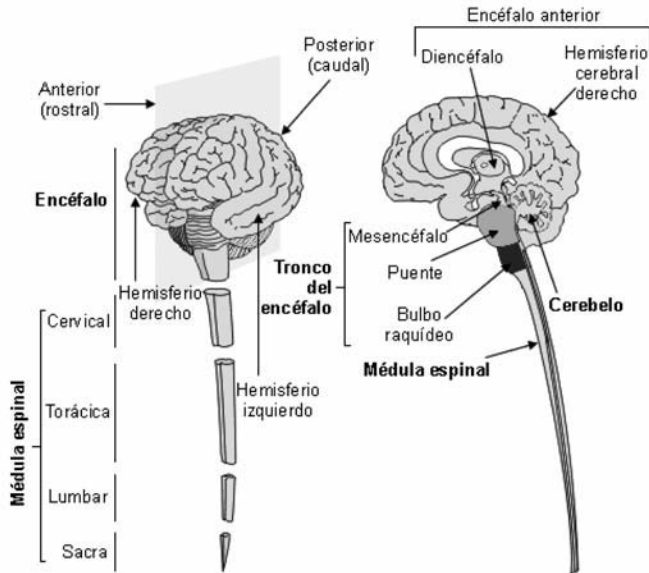
En ciertas respuestas reflejas participa un circuito neuronal localizado exclusivamente en la médula espinal.

### 3.1.5. Aspectos funcionales

- La médula realiza funciones muy importantes para el funcionamiento general del SN. Estas funciones son tanto sensoriales como motoras.
- La médula recibe información sensorial (aferencias sensoriales), somáticas y viscerales, del cuerpo (tronco y extremidades) y parte de la cabeza.
- La médula realiza un primer procesamiento de la información y envía esta información sensorial al encéfalo.
- La médula también utiliza esta información, con independencia del encéfalo, para la ejecución de respuestas reflejas.

### 3.2. Tronco del encéfalo

La médula espinal continúa cranealmente con el tronco del encéfalo (figura 54).



**Figura 52.** Izquierda: representación esquemática del SNC. Derecha: sección sagital del SNC, en que se representan las divisiones caudales del SNC, que son la médula y el tronco del encéfalo con sus tres divisiones: el bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo.

El tronco del encéfalo presenta una organización anatomofuncional muy similar a la de la médula espinal. De todas formas, estructuralmente podemos observar que el tronco encefálico queda organizado alrededor del sistema ventricular: el canal central, el cuarto ventrículo y el acueducto de Silvio.

Si hacemos un corte transversal a la altura de cualquiera de las regiones que quedan en una posición rostral al óbex, podremos identificar tres áreas generales:

- 1) Por un lado, un área que queda posterior al espacio ventricular. La única parte donde esta porción contiene tejido neuronal de forma sustancial es en el mesencéfalo. Esta región se denomina *tectum*, y en el mesencéfalo se corresponde con los colículos superiores e inferiores.
- 2) En segundo lugar, tenemos una zona que queda anterior al espacio ventricular. Esta área anterior se denomina *tegmentum*. El *tegmentum* contiene algunas de las vías descendentes, las vías ascendentes de la médula espinal al encéfalo, los tractos y los núcleos de los nervios craneales y la formación reticular.



- 3) En tercer y último lugar, en la superficie anterior del tronco quedan expuestas algunas estructuras, se trata de la base. La base contiene vías descendentes que van de la corteza a la médula espinal, a algunos de los núcleos de los nervios craneales o a los núcleos pontinos (los cuales, por su parte, proyectan hacia el cerebelo). Esta región ventral también contiene los haces de fibras de los pedúnculos cerebrales, la protuberancia basal y las pirámides bulbares.

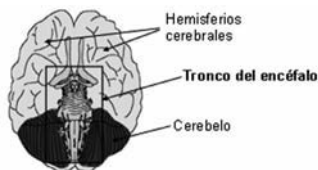
En el nivel del bulbo caudal, las tres subdivisiones (*tectum*, *tegmentum* y base) quedan dispuestas alrededor del canal central. Un análisis de la estructura interna de los tres componentes del tronco nos permite observar que la sustancia gris queda acotada formando diferentes núcleos que se encuentran diseminados a diferentes niveles en el tronco. Entre los núcleos, y alrededor de ellos, se disponen las fibras de sustancia blanca que comunican los niveles inferiores de organización (sistema nervioso periférico y médula espinal) con el resto del encéfalo.

### 3.2.1. Aspecto externo

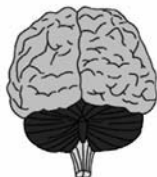
El tronco del encéfalo está formado por las tres divisiones caudales del encéfalo:

- El bulbo raquídeo.
- La protuberancia.
- El mesencéfalo.

Como la médula espinal, el tronco del encéfalo (figura 53 y 54) se encuentra rodeado por nervios, en este caso nervios craneales, que inervan las estructuras craneales y los órganos internos. Ahora vamos a ver las características principales de las superficies del tronco del encéfalo.



**Figura 53.** Superficie ventral del tronco del encéfalo.



**Figura 54.** En este dibujo de la superficie posterior del encéfalo se pone de manifiesto cómo el tronco del encéfalo se encuentra, en gran parte, cubierto por los hemisferios cerebrales así como por el cerebelo.

### *Superficie ventral (anterior)*

La superficie ventral del tronco del encéfalo tiene los siguientes componentes:

- El **bulbo raquídeo**, que constituye la continuación craneal de la médula espinal, se caracteriza por las **pirámides** (formadas por fibras descendentes desde la corteza cerebral), y la **decusación de las pirámides** (lugar donde las fibras corticales cruzan la línea media). El límite entre la protuberancia y el bulbo lo marca el **surco bulboprotuberancial**.
- La **protuberancia**, que podemos diferenciar con claridad porque se encuentra delimitada por los surcos superiores y bulboprotuberancial que la separan del mesencéfalo y del bulbo, respectivamente. Su forma característica se debe al hecho de que gran parte de sus **fibras** se dirigen lateralmente al cerebelo.
- El **mesencéfalo**, que es la división menor del encéfalo. Lo más destacable de su cara anterior son los **pedúnculos cerebrales** (fibras que van hacia el cerebro). Entre los dos pedúnculos, cada uno situado a un lado de la línea media, queda una cavidad llamada **fosa interpeduncular**.

### *Superficie dorsal (posterior)*

La superficie dorsal del tronco del encéfalo está recubierta en gran parte por los hemisferios cerebrales y por el cerebelo.

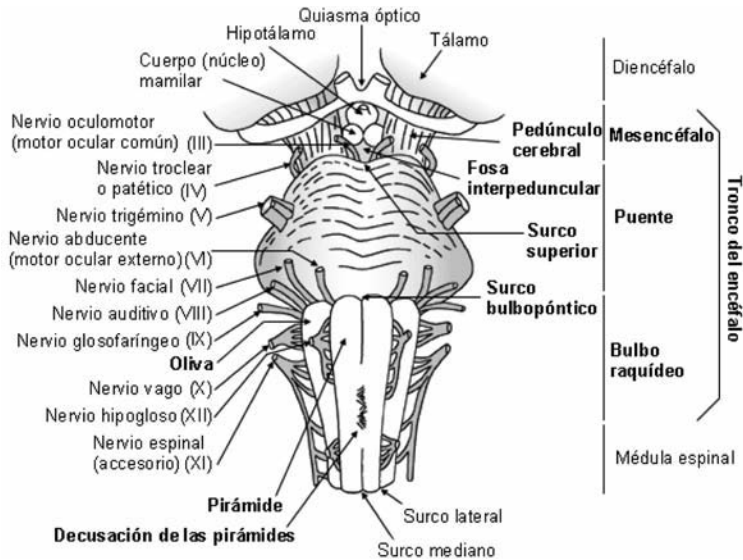
Cuando se eliminan los hemisferios y el cerebelo, se ponen de manifiesto algunas de las características de la superficie dorsal del tronco del encéfalo. Estas características son las siguientes:

- En el **bulbo raquídeo**, se distinguen las **columnas blancas dorsales**, que forman parte del fascículo de Goll y Burdach.
- La **protuberancia** se encuentra bajo el IV ventrículo.
- El **mesencéfalo** se caracteriza por la presencia de cuatro pequeños bultos, dos a cada lado de la línea media, los **colículos superior e inferior**, o tubérculos cuadrigéminos. Los colículos son estaciones de relevo para las vías auditivas (los inferiores) y visuales (superiores).

### **3.2.2. Los pares craneales**

Alrededor del tronco del encéfalo no encontramos nervios espinales, sino nervios craneales, que son los nervios periféricos del encéfalo (figuras 55 y 56).

Los **nervios craneales** o **pares craneales** entran y salen del tronco del encéfalo y la mayor parte de éstos llegan a estructuras de la cabeza y del cuello, y proporcionan



**Figura 55.** Superficie ventral del tronco del encéfalo. (Adaptada de Del Abril y cols., 2005).

inervación sensorial y motora. Los nervios craneales, como los espinales, son dobles, es decir, hallamos uno a cada lado de la línea media.

Existen doce pares de nervios craneales:

- Diez de los doce pares craneales salen del tronco.
- Uno de los pares craneales, el nervio olfatorio, sale del bulbo olfatorio (telencéfalo).
- Uno de los pares craneales, el nervio óptico, sale del quiasma óptico (diencéfalo).

El nervio olfatorio (I) es exclusivamente sensorial y transmite la información proveniente de las células olfatorias de la mucosa nasal. A través de la lámina cribiforme llega al bulbo olfatorio. Las células empenachadas y mitrales del bulbo proyectan sus axones directamente sobre la corteza prepiriforme, el núcleo olfatorio anterior, el tubérculo olfatorio, el extremo rostroventral del hipocampo anterior, la banda diagonal de Broca, los núcleos anterior y corticoposterolateral de la amígdala, y las áreas entorrinales dorsomedial y lateral.

Las células ganglionares de la retina forman el nervio óptico (II), éste es exclusivamente sensorial y transmite la información visual al núcleo geniculado lateral del tálamo y de ahí a diferentes áreas corticales. Los dos nervios ópticos se juntan a nivel del quiasma óptico, donde parte de las fibras se decusan al lado contralateral.

El tercer nervio craneal es el oculomotor o motor ocular común (III) que es motor. A través de este nervio se envían las fibras aferentes que inervarán todos los múscu-

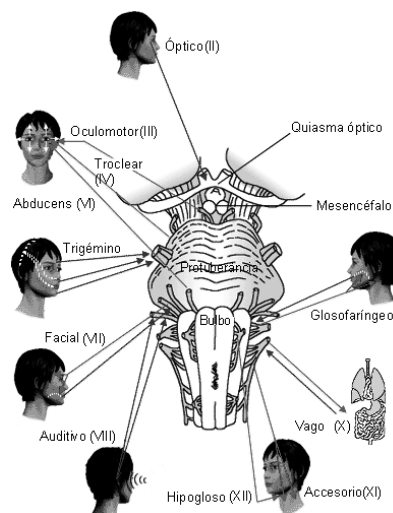
los oculares a excepción del oblicuo mayor y el recto mayor, también inervarán los músculos constrictores del iris y de la musculatura ciliar.

El cuarto nervio craneal es el patético o troclear (IV) que inerva el músculo oblicuo mayor del ojo. Tanto el par III como el IV se originan en el mesencéfalo.

El trigémino (V) es un nervio mixto (sensorial y motor) que se origina en la mitad de la protuberancia. El trigémino sensorial transmite al sistema nervioso central la sensibilidad de la piel de la cara, los senos y los dientes mediante tres ramas: la oftálmica (recibe la información sensorial de la cavidad nasal superior, el ojo y la frente), la maxilar superior, también denominada maxilar (recibe la información sensorial de la mucosa de la porción superior de la boca, los dientes superiores, la cavidad nasal inferior y el rostro), y la maxilar inferior, también denominada rama mandibular (recibe la información sensorial de la mucosa de la porción inferior de la boca, los dientes inferiores, el gusto en la parte anterior de la lengua y las mandíbulas). El trigémino motor envía fibras axónicas al músculo tensor del tímpano, al músculo tensor del paladar, al músculo digástrico y a los músculos de las mandíbulas.

Otro nervio exclusivamente motor es el abducens o motor ocular externo (VI), en este caso el músculo inervado es el recto lateral (o externo) del ojo.

El nervio facial (VII) es un nervio mixto con componentes tanto somáticos como viscerales. A nivel sensorial recibe la información de la piel del oído externo, del paladar y de los dos tercios anteriores de la lengua (información gustativa). A nivel motor regula la actividad de las glándulas de la mucosa nasal, las glándulas lacrimales y las salivales, también inerva la musculatura del cuero cabelludo y de los músculos faciales.



**Figura 56.** Visión ventral del encéfalo en la que se destacan los nervios craneales. (Adaptada de Del Abril y cols., 2005).

El nervio vestibulococlear (VIII) transmite hacia el sistema nervioso central (entra a nivel de la protuberancia) la información referente al equilibrio y la audición, y para ello tiene dos ramas: la vestibular y la coclear, respectivamente. Los cuerpos de las células bipolares que originan los axones aferentes del nervio vestibular se ubican en el ganglio vestibular. Estos axones aferentes se dirigen a nivel bulbar a los cuatro núcleos vestibulares, aunque algunos también llegan directamente al cerebelo. Las neuronas de los núcleos vestibulares del bulbo, por su parte, envían la información al cerebelo, la médula espinal, la corteza temporal y diferentes zonas de la protuberancia y del bulbo. Por otro lado, el órgano de Corti (órgano receptor de la información auditiva conformado por la membrana basilar, las células ciliadas y la membrana tectoria) proyecta al encéfalo mediante el nervio coclear. Se trata de neuronas bipolares cuyos somas se localizan en el ganglio del nervio coclear (o ganglio espiral). Se ha podido comprobar que el nervio coclear posee tanto fibras aferentes como eferentes. Las eferentes se producen en el complejo olivar superior (fascículo olivococlear).

El nervio glosofaríngeo (IX) es mixto y se localiza a nivel del bulbo raquídeo. El componente sensorial transmite hacia el sistema nervioso central la información referente al tercio posterior de la lengua (información gustativa), la piel del oído externo, el oído medio y las membranas mucosas de la región faríngea. El componente motor regula la actividad de la glándula parótida e inerva el músculo estriado de la faringe.

El décimo par craneal es el nervio vago (X), en este caso se trata también de un nervio mixto con componentes tanto somáticos como viscerales. El vago sensorial recibe la información sensorial de la tráquea, la laringe, la faringe y las diferentes vísceras localizadas a nivel abdominal y torácico. El vago motor envía eferentes al corazón, el sistema respiratorio, el intestino, la musculatura estriada de la tráquea, la laringe y la faringe.

Los últimos dos nervios craneales son el accesorio (XI) y el hipogloso (XII), ambos de naturaleza motora. El primero inerva los músculos estriados cervicales (parte del trapecio y el esternocleidomastoideo) y la musculatura lisa de las diferentes vísceras localizadas a nivel abdominal y torácico, mientras que el hipogloso inerva fundamentalmente los músculos de la garganta y de la lengua.

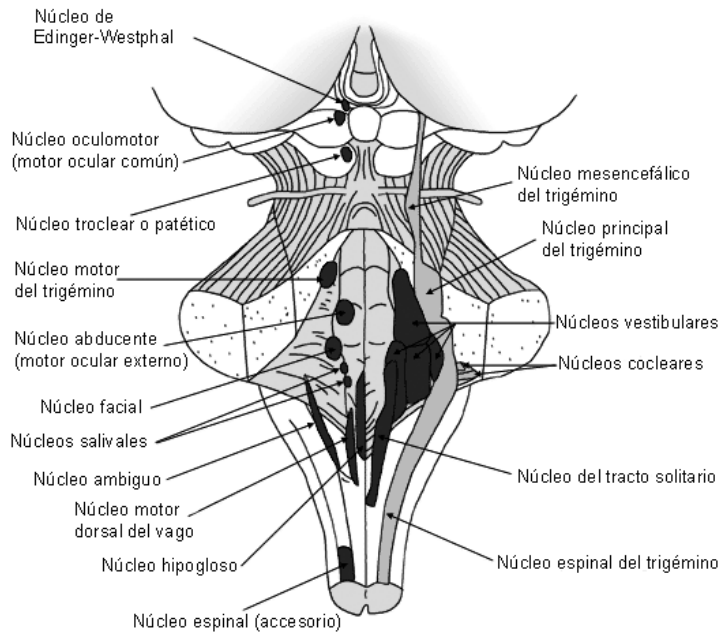
A diferencia de los nervios espinales que son mixtos, motores y sensoriales, los nervios craneales sólo pueden ser sensoriales, motores o mixtos (combinan funciones motoras y sensoriales). En la tabla 2 aparecen especificadas las funciones de los diferentes pares craneales.

Los pares craneales se originan o finalizan en una serie de núcleos (agrupación de cuerpos celulares) que se encuentran en el interior del tronco del encéfalo (figura 60).

Podemos distinguir núcleos de los pares craneales motores y núcleos de los pares craneales sensoriales.

<b>NERVIO</b>	<b>Núcleo de l'SN de origen/terminación*</b>	<b>Función</b>	<b>Estructura periférica inervada</b>
I. Olfativo	Bulbo olfativo	Sensorial	Receptores olfativos del epitelio olfativo.
II. Óptico	Núcleo geniculado lateral	Sensorial	Células ganglionares de la retina.
III. Oculomotor	Núcleo oculomotor	Motora	Músculos de la motilidad ocular. Músculos constrictores del iris, músculo ciliar.
IV. Troclear	Núcleo troclear	Motora	Músculo oblicuo superior.
V. Trigémino	Núcleo espinal, núcleo sensorial principal, núcleo mesencefálico del NCV.	Sensorial	– Rama oftálmica: frente, ojo, cavidad nasal sup. – Rama maxilar. cavidad nasal inferior, dientes superiores y mucosa de la porción superior de la boca. – Rama mandibular, superficie de las mandíbulas, dientes inferiores, mucosa de la parte inferior de la boca y gusto, en la parte anterior de la lengua.
	Núcleo motor del INCV	Motora	Músculos de las mandíbulas, tensor del tímpano, tensor del paladar y digástrico.
VI. Motor ocular externo	Núcleo motor ocular externo	Motora	Músculo recto lateral.
VII. Facial	Núcleo solitario	Sensorial	Dos tercios anteriores de la lengua y paladar.
	Núcleo espinal del NCV Núcleo salivar superior	Motora	Piel del oído externo. Glándulas lacrimales, glándulas de la mucosa nasal, glándulas salivales.
	Núcleo facial		Músculos de la expresión facial.
VIII. Vestibulococlear	Núcleo coclear	Sensorial	Células ciliadas del órgano de Corti.
	Núcleo vestibular		Células ciliadas del aparato vestibular.
IX. Glosofaringeo	Núcleo espinal del NCV Núcleo solitario (caudal)	Sensorial	Piel del oído externo. Membranas mucosas de la región faríngea y el oído malo.
	Núcleo solitario (rostral) Núcleo salival inferior Núcleo ambiguo (rostral)	Motora	Tercio posterior de la lengua. Glándula parotídea. Músculo estriado de la faringe.
X. Vago	Núcleo espinal del NCV Núcleo solitario (caudal)	Sensorial	Piel del oído externo, meninges. Laringe, tráquea, intestino, receptores del cayado de la aorta.
	Núcleo solitario (rostral) Núcleo motor dorsal del NVV Núcleo ambiguo (región medial)	Motora	Corpúsculos gustativos. Intestino, estructuras respiratorias, corazón. Músculos estriados del paladar, faringe y laringe.
XI. Accesorio	Núcleo ambiguo	Motora	Músculos estriados de la laringe. Músculos cervicales (esternocleidomastoideo y parte del trapecio)
XII. Hipogloso	Núcleo hipogloso	Motora	Músculos intrínsecos y extrínsecos de la lengua.

**Tabla 2.** Funciones de los nervios craneales.



**Figura 57.** Representación esquemática de la localización de los núcleos de los pares craneales del tronco del encéfalo. Los núcleos con funciones motoras se encuentran a la izquierda; los núcleos con funciones sensoriales, en la parte derecha del esquema. (Adaptada de Del Abril y cols., 2005).

### *Los núcleos motores de los pares craneales*

Son los lugares donde se originan las fibras que forman las ramas motoras de los nervios craneales. El soma se encuentra en el interior del núcleo.

### *Los núcleos sensoriales de los pares craneales*

Son los lugares donde finalizan las fibras de las ramas sensoriales de los nervios craneales. Las neuronas sensoriales que llevan información del exterior del SNC sinaptan en estos núcleos y tienen su soma fuera del tronco, en ganglios situados a ambos lados del tronco.

Es importante remarcar que en el bulbo se encuentran muchos de los núcleos de los pares craneales, algunos de éstos con funciones vitales. Por este motivo, la lesión del bulbo es muy peligrosa, ya que puede causar la muerte del individuo.

### Los núcleos de los nervios craneales

La mayoría de los núcleos de los nervios craneales se localizan en el tronco del encéfalo a excepción de los nervios I y II. A nivel del tronco del encéfalo, los núcleos de los nervios craneales se organizan a modo de columnas funcionales. Concretamente, se forman seis columnas funcionales: tres de núcleos sensoriales (viscerales y somáticos) y tres de núcleos motores (viscerales y somáticos). De estas columnas, dos son columnas motoras viscerales, dos son columnas sensoriales somáticas, y las dos restantes son una columna sensorial visceral y una columna motora somática.

Los núcleos sensoriales están formados por los somas de las neuronas sensoriales secundarias que proyectarán a diferentes regiones del sistema nervioso, y reciben, por lo tanto, las aferencias del nervio sensorial (neuronas de los ganglios craneales). Siguiendo el eje de referencia medial-lateral, la organización que se deriva es la siguiente: la columna motora somática general, la columna motora visceral especial, la columna motora visceral general (parasimpática), la columna sensorial visceral general y especial, la columna sensorial somática general y la columna sensoriales somática especial.

En la columna motora somática general, a nivel bulbar encontramos el núcleo hipogloso (nervio XII) y el núcleo espinal accesorio (nervio XI), en la protuberancia se localiza el núcleo motor ocular externo (nervio VI), y en el mesencéfalo el núcleo troclear (nervio IV) y el núcleo oculomotor (nervio III). Los núcleos de la columna motora visceral especial, a pesar de su denominación, inervan músculos esqueléticos. En esta columna, a la altura del bulbo raquídeo nos encontramos con el núcleo ambiguo (nervios IX, X y XI) y, a la altura de la protuberancia, con el núcleo motor del trigémino (nervio V) y el núcleo motor facial (nervio VII). La tercera columna corresponde a la columna motora visceral general. En esta columna se ubican en el bulbo el núcleo salivar inferior (nervio IX) y el núcleo motor dorsal del vago (nervio X), en la protuberancia se localiza el núcleo salivar superior (nervio VII), mientras que en el mesencéfalo tenemos el núcleo de Edinger-Wesphal (nervio III). La columna sensorial visceral general y especial cuenta a nivel bulbar con el núcleo del tracto solitario (nervios VII, IX y X). En la columna sensorial somática general se localiza en el bulbo el núcleo espinal del trigémino (nervios V, VII, IX y X), en la protuberancia el núcleo principal del trigémino (nervio V), y en el mesencéfalo el núcleo mesencefálico del trigémino (nervio V). La última de las columnas longitudinales es la sensorial somática especial. En esta columna se localizan a nivel bulbar los núcleos vestibulares y los núcleos cocleares (nervio VIII).

#### 3.2.3. La formación reticular

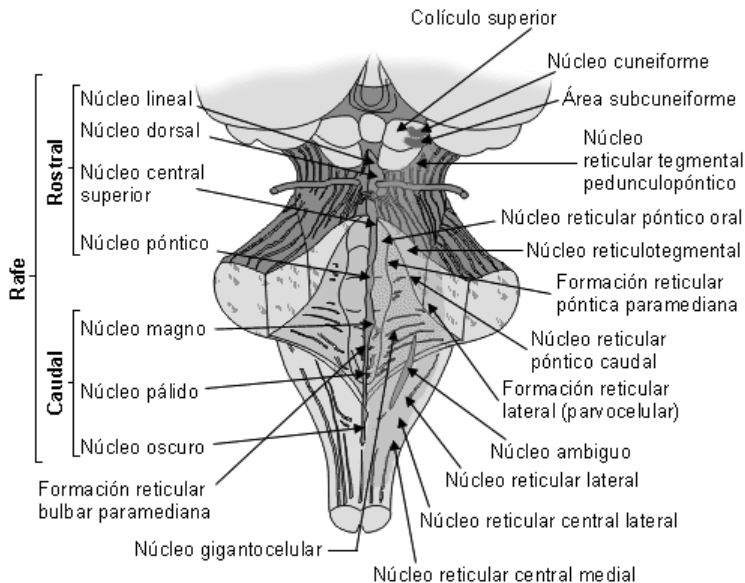
El nombre de *formación reticular* responde a la descripción de diferentes anatomistas que observaron una intrincada red de neuronas distribuidas por la zona central del tronco del encéfalo no ocupada por los otros núcleos del tronco, y atravesada por una espesa red de fibras distribuidas en todas direcciones, que ofrece una apariencia de retícula.

##### *Localización y estructura general*

La formación reticular, como los núcleos de los pares craneales, se distribuye de forma longitudinal por el tronco del encéfalo.



Los principales núcleos de la formación reticular se encuentran delante de los núcleos de los pares craneales, en el mesencéfalo, protuberancia y bulbo, y ocupan la mayor parte del espacio que queda libre entre los núcleos de los pares craneales y los fascículos ascendentes y descendentes (figura 58).



**Figura 58.** Núcleos de la formación reticular. (Adaptada de Del Abril y col., 2005).

Los núcleos de la formación reticular se organizan en columnas longitudinales (columnas paramediana, medial y lateral) en el eje del tronco del encéfalo.

Junto con estos núcleos, los núcleos de la rafe y el *locus coeruleus* también se consideran parte de la formación reticular.

Las neuronas de la formación reticular poseen características morfológicas y funcionales similares a las de las interneuronas de la médula espinal.

El *locus coeruleus* se encuentra principalmente en el ámbito de la protuberancia. Este núcleo debe su nombre a su apariencia azulada en el tejido fresco. Los axones que salen de este núcleo son muy largos y ramificados y se extienden a amplias áreas del SNC. La noradrenalina se sintetiza principalmente en este núcleo del tronco del encéfalo.

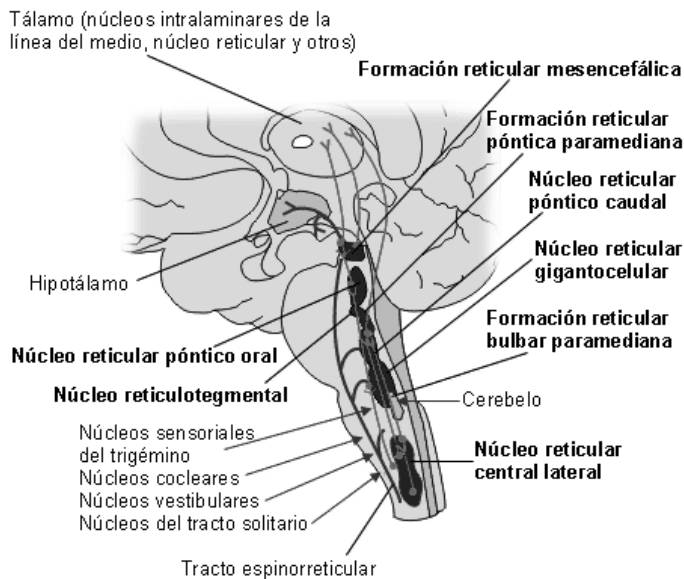
Los **núcleos de la rafe** son varios núcleos que forman una columna gris localizada en la línea media del tronco del encéfalo, localización de la que se deriva su nombre (*rafe* 'estructura', en griego). La serotonina se sintetiza principalmente en las neuronas de los núcleos de la rafe, desde donde salen proyecciones a todo el cerebro y a la médula.

### Vías reticulares ascendentes

La formación reticular se caracteriza por ser un lugar de convergencia de información, que recibe aferencias de la mayoría de los sistemas sensoriales y que tiene conexiones eferentes con todos los niveles del SNC. Estos niveles son los siguientes (figura 59):

- La columna lateral recibe muchas aferencias somáticas y viscerales procedentes de núcleos sensoriales de los pares craneales, de la médula y el cerebelo.
- La columna lateral envía eferencias a los núcleos motores craneales y a la columna medial de la formación reticular. La columna lateral también recibe aferencias de la médula, y, por lo tanto, recoge todas las aferencias de la formación reticular.
- La columna medial es la zona efectora de la formación reticular.
- Las proyecciones ascendentes de la formación reticular se encuentran sobradamente distribuidas por todo el encéfalo: en el tálamo (núcleos intralaminares y núcleo reticular), en los núcleos subcorticales y en el hipotálamo y el cerebelo.

Mediante estas proyecciones, principalmente hacia el tálamo, la formación reticular interviene en la excitabilidad de la corteza cerebral.



**Figura 59.** Vías ascendentes de la formación reticular medial.

Teniendo en cuenta la influencia de la formación reticular en la excitabilidad de la corteza cerebral, los neurofisiólogos G. Moruzzi y H. Magoun definieron el **sistema reticular activador ascendente**, que, junto con algunos núcleos de la formación reticular (también el *locus coeruleus* y los núcleos de la rafe), incluye los núcleos intralaminares del tálamo y parte de la corteza cerebral. Este sistema se ha relacionado con el arousal (activación general del SNC) y el nivel de conciencia.

La actividad del sistema reticular activador ascendente resulta esencial para el mantenimiento de un estado normal de conciencia.

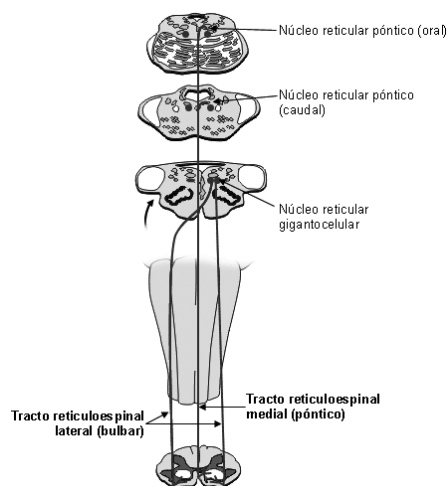
- La lesión de la formación reticular pónica o mesencefálica provoca coma grave.
- Muchos fármacos actúan sobre el sistema reticular activador ascendente.

### La acción de los fármacos en el cerebro

Algunos anestésicos generales suprimen la transmisión por medio de la formación reticular. Los estimulantes (anfetaminas, cocaína, cafeína) aumentan el estado de activación general y actúan sobre este sistema. En cambio, los sedantes (como los barbitúricos) tienen un efecto depresor sobre este sistema.

### Vías reticulares descendentes

La formación reticular recibe una gran cantidad de influencias descendentes en la corteza cerebral. Estas influencias convergen en la formación reticular medial, que es la zona efectora. Desde diferentes núcleos de esta zona medial se originan los tractos reticulares descendentes en la médula espinal; en la formación reticular, se originan dos tractos motores descendentes (figura 60).



**Figura 60.** Vías descendentes de la formación reticular.

Es preciso que destaquemos las vías con origen en los núcleos de la rafe que se dirigen hacia la médula y que se encuentran relacionadas con la regulación endógena del dolor.

### *Funciones de la formación reticular*

Atendiendo a sus conexiones, la formación reticular está relacionada con las siguientes funciones:

- Ciclo de sueño-vigilia (control de la conciencia y estado de alerta).
- Sistema motor del encéfalo y médula espinal.
- Regulación de la actividad visceral.

### **3.2.4. Otros núcleos**

En subapartados anteriores, hemos descrito las características principales de la cara dorsal y ventral del tronco del encéfalo. Asimismo, hemos descrito los pares craneales, junto con la formación reticular y sus núcleos. Pues bien, en este apartado nos disponemos a estudiar otros núcleos del tronco del encéfalo con sus funciones principales.

#### *Otros núcleos del mesencéfalo*

##### **a) Núcleos del techo o *tectum***

En el *tectum del mesencéfalo* encontramos los **colículos superiores e inferiores** (figura 61).

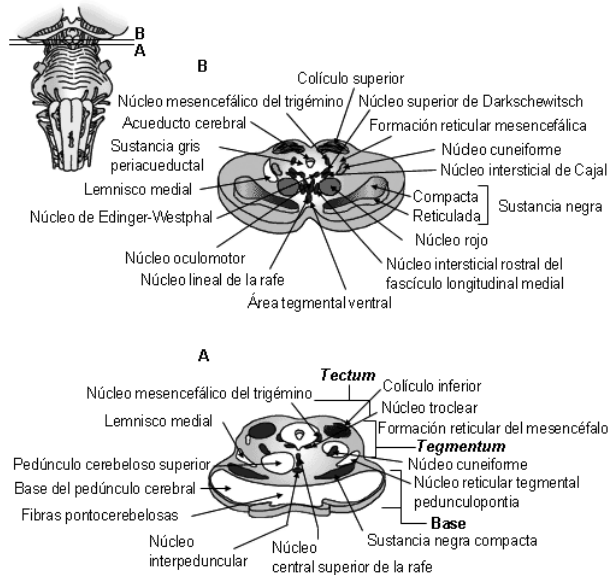
- El **colículo inferior** está relacionado con el procesamiento de la información auditiva que le llega por medio del lemnisco lateral.
- El **colículo superior** forma parte de la vía de procesamiento visual, ya que nos permite orientar la cabeza y los ojos hacia los estímulos que nos rodean.

En vertebrados inferiores, la función del *tectum* es enteramente visual, por lo que se denomina *tectum* óptico.

##### **b) Núcleos del *tegmentum***

La **sustancia gris periacueductal** rodea el acueducto cerebral. Es una zona de integración de señales neuroendocrinas y sensoriales que interviene con fibras descendentes en la modulación sensorial. Por otra parte, forma parte de un circuito endógeno para el control del dolor.

El **núcleo rojo** es de gran importancia para el control del movimiento. Está formado por dos partes: la región parvocelular, fundamentalmente relacionada con



**Figura 61.** Organización interna del tronco del encéfalo en el ámbito del mesencéfalo.

el cerebelo, y la región magnocelular, donde se originan fibras descendentes en la médula espinal.

### Núcleo rojo

El nombre de *núcleo rojo* proviene del color rojizo que tiene este núcleo en el tejido fresco porque sus células tienen un alto contenido en hierro.

La **sustancia negra** se encuentra dorsal a los pedúnculos cerebrales y se extiende a lo largo de todo el mesencéfalo. Está formada por dos partes: *pars compacta* y *pars reticulata*, y posee funciones motoras importantes, encontrándose también conectada con el neostriado mediante la vía negroestriada. Esta vía es dopaminérgica, y su lesión provoca la enfermedad de Parkinson.

### Sustancia negra

El nombre de *sustancia negra* viene del color oscuro, principalmente de la región compacta; sus células contienen un pigmento oscuro (neuromelanina) que permite identificar esta estructura a simple vista en el tejido fresco.

El **área tegmental ventral** se encuentra entre la sustancia negra y el núcleo rojo. Es una población de neuronas dopaminérgicas. Sus axones acaban en el hipotálamo, la formación hipocámpal y otras partes del sistema límbico. Estas proyecciones forman parte del sistema dopaminérgico mesolímbico que ha sido muy estudiado en ani-

males, ya que sus acciones son bloqueadas por los fármacos antipsicóticos. Estas drogas son antagonistas de los receptores dopaminérgicos.

### *Otros núcleos del bulbo*

En el ámbito del bulbo, podemos destacar la **oliva inferior**, que envía importantes proyecciones al cerebelo. Las fibras procedentes de este núcleo, cuando entran en el cerebelo, se llaman fibras trepadoras.

### **3.2.5. Vías ascendentes y descendentes**

En los subapartados que siguen, estudiaremos las vías ascendentes y descendentes que forman la sustancia blanca del tronco del encéfalo.

#### *Vías ascendentes*

Las vías ascendentes que encontramos en el tronco del encéfalo son la continuación de los fascículos sensoriales medulares.

#### **a) Lemnisco medial**

Es la continuación de los fascículos de Goll y Burdach que llevan información sobre tacto epicrítico y propiocepción consciente.

Las fibras de los fascículos de Goll y Burdach (fibras aferentes primarias) provienen de los receptores sensoriales y no establecen su primera sinapsis hasta el bulbo inferior, en los núcleos de gracilis y cuneiformes.

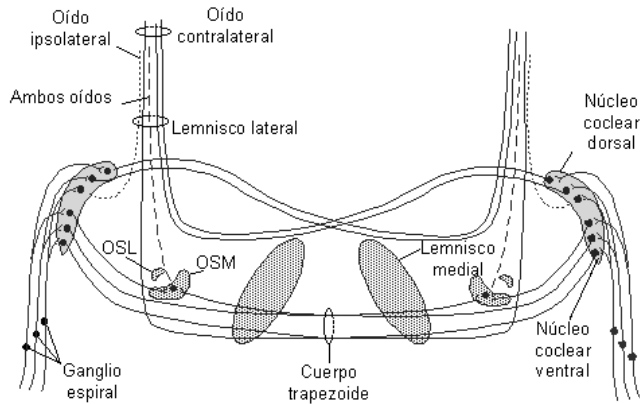
Tras esta primera sinapsis, las fibras que se originan en los núcleos de gracilis y cuneiformes (fibras de segundo orden) cruzan la línea media al mismo nivel en que se originan y suben contralateralmente formando el lemnisco medial. En el ámbito de la protuberancia, el lemnisco medial recibe las fibras que provienen del núcleo sensorial del trigémino y que conducen la información de la sensibilidad de la cara.

El lemnisco medial mantiene la disposición somatotópica y se dirige al tálamo (núcleo posterior ventral).

#### **b) Lemnisco lateral**

El lemnisco lateral es la principal vía auditiva ascendente.

Los núcleos cocleares (núcleo sensorial del octavo par craneal) proyectan fibras cruzadas y no cruzadas directamente al lemnisco lateral. Además, las proyecciones del núcleo olivar superior transportan información para localizar el sonido a partir de ambos oídos (figura 62).



**Figura 62.** Formación del lemnisco lateral

Las fibras del lemnisco lateral finalizan en el núcleo geniculado lateral del tálamo, pasando primero por los colículos inferiores.

**c) Fascículos espinotalámicos lateral y anterior**

Estos fascículos llevan información de dolor, temperatura, tacto protopático y presión.

Las fibras aferentes de primer orden que llevan información de dolor, temperatura, tacto protopático y presión acaban en el asta dorsal de la médula espinal.

Las fibras de segundo orden cruzan la línea media y forman los tractos espinotalámicos y suben hasta el tálamo. Durante su trayectoria por el tronco del encéfalo, las fibras espinotalámicas envían numerosas señales colaterales a la formación reticular.

**d) Otros fascículos**

Los fascículos espinocerebelosos, antes de entrar en el cerebelo, pasan por el tronco del encéfalo. La entrada en el cerebelo se produce por medio de los pedúnculos cerebelosos.

*Vías descendentes*

**a) Fascículos piramidal directo y cruzado**

Son fascículos que se originan en la corteza cerebral y bajan por los pedúnculos cerebrales, la protuberancia y las pirámides del bulbo.

La mayor parte de las fibras piramidales o corticoespinales cruzan la línea media en el ámbito del bulbo, en la decusación de las pirámides, y forman el tracto piramidal (o corticoespinal) cruzado (o lateral) (figura 65).

Las fibras que no se cruzan en el ámbito del bulbo forman el tracto piramidal (o corticoespinal) directo (o anterior). La mayor parte de estas fibras cruza la línea media en el ámbito de la médula, por la comisura blanca anterior, antes de ir a parar a la sustancia gris medular.

La mayoría de las fibras piramidales no establecen sinapsis directamente en las motoneuronas.

### b) Fascículos extrapiramidales

Varios tractos extrapiramidales pasan por el tronco del encéfalo, como es el caso del tracto rubroespinal (rafe espinal).



**Figura 63.** Fascículos piramidales. Las fibras procedentes de la corteza descienden por los pedúnculos, la protuberancia y las pirámides; la mayor parte de éstas se cruzan y forman el fascículo piramidal cruzado. Aquellas que no se cruzan en el ámbito del bulbo lo hacen en la médula, y forman el fascículo piramidal directo.

### 3.2.6. Aspectos funcionales

El tronco del encéfalo posee una gran relevancia para el funcionamiento del encéfalo, y del organismo en general, ya que además de las aferencias que le llegan desde la médula, recibe muchas otras influencias e interviene en el control motor.

#### *Principales funciones del tronco del encéfalo*

#### a) Funciones sensoriales

El tronco del encéfalo, como la médula espinal, recibe aferencias somáticas del tronco y de las extremidades, y aferencias viscerales, de los órganos internos. Asimismo, recibe información sensorial (somática y visceral) de las estruc-



turas craneales. Una de sus funciones principales es la de transmitir toda esta información sensorial a otras estructuras del tronco del encéfalo.

**b) Funciones motoras**

El tronco también posee funciones motoras importantes. Una parte de la información que recibe se utiliza en el ámbito local para controlar actos motores reflejos con cierta independencia con respecto a los otros niveles del encéfalo. También controla la inervación motora (somática y visceral) de la cabeza por medio de los nervios craneales.

**c) Otras funciones**

Interviene en el control motor somático del tronco y las extremidades, así como en el control motor visceral de los órganos internos, por medio de las fibras que descienden hasta llegar a las motoneuronas de la médula espinal. Además, el tronco es una zona de intercomunicación entre la médula y el resto del encéfalo. Por el tronco pasan todas las vías que llevan información sensorial desde la médula, y todas las órdenes motoras descendentes de los hemisferios cerebrales. También afecta a la excitabilidad de la mayoría de las neuronas del SNC.

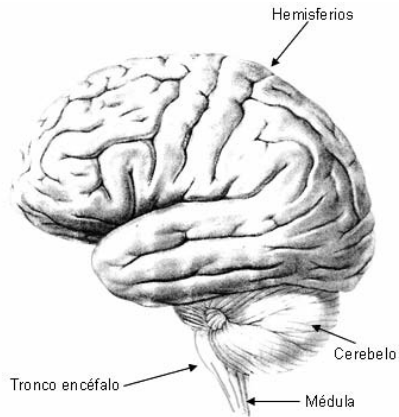
El tronco del encéfalo es una zona muy importante para la integración sensorial y motora.

### **3.3. El cerebelo**

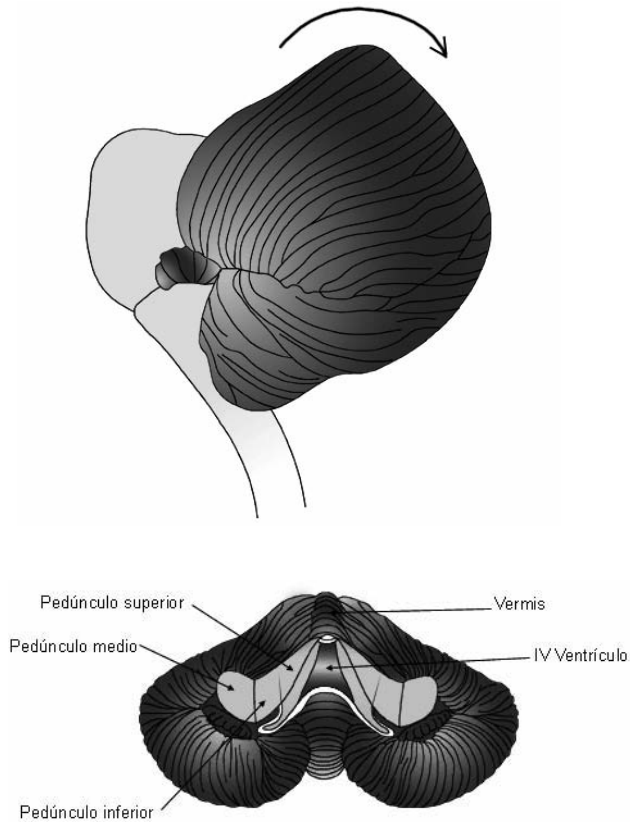
El cerebelo es una estructura de grandes dimensiones, localizada bajo los hemisferios cerebrales y que rodea la cara dorsal del tronco del encéfalo (figura 67a). Es una estructura sensoromotora de gran importancia. Una lesión en el cerebelo elimina la capacidad de controlar con exactitud los movimientos y adaptarlos a las circunstancias.

#### **3.3.1. Aspecto externo**

El cerebelo se encuentra unido al tronco del encéfalo por tres pares de tractos, **los pedúnculos cerebelosos** (superior, medio e inferior) que conectan el cerebelo con el resto del encéfalo. El pedúnculo superior conecta el cerebelo con el mesencéfalo, el medio, con la protuberancia y el inferior, con el bulbo.



**Figura 64.** Superficie lateral del hemisferio cerebral, el tronco del encéfalo, el cerebelo y la médula espinal rostral.



**Figura 65.** Detalle de la superficie lateral del tronco del encéfalo y el cerebelo. En la parte derecha de la figura mostramos cómo, al separar el cerebelo, quedan visibles los pedúnculos cerebelosos.

En la superficie del cerebelo podemos observar dos hemisferios y una región central llamada *vermis* (figura 65).

La superficie del cerebelo se caracteriza porque está muy plegada; los pliegues del cerebelo se llaman **folia** (láminas). Además, en la superficie del cerebelo podemos distinguir una serie de surcos que dividen el cerebelo en tres lóbulos (figura 66).

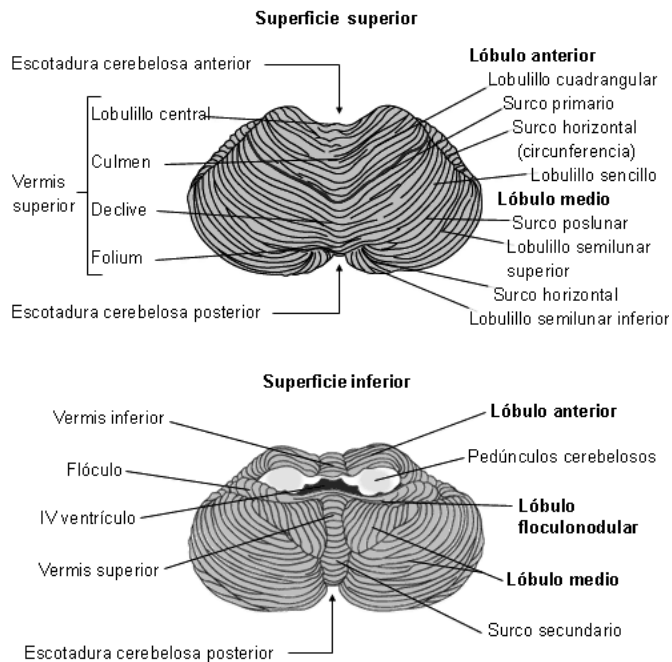
En el cerebelo, distinguimos tres lóbulos:

- Anterior.
- Posterior.
- Floclonodular.

### 3.3.2. Organización interna

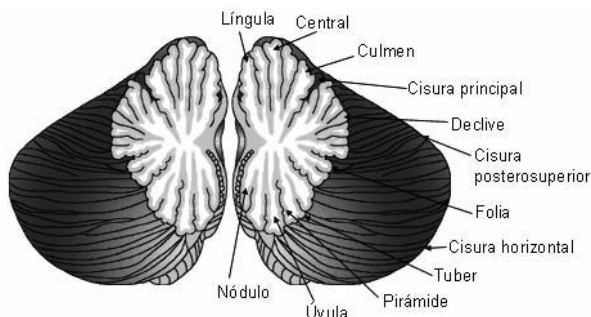
La estructura interna del cerebelo es diferente a la de la médula espinal y tronco del encéfalo.

En el cerebelo, la mayor parte de la sustancia gris se sitúa en la superficie (corteza cerebelosa) rodeando la sustancia blanca.



**Figura 66.** Arriba: superficie dorsal del cerebelo en la que observamos los lóbulos anterior y posterior. También se distinguen los hemisferios y el vermis. Abajo: superficie ventral del cerebelo en la que se observa el lóbulo floclonodular, formado por el nódulo y los flóculos.

Es característico del cerebelo que cuando la sustancia blanca se ramifica hacia la gris, ésta forma el llamado **árbol de la vida** (figura 67).



**Figura 67.** Representación de una sección por la línea media del vermis, en la que se pone de manifiesto la forma particular que adopta la sustancia blanca del cerebelo.

### *Sustancia gris*

La sustancia gris del cerebelo se localiza en los siguientes puntos:

- La corteza cerebelosa.
- Los núcleos profundos del cerebelo.

#### **a) La corteza cerebelosa**

La corteza del cerebelo se encuentra muy plegada, de manera que desde fuera sólo podemos ver un 15% de su superficie. Este gran plegamiento de la corteza permite un gran aumento de su superficie sin aumentar el volumen total del cerebelo. Los pliegues del cerebelo reciben el nombre de **folia**.

La corteza del cerebelo está organizada en las tres capas siguientes (figura 68):

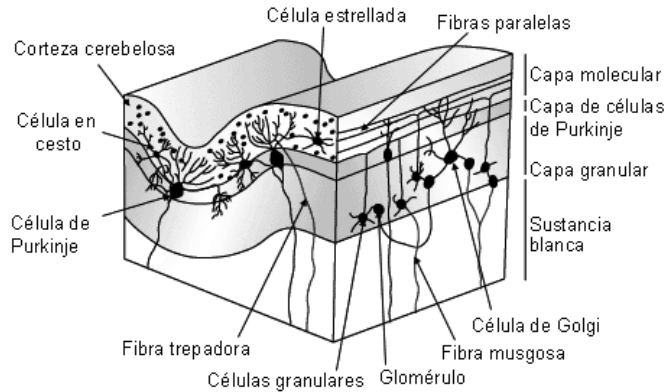
- La capa molecular.
- La capa de células de Purkinje.
- La capa granular.

#### **b) Capa granular**

Es la más interna y está formada por dos tipos de interneuronas, las **células granulares** y las **células de Golgi**. Los axones de las células granulares suben hasta la capa más externa, la capa molecular, y una vez allí se dividen en dos ramas paralelas a las folia, motivo por el que se llaman **fibras paralelas**.

#### **c) Capa molecular**

Es la capa más externa y está formada por interneuronas: las células estrelladas y las células en cesto. De hecho, es una capa que contiene pocos somas, ya que es una capa sobre todo sináptica formada por múltiples dendritas de las células de Purkinje y axones de las células granulares (fibras paralelas).



**Figura 68.** Estructura de la corteza del cerebelo, donde podemos ver las tres capas (molecular, granular y de Purkinje) y sus células; asimismo, aparecen representados los contactos que se establecen entre las diferentes células que forman la corteza del cerebelo.

#### d) Capa de células de Purkinje

Se localiza entre la capa molecular y la capa granular y está formada por una única fila de somas de **las células de Purkinje** que son las **únicas células de proyección de la corteza cerebelosa**. Los axones de las células de Purkinje, integrados en la sustancia blanca, se dirigen hasta los núcleos profundos del cerebelo.

#### e) Núcleos profundos del cerebelo

En el interior del cerebelo, entre la sustancia blanca, se pueden localizar cuatro pares de núcleos, a los cuales les llega información inhibitoria de las células de Purkinje (figura 68).

Los núcleos profundos del cerebelo son los siguientes:

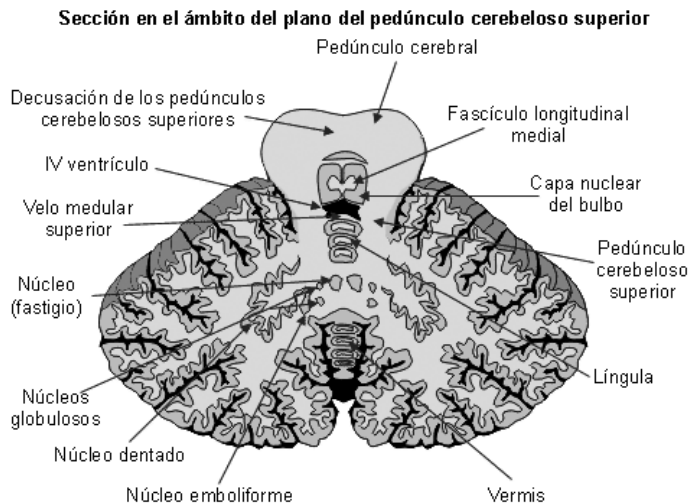
- Núcleo fastigio.
- Núcleo globoso.
- Núcleo emboliforme.
- Núcleo dentado.

Los núcleos globoso y emboliforme se agrupan formando una unidad funcional denominada **núcleo interpósito**.

### *La sustancia blanca*

La sustancia blanca del cerebelo se encuentra bajo la superficie de la corteza cerebelosa y tiene los componentes siguientes:

- fibras aferentes a la corteza y núcleos profundos
- axones de las células de Purkinje
- fibras eferentes de los núcleos profundos



**Figura 69.** Sección transversal del cerebelo en la que podemos ver los núcleos profundos del cerebelo entre la sustancia blanca.

### 3.3.3. Aferencias y eferencias

Tras haber estudiado la anatomía macroscópica del cerebelo y su organización interna, estudiaremos cuáles son las aferencias y las eferencias del cerebelo, el tipo de información que transportan y hacia dónde se dirigen.

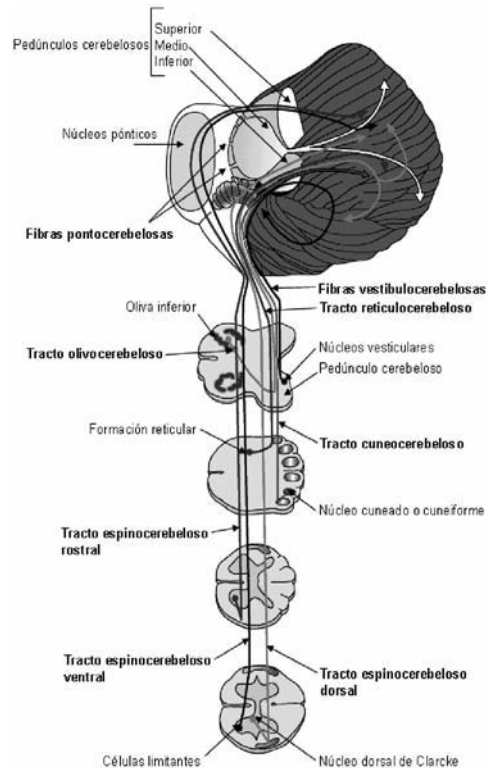
#### *Aferencias del cerebelo*

El cerebelo recibe una gran cantidad de aferencias que se originan en los siguientes puntos:

- 1) La médula espinal: tractos espinocerebelosos.
- 2) El tronco del encéfalo: tracto olivariocerebeloso, tracto reticulocerebeloso, fibras pontocerebelosas.
- 3) El órgano vestibular: fibras vestibulocerebelosas.

La **médula espinal** envía al cerebelo información procedente de la piel y músculos, y también información de las órdenes motoras que llegan a las motoneuronas (figura 70).

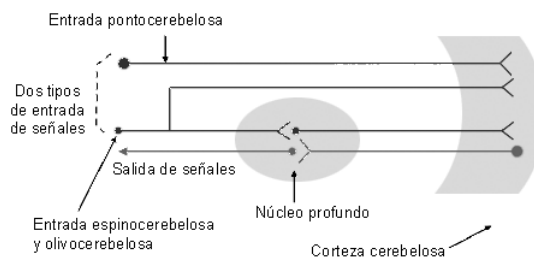
El **tronco del encéfalo** también envía información sensorial y motora al cerebelo. De entre estas fibras, tenemos que destacar las procedentes de la oliva inferior, que una vez llegan al cerebelo se denominan **fibras trepadoras**. El resto de las aferencias al cerebelo se denominan **fibras musgosas**.



**Figura 70.** Aferencias del cerebelo

Estas aferencias del cerebelo pueden llevar a cabo las siguientes acciones (figura 73):

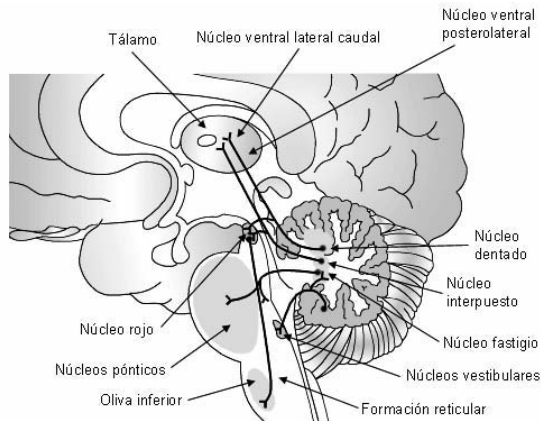
- Ir directamente a la corteza cerebelosa, o bien
- pasar antes por los núcleos profundos.



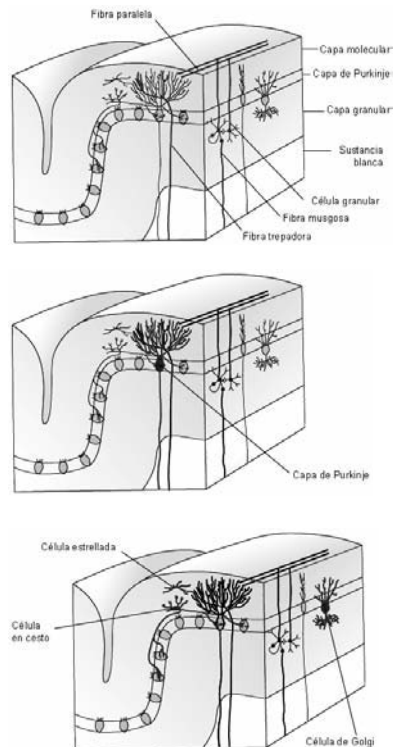
**Figura 71.** Dibujo esquemático del patrón de entradas y salidas de señales al cerebelo.

### *Eferencias del cerebelo*

Toda la actividad cortical cerebelosa es conducida por medio de los axones de las células de Purkinje que son la única vía de salida de la corteza (figuras 72 y 73).



**Figura 72.** Vías eferentes del cerebro.



**Figura 73.** Hemos ilustrado el circuito de la corteza cerebelosa de forma escalonada. Veámoslo. A) Se producen dos entradas excitatorias principales en el cerebelo, las fibras trepadoras y las musgosas. Mientras que las fibras trepadoras sinaptan directamente a células de Purkinje, las musgosas sinaptan primero a células granulares, que, a su vez, dan origen a las fibras paralelas que sinaptan con células de Purkinje. B) Las células de Purkinje son las neuronas de salida del cerebelo. C) Hay tres tipos de interneuronas inhibitorias: células de Golgi, "en cesto" y células estrelladas.



### **Emisión y recepción de eferencias**

Una característica curiosa de la organización del cerebelo es que hay una gran diferencia entre el número de aferencias que recibe y el número de eferencias que emite (40/1). Este número podría indicar que en sus circuitos hay una gran integración antes de enviar las señales. Las fibras eferentes del cerebelo, musgosas y trepadoras, influyen en las células de los núcleos profundos y de la corteza del cerebelo. Los dos tipos de fibras son excitadoras. Las células efectoras del circuito son las células de Purkinje, que envían señales inhibitorias a los núcleos profundos. Las células de los núcleos profundos, por su parte, envían señales excitadoras fuera del cerebelo.

Las células de Purkinje son las únicas células de proyección de la corteza cerebelosa. Los axones de estas células de Purkinje se dirigen hacia los núcleos profundos del cerebelo.

Las eferencias de los núcleos profundos se dirigen principalmente al tálamo y al tronco del encéfalo: núcleo rojo, núcleo vestibular, formación reticular.

### ***3.3.4. División filogenética y funcional***

El cerebelo se puede dividir en tres regiones tanto desde el punto de vista filogenético como desde el funcional, aunque podamos apreciar algunas diferencias entre estas dos divisiones.

#### *División filogenética*

El cerebelo se puede dividir en diferentes regiones, teniendo en cuenta el desarrollo filogenético.

Pues bien, desde el punto de vista de dicho desarrollo, el cerebelo se divide en los tres grupos siguientes: arquicerebelo, paleocerebelo, y neocerebelo.

El **arquicerebelo** es el más antiguo desde un punto de vista filogenético, y está formado por el lóbulo floculonodular. Es el único componente del cerebelo que encontramos en los peces.

El **paleocerebelo** está formado por la mayor parte del vermis. Ya lo encontramos en anfibios superiores.

El **neocerebelo** está formado por porciones laterales de los hemisferios y el vermis superior del lóbulo posterior. Sólo se encuentra en mamíferos (máximo desarrollo en los humanos).

#### *División funcional*

Las diferentes aferencias y eferencias de las distintas zonas del cerebelo establecen tres unidades funcionales.

Las tres unidades funcionales del cerebelo son: vestibulocerebelo, espinocerebelo, y cerebrocerebelo.

**a) Vestibulocerebelo**

Se corresponde con el arquicerebelo; recibe y envía información al órgano vestibular y a los núcleos vestibulares. Tiene como funciones el ajuste del tono muscular en respuesta a estímulos vestibulares, por lo que está relacionado con el mantenimiento del equilibrio y con otras respuestas motoras relacionadas con la estimulación vestibular.

**Lesiones del vestibulocerebelo**

Las lesiones del vestibulocerebelo producen inestabilidad tanto cuando se mantiene de pie como durante la ejecución de los movimientos.

**b) Espinocerebelo**

Se corresponde aproximadamente con el paleocerebelo; recibe información procedente de la médula (información propioceptiva y exteroceptiva) por medio de los fascículos espinocerebelosos, junto con información de la corteza cerebral.

El cerebelo procesa y refina esta información que recibe, y la envía al núcleo interpósito, desde el que se envía al tálamo y después a la corteza. Tiene como funciones la comparación de las órdenes que provienen del córtex cerebral, con la posición y velocidad actual, y mediante el interpósito envía señales correctoras del movimiento. Por lo tanto, interviene en la sinergia de los músculos que colaboran en el movimiento, en el control del tono muscular para adecuarlo en cada momento a los cambios de posición y en muchos tipos de movimientos, incluida la locomoción.

**Lesiones del espinocerebelo**

Las lesiones del espinocerebelo provocan una forma de caminar vacilante o titubeante, denominada *atáxica*. La tendencia a titubear se produce por la incapacidad de mantener el cuerpo en equilibrio mientras que nos movemos, y hacer rápidamente las correcciones necesarias cuando detectamos un error en el movimiento.

**c) Cerebrocerebelo**

Se corresponde con el neocerebelo; recibe aferencias de zonas extensas de la corteza cerebral (por medio de la protuberancia fibras pontocerebelosas), y también de la oliva inferior (fibras olivarcerebelosas).

El cerebelo procesa esta información y la envía al núcleo dentado, y, de allí, al tálamo y a la corteza.

Sus funciones consisten en que, al recibir información acerca de movimientos voluntarios que se harán o que se están haciendo, éste dará precisión a los

movimientos voluntarios. La hipótesis más aceptada es que planifica y programa movimientos voluntarios complejos aprendidos y los hace más rápidos, más precisos y automáticos con la práctica (por ejemplo, tocar el piano).

### **Lesiones del cerebocerebelo**

Las lesiones del cerebocerebelo producen demoras en el inicio del movimiento, así como desórdenes en la coordinación temporal de los movimientos en los que intervienen múltiples articulaciones. Se produce una descomposición de los movimientos, que pierden suavidad y coordinación. Asimismo, se produce una demora en la terminación de los movimientos y un temblor terminal cuando se intentan acabar.

### **3.3.5. Aspectos funcionales**

El cerebelo recibe muchas aferencias sensoriales, pero es fundamentalmente una estructura motora. El cerebelo es un centro importante para el control motor, y sus lesiones producen claras alteraciones motoras.

No conocemos con exactitud la manera en que el cerebelo interviene en el control motor. De hecho, el cerebelo no se caracteriza por enviar fibras a la médula de manera directa, sino que parece que podría ejercer su influencia por medio de conexiones con los centros motores en los que se originan los tractos motores descendentes.

Se considera el cerebelo como un centro modulador del control motor.

#### *Funciones del cerebelo*

El cerebelo se halla implicado en las funciones siguientes:

- Mantenimiento del equilibrio.
- Coordinación de la acción muscular, especialmente con la sinergia de la acción muscular, es decir, con la sincronización de los músculos que constituyen un grupo funcional y que aseguran la contracción de los músculos adecuados en el momento también adecuado.

El cerebelo no envía las órdenes para mover los músculos, sino que su función es coordinar la contracción muscular (qué músculos hay que mover, con qué fuerza, en qué momento, etc.).

Esta función de sinergia del cerebelo es especialmente importante en los movimientos voluntarios que requieren mucha precisión.

Las lesiones del cerebelo producen alteraciones motoras sin producir parálisis, se producen movimientos aleatorios, incontrolados, sin precisión, descoordinados e irregulares.

Se considera que el cerebelo compara las órdenes motoras descendentes con la información acerca de los movimientos que se realizan, y actúa sobre el tronco del encéfalo.

falo y la corteza motora a la que aporta precisión de movimientos. El cerebelo corregiría los errores que desvían el curso del movimiento deseado, ya sea actuando sobre las vías descendentes, ya modificando los programas motores enviando su influencia a la corteza.

### *Observaciones clínicas*

Las lesiones del cerebelo producen, como sabemos, claras alteraciones motoras.

Las **lesiones en el lóbulo floculonodular** (por ejemplo, por la presencia de un tumor) producen una pérdida generalizada del equilibrio. Los sujetos se balancean de lado a lado cuando están derechos, caminan con una marcha vacilante de base amplia y tienden a caerse. Como los mecanismos básicos utilizados para mover los miembros no se hallan afectados, cuando el tronco está apoyado (por ejemplo, en la cama), los movimientos de los brazos y de las piernas son normales.

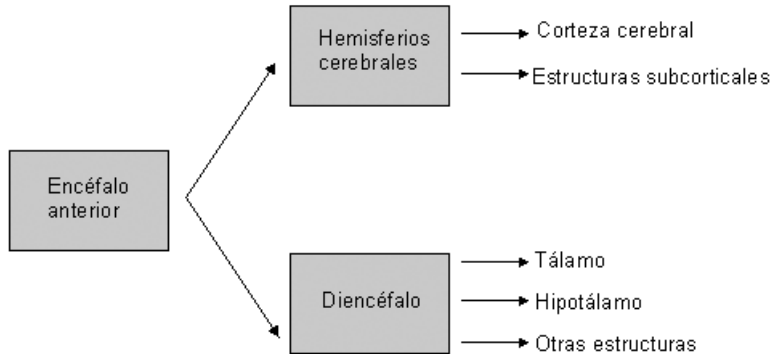
La desnutrición que acostumbra a acompañar al alcoholismo crónico produce una **degeneración de la corteza cerebelosa**. El resultado de esto se conoce con el nombre de **síndrome del lóbulo anterior** que afecta fundamentalmente a las piernas, produciendo una marcha vacilante, de base amplia, parecida a la producida por las lesiones del lóbulo floculonodular. Este síndrome también produce una incoordinación general o ataxia de los movimientos de las piernas, incluso cuando el tronco permanece apoyado.

Asimismo, se ha descrito el **síndrome neocerebeloso**, que se caracteriza por una combinación variable de alteraciones del tono muscular, los reflejos y la coordinación de los movimientos voluntarios. Cuando se hacen movimientos complejos que afectan a más de una articulación, la secuencia de las diferentes partes se puede ver alterada de diferentes maneras, y se produce una descomposición de los movimientos. Los movimientos complejos del habla también pueden verse afectados, las sílabas sucesivas pueden resultar lentas y separadas entre sí. Hay que tener presente, sin embargo, que el síndrome neocerebeloso no está acompañado de ningún tipo de déficit sensorial.

El cerebelo se considera un centro modulador del control motor. Las lesiones del cerebelo producen claras alteraciones motoras.

## **3.4. Diencefalo**

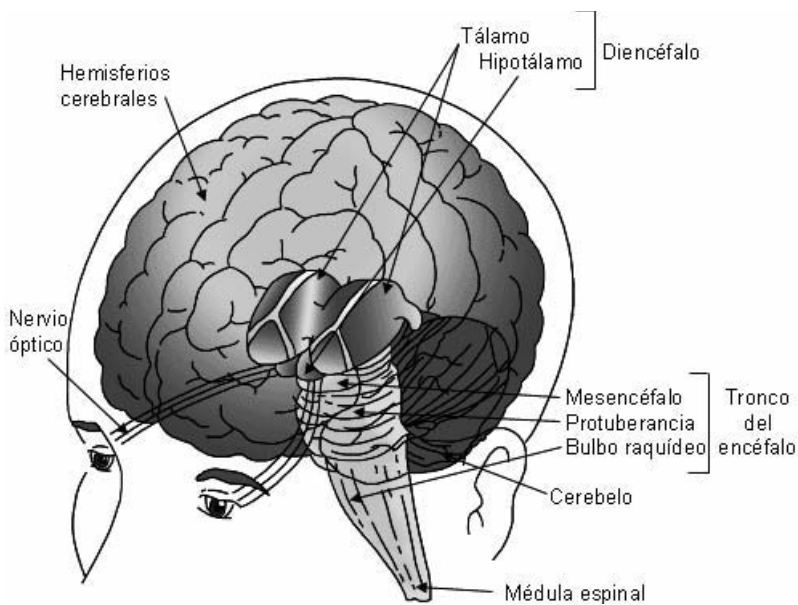
A partir de este subapartado empezamos a estudiar una de las divisiones del encéfalo anterior, que está formado por los hemisferios cerebrales y el diencefalo (figura 74).



**Figura 74.** Divisiones que forman el encéfalo anterior y sus componentes principales.

### 3.4.1. Localización, componentes y funciones generales del diencefalo

El diencefalo, cuya mayor parte se encuentra oculto entre los hemisferios cerebrales, presenta una situación central en el encéfalo. Se localiza entre los hemisferios y el tronco del encéfalo, y a través de él pasan la mayoría de las fibras que se dirigen a la corteza cerebral, motivo por el que es una estructura fundamental para la actividad cortical (figuras 75 y 76).

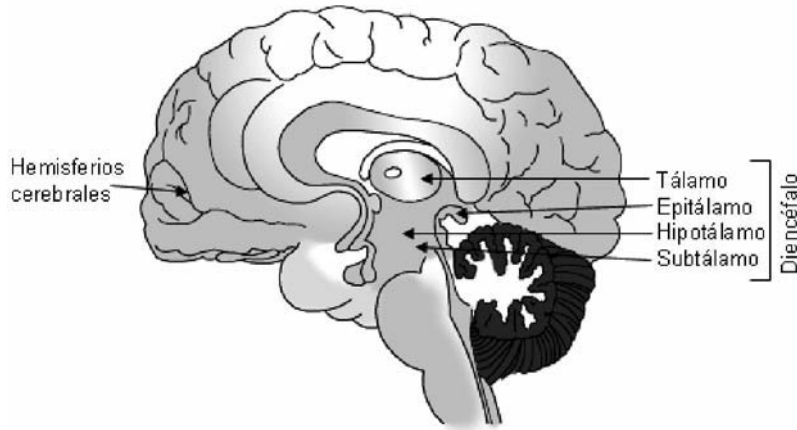


**Figura 75.** Situación esquemática del diencefalo.

El diencefalo está formado por cuatro componentes que bordean el tercer ventrículo, el cual divide el diencefalo en dos mitades simétricas.

Estos componentes son: tálamo, hipotálamo, subtálamo y epitálamo.

- **Tálamo.** Formado por dos cuerpos ovoides, uno a cada lado del tercer ventrículo.



**Figura 76.** Sección sagital del encéfalo, en la que podemos apreciar la cara medial del diencefalo.

- **Hipotálamo.** Ventral en el tálamo. Por su parte basal se une a la hipófisis.
- **Subtálamo.** Ventral en el tálamo y lateral en el hipotálamo.
- **Epitálamo.** Situado en la parte posterior del diencefalo, adyacente al mesencefalo. Contiene dos estructuras:
  - La glándula pineal o epífisis.
  - La habénula.

Por lo que respecta a las **funciones generales**, el diencefalo sólo representa el 2% del peso total del sistema nervioso central, a pesar de lo cual, mantiene conexiones muy dispersas e importantes con la mayor parte de los siguientes componentes:

- Vías sensoriales.
- Vías motoras.
- Vías límbicas.
- Vías viscerales.
- Sistema endocrino.

En concreto, las funciones principales de cada estructura son las siguientes:

### a) Tálamo

- Relevo de la información sensorial (visión, audición, tacto, etc.)
- Relevo de información motora
- Emociones y aprendizaje
- Relación con el SRAA

### b) Hipotálamo

- Control del sistema nervioso autónomo y del sistema neuroendocrino
- Motivaciones

### c) Subtálamo

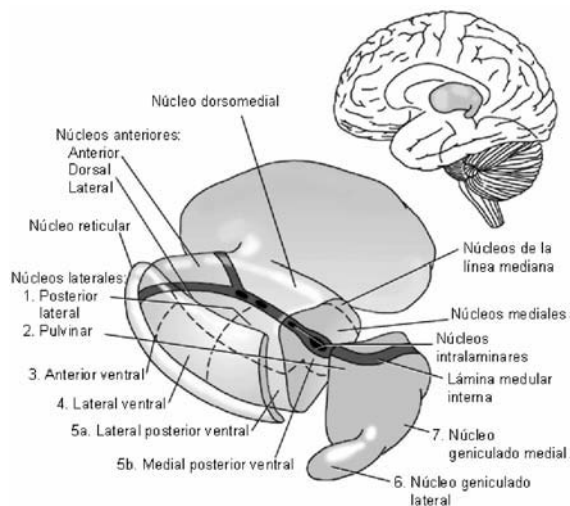
- Funciones motoras

### d) Epitálamo

- Funciones hormonales
- Conducta reproductora
- Ritmos circadianos
- Emociones

### 3.4.2. Tálamo: características generales. Organización interna y aspectos funcionales

El tálamo es una gran masa nuclear en forma de huevo que implica, aproximadamente, el 80% del diencefalo; está formado por dos grupos de núcleos (“dos huevos”) separados por el tercer ventrículo.



**Figura 77.** Vista tridimensional del tálamo, y también de su posición aproximada en los hemisferios cerebrales. Los principales grupos de núcleos están marcados.

Forma parte de un gran número de vías y sistemas que utilizan porciones más o menos independientes del propio tálamo que, en consecuencia, se ha subdividido en una serie de núcleos.

### *Organización de los núcleos talámicos*

Podemos distinguir los núcleos talámicos entre sí por su localización topográfica en el tálamo (clasificación o subdivisión anatómica) y por los patrones de conexiones con la corteza cerebral (clasificación o subdivisión funcional). Cada núcleo talámico recibe aferencias de una o más regiones subcorticales, y también de las áreas de la corteza sobre las que se proyecta.

#### **a) En lo que concierne a la clasificación anatómica**

El tálamo está subdividido en varias zonas por una lámina fina de sustancia blanca en forma de Y, la lámina medular interna, la cual consiste en fibras o axones que entran y/o salen de los núcleos talámicos (figura 77).

La lámina medular interna divide el tálamo en tres grandes zonas:

- Grupo anterior. Anterior a la bifurcación de la lámina medular interna.
- Grupo medial. Medial respecto de la lámina medular interna.
- Grupo lateral. Lateral respecto de la lámina medular interna.

Además de los núcleos incluidos en los tres grupos mencionados, también podemos distinguir otros que no se ajustan exactamente al esquema anterior (tabla 3).

<b>Grupo</b>	<b>Núcleos principales</b>	
<b>Anterior</b>	Anterior	
<b>Medial</b>	Dorsomedial	
<b>Lateral</b>	Ventral anterior Ventral lateral Ventral posterior (lateral y medial)	Cuerpos geniculados (lateral y medial) Pulvinar Lateral posterior Lateral dorsal
<b>Intralaminares</b>	Centromedio Parafascicular	
<b>Línea media</b>	Línea media	
<b>Reticular</b>	Reticular	

**Tabla 3.** Clasificación anatómica de los núcleos talámicos.

- **Núcleos intralaminares.** En el interior de la lámina medular interna, intercalados entre sus fibras.



- **Núcleos de la línea media.** En la parte más medial del tálamo, tocando el tercer ventrículo.
- **Núcleo reticular.** Fina capa de neuronas que rodea lateral y anteriormente el tálamo.

**b) En cuanto a la clasificación funcional**

Podemos clasificar los mismos núcleos siguiendo otro criterio: teniendo en cuenta las zonas de la corteza con las que establecen conexiones.

Desde este punto de vista funcional, podemos clasificar los núcleos talámicos en los cuatro tipos siguientes (tabla 4):

- **Núcleos específicos.** Reciben haces de fibras perfectamente definidos y se proyectan de manera específica a áreas funcionales concretas de la corteza cerebral, en general áreas sensoriales o motoras primarias.
- **Núcleos de asociación.** Reciben aferencias de diferentes lugares y se proyectan a áreas bastante amplias de la corteza de asociación.
- **Núcleos inespecíficos.** Se proyectan a áreas corticales muy diseminadas y pueden cruzar límites funcionales de la corteza. Estas proyecciones se suelen realizar por medio de fibras que son colaterales de axones que van de camino a cualquier otro punto.
- **Núcleos subcorticales.** Carecen de conexiones directas con la corteza.

Grupo	Núcleos principales	
<b>Específicos</b>	Geniculado lateral	Ventral lateral
	Geniculado medial	Ventral anterior
	Ventral posteromedial	Anterior
	Ventral posterolateral	
<b>Asociación</b>	Pulvinar	
	Lateral posterior	
	Lateral dorsal	
	Dorsomedial	
<b>Inespecíficos</b>	Intralaminares	
	Línea media	
<b>Subcorticales</b>	Reticular	

**Tabla 4.** Clasificación funcional de los núcleos talámicos.

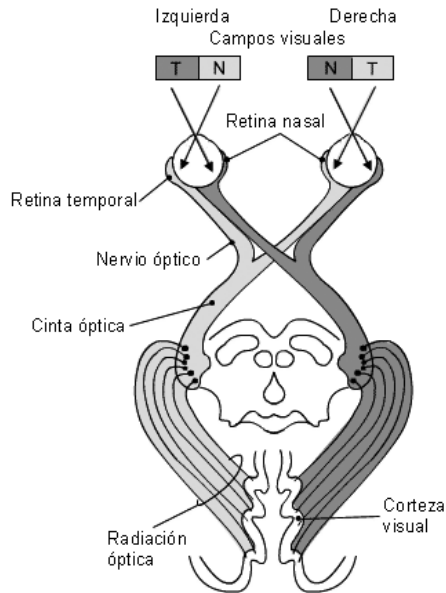
*Aspectos funcionales de los núcleos talámicos*

Ahora pasaremos a estudiar de forma individual los núcleos talámicos, y comentaremos sus funciones principales.

### a) Núcleo geniculado lateral

Núcleo de relevo de la **información visual**. Recibe información de la retina, la elabora y la envía a la corteza visual primaria.

Al cuerpo geniculado derecho le llega la información de la mitad izquierda de los campos visuales de ambos ojos (figura 78).



**Figura 78.** Esquema que muestra el curso de las fibras principales de la vía visual.

### b) Núcleo geniculado medial

Núcleo de relevo de la **información auditiva**. Recibe información del oído interno, la elabora y la envía a la corteza auditiva primaria.

Los dos cuerpos geniculados reciben información de ambos oídos, si bien principalmente del oído contralateral.

### c) Núcleo ventral posterior (lateral y medial)

Núcleo de relevo de la **información somatosensorial** (tacto, dolor, temperatura, etc.).

El núcleo ventral posterolateral recibe información de la sensibilidad general del cuerpo, mientras que el ventral posteromedial recibe información de la sensibilidad general de la cabeza.

Ambos envían fibras principalmente a la corteza somatosensorial primaria.

### d) Núcleos ventral lateral y ventral anterior

Núcleos de relevo de la **información motora**. Reciben información del cerebelo y de los núcleos estriados y la envían a la corteza motora y premotora.

e) **Núcleo anterior**

Recibe información de los cuerpos mamilares del hipotálamo y la envía, ya más elaborada, a la corteza cingulada.

Es un componente del sistema límbico y, como tal, está relacionado con **emociones y memoria**.

f) **Núcleos pulvinar y lateral posterior**

Conectados recíprocamente con la corteza de asociación parietooccipitotemporal, realizan una función general **de integración sensorial**. Parece que el núcleo pulvinar participa en algunos aspectos de la percepción visual.

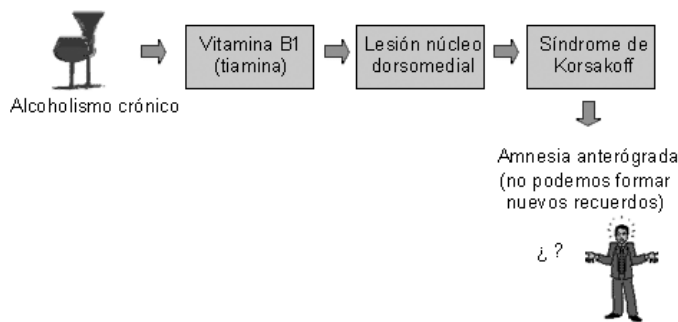
g) **Núcleo lateral dorsal**

Recibe escasas aferencias subcorticales y se proyecta hacia la corteza cingulada. Pertenece al **sistema límbico**.

h) **Núcleo dorsomedial**

Recibe información proveniente de diferentes puntos del sistema límbico, como el hipotálamo y la amígdala, y se proyecta principalmente a la corteza prefrontal. Se encuentra fundamentalmente relacionado con:

- **Emociones**. Es importante por aspectos relacionados con el estado de ánimo, ya que se ha observado que su lesión puede disminuir la ansiedad.
- **Memoria**. Su lesión produce déficits de memoria y parece que es la responsable, al menos en parte, de la amnesia que se produce en el síndrome de Korsakoff (figura 79).



**Figura 79.** El alcoholismo crónico produce un déficit de tiamina (vitamina B1) que causa una lesión de áreas mediales del encéfalo, en especial el núcleo dorsomedial. Este daño provoca una amnesia anterógrada importante.

i) **Núcleos intralaminares y de la línea media**

Se encuentran en la parte central y medial del tálamo y reciben información de diferentes lugares, tales como el tronco del encéfalo, el cerebelo, los ganglios basales, etc. Se proyectan a extensas áreas de la corteza.

Participan en la regulación de la excitabilidad de regiones amplias y difusas de la corteza, y afectan a los **niveles de conciencia** (despertar), así como al **estado de alerta**.

**j) Núcleo reticular**

Es un núcleo de interconexión talámica, es decir, este núcleo se proyecta al resto de los núcleos talámicos y éstos se proyectan, recíprocamente, al núcleo reticular talámico. Por lo tanto, puede establecer conexión, si bien de manera indirecta por medio de los otros núcleos del tálamo, con la corteza cerebral.

**Coordina la actividad de neuronas del interior del tálamo** y posee un papel importante en la regulación del ciclo sueño-vigilia.

### **3.4.3. Hipotálamo**

El hipotálamo es una pequeña parte del diencefalo que representa menos del 1% del peso total del encéfalo, a pesar de lo cual posee una gran importancia funcional.

#### *Características generales del hipotálamo*

El hipotálamo conecta con muchas partes del encéfalo que le permiten convertirse en un punto importante de encuentro de vías relacionadas con funciones:

- Autonómicas.
- Endocrinas.
- Emocionales.
- Somáticas.

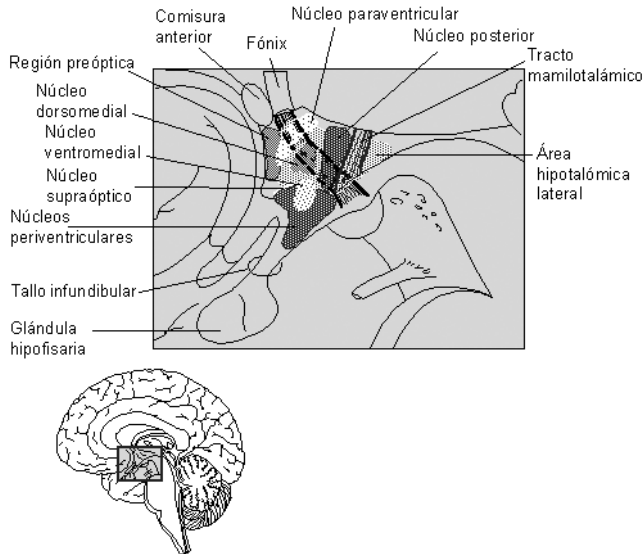
Cuando estos sistemas se coordinan, el hipotálamo controla:

- a) Funciones básicas del organismo (mantenimiento de un medio interno estable, la homeostasis).
- b) Comportamientos básicos para la supervivencia del individuo y las especies (huida, alimentación, comportamiento sexual, etc.).

Se encuentra situado en posición ventral en el tálamo (figura 80). El tercer ventrículo separa las dos mitades del hipotálamo. Por la parte anterior, el hipotálamo limita con el quiasma óptico (cruce de las vías visuales) y por la parte posterior sobresalen los cuerpos mamilares (núcleos que pertenecen al hipotálamo). En el centro y en la parte ventral encontramos la hipófisis.

## Estimulación del hipotálamo

Si estimulamos ciertas áreas del hipotálamo en animales experimentales, podemos provocar: vasodilatación, alteraciones en la secreción hormonal, ira y conductas alimentarias.



**Figura 80.** Vista mediosagital del encéfalo, mostrando el hipotálamo.

### Organización interna: zonas, regiones y núcleos

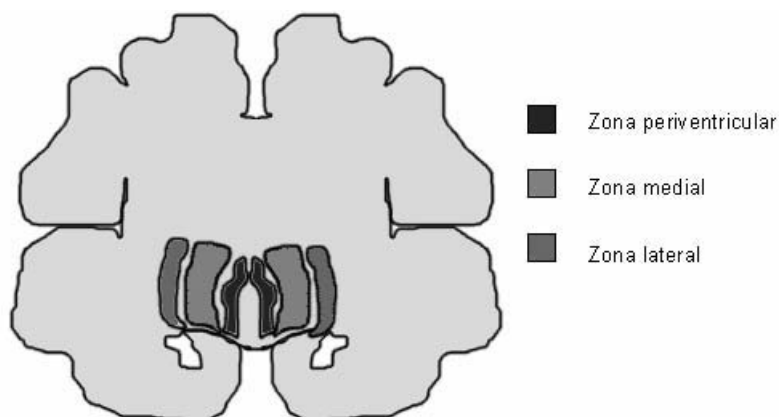
El hipotálamo se encuentra dividido en varios núcleos y áreas, los cuales están organizados en regiones y zonas (tabla 5).

Regiones	Zonas		
	Periventricular	Medial	Lateral
<b>Anterior (preóptica)</b>	Núcleo preóptico periventricular Núcleo supraquiasmático Núcleo paraventricular	Núcleo preóptico medial Núcleo periventricular Núcleo supraóptico	Núcleo paraventricular
<b>Intermedia (tuberal)</b>	Núcleo periventricular (arqueado)	Núcleo ventromedial Núcleo dorsomedial	Núcleo tuberal lateral Núcleo tuberomamilar
<b>Posterior (mamilar)</b>	Núcleo periventricular (subdivisión posterior)	Núcleo mamilar medial Núcleo tuberomamilar	Núcleo mamilar lateral Núcleo posterior

**Tabla 5.** Organización anatómica de los núcleos hipotalámicos principales. Adaptado de Delgado y otros, 1998.

En **dirección mediolateral**, podemos dividir el hipotálamo en tres zonas, que se aprecian mejor en una sección coronal (figura 81):

- **Zona periventricular.** Es la más medial y rodea el tercer ventrículo. Está formada por núcleos delgados que regulan la producción de hormonas por parte de la hipófisis anterior.
- **Zona medial.** Entre la zona periventricular y la lateral. Contiene los núcleos más importantes del hipotálamo y algunos de éstos regulan la producción de hormonas por parte de la hipófisis posterior.
- **Zona lateral.** Contiene menos núcleos definidos y es atravesada por numerosas fibras, como por ejemplo el haz prosencefálico medial. Es una zona importante para las emociones.



**Figura 81.** Representación esquemática de una sección coronal, que muestra las tres zonas del hipotálamo.

En **dirección anteroposterior (o longitudinal)**, el hipotálamo se organiza en tres regiones, que podemos observar en una visión sagital medial; estas regiones son las siguientes:

- **Región anterior (o preóptica).** Está situada encima el quiasma óptico. Los principales núcleos que contiene son:
  - Los **núcleos paraventricular y supraóptico**, que liberan las hormonas vasopresina y oxitocina en la hipófisis posterior.
  - El **núcleo supraquiasmático**, el cual recibe fibras de la retina y se relaciona con el control de los ritmos biológicos.
  - El **núcleo preóptico**.
- **Región intermedia (o tuberal).** Se halla encima de la hipófisis y contiene algunos de los núcleos mejor diferenciados del hipotálamo. Contiene:

- El **núcleo ventromedial**, relacionado con el control de la ingesta y de la conducta sexual femenina.
- El **núcleo dorsomedial**.
- El **núcleo arqueado**.
- **Región posterior (o mamilar)**. Se ubica encima de los **cuerpos o núcleos mamilares**, los cuales incluye y forman parte del sistema límbico.

### *Conexiones principales del hipotálamo*

Las **aferencias** hipotalámicas proceden de dos áreas generales, que son las siguientes:

- Diferentes partes del encéfalo anterior, especialmente de los componentes del **sistema límbico**, que transportan información importante para la mediación de los aspectos autonómicos y somáticos de los estados afectivos.
- Del tronco del encéfalo y la médula espinal, que aportan información sensitiva visceral y somática.

Las **vías eferentes** son recíprocas a las aferentes, y se proyectan en el área septal, el hipocampo, la amígdala, el tronco del encéfalo y la médula espinal; aunque también se proyecta en la hipófisis.

### *Las funciones más importantes del hipotálamo*

- 1) Recibe información por medio de sinapsis, pero también analiza características y componentes de la sangre, como la concentración de hormonas, de glucosa, la temperatura, la presión, etc.
- 2) Es el principal **centro de control del sistema vegetativo** y controla lo siguiente:
  - SNA vía neural (por medio de sus axones eferentes).
  - SNE vía neurohormonal (controlando la secreción hormonal de diferentes glándulas por medio de su acción sobre la hipófisis).
- 3) Así pues, tiene un importante papel en el mantenimiento de **la homeostasis** (mantenimiento de determinadas variables fisiológicas a un nivel constante):
  - Regula la circulación de la sangre y la temperatura del cuerpo.
  - Regula el metabolismo.
  - Controla la secreción de hormonas sexuales.
  - Regula conductos motivacionales (hambre, sed, conducta sexual, etc.). Controla ritmos circadianos (sueño-vigilia).
- 4) Coordina e integra todas las respuestas físicas (autonómicas, hormonales y esqueléticas), así como las que se producen ante los cambios emocionales y **produce la expresión física de la emoción**.

### Situaciones de estrés

En una situación estresante o de peligro, como la visión de una serpiente, el hipotálamo lleva a cabo una integración o actividad concertada de todas las respuestas que se producen ante esta emoción:

- Autonómicas: > tasa cardíaca, presión sanguínea, sudoración.
- Hormonales: > noradrenalina, adrenalina y cortisol, hormonas sexuales.
- Motoras: atacar, no moverse, salir corriendo.

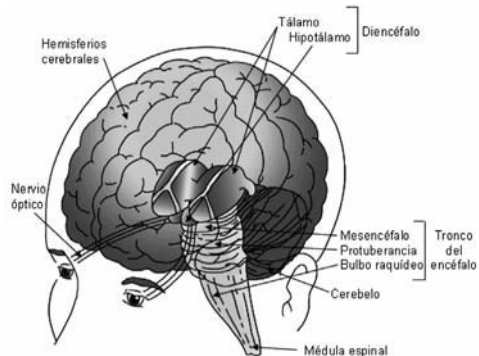
### 3.4.4. Subtálamo y epitálamo

En los subapartados anteriores hemos estudiado los principales componentes del diencefalo, tálamo e hipotálamo, y, en este apartado, nos centraremos en el resto de los componentes diencefálicos, subtalámicos y epitalámicos (figuras 82 y 83).

#### Subtálamo

El subtálamo se sitúa en posición lateral en el hipotálamo, ventral en el tálamo y medial en la cápsula interna; caudalmente, se continúa con el techo del mesencéfalo.

El subtálamo contiene:



**Figura 82.** Situación esquemática del diencefalo.



**Figura 83.** Sección sagital del encéfalo, en la que podemos apreciar la cara medial del diencefalo. (Adaptada de Del Abril y col., 2005).



- Extensiones rostrales de núcleos mesencefálicos, tales como el núcleo rojo y la sustancia negra.
- El núcleo subtalámico (o núcleo de Luys) (conectado con los ganglios basales, con funciones motoras).
- La zona incierta (pequeña masa de sustancia gris que parece la continuación de la formación reticular mesencefálica).
- Es atravesado por vías somatosensitivas que se dirigen hacia el tálamo, el cerebelo y los ganglios basales.
- Sus principales funciones están relacionadas con el movimiento.

### *Epitálamo*

Está situado en la parte posterior dorsal del diencefalo, adyacente al mesencéfalo. Está formado por la glándula pineal o epífisis y los núcleos de la habénula, junto con sus conexiones.

**a) La glándula pineal** es una estructura única, no doble, situada en la línea media por encima de los colículos superiores.

En vertebrados inferiores, la epífisis controla la duración del día y las estaciones, y participa en la regulación de ritmos circadianos y anuales.

En los mamíferos, la epífisis es una glándula endocrina, formada por células neurosecretoras, y que no tiene eferencias neurales conocidas, sino que segrega la hormona melatonina. Esta secreción se realiza siguiendo los ritmos circadianos relacionados con la luz, bajo control del núcleo supraquiasmático. El núcleo supraquiasmático funciona como un sistema marcapasos que se sincroniza mediante la información luminosa y es capaz de controlar los ritmos circadianos, llamados así por tener una periodicidad aproximada de un día. Así, la oscuridad aumenta la producción de melatonina, mientras que la luz frena la producción de **melatonina**.

La melatonina de la glándula pineal participa en los ciclos reproductores; en humanos, inhibe la maduración de las gónadas o glándulas sexuales (y disminuye la secreción de hormonas gonadales) hasta la llegada de la pubertad. Asimismo, regula la liberación diaria de otras hormonas, como, por ejemplo, algunas del hipotálamo.

Existe una alteración conocida como **trastorno afectivo estacional** (TAE) que podría estar relacionada con una alteración en los ritmos de liberación de algunas sustancias tales como la melatonina, o también la serotonina. En este trastorno, los pacientes presentan depresión, incapacidad para concentrarse, ataques de sobrealimentación por hidratos de carbono, etc. Los síntomas suelen ser cíclicos y aparecen durante las estaciones con menos luz (invierno,

otoño). Un tratamiento con fuentes de luz de alta intensidad, la fototerapia, parece que mejora el estado de los pacientes, probablemente porque afecta a la síntesis de melatonina. Los días más cortos y las horas de oscuridad más largas en el otoño y el invierno pueden causar un aumento en los niveles de melatonina y una disminución en los niveles de serotonina, factores que se asocian a la aparición de sintomatología depresiva. La melatonina está asociada con el sueño. El cuerpo produce esta hormona en mayores cantidades cuando hay oscuridad o cuando los días son más cortos. Este aumento en la producción de melatonina puede hacer que una persona se sienta somnolienta y letárgica. Con la serotonina, sucede lo opuesto, la producción de serotonina aumenta cuando una persona está expuesta a la luz solar, de modo que es probable que los niveles de serotonina sean más bajos durante el invierno, cuando los días son más cortos. Los niveles bajos de serotonina están asociados con depresión, de manera que aumentar la disponibilidad de serotonina ayuda a combatir la depresión.

### **El reloj biológico**

La glándula pineal es una especie de “reloj biológico”, ya que regula procesos fisiológicos y conductuales de acuerdo con el ciclo diario luz-oscuridad.

- b) **Habénula.** Se encuentra lateral a la epífisis, unida con su homóloga del otro lado por la comisura habenular.

Recibe informaciones de varias estructuras del sistema límbico por medio de la estría medular, y envía proyecciones a núcleos de la formación reticular mesencefálica.

## **3.5. Cuerpo estriado o núcleos estriados**

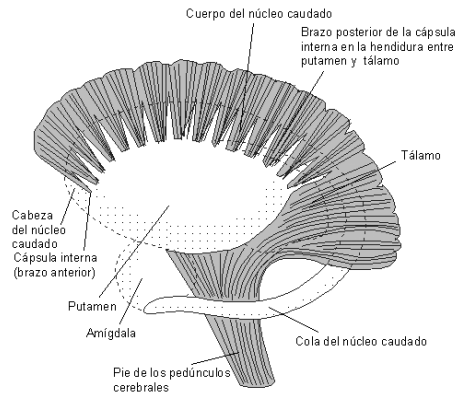
El cuerpo estriado o núcleos estriados son una región de sustancia gris situada en el interior de los hemisferios cerebrales (núcleos subcorticales), que se encuentra cerca de la base de cada hemisferio y que está fundamentalmente relacionada con el control del movimiento.

Los núcleos estriados son: caudado, putamen y globo pálido.

### **3.5.1. Estructura general, nomenclatura y conexiones de los núcleos estriados**

El caudado tiene forma de *c* (desde una visión lateral), sigue el curso del ventrículo lateral y posee tres partes: cabeza, cuerpo y cola. Entre el caudado y el putamen,

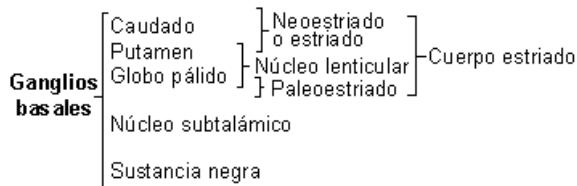
hay una continuidad morfológica, ya que la parte anterior del caudado, la cabeza, se encuentra unida al putamen. El globo pálido se localiza en posición medial en el putamen y contiene dos partes: segmento lateral y segmento medial (figura 84).



**Figura 84.** Dibujo esquemático que pone de manifiesto el aspecto que tendrían el cuerpo estriado y otras estructuras si estuviesen aisladas del resto del encéfalo.

Las combinaciones de miembros del cuerpo estriado reciben varios nombres (figura 85):

- El caudado y el putamen comparten un origen embriológico común, el aspecto histológico y conexiones similares, y se denominan, en conjunto, *neostriado* o simplemente *estriado*, mientras que el pálido también recibe el nombre de *paleostriado*.
- El putamen y el globo pálido forman el núcleo *lentiforme* o *lenticular*.



**Figura 85.**

Los núcleos estriados forman parte de un sistema funcional más amplio llamado *sistema de los ganglios basales*. Este sistema está formado, además de por el cuerpo estriado, por el núcleo subtalámico y la sustancia negra, y la lesión de cualquiera de estas estructuras puede provocar alteraciones en el control de los movimientos (temblores, tics, etc.).

¿Cuáles son las conexiones más importantes de los núcleos estriados?

**a) El neoestriado (caudado-putamen)**

Las **aferecias** principales provienen de estos puntos:

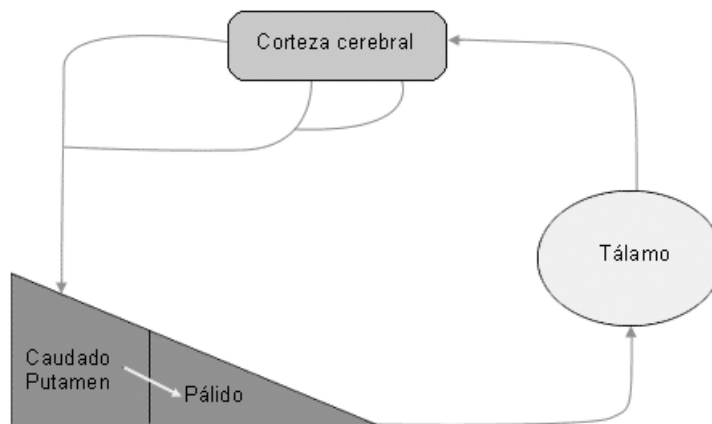
- La **corteza cerebral**, principalmente de la parte frontal y parietal; son las más abundantes.
- La **sustancia negra**, que forma la vía negroestriada; es una aferencia dopaminérgica especialmente importante porque en la enfermedad de Parkinson se produce una alteración en esta vía, y el neoestriado queda sin la entrada de dopamina.
- Los núcleos intralaminares del tálamo.

Las **eferencias** van principalmente al núcleo pálido, si bien algunas de estas fibras continúan hasta la sustancia negra.

**b) El globo pálido**

Las **aferecias** provienen de los siguientes elementos (figura 86):

- el neoestriado,
- el núcleo subtalámico.

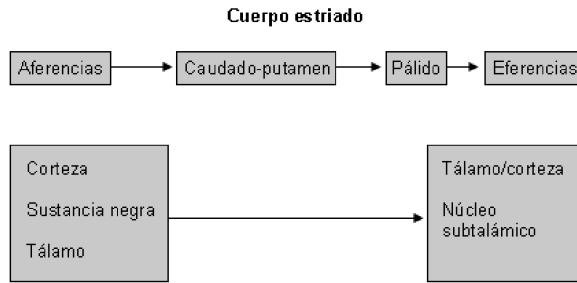


**Figura 86.** Circuito principal de los núcleos estriados.

Del pálido salen las principales **eferencias** del cuerpo estriado, es la vía de salida, y se dirigen a estos lugares:

- El núcleo subtalámico.
- El tálamo (núcleos ventral lateral, ventral anterior y centromediano). Estos núcleos talámicos se proyectan sobre la corteza.

En resumidas cuentas, el circuito principal es éste (figura 87):



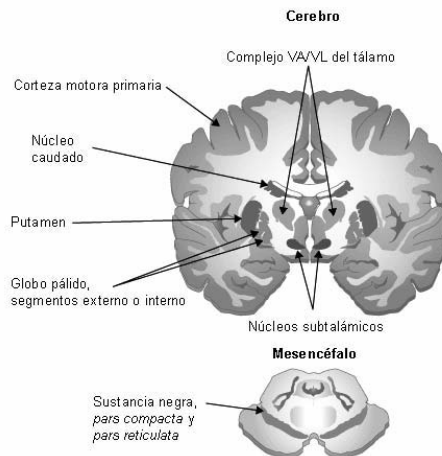
**Figura 87.**

### 3.5.2. Aspectos funcionales de los núcleos estriados

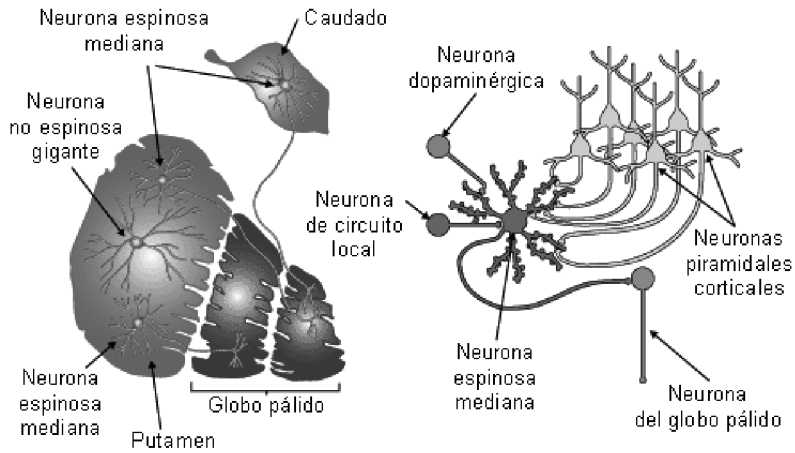
Como se ha descrito antes, el cuerpo estriado tiene un papel importante en los circuitos motores, en concreto, en los circuitos llamados *extrapiramidales*, que son los que regulan los movimientos no voluntarios.

Por lo que respecta al neostriado, parece que los dos núcleos que lo forman no tienen las mismas implicaciones funcionales. Estas implicaciones son las siguientes:

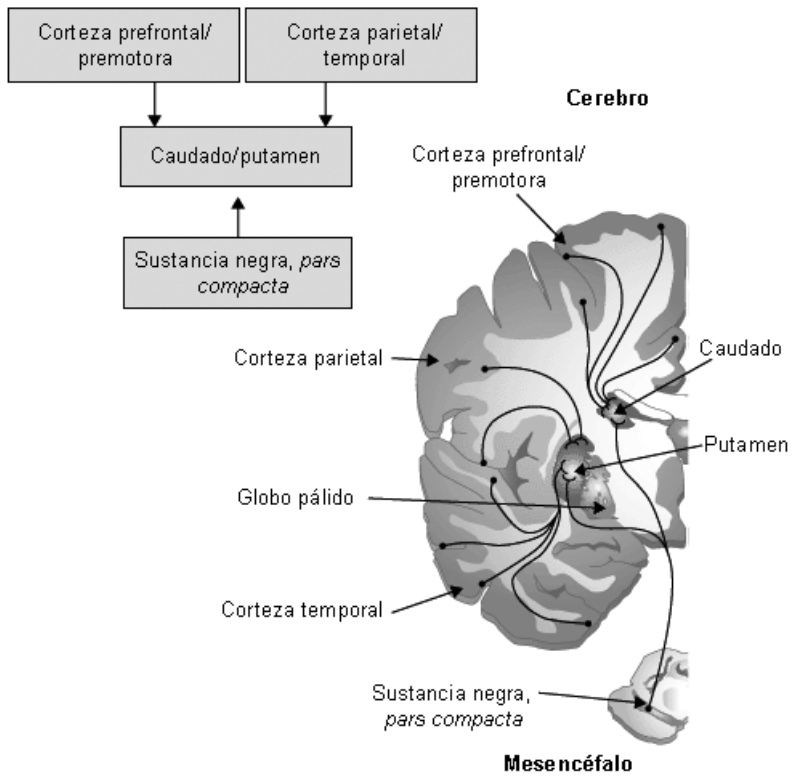
- Es muy probable que el **putamen** posea un papel central en la mayor parte de las funciones motoras del cuerpo estriado porque sus conexiones se suelen establecer con zonas motoras de la corteza.
- Por su parte, el **caudado** parece que está involucrado en funciones cognitivas, ya que recibe proyecciones de áreas de asociación de la corteza y las envía a la corteza prefrontal.



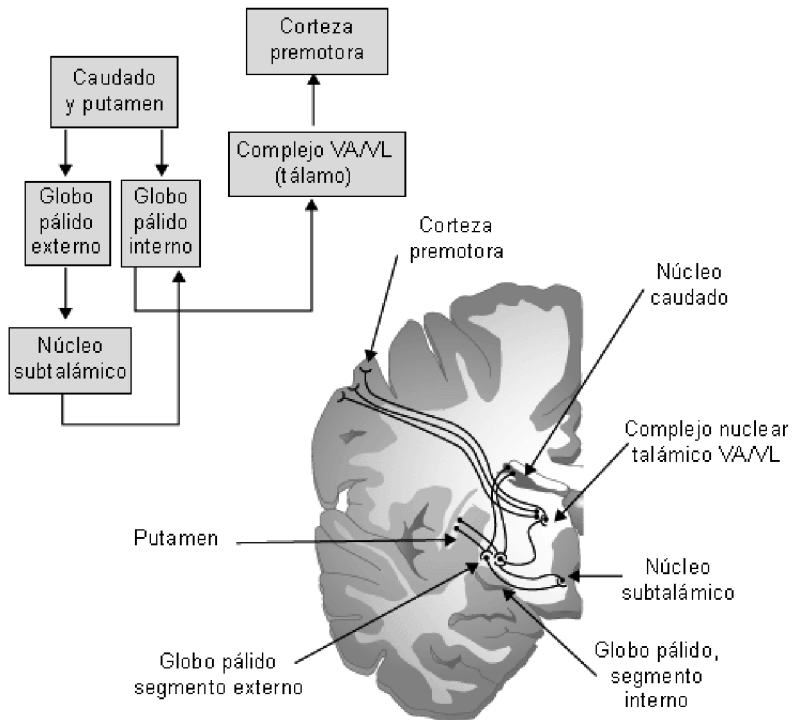
**Figura 88.** En la imagen superior se muestra un corte transversal del encéfalo donde podemos localizar la posición que ocupan diferentes componentes de los ganglios basales en relación con otras estructuras encefálicas. En la imagen inferior se representa la sustancia negra mesencefálica.



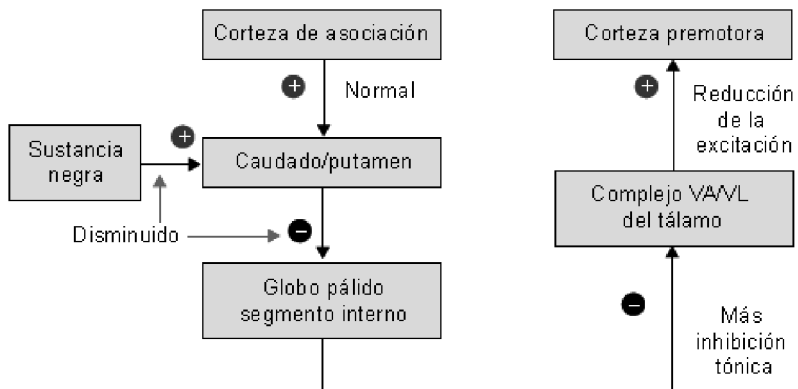
**Figura 89.** Representación de la organización celular en los ganglios basales.



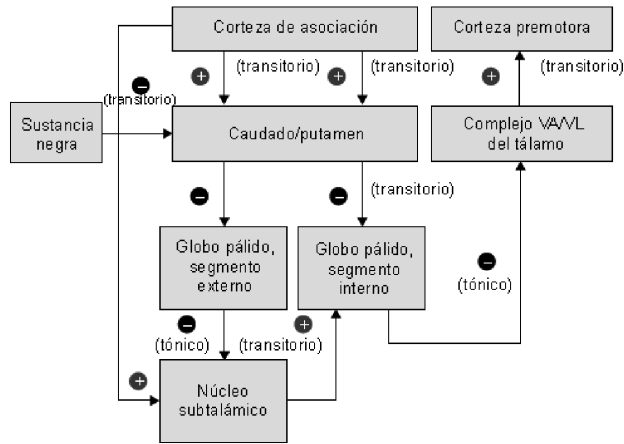
**Figura 90.** Principales aferencias a los ganglios basales.



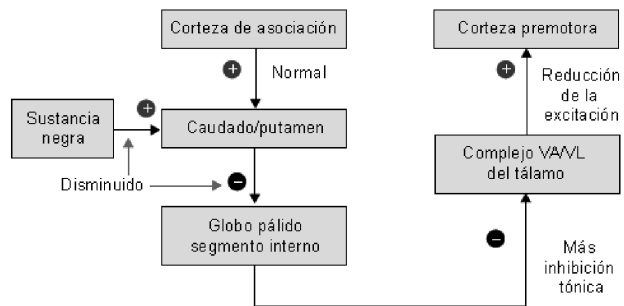
**Figura 91.** Principales eferencias de los ganglios basales.



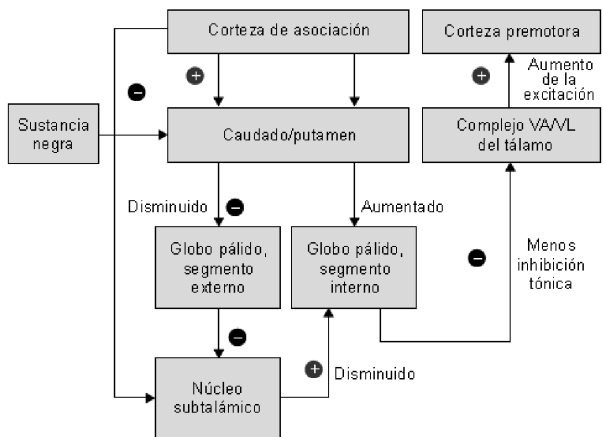
**Figura 92.** Vía directa en las conexiones de los ganglios basales en la modulación del movimiento talámico.



**Figura 93.** Vía indirecta en las conexiones de los ganglios basales en la modulación del movimiento talámico.



**Figura 94.** Implicación de los ganglios basales en la enfermedad de Parkinson.



**Figura 95.** Implicación de los ganglios basales en la enfermedad de Huntington.



### Trastornos de los núcleos estriados

Muchos trastornos del cuerpo estriado y de los ganglios basales acostumbran a producir alteraciones motoras, como, por ejemplo, movimientos involuntarios y alteraciones del tono muscular.

Nos disponemos a tratar dos trastornos de los núcleos estriados: la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington.

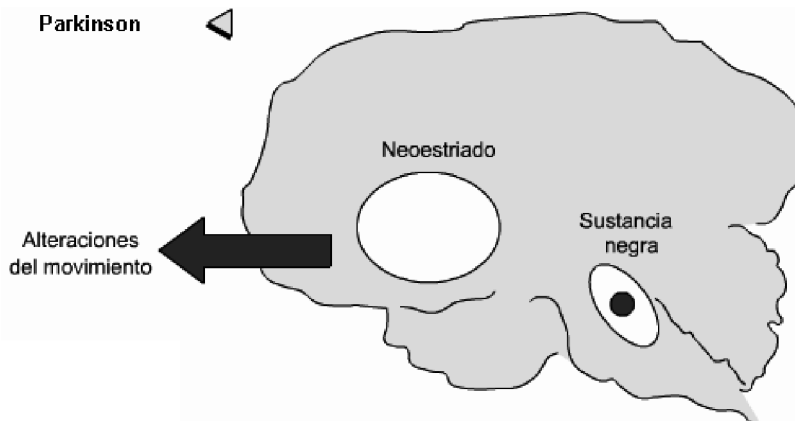
#### a) Parkinson

Los síntomas son de gravedad variable y suelen ser éstos:

- **Temblor.** Acostumbra a ser *de reposo*, que afecta sobre todo a las manos; disminuye con los movimientos voluntarios y aumenta con la tensión emocional.
- **Rigidez muscular.** Se debe a la hipertonia de todos los músculos, si bien la fuerza es prácticamente normal.
- **Dificultad y lentitud para iniciar y efectuar movimientos.** Disminuye el parpadeo, se aprecia inexpresividad facial y los brazos no se mueven acompañando la marcha.

En muchos casos, también aparecen problemas como la depresión y la demencia.

El **origen** de esta enfermedad se halla en la degeneración de la vía dopaminérgica negroestriada, ya que observamos una muerte neuronal en la sustancia negra (figura 96).



**Figura 96.** Degeneración de la vía negroestriada.

La **causa** de dicha enfermedad no está clara y se apuntan muchas posibilidades: genes, toxinas, etc.

El **tratamiento** inicial fue con el precursor dopa.

### b) Huntington

Los **síntomas** típicos aparecen entre los treinta y los cincuenta años, junto con los principales **movimientos involuntarios, rápidos y aleatorios** del tronco, las extremidades, la cara y la lengua. Estos enfermos tienen, por lo tanto, dificultades para hablar, tragar, etc. Cada vez son más pronunciados y finalmente vienen acompañados de **demencia** progresiva.

Esta enfermedad se llamaba *corea* (de la palabra griega que significa 'baile') de Huntington, y los movimientos que hacen estos enfermos se denominan *movimientos coreicos*. Antes también se había conocido, por esta misma razón, como *baile de San Vito*.

El **origen** consiste en una degeneración de células de acetilcolina y GABA de los núcleos estriados y de la corteza.

La **causa** de la enfermedad es genética. Se hereda, de manera dominante, un gen defectuoso que se halla en el cromosoma 4. La probabilidad de afectar a la descendencia, si un progenitor es afectado por el gen, es de un 50%.

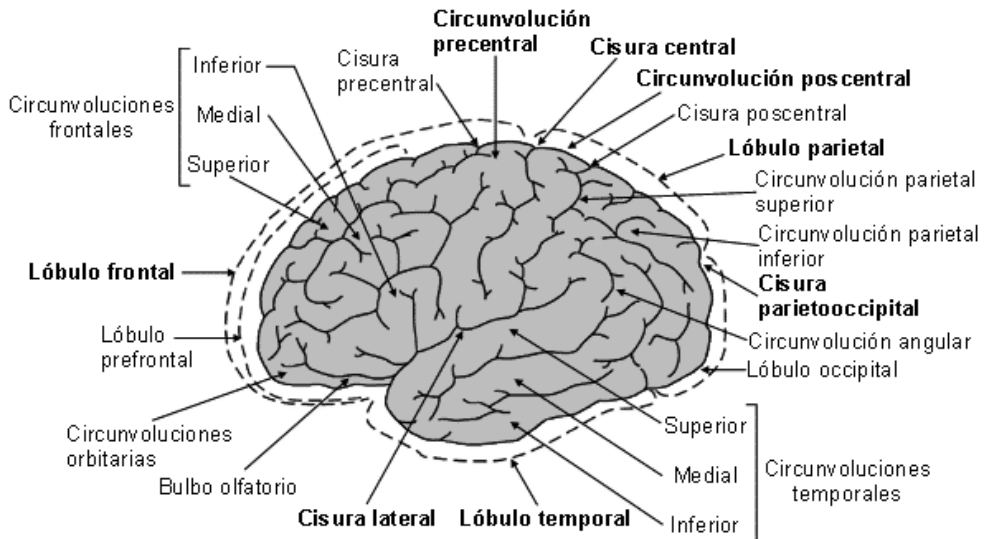
En la actualidad, no hay **tratamiento** para esta enfermedad, pero en un futuro podríamos esperar efectos positivos gracias a la evolución de las terapias génicas.

## 3.6. Corteza

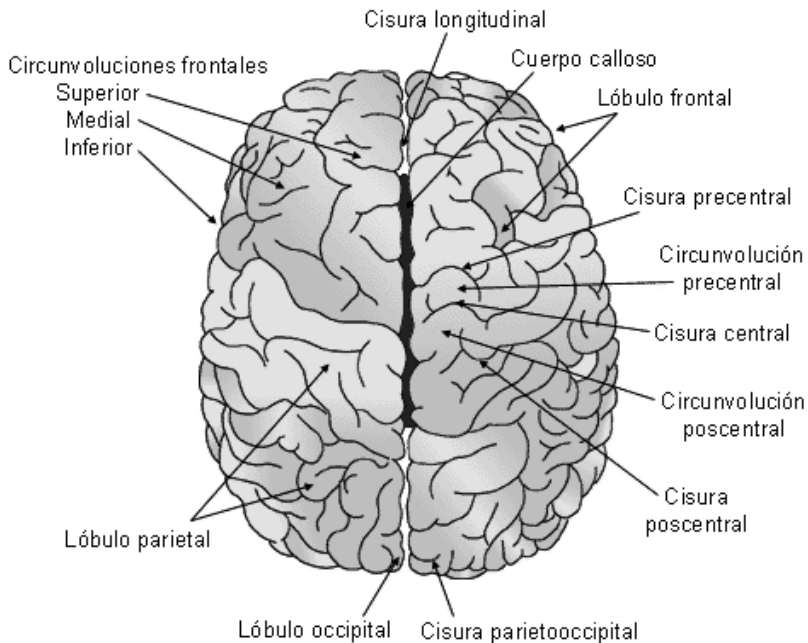
La corteza cerebral es una fina lámina de neuronas con sus interconexiones que forma una capa de pocos milímetros de grosor que cubre la superficie irregular de los hemisferios cerebrales (figuras 99, 100, 101 y 102).

### 3.6.1. Morfología e histología de la corteza cerebral

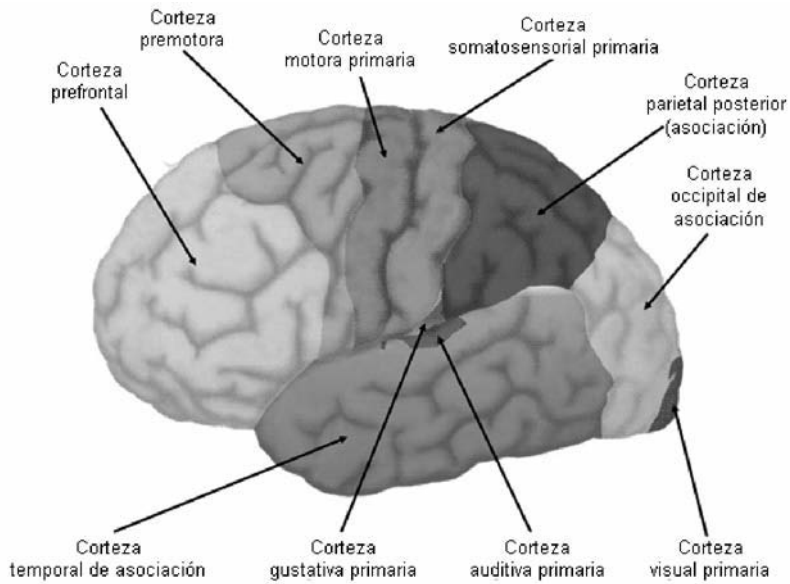
La corteza alcanza su máximo desarrollo en los humanos: realiza funciones como el lenguaje y el pensamiento abstracto, junto con aspectos perceptivos, de movimiento y otros.



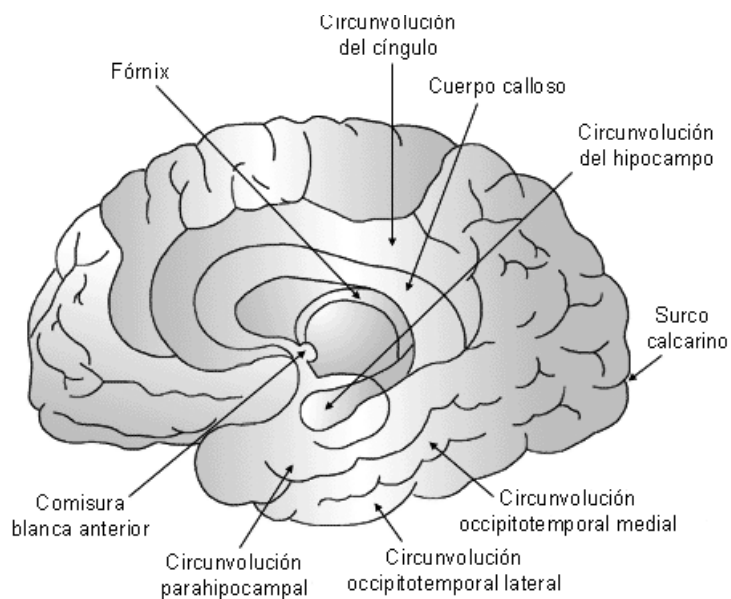
**Figura 97.** Aspecto externo de los hemisferios cerebrales: cisura, lóbulos y circunvoluciones (adaptada de A. Carpenter, 1994).



**Figura 98.** Vista general del hemisferio cerebral izquierdo en humanos. Se muestran los cuatro grandes lóbulos del encéfalo demarcados por las cisuras o pliegues principales (adaptada de A. Carpenter, 1994).



**Figura 99.** Superficie lateral. En la figura podemos distinguir las principales circunvoluciones y surcos de la superficie lateral del encéfalo, detallándose las principales áreas funcionales.



**Figura 100.** En la figura también aparecen las circunvoluciones principales (adaptada de A. Carpenter, 1994).

## *Morfología de la corteza cerebral*

La corteza está muy plegada y sólo un tercio de ésta queda expuesta a la superficie; el resto de la corteza queda escondida en grandes y pequeñas grietas, más o menos profundas, llamadas *cisuras* o *surcos*. Las superficies elevadas forman los *giros* o *circunvoluciones cerebrales*.

Las cisuras más importantes son:

- **Cisura central** o de Rolando.
- **Cisura lateral** o de Silvio.
- **Cisura parietooccipital**.
- **Cisura longitudinal** (separa los dos hemisferios: derecho e izquierdo).

### **Cisuras y circunvoluciones**

La cisura de Rolando o cisura central separa dos circunvoluciones: la circunvolución precentral (o frontal ascendente) que queda anterior a Rolando y la circunvolución postcentral (o parietal ascendente). Tal como podemos suponer, esta última se localiza en el lóbulo parietal, mientras que la primera se localiza en el lóbulo frontal. Funcionalmente, la circunvolución postcentral se corresponde con la corteza somatosensorial primaria que procesa la información relacionada con el tacto, la propiocepción, la temperatura, el dolor, etc., mientras que la circunvolución precentral corresponde al área motora primaria que contiene los somas de las neuronas que forman las vías descendentes implicadas en los movimientos voluntarios. Además de la circunvolución precentral, el lóbulo frontal tiene otras tres circunvoluciones: la frontal inferior, la frontal medial y la frontal superior.

En una visión lateral del cerebro las tres circunvoluciones acaban en los límites de la circunvolución precentral, mientras que en la superficie medial sólo vemos la circunvolución frontal superior que llega al lóbulo paracentral anterior (el cual fija el límite del lóbulo frontal con el parietal). En la circunvolución frontal inferior podemos distinguir tres zonas claramente diferenciadas: la parte opercular (esta zona forma parte del opérculo frontal), la parte triangular y la parte orbital (enumeradas siguiendo las coordenadas de más posterior a más anterior).

En una visión sagital medial podemos distinguir, además de la circunvolución frontal superior y la circunvolución precentral, las circunvoluciones orbitarias externa (también denominada circunvolución orbitaria tercera), media (también denominada circunvolución orbitaria segunda) e interna (también denominada circunvolución orbitaria primera o circunvolución recta). Funcionalmente, además del área motora primaria, en el lóbulo frontal podemos describir las áreas premotora y motora suplementaria, el área de Broca y la corteza prefrontal. Las áreas premotora y motora suplementaria forman lo que se conoce como corteza motora secundaria. Estas áreas, además de enviar proyecciones descendentes, intervienen en la planificación de los movimientos. Correspondiente a las partes triangular y opercular de la circunvolución frontal inferior se localiza el área de Broca, una zona muy importante en los mecanismos de producción del lenguaje. La parte más anterior del lóbulo frontal corresponde a la corteza prefrontal que está implicada en los procesos de aprendizaje y memoria, en el control emocional de la conducta y en el sustrato neural del refuerzo.

En el lóbulo parietal, justo detrás de la circunvolución postcentral se ubica el surco o cisu-

ra postcentral. En la parte posterior del lóbulo parietal la cisura intraparietal divide la corteza en dos zonas o lobulillos: el lóbulo parietal superior y el lóbulo parietal inferior. El lóbulo parietal superior queda limitado a la zona de la corteza parietal ubicada entre el surco postcentral y la cisura intraparietal, mientras que el lóbulo parietal inferior (ubicado por debajo de la cisura intraparietal) se subdivide en dos zonas: el giro supramarginal (formado al final de la cisura lateral) y el giro angular (formado al final de la cisura temporal superior).

En la cara medial del encéfalo nos encontramos con una zona que forma parte tanto del lóbulo frontal como del lóbulo parietal: el lóbulo paracentral (o lobulillo paracentral). También en la cara medial, la zona de la corteza parietal que queda entre la rama marginal de la cisura cingulada, la cisura subparietal, la cisura calcarina y la cisura parietooccipital se denomina precúneus (o precuña). Funcionalmente, además de las implicaciones del lóbulo parietal en el procesamiento de la información somatosensorial, también se ha relacionado con la comprensión del lenguaje y con el procesamiento de diferentes aspectos perceptivos y espaciales complejos.

En una visión lateral del cerebro, podemos comprobar que el lóbulo temporal se divide en tres circunvoluciones: la superior, la media y la inferior. En una visión medial, es posible observar una porción anterior de la circunvolución temporal superior y la zona más ventral de la circunvolución temporal inferior. Adyacente a ésta (separada por el surco occipitotemporal) encontramos la circunvolución occipitotemporal, que forma parte tanto del lóbulo temporal como del occipital. Éste último giro está delimitado por el surco colateral con parte del lóbulo límbico y con la circunvolución lingual, que queda en una posición caudal. En general, parece ser que la circunvolución lingual continúa anteriormente con la circunvolución parahipocampal, transición que se produce a nivel del istmo de la circunvolución cingulada.

Las cisuras marcan límites en la superficie cortical y la dividen en los cuatro grandes lóbulos siguientes (figura 101):

- **lóbulo frontal** (anterior a la cisura central);
- **lóbulo parietal** (desde la cisura central hasta la parietooccipital);
- **lóbulo occipital** (posterior a la cisura parietooccipital);
- **lóbulo temporal** (ventral a la cisura lateral).

Por lo que se refiere a la anatomía funcional del lóbulo temporal, su parte más medial está críticamente implicada en diferentes aspectos de los procesos de aprendizaje y memoria. Otra de las funciones del lóbulo temporal (sobre todo la superficie inferior) es la del procesamiento de la información visual, que forma la denominada *corriente ventral de asociación visual*. Además, en el lóbulo temporal también podemos encontrar áreas relacionadas con el lenguaje. De esta forma, la porción posterior de la circunvolución temporal superior (por lo general del hemisferio izquierdo), también denominada *área de Wernicke*, interviene en la comprensión del lenguaje.

En la circunvolución temporal superior existe una pequeña área donde se localiza la corteza auditiva primaria. La implicación funcional del lóbulo occipital está decantada casi por completo al procesamiento de la información visual. En la super-

ficie lateral de este lóbulo podemos distinguir las circunvoluciones occipitales laterales. En la cara medial podemos observar la cisura calcarina. Alrededor de ésta se localiza parte de la corteza visual primaria. Por debajo de la cisura calcarina se encuentra la circunvolución lingual. Tal como acabamos de ver al describir el lóbulo temporal, esta circunvolución queda en una posición caudal por encima de la cisura colateral. Por lo tanto, es este mismo surco el que separa la circunvolución occipitotemporal del lóbulo occipital con la parte occipital de la circunvolución lingual. Entre la cisura calcarina y la parietooccipital se encuentra el cúneus o cuña.

Tal como veíamos en un principio, el lóbulo límbico está compuesto por la circunvolución cingulada, la circunvolución parahipocampal, el uncus, el área subcallosa y la circunvolución paraterminal. La circunvolución cingulada es seguida anteriormente por el área subcallosa y posteriormente (a través del istmo) continúa con la circunvolución parahipocampal. La porción anterior de esta última se dobla sobre sí misma formando una especie de gancho en la zona superior a modo de protuberancia denominado *uncus*. En un corte coronal se puede observar que la corteza parahipocampal queda adyacente a la corteza perirrinal, la cual está separada de la corteza entorrinal a través de la cisura rinal. Funcionalmente, el lóbulo límbico y otras estructuras con las que establece conexiones anatómicas, como el diencéfalo, el hipocampo o la amígdala, regulan diferentes ámbitos funcionales del sistema nervioso, como las respuestas emocionales, los procesos de aprendizaje y memoria, la puesta en marcha de conductas específicas, etc.

Dentro de cada lóbulo hallaremos diferentes circunvoluciones. Las más importantes son las siguientes:

- **Circunvolución precentral** o frontal ascendente (en el lóbulo frontal, adyacente a la cisura central);

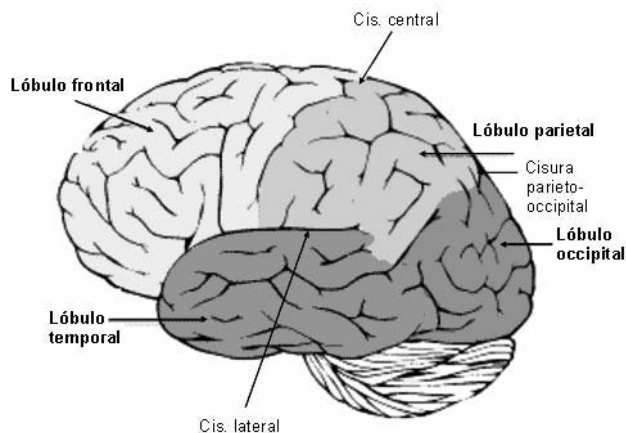


Figura 101.

- **Circunvolución poscentral** o parietal ascendente (en el lóbulo parietal, adyacente a la cisura central);
- **Circunvolución cingulada** o **circunvolución del cuerpo calloso** (en la parte medial de los hemisferios, arqueada alrededor del cuerpo calloso);
- **Circunvolución parahipocampal** o **del hipocampo** (en la cara medial de los hemisferios, en el lóbulo temporal).

### La citoarquitectura de la corteza

Además de las diferencias celulares mostradas en la distribución celular en las capas de una misma zona cortical, en la neocorteza también observamos diferencias citoarquitectónicas entre las diferentes zonas de la corteza cerebral por lo que se refiere a su densidad, disposición, forma y tamaño celular. En 1909, Korbinian Brodmann dividió la corteza cerebral en más de cincuenta zonas en función de estas diferencias. A partir de entonces se realizaron numerosos mapas de la citoarquitectura de la corteza, y poco a poco fue cobrando más importancia la idea de que las diferencias estructurales podrían ir acompañadas de diferencias funcionales.

## Características histológicas de la corteza cerebral

### 1) Terminología

La corteza cerebral no presenta la misma estructura en todas partes. Casi toda la que observamos desde el exterior es de tipo *neocorteza* (que representa más del 90% en los humanos), y recibe este nombre porque apareció bastante tarde en la evolución de los vertebrados.

El resto de la corteza está formada por *paleocorteza* y *arquicorteza*, nombres que hacen referencia a sus orígenes más antiguos. La paleocorteza corresponde a zonas de la base de los hemisferios que se encargan de funciones olfatorias, mientras que la arquicorteza corresponde a la formación hipocampal.

Por otra parte, si atendemos a la estructura de capas paralelas de la corteza cerebral, vemos que hay zonas que tienen seis capas, llamadas *isocórtex*, junto con áreas que presentan menos de seis capas, las *alocórtex*. El isocórtex corresponde a la neocorteza, mientras que el alocórtex, a las cortezas más antiguas desde un punto de vista filogenético.

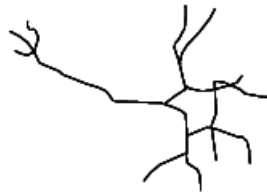
### 2) Tipos de células

Los dos tipos principales de células de la corteza son (figuras 102 y 103):

#### a) Las células estrelladas o granulares

Son pequeñas neuronas de axón corto que no salen de la corteza; son las principales interneuronas corticales.



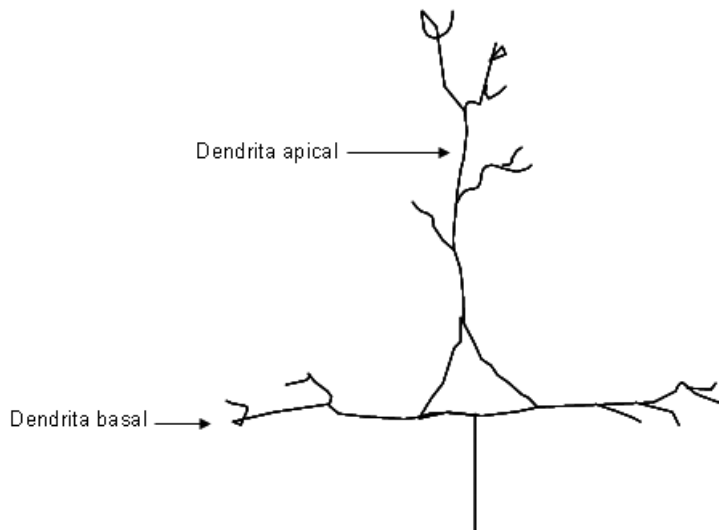


**Figura 102.** Células estrelladas.

### b) Las células piramidales

Reciben su nombre por la forma piramidal de su soma. Son neuronas con grandes variaciones de tamaño, que encuentran células piramidales gigantes en la corteza motora, que son unas de las más grandes del SNC.

Del vértice superior sale una larga dendrita apical que sube hacia la superficie de la corteza; de la base de la célula salen dendritas basales que se extienden horizontalmente; el axón suele ser largo y sinapta con otras áreas corticales o bien con estructuras subcorticales. Son las principales neuronas eferentes de la corteza.



**Figura 103.** Células piramidales.

En la corteza podemos encontrar otros tipos de células:

- **Células horizontales** (o de Cajal). Son interneuronas que se encuentran en la capa más externa; suelen desaparecer después del nacimiento.

- **Células fusiformes.** Tienen forma de huso, se encuentran en la capa cortical más profunda y sus axones salen de la corteza.
- **Células de Martinotti.** Son interneuronas que se encuentran por todas las capas y envían sus axones a la superficie.

### 3) Capas de la corteza

La corteza cerebral está compuesta por capas celulares dispuestas de manera horizontal. No todas las regiones de la corteza cerebral presentan la misma disposición citoarquitectónica. En general, se distinguen tres tipos de corteza: la neocorteza, la paleocorteza y la arquicorteza. Si observamos la superficie de un cerebro, la mayor parte de la corteza que estamos viendo es neocorteza, es decir, aquella que aparece en etapas más tardías de la evolución filogenética del sistema nervioso. La paleocorteza cubre partes restringidas de la base del telencéfalo, mientras que la arquicorteza está conformada por regiones del sistema límbico, como el hipocampo. En el subapartado 3.7 se hace una descripción de la organización de estas dos últimas, por lo que ahora nos centraremos en la neocorteza.

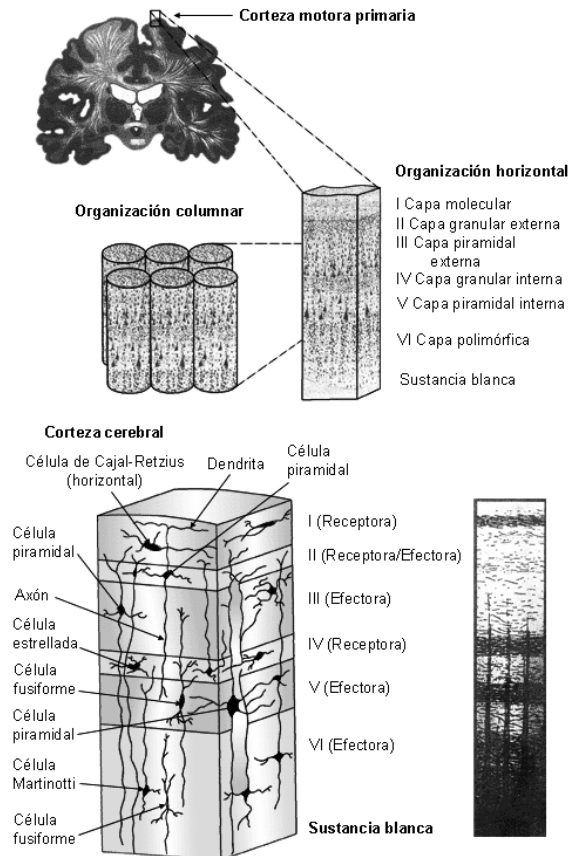
La neocorteza se organiza en seis capas celulares dispuestas de forma horizontal. En dichas capas podemos observar una distribución desigual de diversos tipos celulares. Las neuronas corticales de proyección son las células piramidales. Éstas tienen un soma en forma de pirámide, del cual se proyecta un axón y dos ramificaciones dendríticas (una a cada lado) en la parte basal del soma, y una ramificación dendrítica en la parte apical. También existe otro tipo de células no piramidales, como las células fusiformes, las células de Martinotti, las células estrelladas o granulares y las células horizontales de Cajal/Retzius.

- a) La **capa I** o **capa molecular** o **plexiforme** es la que queda en la superficie de la corteza. Es de naturaleza receptora. En ella se pueden localizar muchas fibras procedentes de las aferencias recibidas de diferentes regiones de corticales, subcorticales y troncoencefálicas. En esta capa se pueden encontrar neuronas horizontales de Cajal/Retzius, y es donde se proyectan las dendritas apicales de las neuronas piramidales para establecer contactos sinápticos.
- b) La **capa II** o **capa granular externa** es receptora y efectora. En esta capa encontramos el soma de neuronas piramidales que envían las dendritas apicales a la capa I y sus axones a la sustancia blanca.
- c) La **capa III** o **capa piramidal externa** es efectora y en ella se ubica el soma de neuronas piramidales de tamaño medio que envían las dendritas apicales a la capa I y sus axones a la sustancia blanca.
- d) La **capa IV** (receptora) está compuesta por células granulares o estrelladas, por eso se denomina también capa granular externa.
- e) La **capa V** o **capa piramidal interna** es efectora y está formada por los somas de neuronas piramidales de tamaño variable que envían las dendri-

tas apicales a la capa I, sus dendritas basales se establecen de forma horizontal dentro de la misma capa y sus axones alcanzan la sustancia blanca (fibras de proyección). También encontramos células fusiformes, células estrelladas y células de Martinotti.

- f) La **capa VI** o **capa polimórfica** es la capa más interna, con lo cual queda adyacente a la sustancia blanca. Esta capa queda conformada por diferentes tipos celulares, como las células fusiformes y las células de Martinotti. Los axones de esta capa envían fibras de proyección, con lo cual se trata de una capa efectora.

Además de esta organización horizontal, también se da una organización vertical a modo de columnas funcionales. Este aspecto de la organización columnar de la corteza se tratará más adelante cuando se describan los aspectos funcionales de la misma (figura 104).



**Figura 104.** Citoarquitectura de la neocorteza humana (adaptada Del Abril y cols., 2005).

Dependiendo del balance numérico entre células granulares y piramidales, el isocórtex recibe varias denominaciones: así, cuando la proporción es similar hablamos de *isocórtex homotípico*, mientras que cuando la proporción se rompe, se define como *isocórtex heterotípico granular* (predominio de capas II y IV) o *isocórtex heterotípico agranular* (predominio de capas III y V).

#### 4) Sustancia blanca y conexiones

Hasta ahora hemos puesto el énfasis en la organización de la sustancia gris cerebral. Llegados a este punto, cabría preguntarse sobre la estructuración de la sustancia blanca. En la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales existen, en general, tres tipos de fibras:

- a) **Las fibras comisurales.** En primer lugar tenemos las fibras que interconectan los hemisferios, también denominadas comisuras. Aquí podemos distinguir dos conjuntos de fibras, las que pertenecen al cuerpo calloso y las que conforman la comisura anterior. El cuerpo calloso es la comisura más extensa. Esta comisura une los dos hemisferios cerebrales por debajo de la cisura longitudinal. Al parecer, el cuerpo calloso está compuesto aproximadamente por unos trescientos millones de axones mielínicos. A nivel estructural, esta comisura se va abriendo al llegar a los hemisferios hasta formar la denominada radiación lateral del cuerpo calloso, donde se distingue un pico anterior denominado fórceps, la rodilla, el cuerpo, el esplenio o rodeo y el fórceps posterior. Por su parte, la comisura anterior se localiza a nivel de la lámina terminal y comunica regiones específicas de los hemisferios cerebrales, sobre todo la zona inferior del lóbulo temporal, y los bulbos olfatorios.
- b) **Las fibras de asociación.** Otro tipo de fibras que se pueden localizar en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales son las fibras de asociación. Las fibras de asociación están compuestas por axones que conectan regiones diferentes de la corteza cerebral pero dentro del mismo hemisferio. Entre las fibras de asociación encontramos algunas cortas en forma de U que conectan circunvoluciones adyacentes. También encontramos diferentes haces de fibras que conectan regiones a diferentes distancias dentro del mismo hemisferio. Dentro de este tipo de fibras se ubican, por ejemplo, el fascículo unciforme, el fascículo longitudinal inferior, el fascículo arqueado y el cingular, el fascículo longitudinal superior y el fascículo occipitofrontal superior.
- c) **Las fibras de proyección.** El tercer gran componente de la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales es el constituido por las fibras de proyección. Tal como hemos visto hasta ahora, la corteza establece interconexiones con diferentes estructuras subcorticales, troncoencefálicas y medulares. Estas

fibras aferentes y eferentes discurren por lo que comúnmente denominamos fibras de proyección. En una localización dorsal, las fibras se distribuyen constituyendo lo que se conoce como corona radiada, mientras que a un nivel más ventral lo hacen a través de un tracto compacto denominado cápsula interna. La corteza establece proyecciones descendentes hacia el tronco del encéfalo y la médula espinal. Aquí podemos distinguir las fibras descendentes que se originan en la corteza motora y que se dirigen a varios núcleos motores (por ejemplo, mediante el tracto corticobulbar), las fibras descendentes que se originan en la corteza somatosensorial y se dirigen a núcleos sensoriales de relevo (como los núcleos de las columnas dorsales) o de los nervios craneales, las fibras que se dirigen al cerebelo a través de las proyecciones corticopontinas, las fibras que se originan en la corteza motora y en el lóbulo parietal, en el bulbo forman las pirámides bulbares para terminar en la médula espinal (tracto corticoespinal lateral que presenta los axones cruzados, y el tracto corticoespinal ventral cuyos axones no se cruzan en las pirámides bulbares).

Se ha podido comprobar que la mayor parte de la corteza cerebral proyecta al estriado de una forma más o menos diferenciada.

### ***3.6.2. Localización funcional: conceptos básicos***

Ha habido una controversia histórica acerca de la localización de las funciones en la corteza cerebral.

En un extremo encontramos a quienes mantienen que cada porción específica de corteza tiene una función también específica, no compartida por ninguna otra región cortical (teoría localizacionista).

En el otro, están los que mantienen que la corteza es uniforme y actúa como un todo, de manera que cuanto más compleja es una función, más cantidad de corteza necesitará, y al revés (teoría holística o antilocalizacionista).

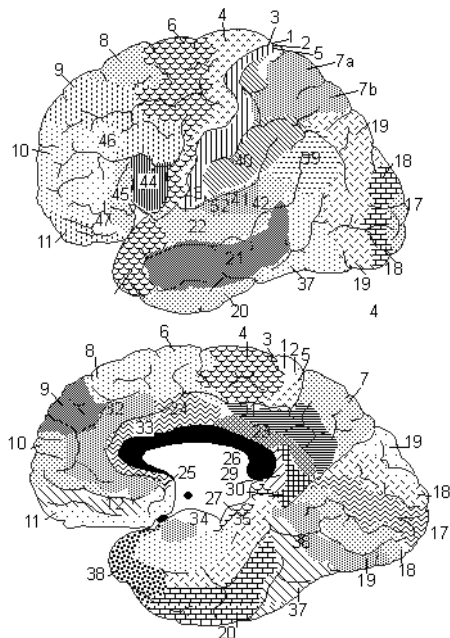
Como suele suceder, parece que la verdad se encuentra en un punto intermedio. En la actualidad, se considera que algunas áreas de la corteza están más relacionadas con un tipo de funciones que con otras, sin embargo, la mayoría de las funciones requieren la acción integrada de neuronas de diferentes regiones. Vemos que es una teoría que está de acuerdo con la localización funcional, pero con un significado más amplio.

#### *Mapas anatómicos*

Se observó que las diferentes áreas corticales presentan diferencias estructurales bastante evidentes (por ejemplo, corteza agranular frente a granular). Entonces, algunos

anatomistas intentaron trazar mapas de la corteza teniendo en cuenta estas diferencias y parcelaron la corteza en diferentes áreas.

El sistema más utilizado como referencia es el que creó Brodmann en 1909; dividió la corteza de cada hemisferio en cincuenta y dos áreas con diferentes estructuras, y sugirió que las funciones que realizaban también eran diferentes.



**Figura 105.** Áreas de Brodmann en la corteza cerebral humana.

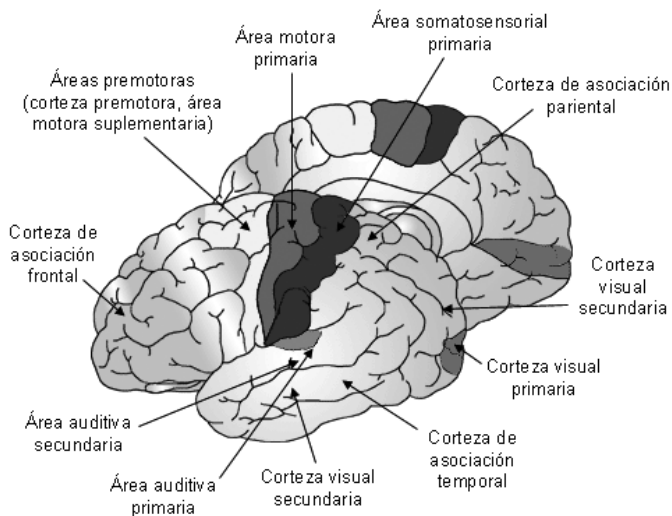
### *Áreas corticales*

La neocorteza de cada hemisferio está formada por las siguientes áreas: las áreas sensoriales primarias, el área motora primaria y las áreas de asociación (figura 108).

#### **1) Áreas sensoriales primarias**

Reciben información sensorial directamente de los núcleos talámicos específicos. Cada sentido (visión, audición, etc.) tiene su área sensorial primaria, que codifica esta información sensorial.

Tienen una organización topográfica, en la cual hallamos representado en la superficie de la corteza la superficie corporal, el mundo externo o el rango de frecuencias audibles.



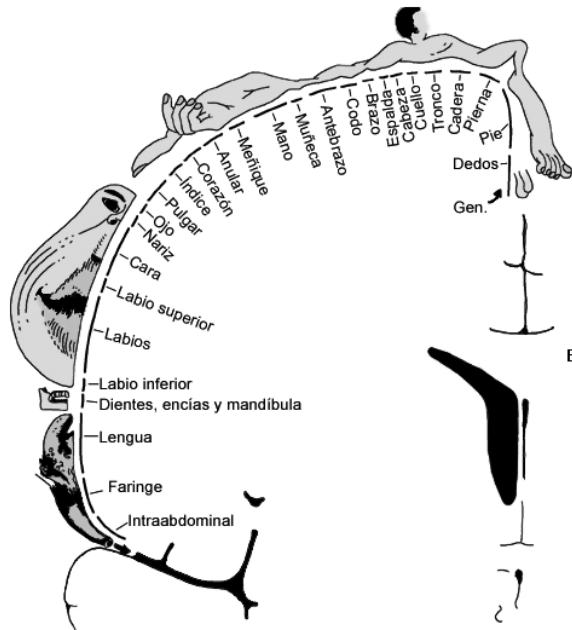
**Figura 106.** Áreas de la neocórtex. En el lóbulo parietal, en la circunvolución poscentral, se localiza el área somatosensorial primaria (áreas 1, 2, 3) y el área de asociación parietal posterior (áreas 5, 7, 39, 40). En la parte inferior de esta circunvolución se ubica el área del gusto (área 43) y cercana a ésta, el área vestibular. En el lóbulo temporal, fundamentalmente, en las circunvoluciones transversas de Heschl (en el interior de la cisura lateral), se localiza el área auditiva primaria (área 41), aunque también se extienda a la superficie lateral de este lóbulo (área 42); la corteza auditiva secundaria se encuentra en el área 22 de la circunvolución temporal superior. En el lóbulo occipital, a ambos lados de la cisura calcarina, se localiza la corteza visual primaria (área 17), y las áreas visuales secundarias se distribuyen fundamentalmente en las áreas 18, 19, 20 y 21 de los lóbulos occipital, temporal y parietal. En el lóbulo frontal, en la circunvolución precentral, se encuentra el área motora primaria (área 4) y, rostral a ésta, las áreas premotoras (corteza premotora y área suplementaria –área 6). (Adaptada de Del Abril y col., 2005).

Hay tres áreas principales:

- **Corteza somastésica o somática primaria.** Recibe información de sensibilidad general (tacto, dolor, temperatura, presión, etc.) a partir del núcleo ventral posterior del tálamo.
- **Corteza visual primaria.** Recibe información visual del núcleo geniculado lateral del tálamo.
- **Corteza auditiva primaria.** Recibe información auditiva del núcleo geniculado medial del tálamo.

### Mapas topográficos del mundo exterior

Estos mapas están distorsionados de manera que los elementos muy discriminables o finamente controlados tienen una representación desproporcionadamente grande. Por ejemplo, los dedos en la corteza somatosensorial o motora.



**Figura 107.** Mapa topográfico de la corteza somatosensorial humana

## 2) Área motora primaria

Está localizada en el lóbulo frontal.

En esta área se originan los tractos motores descendentes (por ejemplo, fascículo piramidal) que van desde la corteza a las motoneuronas del tronco y la médula para controlar la ejecución de los movimientos del cuerpo.

## 3) Áreas de asociación

La mayor parte de la neocorteza humana es de asociación y se subdivide en los dos tipos siguientes:

### a) Unimodal

- También llamada *corteza sensorial de nivel superior*.
- Se localiza junto a un área primaria.
- Elabora la información que recibe del tálamo o del área primaria a un nivel más complejo.

### b) Multimodal

- Integran más de una modalidad sensorial y reciben información de las diferentes áreas sensoriales de asociación.
- Planifican movimientos.
- Tienen funciones intelectuales superiores (lenguaje, escritura, pensamiento abstracto, percepción integrada, etc.).



### 3.6.3. Áreas sensoriales de la corteza cerebral

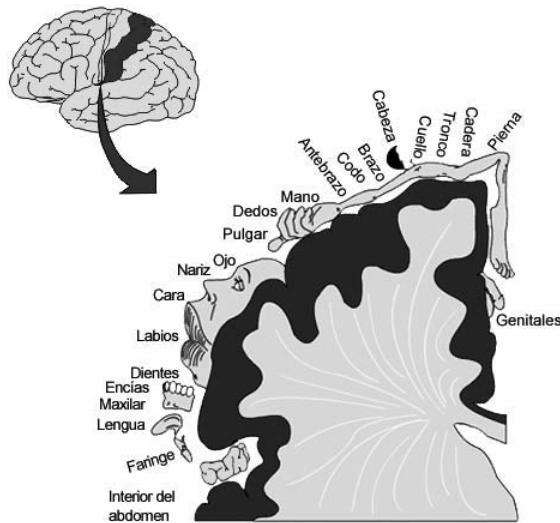
En este subapartado, conoceremos cuáles son, dónde se localizan y las funciones principales de las áreas que procesan informaciones sensoriales como el tacto, la visión o la audición (figura 108).

#### *Corteza somatosensorial*

##### a) Área somestésica primaria

Ocupa la circunvolución poscentral (áreas 1, 2, 3 de Brodmann), tanto por la parte lateral como por la medial:

- La mayoría de las aferencias provienen del núcleo ventral posterior del tálamo. Estos axones llegan al córtex mediante la cápsula interna.
- A cada hemisferio le llega la información de sensibilidad general (tacto, dolor, etc.) del lado contralateral del cuerpo.
- Hay una representación topográfica o somatotópica del cuerpo (figura 110). Cada mitad contralateral está invertida (hacia abajo, los pies, en la parte superior de la corteza, y la cabeza, en la inferior). Esta representación del cuerpo humano en la corteza recibe el nombre de *homúnculo sensorial*



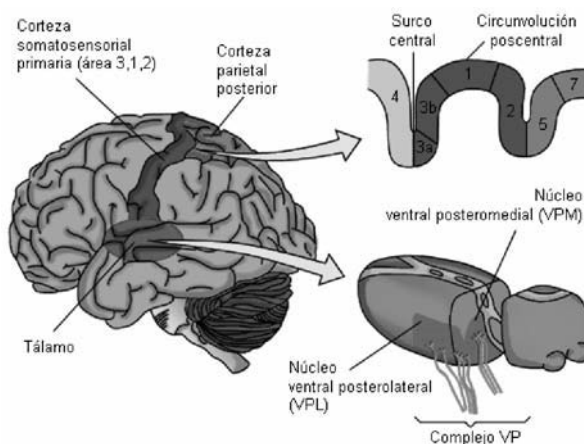
**Figura 108.** Organización somatotópica en la corteza somatosensorial primaria. A. El diagrama muestra la zona aproximada del córtex humano en la que se registra la actividad eléctrica tras la estimulación mecánica de diferentes zonas del cuerpo o donde, como hizo Penfield, la estimulación eléctrica provoca sensaciones táctiles en diferentes zonas del cuerpo. B. Mapa somatotológico del área 1 de Brodmann (adaptado de Penfield y Rasmussen, 1950).

Si nos fijamos en las diferentes ilustraciones, podremos ver que las representaciones de las diferentes partes del cuerpo en el mapa no guardan las mismas proporciones que en el cuerpo. Es decir, el tamaño del área cortical dedicada a una determinada parte del cuerpo no depende de su tamaño real, sino de la importancia funcional de esta parte y también de la necesidad de sensibilidad de esta zona.

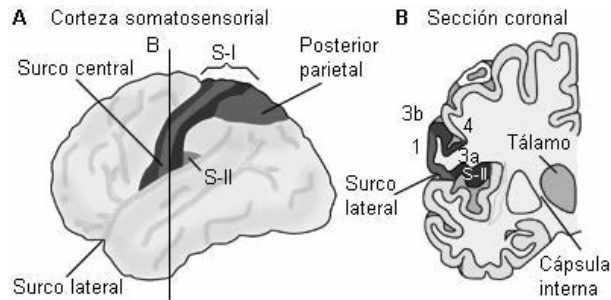
El espacio que ocupa una parte del cuerpo en la corteza no es fijo o estático y no refleja simplemente la densidad de los receptores que hay en la periferia. Si una parte del cuerpo no se puede utilizar, su representación cortical disminuye de tamaño, y también a la inversa.



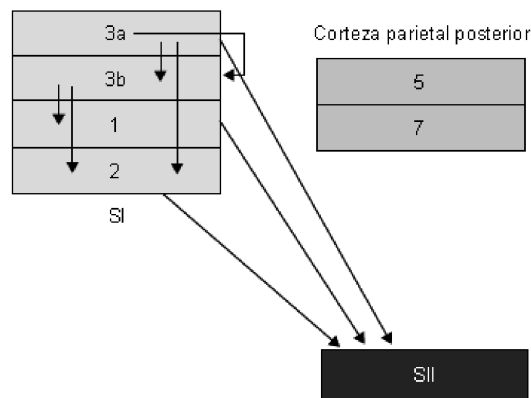
**Figura 109.** Detrás del surco postcentral nos encontramos la corteza parietal posterior. En esta región, las áreas 5 y 7 de Brodmann se encargan del procesamiento somatosensorial de la información.



**Figura 110.** Representación del complejo ventral posterolateral del tálamo y la corteza somatosensorial.



**Figura 111.** Representación de la corteza somatosensorial. Visión lateral (A) y visión coronal (B).



**Figura 112.** Las cuatro áreas de la corteza somatosensorial primaria (SI) se conectan entre sí mediante fibras cortas de asociación. La corteza somatosensorial secundaria (SII), situada en el interior del surco lateral, recibe proyecciones desde las cuatro regiones de SI. Las áreas de la corteza parietal posterior integran la información somatosensorial con aferencias procedentes del sistema visual y auditivo.

### El espacio en la representación cortical

Después de la sección en un nervio del pie, la representación en la corteza de aquel pie es más pequeña porque ha perdido sensibilidad y no se utiliza (tanto). Por el contrario, los dedos de la mano izquierda de un violinista consumado se utilizan con mucha frecuencia y su representación cortical, en consecuencia, se verá ampliada.

- La estimulación eléctrica de esta región produce sensaciones de hormigueo o de adormecimiento en una zona contralateral del cuerpo, cuya localización está relacionada de manera ordenada con el punto estimulado.
- Las lesiones pueden producir, en las partes afectadas, los siguientes hechos:
  - Deterioro del tacto discriminativo (juzgar la localización o la intensidad exacta de un estímulo).

- Déficits de la propiocepción consciente (sentido de la posición y el movimiento).
- Pérdida parcial de la sensación de dolor y temperatura.

La corteza sensorial somática primaria está situada en la circunvolución poscentral, recibe información del núcleo ventral posterior talámico y tiene una organización somatotópica.

#### b) Corteza somestésica de asociación

- Se encuentra principalmente en la parte superior del lóbulo parietal por la parte lateral y medial (áreas 5 y 7 de Brodmann).
- Recibe fibras del área somestésica primaria.
- Se integran los datos relacionados con las sensaciones generales. Permite la valoración y comprensión global de las características y la identificación de un objeto mediante el tacto y el sentido de la posición, es decir, el reconocimiento de este objeto.
- Cuando se produce una lesión en esta corteza sucede lo siguiente: la persona se da cuenta de las sensaciones generales del cuerpo, pero no es capaz de interpretar la información que recibe basándose en la experiencia previa. Estos déficits en el reconocimiento de los objetos por medio de un determinado sentido, aunque el sentido esté básicamente intacto, se suelen llamar **agnosias**. En el caso de una lesión extensa de las áreas 5 y 7, se producen agnosias táctiles. Existen diferentes tipos de agnosias táctiles y una de éstas es la **asterognosia** o incapacidad de identificar un objeto común mediante el tacto sin la ayuda de la vista.

La corteza sensorial somática de asociación se encuentra en el lóbulo parietal y sirve para el reconocimiento de los estímulos mediante el tacto.

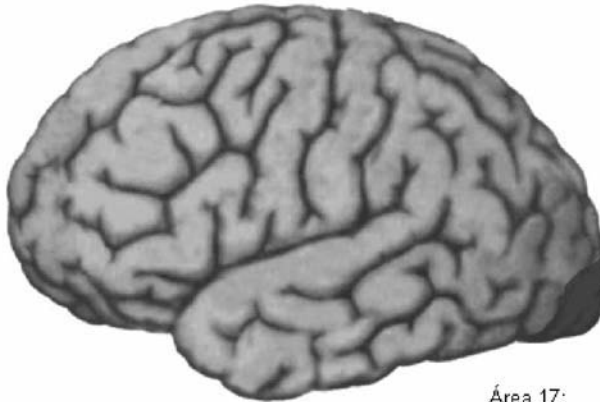
### *Corteza visual*

#### a) Área visual primaria

- Se encuentra en el lóbulo occipital (área 17 de Brodmann), por la parte lateral, aunque sobre todo por la medial; también se denomina *corteza estriada*, debido a su aspecto.
- Su principal fuente de entradas es el cuerpo geniculado lateral del tálamo.
- La corteza visual primaria de cada hemisferio recibe información del campo visual contralateral, que proviene de los dos ojos.
- Hay una representación topográfica del campo visual contralateral procedente de ambos ojos. Esta representación recibe el nombre de **retinotópica**: pequeñas regiones concretas de la retina están representadas en peque-

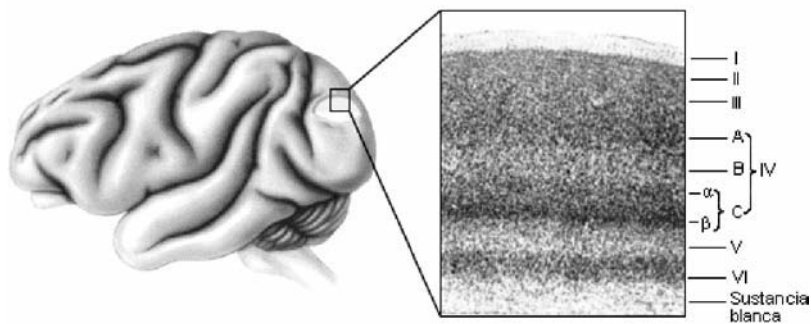
ñas regiones concretas de la corteza, y las zonas adyacentes a la retina quedan representadas en zonas corticales también adyacentes.

- La lesión de la corteza visual primaria de un hemisferio provoca la aparición de zonas ciegas (escotomas) en el campo visual contralateral a la corteza lesionada.

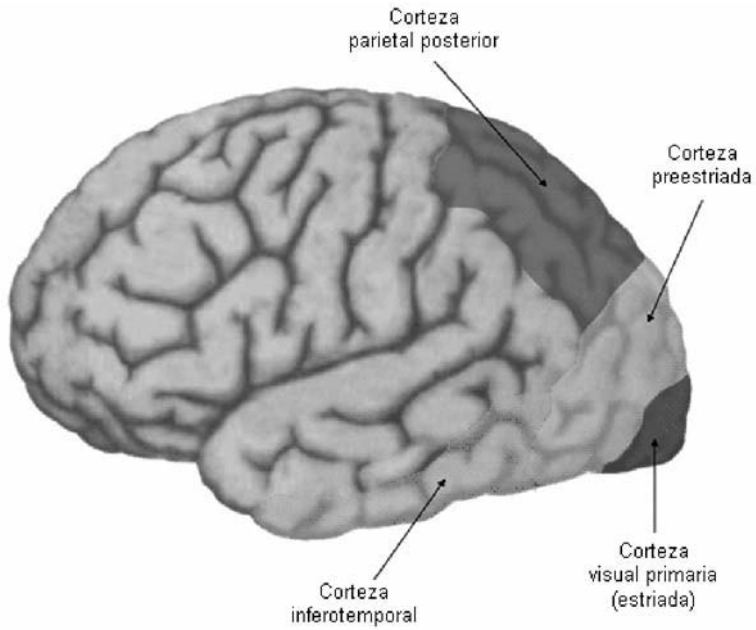


Área 17:  
(VI, corteza visual primaria).

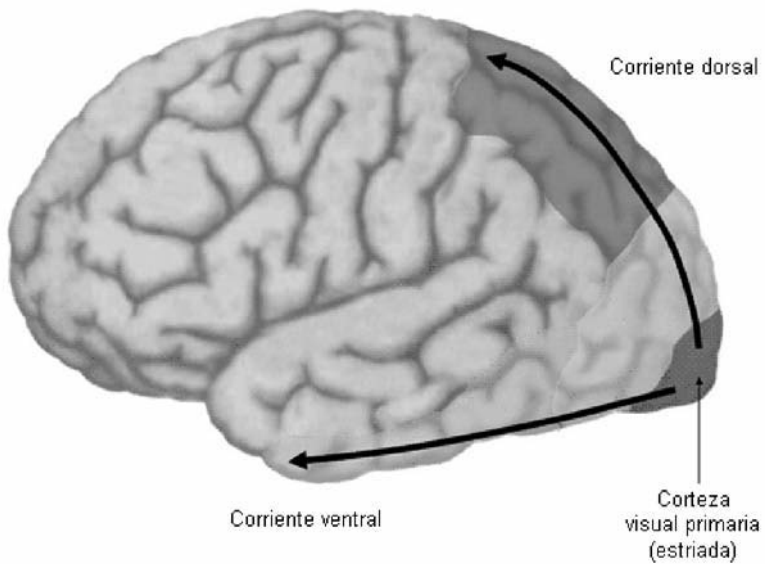
**Figura 113.** Representación de la corteza visual primaria (área 17 de Brodmann). El área 17 de Brodmann corresponde a la corteza visual primaria. Ésta se extiende a la parte más posterior del polo del lóbulo occipital y a lo largo de la superficie medial del mismo lóbulo.



**Figura 114.** Citoarquitectura de la corteza visual primaria.



**Figura 115.** Áreas visuales de la corteza cerebral.



**Figura 116.** Representación de las dos corrientes de procesamiento de la información visual.

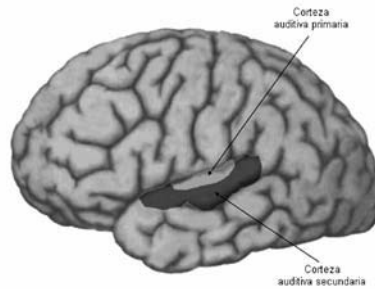


## Corteza auditiva

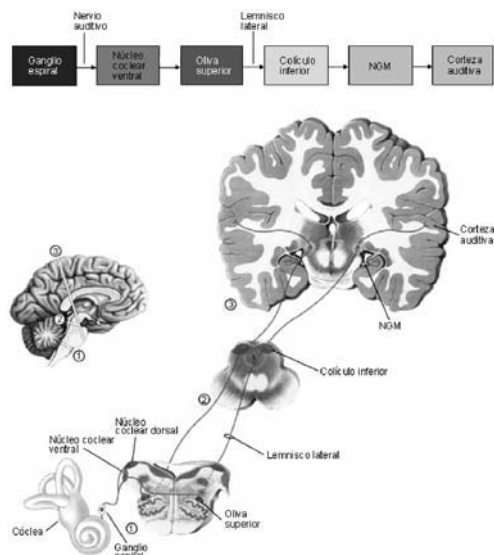
### a) Corteza auditiva primaria

La mayor parte de ésta se encuentra en la pared ventral de la cisura de Silvio, es decir, en la superficie superior del lóbulo temporal; corresponde a las áreas 41 y 42 de Brodmann.

La corteza auditiva primaria recibe la mayor parte de sus aferencias del núcleo geniculado medial del tálamo (que recibe información principalmente del oído contrario, si bien también recibe de unas cuantas fibras del ipsilateral). Hay una proyección tonotópica, es decir, el rango de frecuencias audibles está representado de manera ordenada en la corteza auditiva.

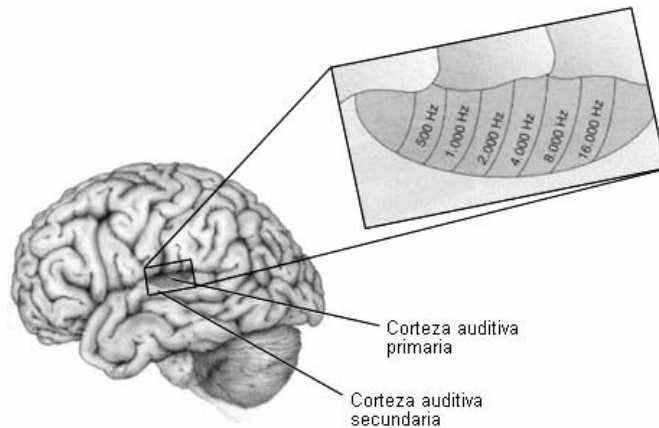


**Figura 118.** Corteza auditiva primaria y secundaria. La mayor parte de la corteza auditiva se encuentra tras la cisura de Silvio.



**Figura 119.** Representación del sistema auditivo.





**Figura 120.** Organización tonotópica en la corteza auditiva.

La corteza auditiva primaria está situada en el lóbulo temporal, recibe información del núcleo geniculado medial del tálamo y tiene una organización tonotópica.

#### b) Corteza auditiva de asociación

- Se encuentra en la parte posterior del área 22 de Brodmann, en el lóbulo temporal, y permite una percepción más elaborada de la información acústica.
- La lesión de esta área en el hemisferio dominante (en general, el izquierdo), la cual recibe el nombre de área de Wernicke, da lugar a graves problemas de comprensión del lenguaje.

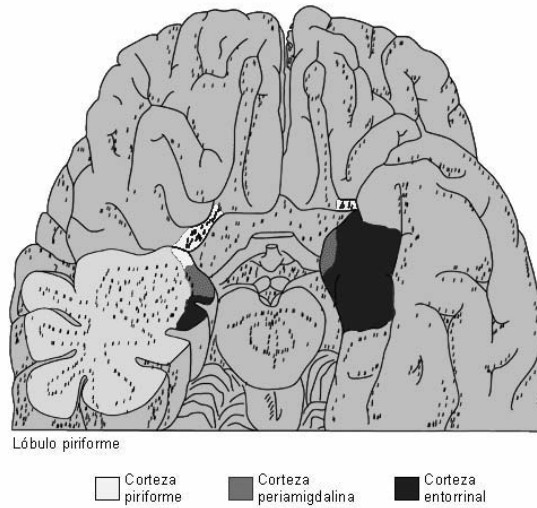
La interpretación del lenguaje es una de las funciones de la corteza auditiva de asociación.

#### Otras áreas sensoriales

##### a) Corteza olfatoria

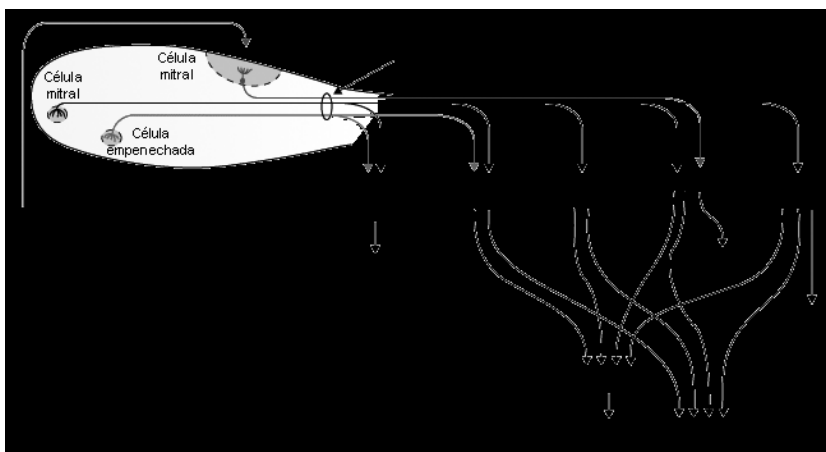
El sistema olfatorio tiene las siguientes características:

- Es el único que no hace relevo en el tálamo, y también es el único cuya corteza sensorial primaria es paleocortical en lugar de neocortical. Es ipsilateral (cada hemisferio recibe información de la fosa nasal del mismo lado).
- La corteza olfatoria primaria se encuentra en la base del encéfalo y se proyecta a la corteza de asociación olfatoria que ocupa el área 28 de Brodmann y se denomina *corteza entorrinal* (figura 121).
- El sistema olfatorio recibe información de los bulbos olfatorios, los cuales reciben fibras directamente del epitelio olfatorio.



**Figura 121.** Diagrama de la base del cerebro que muestra la localización de la corteza olfatoria primaria.

- Los estímulos olfatorios producen respuestas emocionales y viscerales, y evocan recuerdos, dado que las áreas olfatorias conectan con zonas del sistema límbico, como la amígdala y el hipocampo.

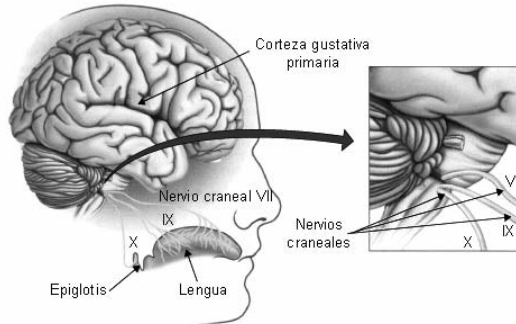


**Figura 122.** Representación de las células del bulbo olfatorio y de las principales proyecciones al sistema nervioso central.

### b) Corteza gustativa

- Se localiza en la parte inferior del lóbulo parietal, adyacente a la representación de la lengua en la corteza somatosensorial (área 43).

- El núcleo ventral posterior del tálamo recibe información del núcleo gustatorio del tronco y se proyecta a la corteza gustativa.
- Su lesión bilateral produce alteración o pérdida de la sensibilidad gustativa.



**Figura 123.** Representación del sistema gustativo.

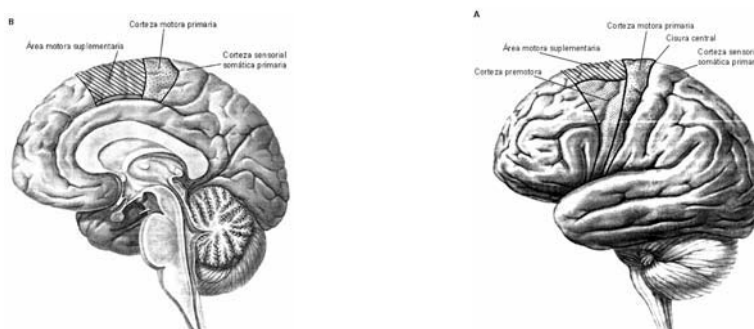
### c) Corteza vestibular

La localización más probable de esta corteza se halla en el lóbulo parietal, junto a la corteza somestésica primaria, si bien también se piensa que podría existir un área vestibular secundaria en el lóbulo temporal.

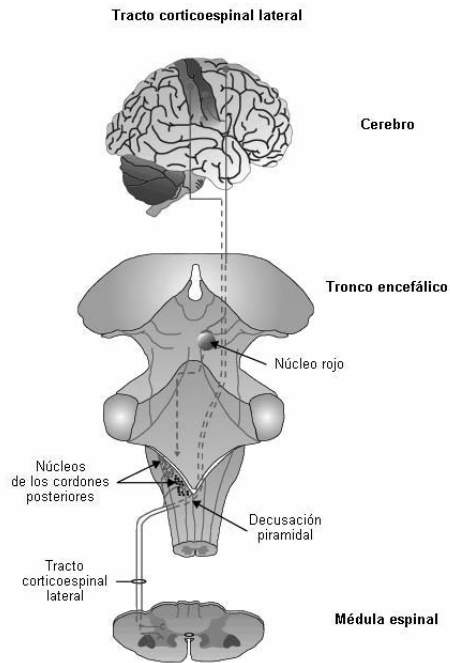
### 3.6.4. Áreas motoras de la corteza cerebral

En cada hemisferio de la corteza motora, que se encuentra situada en el lóbulo frontal, podemos distinguir las siguientes partes (figura 124):

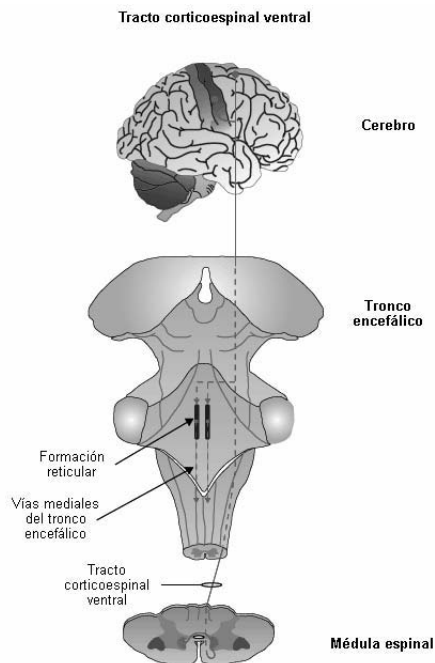
- Un **área motora**, equivalente a un área sensorial primaria.
- **Áreas premotoras**, equivalentes a un área de asociación unimodal. Contienen dos zonas: el **área premotora** y el **área motora suplementaria**.



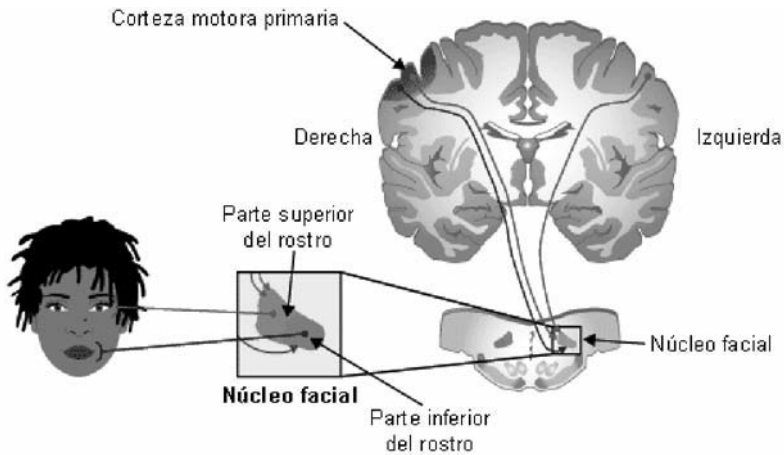
**Figura 124.** Áreas motoras de la corteza cerebral. A) Visión lateral. B) Visión sagital medial.



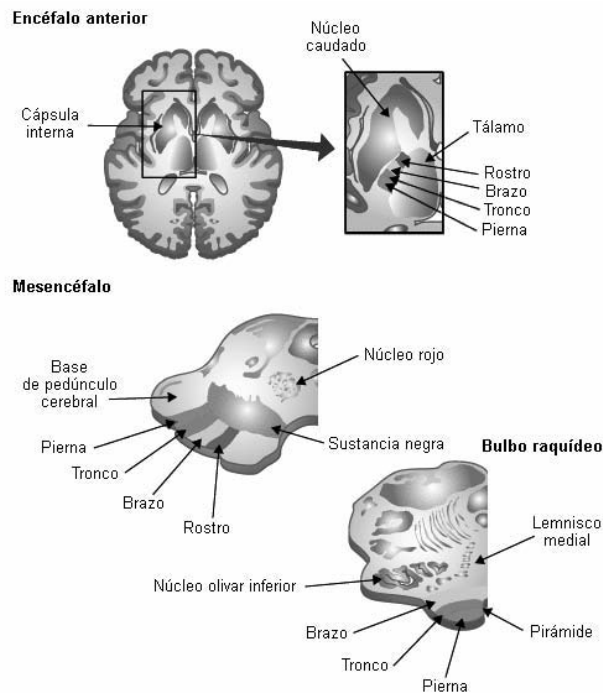
**Figura 125.** Representación del tracto córtico-espinal lateral.



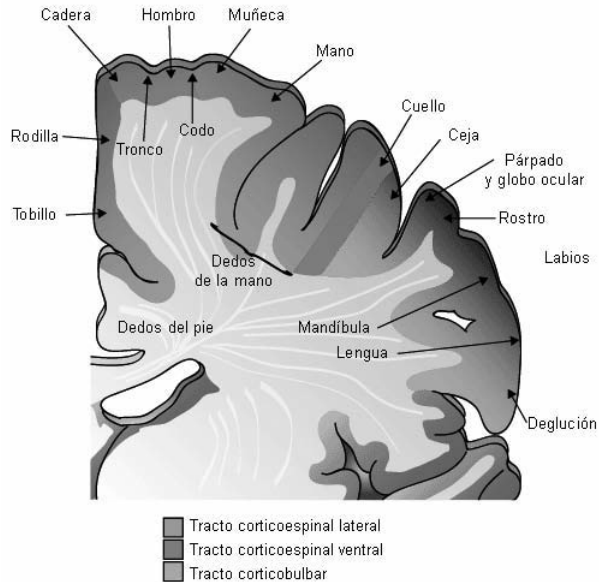
**Figura 126.** Representación del tracto córtico-espinal ventral.



**Figura 127.** Proyecciones desde la corteza primaria al núcleo motor del nervio facial. Los axones que descienden desde las neuronas situadas en la zona de representación de la cara en la corteza motora abandonan la vía córtico-espinal en diferentes niveles del tronco del encéfalo para inervar núcleos sensoriales y motores de los pares craneales, formando así las vías córtico-bulbares. El tracto córtico-bulbar controla movimientos voluntarios como el de comer, tragar, reír, etc.



**Figura 128.** Disposición somatotópica de los axones motores corticales en la cápsula interna, pedúnculo cerebral y tracto córtico-espinal.



**Figura 129.** Origen en la corteza motora de las proyecciones hacia los tractos córtico-espinales laterales y ventrales, y hacia los tractos córtico-bulbares.

### *Área motora primaria*

Se encuentra en la circunvolución precentral, tanto medial como lateral, y ocupa el área 4 de Brodmann.

Su capa V está hiperdesarrollada y contiene células piramidales gigantes de Betz (las neuronas de mayor tamaño del SNC de los mamíferos). Envía las órdenes para que se ejecuten los movimientos voluntarios y establece órdenes motoras en torno a cuándo y cómo se tienen que mover los músculos.

El área motora primaria es el origen de gran parte de las fibras del fascículo piramidal.

Sus principales aferencias provienen de la corteza premotora, la corteza somestésica y el núcleo ventral lateral del tálamo.

Existe una organización topográfica: el cuerpo está representado, igual que en la corteza somestésica, de manera contralateral e invertida. La superficie cortical de mayor tamaño se dedica al control de las partes del cuerpo que requieren una precisión motora también mayor, como las manos, la boca y los labios (figura 130).

La estimulación produce, en la parte contralateral, movimientos aislados de un músculo o de un pequeño grupo muscular, como la flexión de un dedo, que la persona no puede evitar.

La lesión unilateral completa de esta área provoca **hemiplejía** (parálisis) del lado contralateral del cuerpo.



**Figura 130.** Organización somatotópica de la corteza motora primaria y homúnculo motor.

### Áreas premotoras

Se encuentran justo delante del área motora primaria. Corresponden a las áreas 6 y 8, que tienen la corteza premotora en la parte lateral y la corteza suplementaria, en la parte medial de la corteza.

Las áreas premotoras controlan la corteza motora primaria; no provocan movimientos de los músculos, sino que se encargan de elaborar planes de acción que establecen las secuencias de movimientos que son necesarios para el desarrollo de una acción voluntaria.

Podemos apreciar ligeras (y no muy conocidas) diferencias en las funciones de las dos áreas premotoras:

- El área premotora suele participar en la programación de respuestas motoras cuando realizamos movimientos guiados por un estímulo externo (por ejemplo, auditivo).
- El área motora suplementaria interviene en la programación y coordinación de movimientos complejos, como la coordinación bimanual.

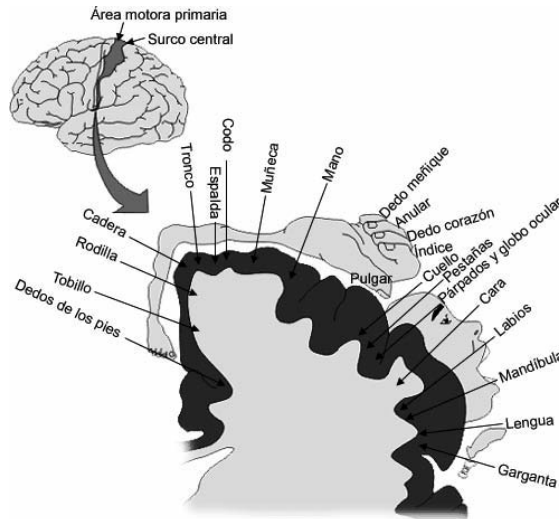
Las áreas premotoras también dan lugar a fibras piramidales. La estimulación de estas áreas produce movimientos lentos que afectan a grandes grupos musculares (premotora) y movimientos descritos como posturas, tales como, por ejemplo, girar la cabeza y el tronco hacia el lado contralateral (suplementaria).

La lesión de las áreas premotoras produce una alteración de la secuencia normal de la activación de los músculos durante el movimiento. En muchas ocasiones, podemos observar un deterioro de la capacidad para ejecutar de manera apropiada una habilidad motora aprendida, sin que exista parálisis, llamado **apraxia**.

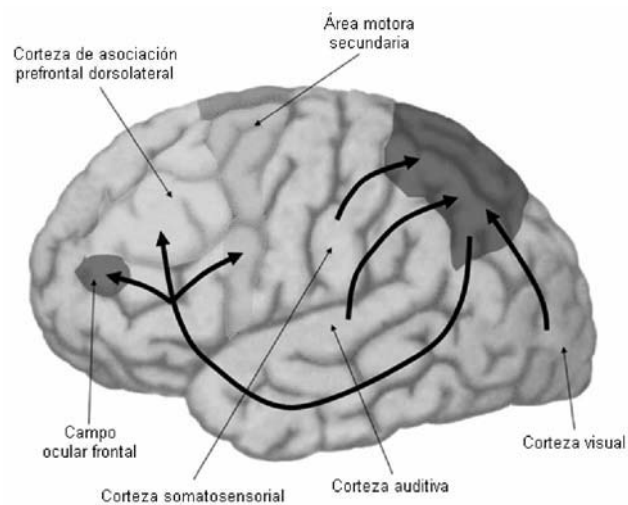
## Ejemplos de apraxias

Hay muchos tipos de apraxias, por ejemplo, una lesión en las áreas premotoras impide que una persona utilice objetos de uso cotidiano y haga movimientos de cierta complejidad (lavarse los dientes, peinarse, abrir una puerta con una llave –puede girar primero la mano para abrir y después intentar meter la llave en la cerradura–, etc.).

A veces, la incapacidad afecta a la escritura, y entonces recibe el nombre de **agrafia**.

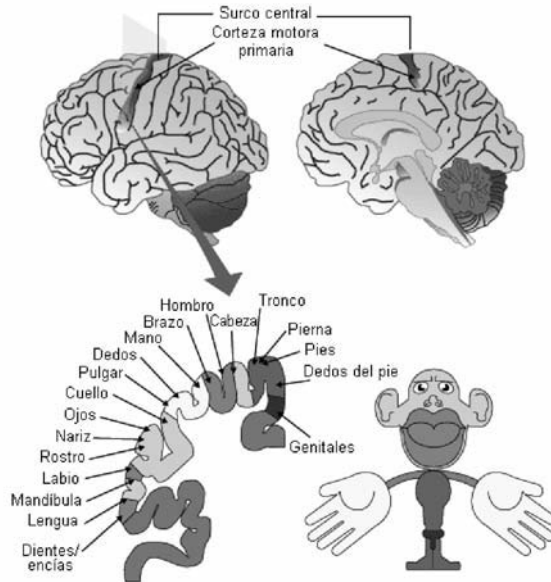


**Figura 131.** Organización somatotópica de la corteza motora primaria y homúnculo motor.



**Figura 132.** Principales conexiones aferentes y eferentes de la corteza de asociación parietal posterior en relación con el control sensoriomotor.





**Figura 133.** La corteza motora primaria (circunvolución precentral en la superficie medial y lateral, área 4 de Brodmann) tiene una representación o mapa motor del cuerpo (conocido como homúnculo motor).

### 3.6.5. Áreas de asociación multimodal

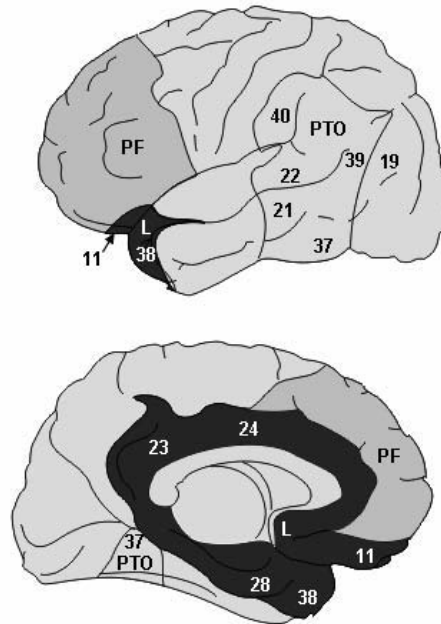
Además de las áreas de asociación unimodales, adyacentes a las principales áreas sensoriales y a la corteza motora primaria, también hay zonas de la corteza denominadas *corteza de asociación multimodal* o *polimodal*.

Estas áreas se encuentran involucradas en los procesos cognitivos y reciben proyecciones de las cortezas de asociación unimodal, así como de otras áreas corticales y subcorticales.

Hay tres áreas de asociación multimodal: corteza parietooccipitotemporal, corteza prefrontal y corteza de asociación límbica.

#### *Corteza parietooccipitotemporal*

Se encuentra en las zonas de intersección entre los lóbulos parietal, occipital y temporal, correspondiente a las áreas 39, 40 y parte de 19, 21, 22, 37 y 39 de Brodmann. Así pues, se halla intercalada entre las áreas de asociación unimodal somática, visual y auditiva.



**Figura 134.** Áreas de la corteza de asociación multimodal o polimodal.

Está relacionada con funciones sensoriales superiores y recibe proyecciones de todas las cortezas sensoriales. Desde un punto de vista global, valora las informaciones que provienen de otras cortezas, integra las diferentes informaciones sensoriales actuales y las compara con experiencias pasadas. También es necesaria para el lenguaje.

Se almacenan en ella los recuerdos perceptivos (aunque también “hay” recuerdos en las áreas de asociación unimodales).

Las lesiones de este área suelen ser lesiones que afectan al lóbulo parietal inferior que pueden dar lugar a lo siguiente:

- **Agnosias:** imposibilidad de reconocer objetos mediante un sentido, aunque éste se encuentre básicamente intacto.
- **Apraxias:** incapacidad para llevar a cabo acciones, si bien los músculos necesarios sí son capaces de realizarlas en un contexto diferente.
- Dificultad del aprendizaje de tareas en relación con el entorno, problemas relacionados por **aspectos espaciales**, como anomalías en el orden espacial del esquema corporal (generalmente, hemisferio derecho).
- **Alteraciones del lenguaje** y aparición de afasias (en general, hemisferio izquierdo o dominante).
- Un trastorno llamado **negligencia contralateral**. Las características de este trastorno son las siguientes:

- Hay lesiones amplias del lóbulo parietal derecho (áreas 7 y 40).
- Apreciamos una negligencia de la estimulación somastésica, visual y auditiva del lado del cuerpo y el espacio contralateral a la lesión. El paciente puede ignorar e incluso negar la existencia de la parte izquierda del cuerpo, así como ignorar las mitades izquierdas de los objetos.

### *Corteza prefrontal*

Incluye todas las partes de la corteza frontal que se encuentran delante de las áreas motoras. Corresponde a las áreas 9, 10, 11 y 12 de Brodmann.

Es la parte de la corteza, junto con la de asociación parietooccipitotemporal, que más se ha desarrollado en los primates, especialmente en los humanos (ocupa el interior de la amplia frente que tenemos los humanos). Hay que estudiar su función en primates, ya que en el resto de los animales es casi inexistente.

Para conocer las funciones de la corteza prefrontal, disponemos de los tipos de estudios siguientes:

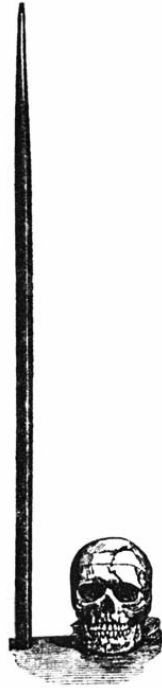
- 1) Estudios de pacientes con daños en esta zona por traumatismos, trastornos vasculares, tumores..., que muestran que la corteza prefrontal es importante para tomar decisiones, planificar respuestas, para la inhibición conductual, la capacidad de anticipación de las consecuencias del comportamiento, etc.

#### **El caso de Phineas Gage**

En 1848, Phineas Gage, encargado de un equipo de construcción ferroviaria, instalaba una carga explosiva con una barra de hierro de un metro de longitud. De repente, la carga explotó y la barra salió disparada en dirección a su mejilla y le salió por la frente, destruyendo gran parte de la corteza prefrontal. El paciente sobrevivió, pero su personalidad cambió; antes del accidente era muy trabajador, inteligente, responsable y después se volvió poco trabajador, irresponsable, inconstante, impulsivo (hacía planes y los abandonaba de inmediato), infantil o fantasioso, despreocupado por su futuro o las consecuencias de su conducta (figura 135).

La página web de Phineas Gage, uno de los pacientes más famosos en la historia de la neurociencia, es: <http://www.deakin.edu.au/hmnbs/psychology/gagepage/>

- 2) Estudios de pacientes a los que se les ha extirpado quirúrgicamente parte de la corteza prefrontal para tratar algún problema conductual o neurológico muestran que esta región participa en el razonamiento abstracto, el razonamiento crítico, la iniciativa, la concentración y atención, etc.



**Figura 135.** Cráneo de Phineas Gage y la barra que lo penetró (medidas relativas).



**Figura 136.** Trayectoria seguida por la barra.

### Similitudes con la esquizofrenia

Durante la primera mitad del siglo XX se utilizaron diferentes métodos para separar la corteza prefrontal del resto del cerebro (lobotomías o leucotomías prefrontales), con el fin de tratar psicosis severas y otros trastornos como el trastorno obsesivo-compulsivo o la ansiedad extrema. Cabe decir que estos tratamientos se fueron abandonando cuando aparecieron los fármacos. Los resultados eran provechosos para tratar el trastorno, ya que los pacientes se volvían más despreocupados y no angustiados. No obstante, aparecieron efectos negativos: no seguían las normas sociales y eran irresponsables, no tenían capacidad de concentración ni atención, perdían la iniciativa y la espontaneidad, y también el razonamiento abstracto.

Vemos cómo algunas de las alteraciones que producen las lesiones de la corteza prefrontal son similares a las alteraciones conductuales que provoca la esquizofrenia, enfermedad en la que el lóbulo prefrontal suele ser de menor tamaño que en personas que no sufren este tipo de lesiones.

- 3) Estudios de lesiones bilaterales de la corteza prefrontal en monos tienen como consecuencia que éstos pierden la capacidad para realizar tareas de memoria en las que la respuesta del animal tiene que llegar tras un periodo de demora o retraso con respecto al estímulo. Estas diferencias muestran que esta región cortical participa en la memoria a corto plazo o memoria operativa, que es la que utilizamos para retener información durante un tiempo hasta que elaboramos una estrategia de respuesta (por ejemplo, retener un momento un número de teléfono que nos acaban de decir).

### *Corteza límbica*

Esta corteza se localiza en el lóbulo temporal por la parte lateral y los lóbulos frontales, parietales y temporal, por la parte medial. Corresponde aproximadamente a las áreas 11, 38, 23, 24 y 28 de Brodmann.

Recibe gran parte de sus entradas desde el *archi* y paleocórtex y áreas relacionadas con éstas, y está en relación directa con los procesos de memoria y de emoción.

La lesión de esta zona comporta la alteración de la memoria a largo plazo y de la respuesta emocional, como por ejemplo, una sedación del paciente (sobre todo cuando la lesión se halla en la parte prefrontal).

La actuación coordinada de los intrincados circuitos corticales de las áreas de asociación o "corteza superior" tiene como fruto el desarrollo de los procesos conocidos como inteligencia, personalidad, etc.

#### 3.6.6. *Áreas del lenguaje*

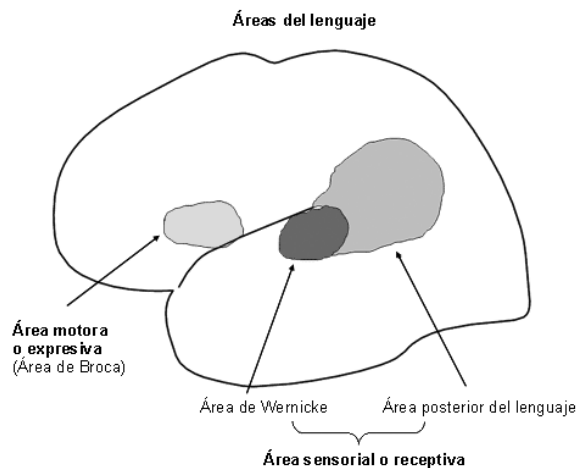
El lenguaje es una función muy **lateralizada**, ya que en la mayoría de los diestros, y aproximadamente un 85% de zurdos, las áreas que controlan el lenguaje se encuen-

tran en el **hemisferio izquierdo**. El hemisferio que se encarga de las funciones de lenguaje se llama *hemisferio dominante*.

De todos modos, el **hemisferio derecho** o el no dominante, aunque no produce propiamente lenguaje, también tiene algunas funciones lingüísticas, como, por ejemplo:

- La comprensión de palabras sencillas.
- La comprensión y producción de aspectos relacionados con el tono emocional de lenguaje, su ritmicidad, la entonación, la musicalidad, el énfasis, etc., es decir, los **aspectos afectivos o prosódicos** del lenguaje.

¿Cuáles son las áreas corticales del lenguaje? Hay dos áreas corticales en el hemisferio dominante especializadas en el lenguaje:



**Figura 137.** Áreas relacionadas con el lenguaje.

#### a) Área motora o expresiva del lenguaje

Se encuentra en el lóbulo frontal y la conocemos como **área de Broca** (44 y 45 de Brodmann). Es la que lleva a cabo la programación motora para la generación del lenguaje.

Una lesión en esta área provocará un problema en el lenguaje cuyo nombre es **afasia de Broca (o motora, o de expresión)**, cuyas características principales son las siguientes:

- Dificultades articulatorias (pero los músculos funcionan bien).
- Habla (y lectura) lenta, vacilante, sin fluidez.
- Lenguaje con significado, pero las frases están mal construidas desde un punto de vista gramatical (verbos no conjugados, falta de adverbios, prepo-

siones, pronombres, etc.). Así pues, omiten todas las palabras de la frase excepto las más significativas y suelen hablar y escribir de manera telegráfica.

- Anomia, que es una dificultad para denominar objetos (no les sale la palabra que quieren decir).
- Se encuentran, relativamente, con pocas dificultades para entender lo que les dicen o leen.
- Son conscientes de sus problemas de lenguaje.

#### b) Área sensorial o receptiva del lenguaje

Contiene dos áreas: el área de Wernicke (22 de Brodmann), que está en la parte superior del lóbulo temporal, y el área posterior del lenguaje (39 de Brodmann), situada en la parte posterior del lóbulo parietal.

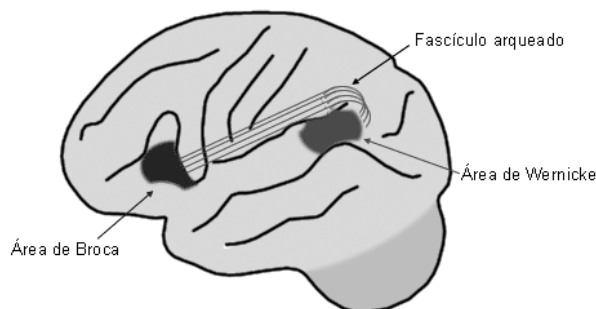
Es la que efectúa la comprensión del lenguaje.

Una lesión en esta área provoca un problema en el lenguaje que se conoce como **afasia de Wernicke (o sensorial o de comprensión)**, que tiene como principales características las que siguen:

- Falta de comprensión lingüística, tanto del lenguaje hablado como del escrito.
- Expresión verbalmente fluida, pero ininteligible, sin sentido.
- Parafasias, que son cambios de una palabra por otra.
- Uso de palabras sin significado.
- El lenguaje es gramaticalmente correcto, pero desconcertante desde un punto de vista semántico.
- El paciente no es consciente de su trastorno.

También encontramos otros tipos de afasia, como la de **conducción**, que consiste en una lesión de la vía que conecta el área de Wernicke con la de Broca, el fascículo arqueado. Estos pacientes hablan como un afásico de Wernicke, pero entienden el lenguaje (figura 138).

Principales áreas del lenguaje y su conexión más importante



**Figura 138.** Conexiones principales de las áreas del lenguaje.

Por norma general, hay una cierta recuperación de las afasias, incluso en casos graves, pero depende del tamaño y la localización de la lesión; la afasia de Wernicke tiene un pronóstico algo peor. Es muy probable que la recuperación se deba al hecho de que las funciones lingüísticas pasan a ser asumidas por el hemisferio no dominante intacto.

### 3.6.7. *Asimetría cerebral*

Los dos hemisferios no son simétricos, sino que hay diferencias entre éstos, tanto de tipo anatómico como funcional. Estas diferencias son las siguientes:

- **Asimetría anatómica.** Algunas zonas del hemisferio izquierdo son mayores que las correspondientes en el hemisferio derecho (por ejemplo, algunas zonas del lóbulo temporal o la cisura lateral).
- **Asimetría funcional.** El hemisferio izquierdo está especializado, en la mayoría de las personas, en las funciones del lenguaje, mientras que el derecho lo está en aspectos más emocionales.

La aproximación al estudio de estas asimetrías ha sido múltiple.

Se han estudiado enfermos operados por los neurocirujanos para evitar la formación de un foco epiléptico en el hemisferio contralateral al del foco original, seccionando el cuerpo caloso y la comisura anterior. Estos pacientes se dice que tienen el cerebro hendido.

En personas normales se ha utilizado un anestésico, el amital sódico, para inyectarlo en la arteria carótida y, de esta manera, eliminar funcional y reversiblemente un hemisferio. Cuando el hemisferio izquierdo está anestesiado, el individuo no puede hablar.

Los resultados de diferentes enfermedades, tumores, accidentes vasculares y traumatismos han aportado muchos datos en torno a las funciones de cada hemisferio.

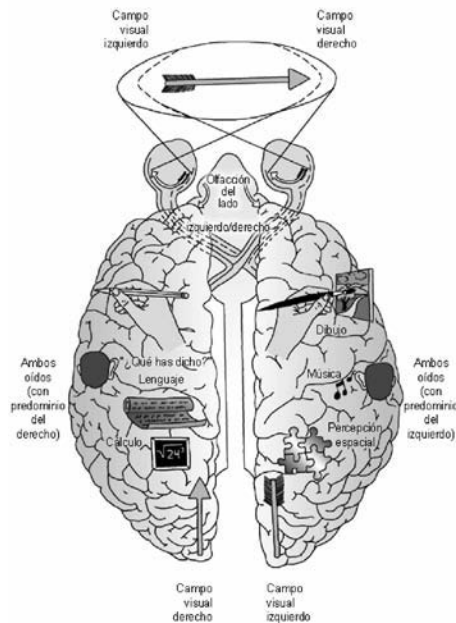
Estudios más modernos con neuroimágenes muestran qué áreas del cerebro están funcionando de manera más activa mientras que estamos efectuando diferentes actividades (lenguaje, música, etc.).

Los resultados de todos estos estudios muestran que un cerebro en condiciones normales funciona como una unidad, aunque podemos establecer algunas diferencias funcionales entre los dos hemisferios. Estas diferencias son las siguientes:

- El hemisferio dominante:
  - Tiene una mayor capacidad para el lenguaje.
  - Elabora la información de manera secuencial, analítica y temporal.
  - Es más eficiente en operaciones logicomatemáticas.
  - Es más hábil en el análisis dualista de la realidad exterior.



- El hemisferio no dominante:
  - Tiene una capacidad más reducida para el lenguaje, pero es muy posible que tenga más para los aspectos prosódicos y emocionales.
  - Es superior en operaciones visuales y espaciales, así como en las geométricoconstructivas.
  - Es más emocional, artístico y musical.
  - Está más especializado en un análisis global, holístico, del mundo externo.



**Figura 139.** Especialización hemisférica.

### 3.7. Sistema límbico

Cualquier persona puede dar testimonio de la fabulosa capacidad que tienen muchos estímulos para inducirnos estados emocionales de tristeza, desazón, alegría o entusiasmo. De forma añadida, muchos elementos perceptuales son capaces de introducirnos en el almacén de nuestros propios recuerdos y hacer que éstos afloren y despierten situaciones vividas en el pasado. Situaciones que seguramente harán que nos sintamos de una forma determinada. Así, por ejemplo, imaginemos que olemos el perfume que solía llevar una persona con la que habíamos establecido, en el pasado, un vínculo emocional muy fuerte, pero a la que no vemos desde hace mucho

tiempo. El olor de dicho perfume nos trasladará rápidamente a los recuerdos que tenemos de esa persona y, posiblemente, se generará en nosotros un sentimiento de añoranza y tristeza.

Estos avatares (y otros muy parecidos) nos demuestran que existe una conexión bidireccional entre diferentes aspectos emocionales de nuestras percepciones y la memoria.

Tal como acabamos de ver, el hipotálamo es una región del cerebro crítica para la integración de diferentes tipos de información sensoriomotora y para poder regular la respuesta emocional y el equilibrio interno del propio organismo. Partiendo del hecho de que la percepción y la sensación consciente de las emociones requieren la participación de la corteza, cabría preguntarse sobre la existencia de estructuras subcorticales que regularan de alguna forma la comunicación entre la propia corteza y los diferentes núcleos que constituyen el hipotálamo. Y es en este punto donde llegamos al sistema límbico. Los diferentes componentes del sistema límbico son filogenéticamente muy antiguos. En resumen, podemos decir, a grandes rasgos, que tanto desde el punto de vista anatómico como desde el punto de vista funcional el sistema límbico se interpone entre la corteza y el hipotálamo.

El término *sistema límbico* hace referencia a todo un sistema de estructuras relacionadas principalmente con respuestas emocionales y procesos de aprendizaje y memoria.

El hecho de ser tal y como somos, con nuestros recuerdos, nuestra personalidad, pensamientos, etc., depende en gran medida de las funciones de las diferentes regiones cerebrales que forman el sistema límbico (y, claro está, también de la corteza cerebral).

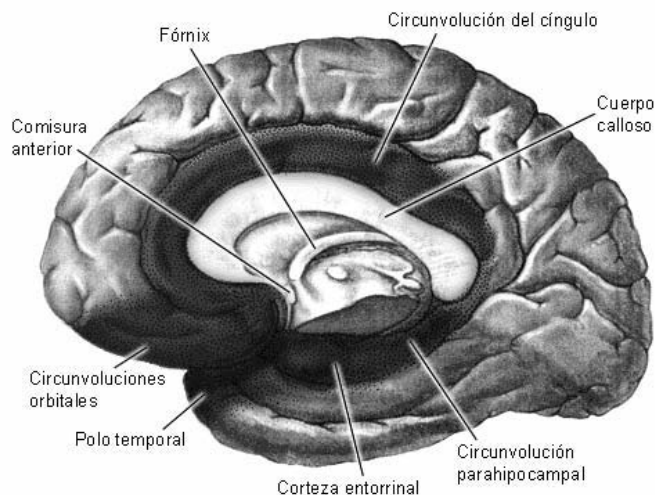
No contamos con un acuerdo total en cuanto a la lista de estructuras que hay que incluir en el término *sistema límbico*, pero podemos apuntar como principales las siguientes:

- Estructuras telencefálicas:
  - corteza orbitofrontal.
  - corteza cingulada.
  - circunvolución parahipocampal.
  - formación hipocampal.
  - amígdala.
  - área septal.
- Estructuras diencefálicas:
  - hipotálamo (cuerpos mamilares),
  - núcleos talámicos (anterior, dorsomedial),
  - habénula.

En 1937, el neuroanatomista J. Papez propuso un circuito acerca del concepto de lóbulo límbico que ya había propuesto anteriormente P. Broca, en el que había que

generar los procesos emocionales y motivacionales, y que tenía la capacidad de explicar el control que puede ejercer la corteza sobre la conducta emocional y el acceso de las emociones a la corteza cerebral. El circuito unía la formación hipocampal, los núcleos mamilares y la corteza cingulada, por medio del núcleo anterior del tálamo, y fue llamado *circuito de Papez*.

Más tarde, en 1949, P MacLean amplió el circuito de Papez y acuñó el término *sistema límbico*, que observaba las estructuras denominadas antes junto con los núcleos septales y la amígdala (figuras 140 y 141).



**Figura 140.** Especialización hemisférica.

### El origen del concepto de sistema límbico

La palabra límbico proviene del término latino *limbus*, que significa “contorno”. En 1878, el neurólogo francés Paul Broca observó que en la superficie medial del cerebro se encuentra todo un conjunto diferenciado de áreas corticales con forma ovalada. Broca definió el lóbulo límbico como el tejido cortical que forma un borde encima de la cara medial de los hemisferios, en torno al tronco del encéfalo y del cuerpo calloso. Broca realizó una descripción estructural de la corteza medial cuando introdujo el concepto del *lóbulo límbico*. Con posterioridad, estas estructuras del lóbulo límbico (descrito por Broca) junto con los bulbos olfativos pasaron a denominarse rinencéfalo; es decir, se habla del cerebro olfativo, dado que se pensaba que dichas estructuras tienen un gran peso en la percepción de los olores y en el control de las conductas guiadas por el olfato.

El anatomista C. Judson Herrick observó que en animales más primitivos desde un punto de vista filogenético, el olor tenía una función capital en la mayoría de sus conductas. Este investigador propuso que la neocorteza era, en sí misma, el crecimiento evolutivo del cerebro olfativo. El americano J. Papez describió la corteza del rinencéfalo como la única que

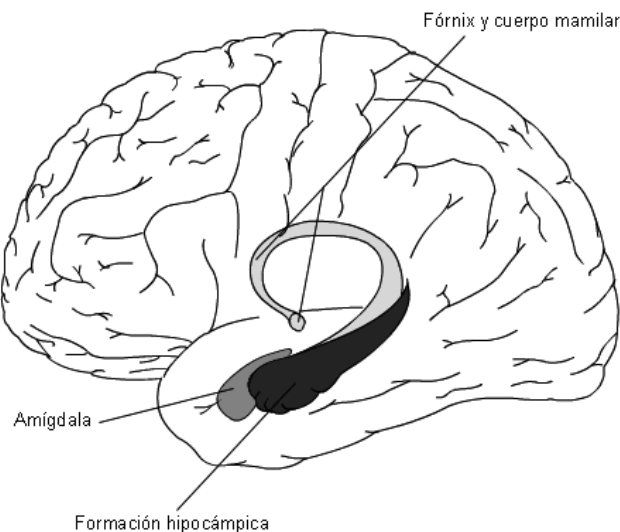
tiene conexiones anatómicas demostradas con el hipotálamo (estructura clave en la expresión de las emociones). Así, Papez propuso que el papel fundamental de estas estructuras es el procesamiento de la información emocional. Papez describió un sistema anatómico emocional localizado en la pared medial de los hemisferios, que interconectaba la corteza y el hipotálamo. Partiendo de la teoría de Papez, la información procesada en los cuerpos mamilares del hipotálamo se envía a los núcleos anteriores del tálamo, por medio del tracto mamilar-talámico. Estos núcleos proyectan hacia la corteza cingular, lugar donde se genera la percepción consciente de la emoción. Con el fin de completar el circuito, la información de la corteza cingular se envía al hipocampo, que proyecta al hipotálamo a través del fórnix.

En 1952, el americano Paul MacLean, con el fin de obviar el concepto de *cerebro olfativo* y enlazar su propuesta con la teoría emocional de Papez, habló de *cerebro visceral*. De este modo, MacLean utilizó el término *sistema límbico* para referirse a la corteza límbica y a sus conexiones con el tronco del encéfalo, a la vez que propuso que este sistema participaría en el control y elaboración de las emociones, y no tanto en el sistema del olfato. En 1952, MacLean introdujo en la literatura el concepto *sistema límbico*, que recupera el término *límbico* descrito con anterioridad por Broca.

En los núcleos de conocimiento que se siguen estudiaremos dos estructuras subcorticales clave: la formación hipocámpal y la amígdala.

### 3.7.1. La formación hipocámpal: morfología, histología, conexiones y funciones

En este subapartado estudiaremos uno de los principales componentes del sistema límbico, la formación hipocámpal.



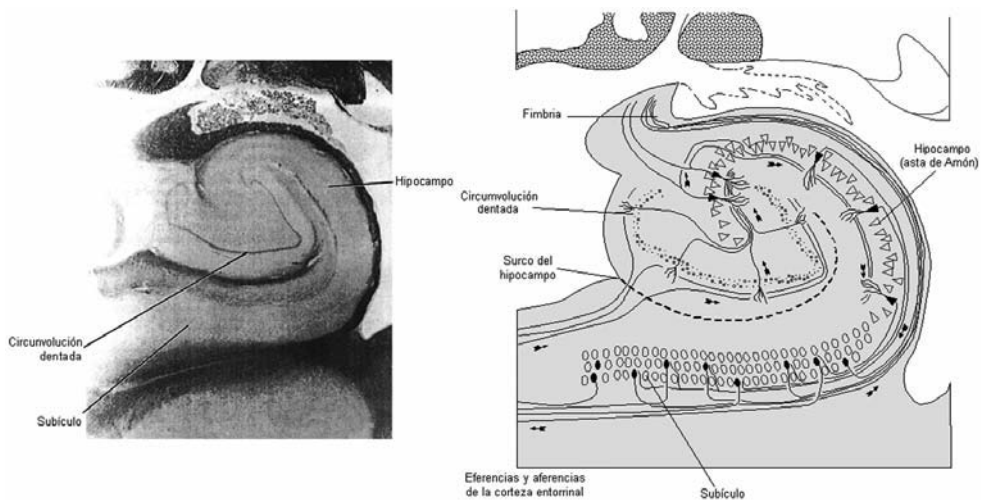
**Figura 141.** Especialización hemisférica.

### ¿Qué forma tiene y dónde se encuentra la formación hipocampal?

La formación hipocampal es una lámina de corteza curva y recurva, situada en la superficie medial del lóbulo temporal.

Los cortes transversales muestran que la formación hipocampal se compone de tres zonas distintas: la circunvolución dentada, el hipocampo y el subículo.

En estos tipos de secciones, la circunvolución dentada (o giro dentado) y el hipocampo tienen forma de dos *c* entrelazadas. El subículo es una zona de transición que continúa con el hipocampo en un extremo y con la corteza parahipocampal, en el otro (figura 142).



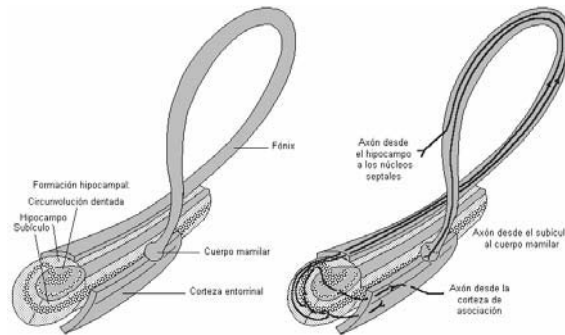
**Figura 142.** Estructura de la formación hipocampal. Izquierda: corte coronal a través de la circunvolución dentada, el hipocampo, el subículo y la circunvolución parahipocampal. Derecha: esquema de la disposición general de las células y las fibras en la formación hipocampal.

Los tres componentes se organizan como bandas que van desde la parte anterior hasta la parte posterior dentro del lóbulo temporal y que, en conjunto, forman un cilindro (figura 143).

### ¿Qué capas y células componen la formación hipocampal?

Tanto el **hipocampo** como la **circunvolución dentada** tienen tres capas de células:

- Capa molecular; la más superficial.
- Capa polimórfica; la más profunda.
- Capa intermedia. En el hipocampo son **células piramidales**, mientras que en el giro dentado, **células granulares**.



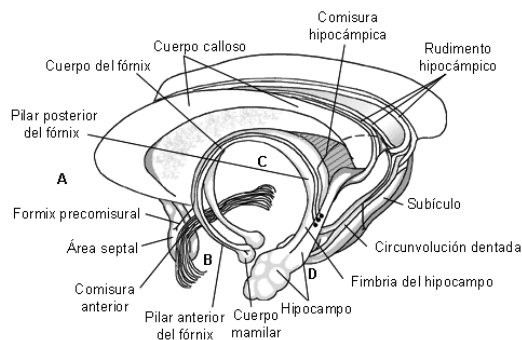
**Figura 143.** Vista esquemática de la formación hipocámpica y sus conexiones. Esta configuración recuerda a un brazo de gitano.

El **subículo** es la zona de transición entre el hipocampo (archicórtex) y la circunvolución parahipocámpica (neocórtex) y, en consecuencia, pasa, de forma progresiva, de tener tres capas a tener seis.

*¿Cuáles son las principales conexiones de la formación hipocámpica?*

#### a) Aferencias

- La formación hipocámpica recibe su principal entrada de una parte de la corteza de asociación límbica denominada **corteza entorrinal**, por medio de unos axones llamados **vía perforante**. Esta región entorrinal, adyacente a la formación hipocámpica, registra información de otros puntos de la corteza. Así, la formación hipocámpica tiene acceso a casi todos los tipos de información sensorial (figura 146).
- Asimismo, le llega información del área septal y el hipotálamo, gracias a una vía que recibe el nombre de fórnix.



**Figura 144.** Origen y trayecto del fórnix. Es una vía bidireccional que lleva información tanto a la formación hipocámpica como desde ésta a otras zonas.

## b) Eferencias

La principal vía eferente es el fórnix, el cual proyecta principalmente al área septal, núcleo anterior del tálamo, los cuerpos mamilares del hipotálamo y los núcleos del tronco como la formación reticular.

Algunas fibras pasan directamente (no por medio del fórnix) a la corteza entorrinal, a la amígdala y a la corteza cingulada.

Como síntesis, podemos decir que, principalmente, las aferencias van desde la corteza entorrinal, por la vía perforante; las eferencias se dirigen al hipotálamo y área septal por medio del fórnix.

*La formación hipocampal tiene un papel en la consolidación de la memoria.*

La actividad más importante relacionada con la formación del hipocampo es el aprendizaje y la consolidación de la memoria (permite la consolidación de la memoria a corto plazo y hace que ésta se convierta en memoria a largo plazo).

Este papel del hipocampo fue descubierto en los años cincuenta, con un paciente, H. M. (ya fallecido), al que se le extirparon las partes mediales del lóbulo temporal, fundamentalmente el hipocampo. Tras esta cirugía, dicho paciente era incapaz de recordar nuevos hechos y acontecimientos, mientras que los recuerdos antiguos anteriores a la lesión permanecían más o menos intactos. No obstante, los nuevos recuerdos, por ejemplo una lista de números o una frase, desaparecían con el primer descuido. La inteligencia quedaba aproximadamente igual, pero el proceso era claramente destructivo.

A pesar de no poder describir los hechos ni las situaciones vividas, esta amnesia anterógrada (de acontecimientos posteriores a la lesión, de la lesión hacia adelante) sólo afecta a los hechos y acontecimientos específicos y no al aprendizaje de nuevas capacidades o habilidades.

El hipocampo es necesario para el aprendizaje declarativo o explícito, pero no lo es para el aprendizaje procedimental o implícito.

### ***3.7.2. El complejo amigdaloides: morfología, conexiones y funciones***

Tras haber estudiado la formación hipocampal relacionada con los procesos de aprendizaje y formación de la memoria, nos centraremos en la amígdala, otro componente del sistema límbico.

### *¿Dónde se encuentra y cuáles son los componentes de la amígdala?*

La amígdala, un grupo de núcleos con forma de almendra en el corazón del telencéfalo, se ha relacionado con una amplia gama de funciones cognitivas que incluyen la emoción, los procesos de aprendizaje y memoria, la atención y los mecanismos perceptivos. Concretamente, se constituye a partir de un conjunto heterogéneo de trece núcleos con regiones corticales asociadas, localizados en el polo rostral medial del lóbulo temporal, por debajo del *uncus*, anterior al hipocampo y al asta inferior del ventrículo lateral. La amígdala se fusiona con la corteza periamigdalóide, la cual forma parte de la superficie del *uncus*. La amígdala también linda con el putamen y la cola del caudado. Los diferentes núcleos amigdalinos y áreas corticales asociadas difieren citoarquitectónica y quimicoarquitectónicamente y en los patrones de conectividad.

De este modo, diferentes estudios de trazadores anterógrados y retrógrados han demostrado que cada núcleo, y cada subdivisión nuclear, se encuentran específicamente interconectados con otros núcleos de la amígdala y/o con otras áreas cerebrales. La nomenclatura original fue propuesta por Price y colaboradores en 1987 y modificada por Pitkänen y colaboradores en 1997 y 1998. Una de las ventajas más importantes de dicha nomenclatura es que puede ser aplicada a diferentes especies como el gato, la rata o el ser humano. Según dicha clasificación, los trece núcleos que forman el complejo amigdalino son:

**a) Núcleos internos:**

- 1) Núcleo lateral.
- 2) Núcleo basal.
- 3) Núcleo basal accesorio.

**b) Núcleos superficiales y áreas corticales asociadas:**

- 4) Núcleo cortical anterior.
- 5) Núcleo de la cama del tracto olfatorio accesorio.
- 6) Núcleo medial.
- 7) Núcleo del tracto olfatorio lateral.
- 8) Corteza periamigdalóide.
- 9) Núcleo cortical posterior.

**c) Otras áreas amigdaloides:**

- 10) Área amigdalóide anterior.
- 11) Núcleo central.
- 12) Área amigdalohipocampal.
- 13) Núcleo intercalado.

Además, también podemos dividir los numerosos núcleos de la amígdala en tres grupos claramente diferenciados: basolaterales, centrales y corticomediales. Los baso-



laterales y los centrales forman parte del sistema límbico y parece que dan importancia emocional a los estímulos, mientras que los corticomediales están más relacionados con funciones olfatorias.

*¿Cuáles son las conexiones principales de la amígdala?*

#### a) Aferencias

Recibe una gran cantidad de información sensorial (visual, auditiva, somatosensorial) y visceral de manera ya muy procesada. Esta información proviene de diferentes zonas como el hipotálamo, el área septal, el tálamo, la corteza, regiones olfatorias, el tronco del encéfalo, etc.

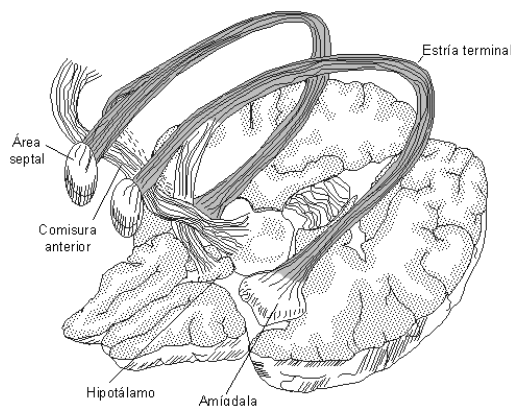
#### b) Eferencias

La amígdala posee dos vías importantes de proyecciones:

Por un lado, la *estria terminal*, caracterizada por ser un haz de fibras con conexiones con el hipotálamo lateral, el núcleo del lecho de la *estria terminal*, el núcleo *accumbens* y los núcleos septales. Este conjunto de axones se originan fundamentalmente en las células del grupo corticomedial.

Por otro, la vía *amígdalo-fugal-ventral*, considerada como el conjunto difuso de fibras que envían la información a diferentes núcleos troncoencefálicos, al núcleo dorsomedial del tálamo, al hipotálamo y a los núcleos septales, al estriado ventral, al giro cingular rostral y al córtex orbitofrontal. Estos axones se originan tanto en el grupo celular basolateral como en el núcleo central.

La mayor parte de ellas salen por medio de la vía llamada *estria terminal* y acaban principalmente en el **área septal** y la parte anterior del **hipotálamo**. Hay más proyecciones, secundarias, en zonas como el tronco, el tálamo, la corteza, el hipocampo, etc. (figura 145).

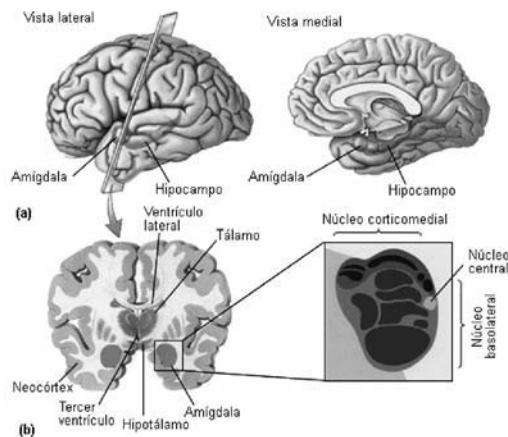


**Figura 145.** Origen y trayecto de la estria terminal

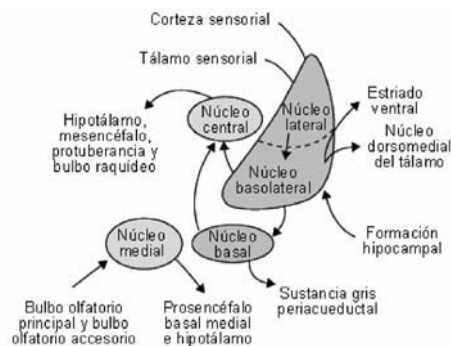
La amígdala recibe todo tipo de información sensorial y visceral, y envía proyecciones, por medio de la estricta terminal, al área septal, así como al hipotálamo.

### *Importancia de la amígdala en los procesos emocionales*

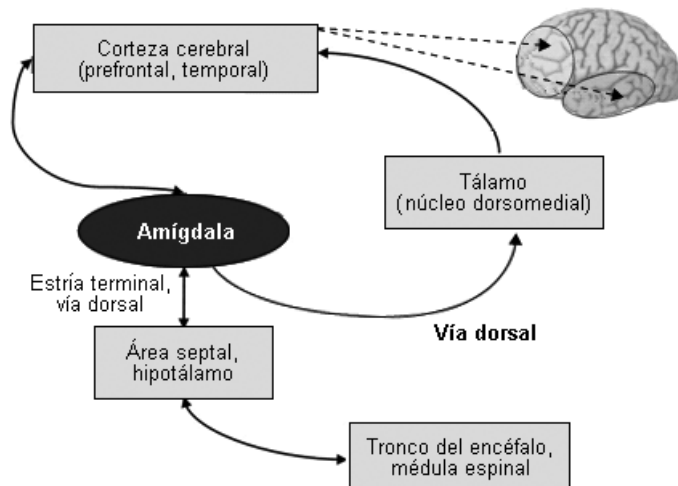
La amígdala es un elemento clave para nuestras experiencias emocionales, ya que de ésta dependen los estímulos a los que respondemos, la manera en la que se organizan las respuestas que manifestamos a estos estímulos, y también las respuestas internas de nuestros órganos.



**Figura 146.** Visión lateral y medial del encéfalo donde se representan la amígdala y el hipocampo (A); corte coronal donde se puede observar la posición anatómica que ocupan los tres grupos de núcleos de la amígdala: núcleos basolaterales, núcleos córtico-mediales y núcleo central (B).



**Figura 147.** La amígdala es un conjunto heterogéneo de núcleos que conectan las áreas corticales que procesan todas las informaciones sensitivas con los sistemas efectores del hipotálamo y del tronco del encéfalo. En la figura se muestran las conexiones de los núcleos medial, basal, basolateral, lateral y central de la amígdala.



**Figura 148.** Principales conexiones entre la amígdala y diferentes componentes corticales y subcorticales del sistema límbico.

La función general de la amígdala consiste en dar significado emocional a los estímulos sensoriales.

La estimulación eléctrica de la amígdala, según el lugar concreto en el que se aplique, evoca reacciones viscerales de defensa, miedo, agresividad, etc.

Tras las lesiones de la amígdala, se deja de producir una respuesta emocional adecuada a la experiencia sensorial presente. Por ejemplo, los objetos que eran amenazadores dejan de provocar miedo, podemos apreciar una pérdida de la agresividad e incapacidad de distinguir los objetos comestibles de los no comestibles.

La amígdala da significado emocional a la experiencia y provoca:

- La **respuesta emocional subjetiva**.
- Las **respuestas endocrinas, autonómicas y conductuales** adecuadas a la situación.

En relación con la función general de la amígdala, encontramos que se halla relacionada de forma más concreta con los siguientes hechos:

- **Procesos de aprendizaje y memoria con componente emocional** (por ejemplo, aprendizajes aversivos).
- **Control de conductas motivadas** (hambre, sed, conducta sexual) y control de las respuestas viscerales por medio de su influencia en el hipotálamo.
- **Respuesta del organismo al estrés**.
- **Comportamiento social y afectivo** (junto con otras estructuras como los lóbulos frontales de la corteza y la corteza de asociación límbica).

### *Papel de la amígdala en las emociones y en el aprendizaje emocional*

En la actualidad, está claro que el componente periférico de las emociones incluye el hipotálamo, mientras que el componente central comprende el córtex cerebral, especialmente la corteza singular, y el córtex prefrontal (áreas ventrales, mediales y orbitales). En medio de los dos componentes se encuentra la amígdala, que parece coordinar la experiencia consciente y las expresiones periféricas de las emociones. Diferentes evidencias experimentales han puesto de manifiesto que algunas lesiones del núcleo central de la amígdala afectan a todas las respuestas del condicionamiento del miedo (un tipo de condicionamiento clásico que implica la presentación de un estímulo incondicionado aversivo al final de la presencia de un estímulo inicialmente neutro). Asimismo, su estimulación produce, entre otros efectos, incrementos en la tasa cardíaca, la frecuencia respiratoria y la presión sanguínea, liberación de las hormonas del estrés, inmovilización conductual, hiperreflexia. El núcleo central intercede como mediador en la activación del arousal cortical por medio de sus proyecciones directas al córtex (sobre todo al giro cingular rostral y a la corteza orbitofrontal) y mediante sus proyecciones indirectas, a través del núcleo basal de Meynert.

Hoy en día se piensa que la amígdala podría ser una estructura implicada en la mediación tanto de las respuestas emocionales como del sentimiento consciente de la emoción. Diferentes estudios han verificado la relación de la amígdala con memorias implícitas de claves estimulares que señalizan las emociones expresadas facialmente. Experimentos sobre pacientes con lesiones bilaterales de la amígdala sugieren que esta estructura posee un papel primordial en el miedo, dado que los sujetos lesionados son incapaces de aprender las claves estimulares que los individuos normales utilizan para reconocer expresiones faciales de miedo. Las lesiones de la amígdala parece que impiden que los sujetos tengan capacidad para aprender el condicionamiento del miedo y la posibilidad de emitir juicios sociales a partir de las expresiones faciales. Se ha visto que la estimulación eléctrica de la amígdala en humanos produce sentimientos de miedo y agresión.

Un aspecto altamente adaptativo de la memoria humana es la facilitación de la memoria explícita y consciente a través de los estímulos emocionalmente importantes para el sujeto. Diferentes estudios han puesto de manifiesto que los estímulos emocionales son capaces de poner en marcha mecanismos neurales y cognitivos específicos que potencian la memoria explícita. Es harto conocido que los sucesos emocionalmente arousalizantes son registrados de forma más intensa que los inicialmente neutros. Desde los primeros teóricos del estudio de la emoción, siempre se ha sabido que las situaciones con mucha carga emocional se recuerdan mejor que las situaciones neutras. A raíz del atentado contra el World Trade Center de Nueva York, por ejemplo, la mayoría de las personas somos capaces de recordar con bastante claridad

y exactitud el lugar y la situación concreta donde nos encontrábamos cuando sucedieron los hechos. Un ejemplo extremo será la llamada *flashbulb memory*, que se refiere a la memoria vívida de un suceso emocionalmente intenso, como el enterarnos de la muerte de un pariente o de una celebridad muy apreciada.

Desde una perspectiva evolutiva, el arousal emocional, tanto de naturaleza aver-siva como apetitiva, señala un acontecimiento o un estímulo que es importante de forma inmediata y futura para la supervivencia del individuo o para su éxito repro-ductivo. De ahí que sea adaptativa la facilitación de la memoria para un estímulo que es capaz de suscitar un estado de arousal emocional, garantizando que esta informa-ción esté disponible en futuras ocasiones.

El arousal emocional afecta a la memoria a través de factores que actúan durante la codificación de la memoria (atención y elaboración) y de factores que modulan la consolidación de la información.

Diferentes evidencias experimentales han implicado a la amígdala como una pieza clave en la facilitación de la memoria explícita tanto para acontecimientos emocio-nales agradables como desagradables a través de dos clases de efectos: el de modular los procesos de codificación y el de facilitar la consolidación de las trazas de memo-ria. Los procesos de codificación crean la representación inicial de la memoria. Después, los procesos de post-codificación continúan modulando dicha representación. El más importante de los procesos de postcodificación es la consolidación, proceso median-te el cual la traza de memoria se estabiliza y se hace permanente.

Existen mecanismos neurales y hormonales específicos que facilitan la memoria de estímulos emocionales que, en parte, parecen operar movilizandolos diferentes meca-nismos cognitivos generales como la atención y la codificación elaborativa. De dife-rentes estudios de memoria emocional en humanos y animales se pueden extraer cuatro rasgos clave:

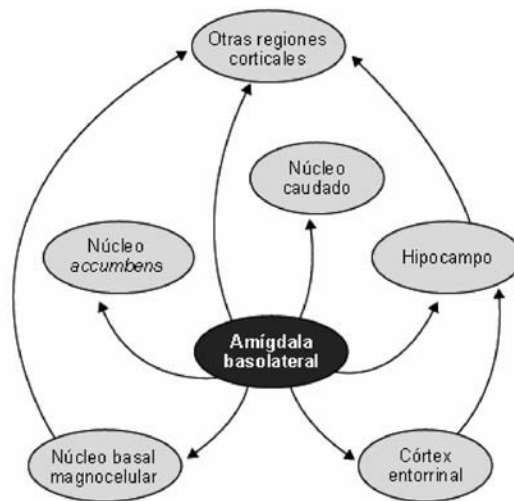
- 1) La amígdala es el principal organizador de los procesos de memoria emocional, sin la cual los efectos emocionales sobre la memoria no pueden ocurrir.
- 2) La amígdala puede afectar a los mecanismos de memoria modulando o poten-ciando la actividad de otras regiones cerebrales implicadas en la memoria.
- 3) El arousal emocional puede afectar a los mecanismos de memoria explícita mediante la liberación de las hormonas del estrés interactuando con la amíg-dala.
- 4) La influencia moduladora del arousal emocional a través de la amígdala actúa específicamente sobre los procesos de consolidación de la memoria que se dan en regiones como el hipocampo.

En la actualidad, existen dos posturas sobre el papel de la amígdala en los proce-sos de aprendizaje y memoria. Autores como Larry Cahill y James L. McGaugh expo-

nen que la amígdala posee una función moduladora del almacenamiento de la información que tiene lugar en otras estructuras. Estos autores sugieren que la amígdala, especialmente el núcleo basolateral, desempeña una función crítica para la acción moduladora de la neurotransmisión adrenérgica sobre la consolidación de la memoria. Además, la corteza de la glándula suprarrenal libera glucocorticoides que activan los receptores intracelulares en diferentes regiones cerebrales, sobre todo a nivel hipocampal. Este efecto parece depender de la actividad de la amígdala basolateral.

La otra postura es la propugnada por autores como Michael Fanselow y Joseph LeDoux, que apuntan que (además de esta función moduladora) la amígdala es un lugar donde puede almacenarse algún tipo de memoria, sobre todo de contenido emocional, puesto que en la amígdala se han encontrado mecanismos de plasticidad sináptica como consecuencia de diferentes aprendizajes de tareas de memoria implícita, como el condicionamiento del miedo.

Lo que hoy en día está claro es que la amígdala facilita los procesos de consolidación de memorias, tanto implícitas como explícitas o declarativas, cuando la información tiene una carga emocional considerable. Pero, ¿cómo procesa la amígdala



**Figura 149.** Las situaciones de aprendizaje activan los procesos neurales de almacenamiento en varias regiones cerebrales implicadas en los diferentes sistemas de memoria. Sobre estas estructuras podrían ejercer su acción diferentes mecanismos neurales y hormonales moduladores de la formación de la traza de memoria. Autores como McGaugh sugieren que la amígdala, especialmente el núcleo basolateral, desempeña una función crítica para la acción moduladora de la neurotransmisión adrenérgica sobre la consolidación de la memoria. Por otro lado, la corteza de la glándula suprarrenal libera glucocorticoides que activan los receptores intracelulares en diferentes regiones cerebrales, sobre todo a nivel hipocampal. No obstante, su efecto parece depender de la actividad de la amígdala basolateral.

dala la información del entorno para poner en marcha los mecanismos de respuesta emocional? El complejo amigdalóide recibe información tanto de los núcleos sensoriales específicos del tálamo como de la corteza cerebral. El hipocampo envía información a la amígdala sobre las relaciones existentes entre los estímulos que forman un mismo contexto. De esta forma, parece ser, finalmente, que la amígdala participa en la evaluación del significado emocional de estímulos individuales y de situaciones complejas, desencadenando los mecanismos neuroendocrinos, autonómicos y conductuales por medio de las eferencias nerviosas del núcleo central.

En resumen, podemos decir que está ampliamente aceptado que la amígdala es importante para el procesamiento de emociones negativas y desagradables, como el miedo, y para la asociación entre estímulos ambientales específicos con información sensorial emocionalmente negativa. La amígdala desempeña un papel crítico en el procesamiento neural del miedo, en el miedo condicionado, en la respuesta a sucesos arousalizantes negativos. Por ejemplo, Cahill y colaboradores (1996), usando técnicas de neuroimagen, evaluaron la relación entre la actividad cerebral durante la codificación y la retención a largo plazo de la información de diferentes películas con contenido negativo y neutro. Estos autores pudieron comprobar que los sujetos que habían mostrado un aumento de la actividad en la amígdala derecha mientras veían las películas recordaban más películas de contenido emocional negativo en un test realizado tres semanas después. En el 2001 realizaron otro estudio, pero esta vez con sujetos de sexo femenino, en el que observaron que la activación se daba en la amígdala izquierda y no en la derecha, como sucedía en el estudio previo, lo cual sugería que podrían existir diferencias sexuales en la lateralización de la memoria emocional. De todas formas, se ha podido comprobar que la memoria se puede facilitar en relación tanto para estímulos con un contenido emocional negativo como positivo.

Llegados a este punto, surge una cuestión importante: ¿son diferentes los sistemas que median la facilitación de la memoria para estímulos emocionalmente negativos de aquellos que lo hacen para los positivos? Y es aquí donde surge la amígdala. Aunque la mayoría de experimentos se han centrado en experiencias aversivas, la amígdala no sólo está relacionada con el procesamiento de emociones negativas sino también con el de emociones positivas. Por ejemplo, en 1999 Hamann y colaboradores evaluaron las relaciones entre la actividad cerebral y la codificación y la memoria a largo plazo de fotografías con y sin contenido emocional. Tanto para las fotografías emocionalmente agradables como para las desagradables, la actividad bilateral de la amígdala correlacionó con una facilitación posterior de la memoria de reconocimiento para esos estímulos evaluada un mes más tarde. Además, diferentes estudios animales y neuropsicológicos han demostrado en repetidas ocasiones que las lesio-

nes de la amígdala impiden el efecto facilitador de la emoción sobre la memoria explícita. De cualquier modo, la lesión del hipocampo sin lesión de la amígdala no afecta a la facilitación emocional de la memoria declarativa. La amígdala podría continuar modulando la función de memoria explícita residual después de una lesión del hipocampo.

### 3.7.3. Área septal y núcleo accumbens

El área septal, o *septum*, se localiza en posición anterior al hipocampo, formando la pared medial del ventrículo lateral. Por su relación, anatómicamente hablando, con estructuras como la amígdala, el hipotálamo o la formación hipocampal, el área septal parecería una estructura relacionada con los sistemas neurales de las emociones. Sin embargo, de los estudios experimentales únicamente se desprenden pequeñas relaciones funcionales con el procesamiento de la información emocional:

- 1) Se ha podido comprobar que la lesión de los núcleos septales produce hiperreactividad y un aumento de las conductas agresivas en ratas. Este efecto se disipa dos semanas después de la lesión, momento en el cual el animal se vuelve muy manso y pierde su rango social en el grupo.
- 2) La estimulación eléctrica del *septum* produce alteraciones de determinadas respuestas autonómicas. Ya en 1980, Mogenson y colaboradores sugirieron que diversas estructuras localizadas a lo largo del haz prosencefálico medial podrían ser esenciales para el desarrollo de conductas de búsqueda de diferentes tipos de refuerzos y de conductas de evitación de estímulos que pudieran entorpecer la adaptación y la supervivencia del sujeto, siendo el núcleo *accumbens* el componente clave principal de esta interfaz neural entre los sistemas límbico y motor. Anatómicamente, el núcleo *accumbens* se puede dividir en dos subregiones claramente diferenciadas en sus conexiones: la parte ventromedial (*shell* en inglés) y la parte dorsolateral (*core* en inglés). La región ventromedial del núcleo *accumbens* envía proyecciones eferentes a la zona ventromedial del pálido ventral, al núcleo del lecho de la estría terminal, al núcleo amigdaloides central, al área sublenticular, al área preóptica lateral, al hipotálamo lateral, al núcleo entopeduncular, al área tegmental ventral, a la pars compacta de la sustancia negra mediodorsal, a la formación reticular mesopontina y a la sustancia gris periacueductal. La parte dorsolateral del núcleo *accumbens* envía proyecciones eferentes a la zona dorsolateral del pálido ventral, al núcleo entopeduncular, a la parte lateral del área tegmental ventral y a la sustancia negra. Hay que destacar que esta división anatómica entre la subregión ventromedial (*shell*) y la subregión dorsolateral (*core*) se da en las tres cuartas partes del núcleo,



en la parte más rostral se puede localizar el denominado polo rostral. El núcleo *accumbens* recibe importantes aferencias dopaminérgicas de neuronas cuyos somas se encuentran localizados en la región ventromedial del mesencéfalo (A10), principalmente de aquellas ubicadas en el área tegmental ventral. Aunque las sinapsis dopaminérgicas en el núcleo *accumbens* y en el complejo caudado-putamen muestran similitudes en las organizaciones citoarquitectónicas, estas regiones reciben aferencias y eferencias diferentes. Esta diversidad de conexiones anatómicas parece ser la causa de las diferencias funcionales ente ambas regiones, incluidas las referentes a los efectos relacionados con el refuerzo, claramente dependientes de circuitos dopaminérgicos en los que participa el *accumbens*, y no de otros terminales dopaminérgicos como los localizados en el estriado dorsal.

### **3.8. Sistema nervioso autónomo**

El sistema nervioso controla las funciones del organismo y sus relaciones con el medio externo gracias al sistema nervioso periférico, el cual se divide en sistema nervioso somático y sistema nervioso autónomo (SNA).

El primero está relacionado con la piel, los huesos, las articulaciones, la musculatura estriada o esquelética, etc., mientras que el segundo, con las vísceras (corazón, tracto gastrointestinal, vasos sanguíneos), las glándulas y la musculatura lisa.

#### **3.8.1. Funciones generales del sistema nervioso autónomo**

El sistema nervioso autónomo, vegetativo o involuntario, controla funciones de manera automática, sin una supervisión voluntaria ni consciente. Por ejemplo, digerimos los alimentos, regulamos los latidos cardíacos, sudamos cuando es necesario, desviamos la sangre hacia los músculos activos y respiramos de manera automática, inconsciente.

Las funciones principales del SNA son las siguientes:

- Mantener el equilibrio del medio interno, la homeostasis, y controlar las funciones involuntarias.
- Modificar la actividad de los músculos lisos, las glándulas y el músculo cardíaco en respuesta a la información que proviene de niveles superiores del cerebro (en especial emociones y estímulos del entorno).

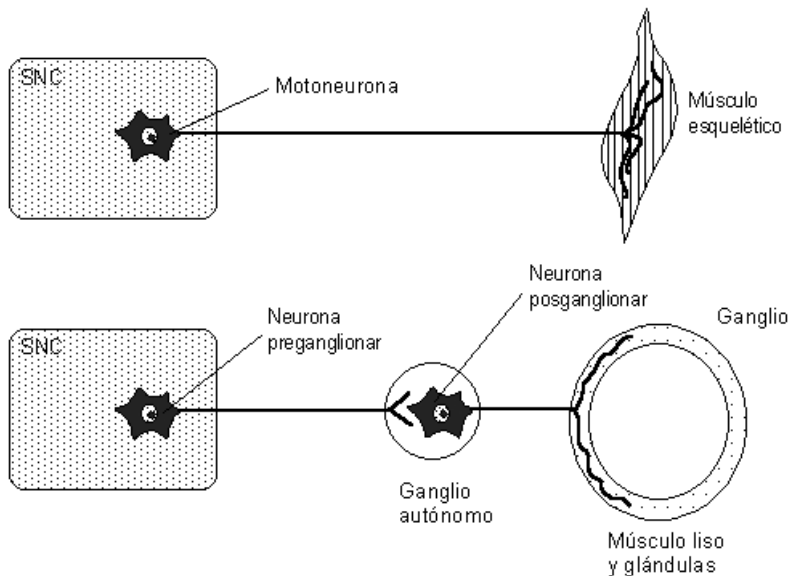
### *Aferencias y eferencias del sistema nervioso autónomo*

Hay **fibras aferentes** que llevan información sensorial al SNA acerca del estado de los órganos internos. Estas fibras son neuronas sensitivas ascendentes, similares a las neuronas de las sensaciones generales.

Estos impulsos aferentes pueden hacer lo siguiente:

- Elicitar respuestas reflejas en las vísceras.
- Contribuir a las sensaciones de bienestar o malestar (estado emocional).
- Transmitir información de dolor de los órganos internos.

Las **fibras eferentes** del SNA que inervan los órganos efectores (músculo liso, músculo cardíaco, glándulas) no llegan a éstos directamente, sino que realizan un relevo de forma previa en un **ganglio autónomo**, es decir, participan dos neuronas eferentes: la **preganglionar** y la **posganglionar**. Este hecho contrasta con las eferencias somáticas, que van directas a sus órganos efectores (figura 150).



**Figura 150.** Representación esquemática de la organización de las eferencias del SNA en comparación con el sistema nervioso somático. Los axones de las motoneuronas somáticas abandonan los SNC (médula o tronco) y llegan a los músculos esqueléticos directamente. Por contra, el SNA utiliza una vía de dos neuronas. Los axones de las neuronas preganglionares salen (de la médula o el tronco) y acaban en los ganglios autonómicos ubicados en el exterior del SNC. Una vez aquí sinaptan con neuronas posganglionares que envían sus axones a los músculos lisos, corazón y glándulas.

### 3.8.2. Organización del SNA: sistema simpático y sistema parasimpático

EL SNA cuenta con dos grandes subcomponentes o subdivisiones: el sistema nervioso **simpático** y el sistema nervioso **parasimpático**.

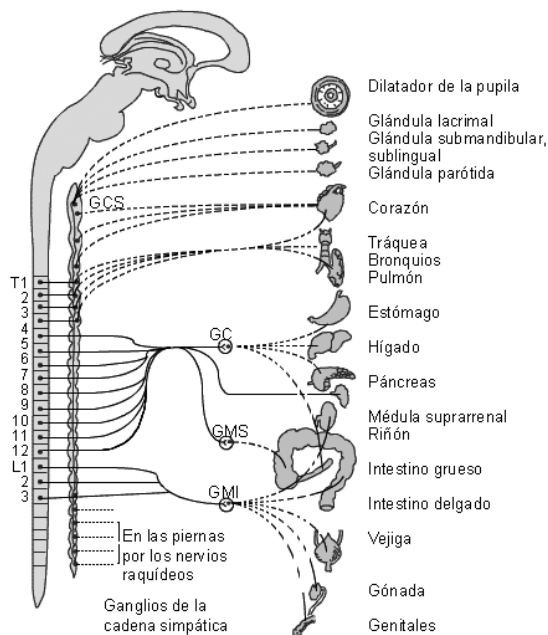
Si bien algunos autores consideran que el SNA que inerva el tracto gastrointestinal constituye un tercer componente, el sistema entérico, nosotros sólo vamos a estudiar los dos primeros.

Los sistemas simpáticos y parasimpáticos controlan una gran cantidad de órganos y funciones que, en general, efectúan acciones opuestas, de manera que cooperan para la estabilidad del medio interno.

#### Sistema nervioso simpático

Las fibras preganglionares simpáticas se originan en neuronas de segmentos torácicos y lumbares de la médula espinal, en el asta lateral; aquí es donde tienen sus somas. Por este motivo, la división simpática también puede recibir el nombre de *división toracolumbar* (figura 151).

Salen de la médula y viajan por nervios espinales torácicos y lumbares, hasta que llegan a una cadena de ganglios interconectados que es paralela y se encuentra muy cercana a la médula espinal, la cadena simpática.



**Figura 151.** Origen y distribución de las fibras eferentes simpáticas.

En los ganglios simpáticos, las neuronas preganglionares sinaptan con las posganglionares y liberan acetilcolina. Las fibras posganglionares se distribuyen de manera muy sobrada y liberan noradrenalina sobre los órganos efectores.

La activación simpática tiende a producir efectos generalizados (difusos), que acostumbra a ser perdurables.

Un caso especial es el de la médula de la glándula suprarrenal, la cual es inervada directamente por fibras preganglionares que no hacen sinapsis en los ganglios de forma previa.

El sistema simpático estimula actividades que van acompañadas de un gasto de energía. Por norma general, nos prepara para hacer frente a situaciones que requieren un gasto de energía:

#### Esquema de la división simpática

Origen: toracolumbar

Las neuronas preganglionares sinaptan cerca del SNC (cadena simpática).

Sistema noradrenérgico

Efectos generalizados y durables

Gasto de energía en emergencias:

- > ritmo cardíaco.
- > presión arterial.
- > glucosa en sangre.
- < movimientos peristálticos.
- Desvía sangre: vísceras, piel, etc. ? músculos esqueléticos.
- Etc.

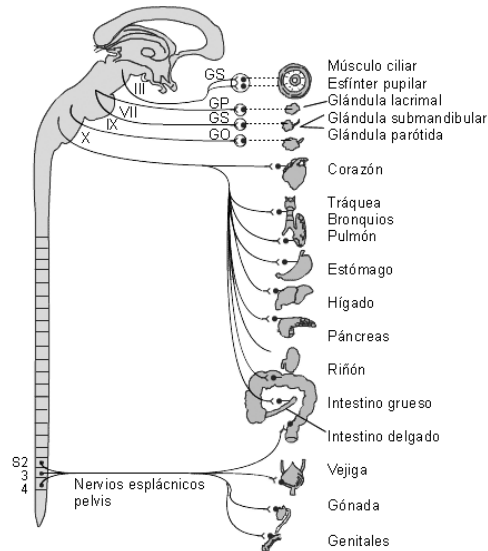
#### Sistema nervioso parasimpático

Las fibras preganglionares parasimpáticas tienen su origen en neuronas cuyos somas se encuentran situados en dos puntos separados del SNC: el tronco del encéfalo y segmentos sacrales de la médula espinal. Pues bien, de ahí el nombre de *división craneosacral*.

#### Etimología

El nombre *parasimpático* quiere decir 'alrededor de simpático'. Si os fijáis en las figuras anteriores, podréis comprobar cómo los somas de las células preganglionares de la división parasimpática están por encima y por debajo de los de la división simpática.

Las fibras preganglionares salen del SNC (tronco y médula) y viajan por nervios craneales y espinales sacros (sobre todo el nervio vago), y llegan a ganglios que se encuentran situados en las vísceras o muy cerca de éstas (a diferencia de la división simpática, que efectuaba las sinapsis entre neuronas preganglionares y posganglionares).



**Figura 152.** Origen y distribución de las fibras eferentes parasimpáticas.

res en ganglios localizados muy cerca de la médula, y en general lejos de los órganos efectores).

En los ganglios parasimpáticos, las neuronas preganglionares sinaptan con las posganglionares y liberan acetilcolina.

Las fibras posganglionares actúan sobre órganos concretos, ejercen un control más restringido y localizado en una región, sin dar lugar a una reacción masiva y generalizada del organismo.

El sistema parasimpático estimula actividades que facilitan el almacenamiento o ahorro de energía; asimismo, produce cambios encaminados a conservar y restaurar la energía.

#### Esquema de la división parasimpática

Origen: craneosacral

Las neuronas preganglionares sinaptan cerca del órgano diana. Sistema colinérgico

Actúa sobre órganos concretos, no tiene reacciones masivas.

Almacenamiento de energía (conserva y restaura):

- < ritmo cardíaco.
- < presión arterial.
- > actividad sistema digestivo.
- Contracción pupilar.
- Contracción vejiga.
- Etc.

## Fibras preganglionares y posganglionares

En oposición a lo que ocurre en el sistema simpático, las fibras preganglionares parasimpáticas son largas y las posganglionares, cortas.

## Funcionamiento del sistema simpático y del sistema parasimpático

Funcionalmente, las dos ramas (simpática y parasimpática) del sistema nervioso autónomo ejercen una regulación antagónica u opuesta de los órganos y tejidos diana. En general, podemos decir que mientras el sistema nervioso simpático permite la rápida movilización de los recursos energéticos para hacer frente a una posible amenaza para el organismo, una situación estresante o una situación carencial determinada, el sistema nervioso parasimpático se encarga de regular aquellos mecanismos que nos permiten conservar nuestros recursos.

Imaginemos dos situaciones contrarias: en la primera situación supongamos que estamos tumbados en nuestro sillón de casa, después de haber cenado, viendo una comedia que están emitiendo en la televisión; en la segunda situación supongamos que salimos tarde de trabajar, hemos perdido el último metro y tenemos que ir andando a casa. Para llegar a nuestro barrio tenemos que atravesar un callejón oscuro que queda en la parte trasera de una manzana de edificios. Al llegar a la mitad del callejón, sale un perro ladrando estrepitosamente de la esquina de una bocacalle. Cuando vemos el animal, rápidamente y sin pensarlo dos veces corremos sin parar hasta llegar al final del callejón. En la primera situación el sistema nervioso parasimpático es el responsable de los procesos fisiológicos que se están poniendo en marcha con un carácter reparador asociados al estado de reposo, maximizando la conservación de los recursos del organismo.

En la segunda situación se han dado unos rápidos cambios internos en respuesta al estrés que supone la aparición inesperada del perro. Estos cambios se producen como consecuencia de la activación del sistema simpático adrenomedular, provocando un aumento del riego sanguíneo en los órganos (como el corazón, los músculos o el cerebro) que necesitan responder con rapidez ante la situación estresante y generando una serie de cambios fisiológicos generales (contracción del bazo, vasoconstricción esplénica, aumento del número de eritrocitos circulantes, liberación hepática de azúcar almacenada hacia la musculatura, aumento de glucemia, redistribución de la sangre que circula por la piel y vísceras, incremento de la capacidad respiratoria y dilatación bronquial, dilatación de la pupila, aumento de la coagulabilidad de la sangre, aumento de los linfocitos circulantes, inhibición de la segregación de insulina y estimulación de la secreción de glucagón en el páncreas, etc.) que nos pueden ayudar a poner en marcha respuestas adaptativas para facilitar nuestra propia supervivencia, en este caso para evitarnos un posible mordisco.

Ante un estímulo estresante, como la aparición inesperada del estruendoso perro de nuestro ejemplo, la rama simpática del sistema nervioso autónomo aumenta la secreción de noradrenalina y estimula la médula de la glándula suprarrenal a fin de que segregue adrenalina, generando diferentes procesos metabólicos que proporcionan la energía. Tanto el sistema nervioso simpático como el parasimpático envían información a un tercer sistema que es totalmente periférico, el sistema nervioso entérico. Este sistema forma dos plexos cuyos somas neuronales se localizan en múltiples ganglios. Funcionalmente, se encuentra relacionado con el sistema digestivo.

El sistema parasimpático estimula actividades que tienen lugar en condiciones normales para asegurar el bienestar a largo plazo (por ejemplo, la digestión), mien-

tras que la activación del simpático sirve para enfrentarnos a emergencias a corto plazo.

Como se puede observar, las dos divisiones del SNA persiguen fines incompatibles. Si las dos se activaran al mismo tiempo, los resultados serían desastrosos, como si pisáramos de forma simultánea el freno y el acelerador de un coche.

### 3.9. Sistema neuroendocrino

Durante muchos años, los procesos fisiológicos de regulación química (lentos y persistentes) y la conducción de información por medio de impulsos eléctricos (mucho más rápida) eran considerados sistemas totalmente independientes. Se consideró que la regulación química pertenecía al **sistema endocrino**, que está formado por el conjunto de glándulas que sintetizan hormonas y las liberan a la circulación sanguínea. El sistema nervioso, en cambio, era el responsable de la transmisión de potenciales de acción.

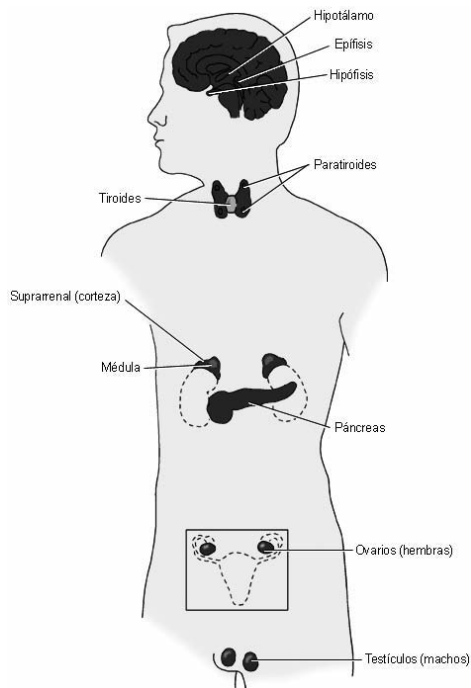
No obstante, recientemente, hemos podido saber que existe una superposición e interrelación considerable entre ambos sistemas, ya que el sistema nervioso, principalmente el hipotálamo, controla la secreción hormonal y las hormonas afectan al funcionamiento del sistema nervioso. Así, la distinción entre ambos sistemas no está tan clara y podemos considerarlos en conjunto como **sistema neuroendocrino**.

#### 3.9.1. Glándulas endocrinas

Las hormonas controlan una gran cantidad de funciones fisiológicas (metabolismo, reacciones de alerta, homeostasis, crecimiento, reproducción, dolor, etc.), aunque también se encuentran muy involucradas en la conducta. Aquí tenemos unos ejemplos de ello:

- Normal (sexual, emociones, aprendizaje y memoria, etc.)
- Patológica (depresión, ansiedad, psicosis, anorexia nerviosa, etc.) Las glándulas pueden ser de dos tipos:
- Glándulas exocrinas, que segregan sus productos mediante conductos (glándulas digestivas, sudoríparas, mamarias).
- Glándulas endocrinas, que segregan las hormonas en la sangre y llegan a actuar sobre órganos o tejidos diana.

Estudiaremos las glándulas endocrinas, y en la figura 153 mostramos las principales.



**Figura 153.** Algunas glándulas endocrinas.

### *Hormonas hipofisarias y relación con el hipotálamo*

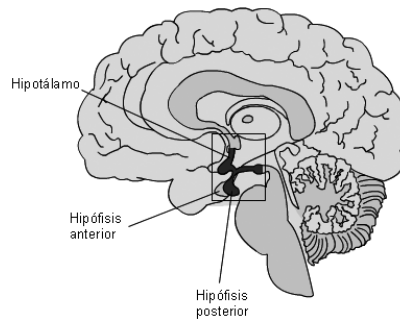
Una de las principales funciones del hipotálamo es la de controlar el sistema endocrino, y lo hace por medio de células neurosecretoras que son neuronas especializadas que, en lugar de segregar un neurotransmisor, liberan una hormona en el torrente circulatorio.

Las células neurosecretoras del hipotálamo liberan hormonas en la **hipófisis**, o glándula pituitaria; esta glándula, a su vez, regula otras glándulas endocrinas.

La hipófisis está situada en la base del encéfalo, unida al hipotálamo mediante un tallo (la eminencia media), y consta de dos partes muy diferenciadas que funcionan de manera independiente y tienen orígenes embriológicos también diferentes (figura 160):

- 1) **Hipófisis posterior** o **neurohipófisis**, considerada como una extensión del hipotálamo. Almacena y libera dos hormonas sintetizadas por el hipotálamo.
- 2) **Hipófisis anterior** o **adenohipófisis**, no tiene ninguna conexión nerviosa y actúa como una glándula real. Segrega hormonas que van a glándulas endocrinas o tejidas.



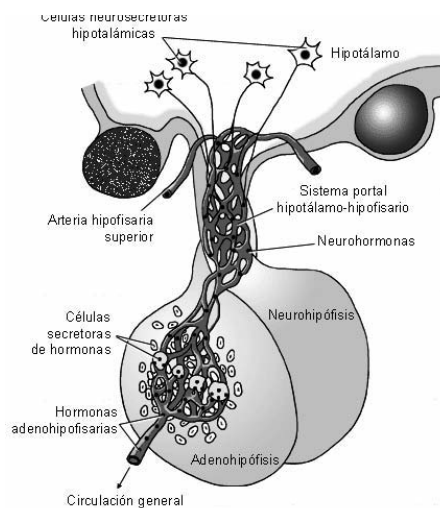


**Figura 154.** Localización de la hipófisis.

El hipotálamo ejerce un control sobre la hipófisis que se lleva a cabo de las dos maneras siguientes (figura 155):

- Directamente, sintetizando hormonas (oxitocina y vasopresina) que viajan por axones de células hipotalámicas a la neurohipófisis. Desde allí se liberan a la circulación general.
- Indirectamente, sintetizando hormonas (factores de liberación) que son segregadas en el vaso portal de la eminencia media y conducidas a la adenohipófisis. Estas hormonas estimulan o inhiben la actividad secretora de las células de la hipófisis anterior.

El hipotálamo se comunica por vía neural con la hipófisis posterior, y por vía sanguínea con la hipófisis anterior.



**Figura 155.** Las células secretoras de la adenohipófisis se hallan bajo el control de las hormonas liberadas por células hipotalámicas en el sistema portal hipotálamohipofisario.

### *Sistema de la neurohipófisis*

La secreción de la hipófisis posterior consiste en la liberación de las hormonas oxitocina y vasopresina u hormona antidiurética (ADH).

Estas hormonas son producidas en dos núcleos del hipotálamo que contienen grandes neuronas, las magnocelulares. Los núcleos hipotalámicos son el supraóptico y el paraventricular.

Los axones de las células de estos núcleos van por medio de la eminencia media hasta la neurohipófisis, donde entran en contacto con los capilares sanguíneos de la circulación general y liberan las hormonas mencionadas.

La vasopresina y oxitocina son péptidos que se sintetizan como prohormonas en los somas de las neuronas magnocelulares y son transportados a vesículas a lo largo de los axones hasta la neurohipófisis. En este trayecto tendrá lugar la formación de las hormonas oxitocina y vasopresina propiamente dichas.

#### **a) ¿Cuáles son las principales funciones de la oxitocina?**

Son funciones relacionadas con la reproducción, y son las siguientes:

- Estimular la secreción de leche por parte de las mamas durante la lactancia.
- Promover las contracciones uterinas en el momento de la fertilización y el parto.

#### **b) ¿Y las de la vasopresina?**

- Provocar la reabsorción de agua en los riñones, así pues, disminuir la producción de orina.
- Contribuir a la homeostasis: regular el volumen sanguíneo, el balance electrolítico, así como la presión arterial (provocando un aumento de ésta).

### **3.9.2. Sistema de la adenohipófisis: sistema portal hipotalamohipofítico**

La adenohipófisis funciona como una verdadera glándula endocrina, al estar formada por células neurosecretoras, y, además, también se encuentra bajo un estricto control hormonal por parte del hipotálamo.

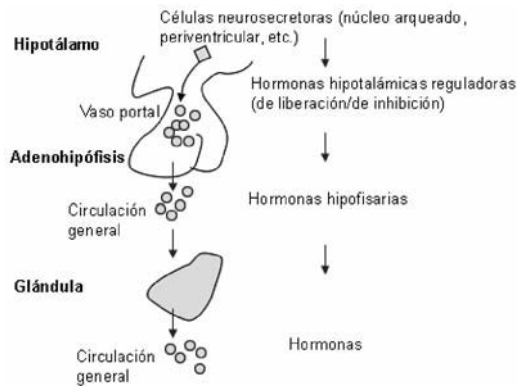
Las hormonas del hipotálamo suelen ser pequeños péptidos y reciben el nombre de *factores liberadores* u *hormonas liberadoras*, y *factores inhibidores* u *hormonas inhibidoras*, en función de si actúan estimulando o inhibiendo la secreción hormonal de la hipófisis anterior.

#### *¿Cómo se liberan estas hormonas?*

Hay unos núcleos hipotalámicos de la zona periventricular (por ejemplo, el arqueado, el periventricular, el área preóptica medial) que sintetizan y envían los factores

de liberación o inhibición a la circulación portal (a los capilares de la eminencia media). Desde allí son transportados a la adenohipófisis, donde estimulan o inhiben las células que segregan las hormonas hipofisarias.

Las hormonas adenohipofisarias actúan en otras glándulas del cuerpo y estimulan la liberación de hormonas a la sangre. Algunas de estas glándulas son las glándulas suprarrenales, la tiroides, las gónadas y las glándulas mamarias (figura 156).



**Figura 156.** Sistema portal hipotalamohipofítico.

### ¿Qué hormonas segrega la hipófisis anterior?

Entre las hormonas segregadas por la adenohipófisis, algunas son hormonas trópicas, es decir, que tienen como diana otra glándula sobre la que actúan con el fin de regular su producción hormonal. Son las siguientes:

- **Hormona adrenocorticotrópica** o **corticotropina (ACTH)**. La sigla con la que conocemos habitualmente este tipo de hormonas corresponde a su denominación en inglés (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*).
- **Hormona estimulante de la tiroides (TSH)** o **tirotropina**.
- **Gonadotropinas**.
- Incluyen la **hormona foliculoestimulante (FSH)** y la **hormona luteinizante (LH)**.

Además de estas hormonas trópicas, la adenohipófisis también segrega prolactina y hormona del crecimiento (GH) o somatotropina.

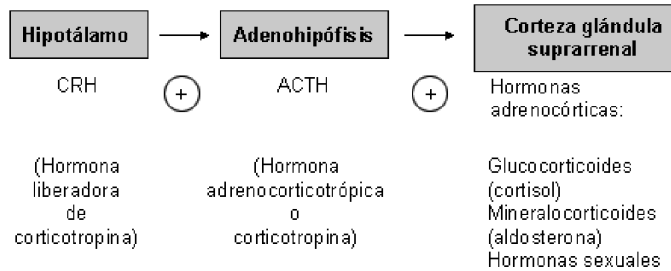
Teniendo en cuenta el órgano diana de las hormonas hipofisarias, podemos distinguir diferentes ejes hormonales: eje hipotalamohipofítico corticoadrenal, eje hipotalamohipofítico tiroidal, eje hipotalamohipofítico gonadal, eje de la prolactina, y eje de la hormona de crecimiento.

### Ejes hormonales dependientes del sistema portal hipotálamohipofítico

En este epígrafe repasaremos los diferentes ejes hormonales dependientes del sistema portal hipotálamohipofítico, destacando sus funciones principales.

#### 1) Eje hipotálamohipofítico corticoadrenal

El esquema básico es el siguiente:



**Figura 157.** Esquema básico del eje hipotálamohipofítico corticoadrenal.

El control principal de este eje lo ejerce la hormona ACTH de la hipófisis anterior; cuando la ACTH llega a la glándula adrenal se produce la liberación de hormonas. La secreción de ACTH es controlada por la hormona hipotálamica CRH y también por el nivel de hormonas adrenocorticales (o corticosuprarrenales) en sangre. Si disminuye el nivel de hormonas adrenocorticales, tiene lugar la secreción de CRH y ACTH.

#### a) ¿Cuáles son las funciones principales de las hormonas adrenocorticales?

- Los glucocorticoides:
- Incrementan el nivel de glucosa en sangre y aceleran la degradación de las proteínas.
- En concentraciones elevadas, tienen efectos antiinflamatorios.
- Los mineralocorticoides:
- Provocan retención de iones de sodio y eliminación de iones de potasio por la orina.

#### b) ¿Qué sucede cuando hay un déficit de hormonas adrenocorticales?

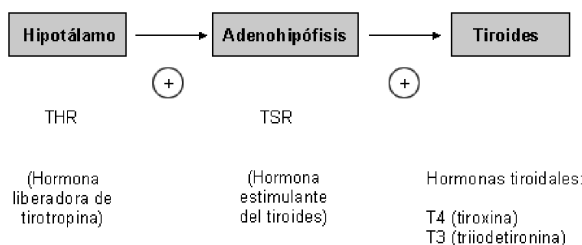
La enfermedad de Addison, que consiste en un hipofuncionamiento de las glándulas suprarrenales, que tiene las consecuencias que vemos a continuación: cansancio, apatía, déficits cognitivos, depresión, etc.

#### c) Y, ¿qué ocurre cuando hay un exceso de hormonas corticosuprarrenales?

En situaciones de estrés crónico, se libera una gran cantidad de glucocorticoides, lo cual hace que a medio-largo plazo podamos apreciar una depresión en el sistema inmunitario, un aumento de la presión sanguínea, daños en el tejido nervioso (por ejemplo, en el hipocampo) y muscular, inhibición del crecimiento, infertilidad, etc.

## 2) Eje hipotalamohipofítico tiroidal

Su esquema básico es el siguiente:



**Figura 158.** Esquema básico del eje hipotalamohipofítico tiroidal.

El control principal de este eje lo ejerce la hormona TSH de la hipófisis anterior. Cuando la TSH llega a la glándula tiroidea se produce la liberación de hormonas tiroideas. La secreción de TSH es controlado por la hormona hipotalámica TRH, así como por el nivel de hormonas tiroideas en sangre. Si disminuye el nivel de hormonas tiroideas, entonces se produce la secreción de TRH y TSH.

### a) ¿Cuáles son las funciones principales de las hormonas tiroideas?

- El papel principal de estas hormonas es el de regular los **procesos metabólicos** y, sobre todo, de la utilización de los carbohidratos.
- Asimismo, es influyente en el **crecimiento** y **desarrollo**, tanto corporal como del sistema nervioso.

### b) ¿Qué pasa cuando hay un déficit de hormonas tiroideas (hipotiroidismo)?

Si se da durante el desarrollo, hallaremos una detención del crecimiento corporal, malformaciones faciales y reducción del tamaño y la estructura celular del cerebro, hecho que supone retraso mental y que recibe el nombre de **cretinismo**.

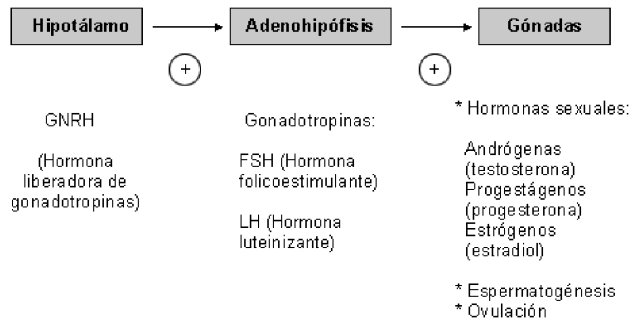
En caso de que se produzca más adelante, podemos observar trastornos conductuales como apatía, depresión, habla retardada, etc.

### c) Y, ¿qué ocurre cuando hay un exceso de hormonas tiroideas (hipertiroidismo)?

En general, alteraciones fisiológicas y conductuales: insomnio, irritabilidad, nerviosismo, aumento del ritmo cardíaco y de la presión sanguínea, alteraciones en la temperatura, disminución de peso, etc.

### 3) Eje hipotalamohipofítico gonadal

El esquema básico es el siguiente (figura 159):



**Figura 159.** Esquema básico del eje hipotalamohipofítico gonadal.

#### Hipotiroidismo

La tiroxina es la única sustancia producida por el cuerpo que contiene yodo; así pues, la fabricación de esta hormona depende críticamente del suministro de yodo. En zonas donde el contenido de yodo en la alimentación es pobre, muchas personas desarrollan hipotiroidismo. En estos casos, la tiroides se agranda en un intento de producir más hormonas, situación conocida como bocio. En la actualidad, se utilizan sales yodadas con el fin de prevenir esta alteración.

Los mecanismos de control son similares a los que explicamos para los dos ejes anteriores.

#### a) ¿Cuáles son las funciones principales de las hormonas sexuales?

- Los andrógenos:
  - Promueven el desarrollo, crecimiento y mantenimiento de los órganos reproductores masculinos.
  - Promueven el desarrollo de las características sexuales secundarias masculinas (forma del cuerpo, tono de voz, barba, etc.).
  - Estimulan el metabolismo de las proteínas.
- Los estrógenos:
  - Promueven el desarrollo, crecimiento y mantenimiento de los órganos reproductores femeninos.
  - Promueven el desarrollo de las características sexuales secundarias femeninas (forma del cuerpo, pechos, patrón de pelo, etc.).
- Los progestágenos:
  - Preparan las paredes del útero para la implantación del óvulo fecundado.
  - Preparan los pechos para la segregación de leche.

#### 4) Eje de la prolactina

El esquema básico es el siguiente (figura 160):

La prolactina estimula la producción de leche por parte de las glándulas mamarias. Durante la lactancia, el hipotálamo reduce la secreción de dopamina para que, de este modo, se produzca un nivel suficiente de prolactina y la producción de leche no se detenga.

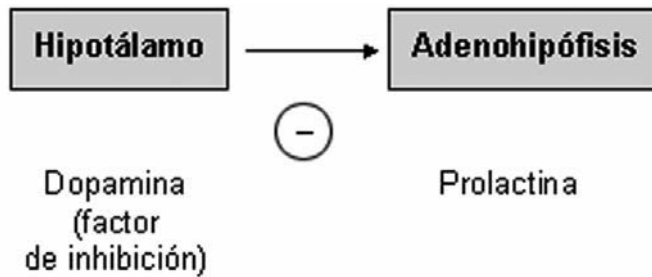


Figura 160. Esquema básico del eje de la prolactina.

#### 5) Eje de la hormona de crecimiento

El esquema básico es:

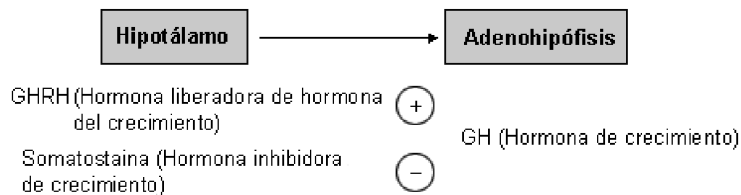


Figura 161. Esquema básico del eje de la hormona del crecimiento.

En el esquema adjunto aparecen representados los diferentes ejes dependientes del sistema portal-hipotalamohipofítico y sus principales funciones.

La hormona de crecimiento o somatotropina estimula el crecimiento del cuerpo mediante la producción de sustancias que regulan el crecimiento de los huesos. La GHRH, que estimula su producción, y la somatostatina, que la inhibe, son las encargadas de llevar a cabo su control.

La escasez de GH produce enanismo, mientras que el exceso de la misma produce gigantismo. A pesar de esto, si el exceso se produce en la edad adulta, ya no produce gigantismo porque los huesos no pueden crecer en longitud, y en cambio sí que se produce **acromegalia**, caracterizada por un aumento en algunos tejidos como la mandíbula y las articulaciones de manos y pies.

### 3.9.3. Hormonas no liberadas por la acción hipofisaria

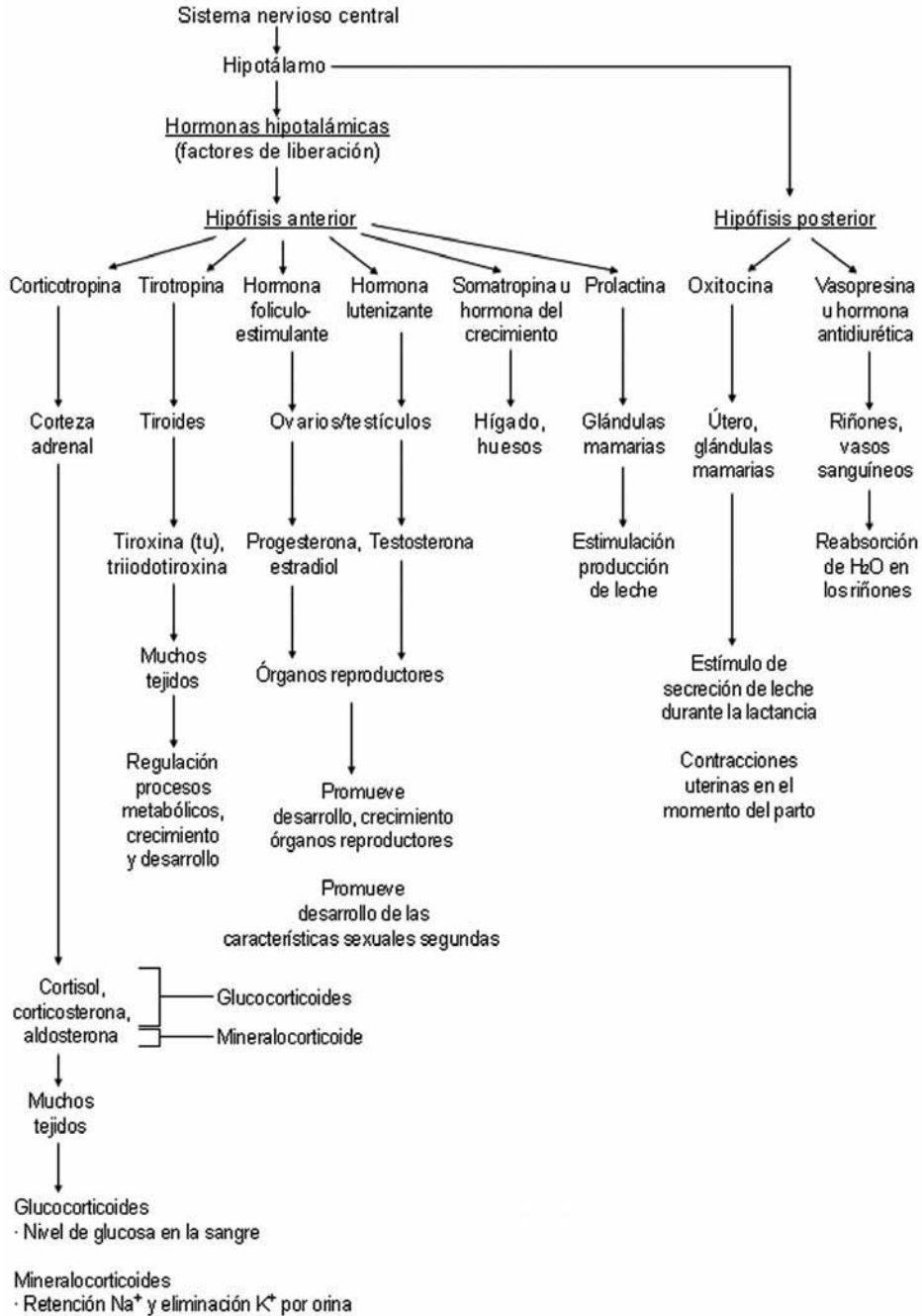


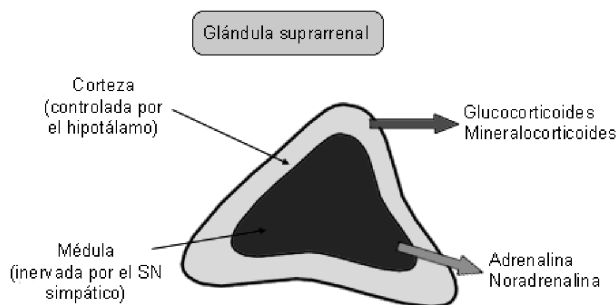
Figura 162. Principales ejes neuroendocrinos.



Hasta ahora hemos tratado todas aquellas hormonas cuya secreción recibe el control de las hormonas trópicas de la hipófisis. A continuación nos dedicaremos a exponer aquellas hormonas que se escapan a este control hipotalamohipofisario.

### *Hormonas de la médula adrenal*

La región interna de las glándulas adrenales constituye la médula adrenal y libera las hormonas (figura 165) adrenalina y noradrenalina.



**Figura 163.** Esquema que representa las principales hormonas liberadas por la glándula suprarrenal.

La función principal de estas hormonas es la de preparar el organismo para situaciones de gran esfuerzo o de tensión (proporciona un riego sanguíneo mayor en el corazón, los músculos esqueléticos y el encéfalo) y desencadenan diferentes procesos metabólicos que aportan la energía necesaria como para que estos órganos funcionen de manera correcta (aumenta la glucosa y el oxígeno en sangre).

### *Hormonas del páncreas*

El páncreas es una glándula que segrega diferentes hormonas, entre las cuales hallamos la insulina y el glucagón.

La **insulina** se libera como consecuencia de un aumento de los niveles de azúcar en sangre y su función consiste en estimular la captación de glucosa por parte de los tejidos, así como en transformar el exceso de glucosa en glucógeno (se almacena en el hígado y músculos) y en triglicéridos (en el tejido adiposo).

El **glucagón** se libera después de un tiempo sin comer, ya que los niveles de glucosa en sangre disminuyen. El glucagón produce un aumento de glucosa porque hace que el glucógeno hepático se degrade y se convierta en glucosa.

### *Otras hormonas*

Hay muchos otros tipos de hormonas, como por ejemplo:

- Gastrointestinales (colecistoquinina, gastrina, etc.).
- Reguladoras del calcio (paratiroidal, calcitonina).
- Melatonina.



## Capítulo V

# **Sistema nervioso, sistema endocrino y sistema inmunitario. Interacciones, factores epigenéticos y períodos críticos**

*Diego Redolar Ripoll*

## **Introducción**

Tal como hemos especificado en capítulos anteriores, la conducta humana es fruto de la evolución. De ello se deriva que la historia evolutiva desempeña un papel primordial para entender las variaciones acaecidas en el comportamiento a lo largo de la filogenia, gracias a la relación evolutiva del ser humano con otras especies. Por tanto, podemos destacar que el acervo genético del hombre abarca los éxitos adaptativos de sus antecesores. Además de todos estos factores filogenéticos subyacentes a la aparición y regulación de la conducta y la cognición, hemos de tener presente la gran importancia de todos los factores epigenéticos. Exponíamos en el capítulo I, que la conducta deriva de la actividad integrada del sistema nervioso y del sistema endocrino, mientras que los genes y todos los factores epigenéticos regulan la forma en que se organizan y responden dichos sistemas.

Los factores epigenéticos pueden ejercer un efecto sobre el sistema neuroendocrino más o menos reversible, actuando a través de la modificación de la expresión genética. Los efectos reversibles en menor medida (incluso algunos de ellos totalmente irreversibles) suelen darse cuando estos factores actúan en períodos críticos del desarrollo. Los efectos más reversibles suelen darse con relación a modificaciones en la estimulación del medio externo o interno, que implica cambios en el funcionamiento del sistema neuroendocrino para que el organismo pueda adaptarse a las demandas del medio.

En este capítulo se analizarán claros ejemplos de los efectos inicialmente irreversibles (o menos reversibles) de diferentes factores al actuar sobre períodos críticos del proceso de maduración ontogenético. Por ejemplo, uno de los temas que analizaremos es el efecto de las hormonas sobre la diferenciación del sistema nervioso. Asimismo, también veremos cómo ocurren ciertos efectos reversibles que se encuentran relacionados con propiedades fundamentales del propio sistema nervioso y cómo dichos efectos permitirán poner en marcha funciones que conllevarán una mejora de la adaptación del sujeto al medio externo cambiante. Un claro ejemplo lo constituyen los procesos de plasticidad cerebral y su relación con los mecanismos del aprendizaje y la memoria.

A lo largo de este capítulo se examinarán algunas de las interacciones acaecidas entre el sistema nervioso, el sistema endocrino y el sistema inmunitario, haciendo un especial hincapié en diferentes factores epigenéticos relacionados y en los períodos críticos donde pueden manifestarse o modificarse dichas interacciones.

## **1. Control epigenético de la conducta y la cognición: modificaciones y niveles de la expresión genética**

Diferentes factores epigenéticos pueden ejercer un efecto organizativo sobre el sistema neuroendocrino al actuar en períodos críticos durante el proceso de maduración ontogenética. Asimismo, estos factores podrían activar algunos de los componentes críticos para el correcto funcionamiento de este sistema.

Hemos de tener presente la existencia de complejas relaciones fisiológicas y funcionales entre el sistema nervioso y los sistemas endocrino e inmunitario. Estas relaciones permiten la regulación de la manifestación del comportamiento utilizando diversos componentes que abarcan desde zonas concretas de nuestro cerebro, hasta diferentes glándulas y tejidos de nuestro sistema de defensa. También es necesario tener en cuenta la importancia que cobra en este tipo de relaciones la modulación y modificación de la acción de nuestros genes sin modificar el material genético celular, por parte de diferentes factores críticos del control epigenético. Dichos factores desempeñan una función esencial en la diferenciación celular, en la organogénesis y en la morfogénesis. De forma añadida, los efectos de los factores epigenéticos parecen asociarse a períodos críticos donde podrán organizar el tejido y las células de una manera determinada y activarlas en momentos concretos después de dicha organización inicial.

## 1.1. ¿Qué son los factores epigenéticos?

A excepción de las células sexuales (que tienen sólo un cromosoma de cada par), el resto de células de nuestro cuerpo tiene la misma información genética: genes ubicados en diferentes lugares de los veintitrés pares de cromosomas. Cada tejido del organismo se encuentra compuesto por diferentes tipos de poblaciones celulares. ¿Cómo puede ser que todas las células tengan la misma información genética y que su función sea tan diferente? Dicho de otra forma, ¿qué es lo que hace que, por ejemplo, una célula pancreática pueda liberar insulina en ciertos momentos del día en relación con los procesos metabólicos, mientras que una célula piramidal de la médula espinal libere acetilcolina mediante su botón terminal para generar la contracción muscular? La respuesta inicialmente puede parecer sencilla, y es que cada tipo celular fabricará unas proteínas específicas.

¿Y si nos centramos en las diferencias morfológicas de las células? ¿Qué es lo que hace que un hepatocito tenga una morfología determinada mientras que una célula muscular tenga otra significativamente diferente? La respuesta inicial la podríamos completar argumentando que, en cada tipo de célula, los genes que se expresan son distintos.

Hemos de tener presente que en cada tipo de célula se expresan aproximadamente sólo un 5% de sus genes. De este modo, por ejemplo, en una neurona se activarán y expresarán unos genes que permanecerán inactivos en una célula de la piel. Los genes que se expresen en la neurona serán aquellos que le permitan llevar a cabo sus funciones y, por tanto, codificar las proteínas que necesite esa neurona.

Llegados a este punto, una pregunta clave es la siguiente: ¿qué mecanismo o sistema tiene la capacidad de establecer que en una célula se expresen unos genes mientras que en otras lo hagan otros genes distintos? Es harto complicado contestar a esta pregunta con los conocimientos de que disponemos actualmente. A pesar de que todavía queda mucho camino por andar, es cierto que hay algunos aspectos que sí se conocen. Se ha podido comprobar que existen diferentes moléculas (proteínas, ARN, hormonas, factores de crecimiento, etcétera) que son capaces de regular la actividad de los genes.

Aquí es donde desempeña una función capital la epigenesis o control epigenético. El control epigenético hace referencia al mecanismo mediante el cual se puede modificar la acción de un determinado gen sin alterar el ADN de dicho gen.

Partiendo de que los factores epigenéticos son los responsables de que las neuronas sean neuronas y de que los hepatocitos sean hepatocitos, cabría preguntarse si es posible que haya alguna interacción con estímulos ambientales. De hecho, hoy en día son múltiples las evidencias experimentales que sugieren que diferentes factores epi-

genéticos son los responsables de activar los genes en respuesta a diferentes estímulos ambientales.

Imaginemos dos sujetos que son genéticamente idénticos, por ejemplo, dos hermanos gemelos homocigóticos. A pesar de que comparten el 100% de la carga genética, podemos encontrar diferencias notables entre ellos en relación con múltiples factores más o menos complejos. En definitiva, ¿qué es lo realmente crucial, los genes que tenemos o cuándo y cómo se expresan dichos genes?

Un aspecto importante que cabe destacar, dentro de los mecanismos implicados en relación con la modificación de la acción de un determinado gen sin la alteración de su ADN, es la disparidad encontrada entre los genes del ser humano y la cantidad de proteínas que se producen en el organismo. Se estima que la producción proteica ronda entre los 500 y 1.000 x 10<sup>3</sup> proteínas.

¿Cómo es posible que la cantidad total de proteínas diferentes que produce nuestro organismo supere el total de genes que contiene el genoma humano? Diferentes evidencias experimentales han sugerido algunos mecanismos que podrían explicarlo.

- Por un lado, los mecanismos de *splicing* alternativo explicarían la obtención de proteínas diferentes en función de los trozos del gen que se transcriban y traduzcan.
- Un segundo mecanismo estaría relacionado con la combinación de genes, de tal forma que los aminoácidos que forman las proteínas podrían combinarse de múltiples formas para producir proteínas diferentes.
- Por último, un tercer mecanismo que podría clarificar esta disparidad sería la modulación de la expresión de los genes.

En definitiva, el control epigenético desempeña una función crítica en la diferenciación celular, en la organogénesis y en la morfogénesis.

Por un lado, dicho control permite que cada célula se diferencie fisiológica y morfológicamente a pesar de tener el mismo ADN que otras células cuya diferenciación será totalmente diferente. De forma añadida, los mecanismos implicados en el control epigenético permiten que las células que conforman un organismo asuman configuraciones específicas que supongan la génesis de las diferentes estructuras corporales y de los órganos internos.

Además, dichos mecanismos también permitirán que las diferentes proteínas que necesita una determinada célula en momentos temporales claramente diferenciados se sinteticen en relación con estos requerimientos y no de manera libre, conllevando una producción ingente o a una producción insuficiente de las mismas.

En genética humana, existen algunos ejemplos que ponen de manifiesto la importancia de la regulación y los cambios fenotípicos ligados a diferentes aspectos. Un fenómeno que merece especial atención es el de **impronta genética**. Se trata de un fenómeno que manifiestan ciertos genes por el que un mismo gen se expresa de forma

diferente en función de si se ha heredado de la madre o del padre.

Un ejemplo de este fenómeno son los síndromes de Prader-Willi y de Angelman. Se han podido comprobar diferentes alteraciones localizadas en la banda 11 del brazo largo del cromosoma 15 (15q11). Esta región manifiesta una expresión diferente en función de si los cromosomas son paternos o maternos. En un individuo normal, el alelo materno es metilado, mientras que el paterno es desmetilado. A veces, puede ocurrir que haya un error por parte de uno de los progenitores, resultando en la delección de dicha región del cromosoma 15. Si la delección se hereda del padre, el resultado es el síndrome de Prader-Willi, que cursa con obesidad, hipogonadismo e hipotonía, mientras que si la delección se hereda de la madre, el resultado es el síndrome de Angelman, que cursa con temblores, epilepsia, expresiones faciales de sonrisa permanente, etcétera.

Otro fenómeno que hay que destacar es el de pleiotropia. Se ha de tener presente que un mismo gen, en función del tipo de tejido en el que se exprese, puede tener efectos muy diferentes en diferentes zonas de nuestro organismo. Del mismo modo, en algunas ocasiones podemos comprobar que un mismo efecto puede estar causado por diferentes genes o conjunto de genes. Cuando esto sucede hablamos de heterogeneidad genética.

Se ha de tener presente que cuando se da una interacción entre genes ubicados en distintos loci hablamos de un fenómeno conocido como epistasia. En la epistasia, un genotipo determinado para un gen específico impide que se manifieste el fenotipo esperado para otro gen. Recordemos que cuando hablamos del fenómeno de dominancia se trata de una interacción genética dentro del mismo locus, mientras que en el caso de la epistasia la interacción genética se da entre loci. En definitiva, hemos de tener presente que algunos rasgos fenotípicos son producto de múltiples genes que interactúan entre ellos (epistasias) y que recogen variadas influencias de factores ambientales.

La epistasia es el fenómeno consistente en el enmascaramiento de la expresión fenotípica de un gen (hipostático) por parte de otro gen (epistático) que no constituye una forma alternativa del primero (no es alélico).

Es cierto que los genes pueden expresarse de forma diferencial en relación con el ambiente. Por ejemplo, hoy en día para algunos tipos de patologías se habla de factores ambientales de riesgo y factores ambientales protectores. Es posible aumentar la expresión de los genes de riesgo para una determinada enfermedad cuando la persona está expuesta a factores ambientales de riesgo. Del mismo modo, también se puede disminuir la expresión de los genes de riesgo aportando factores ambientales protectores. En psicopatología, por ejemplo, se ha podido comprobar que el estrés (teniendo sobre todo presente los efectos fisiológicos de una respuesta a largo plazo en relación con la activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal) constituye uno de los factores ambientales que pueden aumentar de manera notable los efectos de los genes de riesgo de algunas alteraciones. Esta relación del estrés con diferentes rasgos que se analizan dentro del marco de la psicobiología será analizada más adelante.



De forma añadida, es necesario tener presente la interacción (control genético de la sensibilidad hacia el medio ambiente) que se da entre los factores genéticos y los factores ambientales. En definitiva, los factores genéticos y los factores ambientales no actúan independientemente los unos de los otros en la génesis y explicación de la manifestación de algunos rasgos fenotípicos vertebrales dentro de la psicología. De hecho, sólo los genes mutantes con una alta penetrancia actúan sin interacción con el medio ambiente. Pero, cuando hablamos de penetrancia ¿a qué nos estamos refiriendo?

La **penetrancia** se refiere a la frecuencia con que un gen dominante o un gen recesivo en homocigosis se manifiesta fenotípicamente en la población. Puede tomar valores que van de 0 a 1. Si un gen tiene una penetración de 1, quiere decir que la penetrancia es completa (se manifiesta fenotípicamente el 100% de las veces). Cuando el valor es diferente a 1, la penetrancia es incompleta o nula (en el caso de que su valor sea de 0).

Por ello, un gen dominante presente en el genotipo no se manifiesta siempre en el fenotipo. Este fenómeno se puede explicar por los fenómenos de epistasis y/o las interacciones que despliegan los factores ambientales sobre el gen en cuestión. De todas formas, hemos hablado de la expresión fenotípica en la población y de frecuencias, pero ¿qué sucede en un sujeto en cuestión? ¿Cómo podemos analizar la penetrancia a escala individual? A escala individual, la penetrancia es un fenómeno de todo o nada. Si tenemos un gen dominante con una penetrancia de 0.6, significa que en un determinado conjunto poblacional, de cada diez personas que tengan el gen sólo manifestarán el rasgo seis de ellas. No obstante, para esas diez personas la manifestación seguirá un fenómeno de todo o nada.

Otro aspecto a tener presente en relación con las interacciones que pueden poner en marcha los genes es el de las variaciones en la expresión de los genes. Existe un fenómeno en genética denominado **expresividad variable** que se refiere a que un mismo gen puede manifestarse en grados diferentes en sujetos distintos. De esta forma, cuando un gen penetra, éste se puede manifestar de forma diferencial en personas diferentes en relación con el grado de expresividad. Por normal general, los genes dominantes manifiestan expresividad variable, mientras que los recesivos carecen de ella.

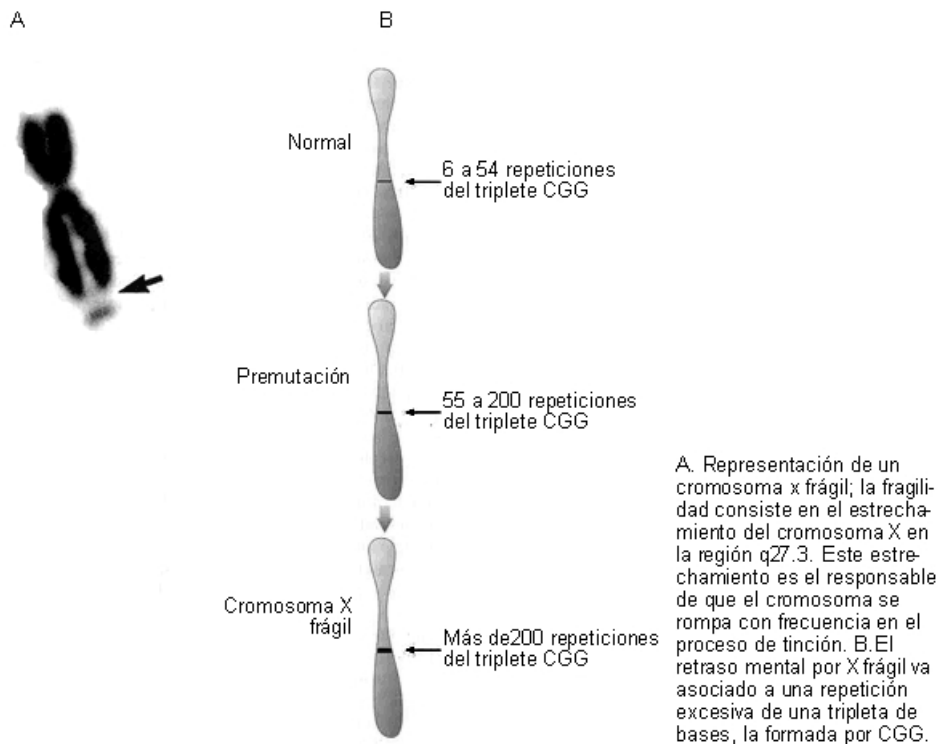
Por otro lado, se ha podido comprobar que la repetición errónea de un triplete de bases de un gen (mutación dinámica) puede generar un fenómeno de anticipación genética. De esta forma, la manifestación de una patología en los descendientes que han heredado el gen induce a que ésta se dé con una sintomatología más grave y en edades más tempranas.

En relación con las mutaciones dinámicas, un caso a considerar es el **síndrome de frágil X**. Este síndrome tiene su causa en la expansión anómala de un triplete (CGG), que genera un estrechamiento del cromosoma X en la región q27.3. En este síndro-

me se da la paradoja de Sherman, según la cual una premutación (55 a 200 repeticiones del triplete que no afectan o afectan muy poco al fenotipo) puede convertirse en mutación (más de 200 repeticiones del triplete que producen la manifestación de la enfermedad) cuando es transmitida por una mujer (impronta genómica). De esta forma, un sujeto varón premutado puede transmitir la enfermedad a los nietos mediante una hija no afectada (premutada). Debido a esta dinámica de herencia, inicialmente se pensaba que el síndrome X frágil seguía un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X. Hoy en día sabemos que sigue un patrón de herencia dominante con penetrancia incompleta.

El control epigenético hace referencia al mecanismo mediante el cual se puede modificar la acción de un determinado gen sin alterar el ADN de dicho gen.

Otro aspecto a tener en cuenta es la comparación genética entre diferentes especies. En este sentido, se ha podido comprobar que aproximadamente la mitad



**Figura 1.** El síndrome X frágil consiste en el estrechamiento del cromosoma X en la región q27.3. La aparición de la alteración tiene su causa en la expansión anómala de un triplete (CGG). Un cromosoma normal contaría con unas 6 a unas 54 repeticiones del triplete. Un cromosoma premutado con unas 55 a 200 repeticiones, mientras que un cromosoma con la alteración debería presentar más de 200 repeticiones del triplete (figura adaptada de Del Abril y col., 2001).

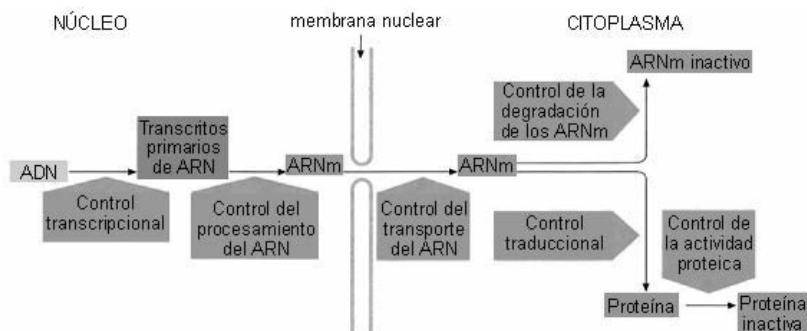
de los genes de *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta) son similares (paralelos) a los del hombre. Si nos comparamos con un chimpancé o con un ratón, casi la totalidad de sus genomas se corresponde con el genoma del ser humano. ¿Qué es, entonces, lo que nos diferencia? La respuesta la encontramos en lo que se refiere a los niveles de actividad o expresión genética. De esta forma, un mismo gen presente en el ratón y en el ser humano puede tener niveles de actividad muy diferentes.

## 1.2. Genes reguladores y genes codificadores de proteínas

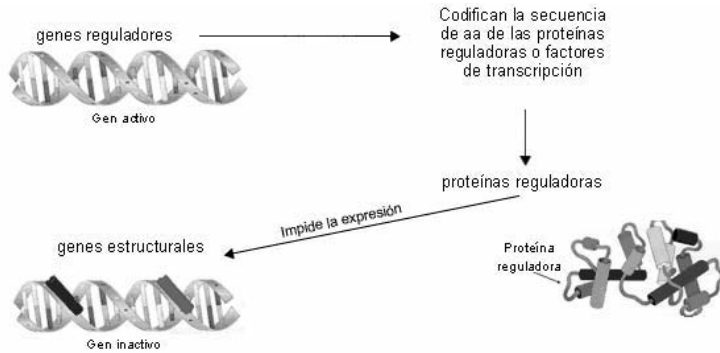
En el genoma humano, nos encontramos un conjunto de genes que codifican ARN (genes estructurales) y otros genes que sirven como catalizadores, de manera que su presencia permite la regulación de la expresión de otros genes (genes reguladores). Existen determinados factores (proteínas, genes, factores de crecimiento) que pueden elicitar la puesta en marcha de los mecanismos de regulación de la expresión genética.

Hemos de partir de la idea de que la regulación de la expresión génica puede llevarse a cabo en diferentes niveles. Por ejemplo, se puede llevar a cabo un control transcripcional del ADN. También es posible la regulación a partir del transcrito primario de ARN mediante un control del procesamiento del ARN. Otro nivel donde se puede llevar a cabo la regulación de la expresión génica es en el transporte del mensajero al citoplasma de la célula. Una vez allí, se puede regular la degradación de los mensajeros y se puede implementar un control traduccional. Finalmente, también se podrían llevar a cabo controles en la actividad proteica.

Desde un punto de vista temporal, podemos distinguir entre la regulación de la expresión génica a corto y a largo plazo. La regulación a corto plazo se encuentra vin-



**Figura 2.** La regulación de la expresión génica se puede llevar a cabo en diferentes niveles (figura adaptada de Del Abril y col., 2001).



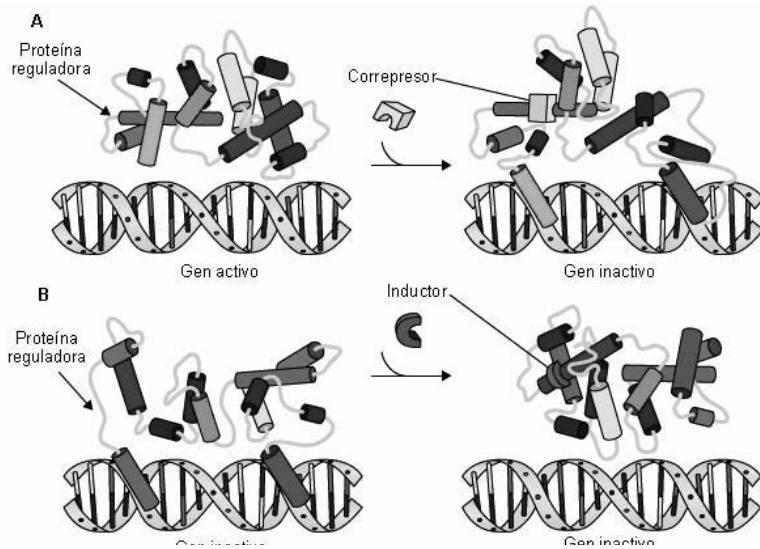
**Figura 3.** Regulación de la expresión génica en el ámbito transcripcional mediante proteínas reguladoras.

culada con diferentes mecanismos del metabolismo de las células que generan modificaciones en el material genético, que alteran, de forma transitoria, la expresión génica. Por lo que se refiere a la regulación a largo plazo, ésta se encuentra vinculada a procesos del desarrollo del organismo que implican cambios en el material genético, lo cual bloquea la expresión de algunos genes. Este bloqueo es permanente aunque no necesariamente irreversible.

En cuanto a la regulación de la expresión génica a corto plazo, existe un tipo de genes, denominados **genes reguladores**, que codifican proteínas reguladoras que pueden impedir la expresión de otro tipo de genes (genes estructurales) al unirse a las secuencias reguladoras del ADN, impidiendo el proceso de transcripción. Se trataría, por tanto, de un proceso de regulación de la expresión génica en el ámbito transcripcional.

Hemos de tener presente que para que una proteína tenga una función biológica determinada, es crítica su estructura tridimensional. La estructura tridimensional de las proteínas puede verse modificada por diferentes factores. Se ha podido comprobar que existen moléculas que pueden unirse a ciertas proteínas reguladoras para modificar su estructura tridimensional, posibilitando que la proteína tenga la forma adecuada para unirse a la secuencia reguladora de un gen y bloquear de esta manera su expresión. Se trata de los **correpresores**. De la misma manera, una proteína reguladora que se encuentra unida a la secuencia reguladora de un gen (bloqueando su expresión al impedir la unión del ADN polimerasa), puede cambiar su estructura tridimensional al unírsele un **inductor**. Este mecanismo específico de regulación se ha descrito tanto en células eucariotas como en células procariotas.

En la regulación de la expresión génica en eucariotas existen diversas moléculas implicadas en la regulación de los diferentes niveles anteriormente descritos. Por



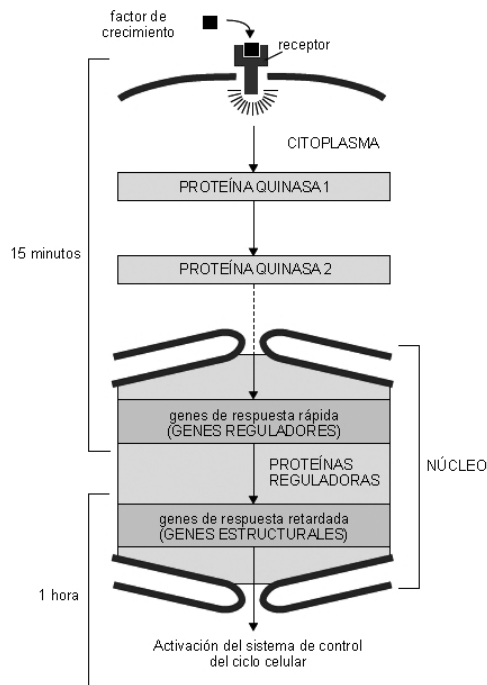
**Figura 4.** Regulación transcripcional de la expresión génica a corto plazo en función de las proteínas reguladoras de genes (figura adaptada de Del Abril y col., 2001).

ejemplo, una de las moléculas implicadas en la regulación eucariótica son los **factores de crecimiento**. Hasta el momento, hemos visto que los genes reguladores codificaban proteínas que servían para regular la transcripción de genes estructurales. Pero ¿qué mecanismo regula los genes reguladores?

Existen evidencias experimentales que sugieren que una de las moléculas que podrían controlar la expresión de los genes reguladores son los factores de crecimiento (por ejemplo, el factor de crecimiento nervioso, NGF<sup>1</sup>). El efecto que producen estas sustancias de naturaleza peptídica se encuentra relacionado con los procesos mitóticos y con los mecanismos de diferenciación celular. En función de la respuesta de los genes a estos factores, inicialmente se distinguió entre genes de respuesta lenta (expresión del gen aproximadamente una hora después de la unión del factor a su receptor) y genes de respuesta rápida (expresión del gen aproximadamente unos quince minutos después de la unión del factor a su receptor).

Algunos de los genes que muestran una respuesta rápida son los conocidos como **protooncogenes**. Se trata de genes reguladores cuya expresión está implicada en diferentes mecanismos metabólicos de la célula. Dentro de este tipo de genes, algunos ejemplos son: c-fos, c-jun y c-myc.

1. Abreviamos *factor de crecimiento nervioso* con la sigla NGF (del inglés *nerve growth factor*).

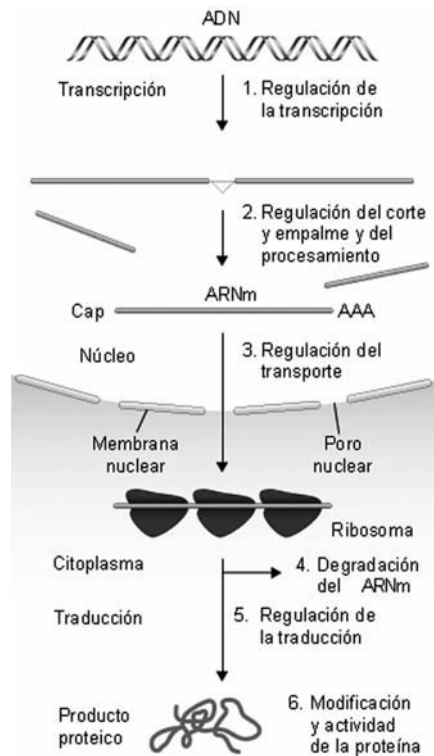


**Figura 5.** Regulación de la expresión génica en eucariotas a partir del efecto de factores de crecimiento (figura adaptada de Del Abril y col., 2001).

En relación con la regulación de la expresión génica a largo plazo, existen diferentes mecanismos. Por un lado, se encuentran los **homeogenes o genes maestros**. Estos genes se ubican linealmente en el cromosoma, en la misma disposición que aparecen en el organismo las estructuras somáticas cuya diferenciación y desarrollo regulan.

Vinculados a los mecanismos de diferenciación celular, también nos encontramos con procesos de regulación de la expresión génica como la condensación y la metilación del ADN. La condensación del ADN es un mecanismo que afecta a segmentos amplios de ADN, siendo inversamente proporcional al grado de transcripción génica. Este mecanismo imposibilita que la enzima ARN polimerasa pueda acceder a los promotores para poner en marcha el proceso de transcripción. La metilación del ADN consiste en un tipo de mecanismo catalizado por acción de enzimas que implica la inclusión de un grupo metilo (-CH<sub>3</sub>) en una base nitrogenada del ADN (fundamentalmente, la citosina). Este tipo de proceso también imposibilita la transcripción del gen al impedir la unión de la enzima ARN polimerasa.

Un ejemplo claro de regulación a largo plazo es la inactivación del cromosoma X en mujeres. ¿Por qué si las mujeres tienen dos cromosomas X el número de proteí-



**Figura 6.** Niveles de regulación de la expresión génica en eucariotas.

nas codificadas por los genes ubicados en dicho cromosoma no es significativamente superior a las proteínas encontradas en individuos varones? La respuesta la podemos encontrar en un proceso de regulación a largo plazo que implica la inactivación de uno de los cromosomas X durante la interfase celular (se inactiva uno de los cromosomas X, conformando lo que se conoce como el corpúsculo de Barr). La inactivación del cromosoma X se lleva a cabo de forma aleatoria, presentándose un fenómeno denominado **mosaicismo**, ya que una mujer presentará dos poblaciones celulares dependiendo de qué cromosoma X esté inactivo y qué cromosoma X esté activo.

En la regulación de la expresión génica en eucariotas, existen, por tanto, diferentes niveles posibles de regulación:

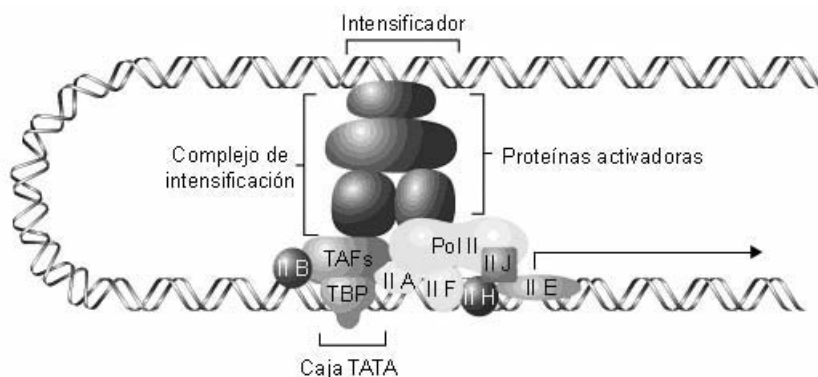
- Regulación de la transcripción.
- Regulación de los mecanismos de procesamiento y *splicing* del transcrito primario.
- Regulación del transporte del mensajero.

- Degradación del ARNm.
- Regulación de la traducción.
- Modificación y actividad proteica.

Un aspecto inicial a tener en cuenta es que la organización de los cromosomas en el núcleo celular puede intervenir en la expresión genética. En el núcleo de las células, los cromosomas se ubican en zonas específicas (territorio cromosómico). Un cromosoma se encuentra separado del resto de cromosomas por un dominio denominado **dominio inter cromosómico**. Parece ser que en este dominio se produce la transcripción y el procesamiento. En el momento en que un gen se traslada al extremo del territorio cromosómico, la expresión del gen implica una modificación y la activación de la cromatina por enzimas que transforman la estructura nucleosomal (por ejemplo, mediante el uso del complejo SWI/SNF dependiente de hidrólisis de ATP para alterar la estructura de los nucleosomas), dejando accesibles los promotores (las secuencias que se encuentran implicadas en el reconocimiento de la maquinaria transcripcional).

Podemos decir que el inicio del **proceso de transcripción** es la principal forma de regulación de la expresión génica. En este sentido, tenemos que tener presente que los promotores varían en cuanto a la localización y organización. En general, podemos destacar que la porción promotora de la transcripción suele incluir las cajas GC, CCAAT y TATA, de las que esta última constituye el núcleo del promotor y es donde se une la ARN polimerasa II. Otras secuencias reguladoras, como la caja CCAAT, constituyen elementos de las porciones promotoras que se ubican cerca del promotor.

Por su parte, los intensificadores (secuencias de ADN) que controlan la tasa de transcripción pueden ubicarse después, antes o dentro del gen que se expresa. Estas



**Figura 7.** Los factores que se unen a los intensificadores pueden interactuar con proteínas reguladoras del complejo de transcripción.



secuencias pueden interactuar con diferentes factores de transcripción y con proteínas reguladoras.

Otro aspecto a tener en cuenta es que en las células eucariotas existen tres ARN polimerasas para llevar a cabo el proceso de transcripción (ARN polimerasa I, ARN polimerasa II, ARN polimerasa III). El promotor para cada tipo de ARN polimerasa se acopla a diferentes factores de transcripción. Los factores de transcripción generales regulan el comienzo de la transcripción, estableciendo la plataforma para la unión del ARN polimerasa y el comienzo del proceso. Existen diferentes factores de transcripción que pueden unirse a los lugares intensificadores, modificando la tasa de transcripción (factores positivos o activadores y factores negativos o represores).

También se tienen que movilizar los coactivadores que acoplan las proteínas precisas para la transcripción. Algunos factores de transcripción presentan dominios que se unen a coactivadores (por ejemplo, hormonas).

Además de la metilación del ADN, la regulación postranscripcional es muy importante. El transcrito primario se modifica antes del proceso de traducción. El *splicing* alternativo (en castellano, *corte y empalme alternativo*) puede generar diferentes formas de ARNm a partir de un solo ARNm. De este modo, la expresión de un gen puede dar lugar a un conjunto de proteínas estructuralmente diferentes.

Recientemente se ha puesto de manifiesto un mecanismo que podría ser importante en la regulación de la expresión génica: el **silenciamiento**. Existen diferentes moléculas de ARN que actúan en el ámbito nuclear, modificando la estructura de la cromatina y generando un silenciamiento génico (por ejemplo, mediante la interferencia del ARN).

Una vez que el ARNm se encuentra procesado y transportado al citoplasma de la célula para poner en marcha el proceso de traducción, se puede regular la expresión génica actuando sobre la estabilidad del mensajero. Parece ser que la estabilidad de algunos ARNm se puede controlar y regular mediante ARN cortos. Además, también es posible regular la estabilidad del mensajero actuando sobre el nivel de traducción: la traducción controla la estabilidad del ARNm.

## **2. La plasticidad cerebral: las bases del aprendizaje**

El **aprendizaje** es una propiedad fundamental del cerebro que se manifiesta de diversas formas a través de múltiples sistemas diferenciados anatómicamente y funcionalmente. Su organización ha sido siempre objeto de controversia y su estudio ha generado

un gran número de trabajos experimentales en psicología y en neurociencia. El entorno modifica nuestro comportamiento, puesto que cambia nuestro sistema nervioso. Los mecanismos principales por los que las experiencias cambian nuestra conducta se encuentran íntimamente relacionados con el aprendizaje, en tal que resulta el proceso por el cual adquirimos nueva información o conocimiento.

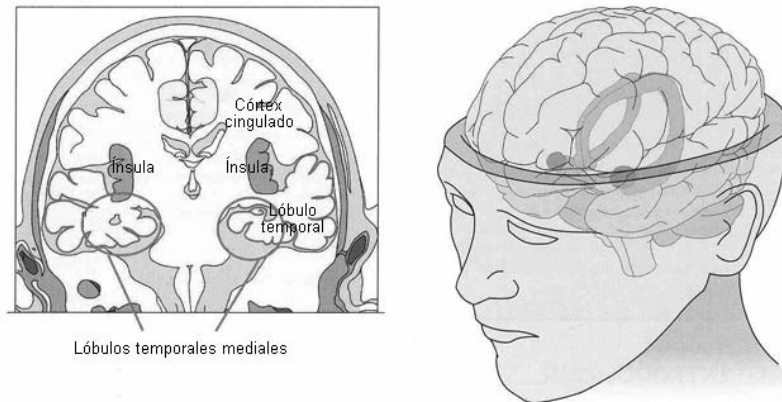
La memoria constituye el proceso por el cual este conocimiento es codificado, almacenado y, más tarde, recuperado; es decir, la persistencia del aprendizaje en un estado que permite manifestarlo más adelante. Aprendemos y recordamos muchas cosas; sin embargo, esta variedad de cosas no parecen procesarse ni almacenarse en las mismas regiones cerebrales. Ninguna estructura cerebral o mecanismo celular puede explicar todos los tipos de aprendizaje. Asimismo, la manera como una información de un tipo particular está almacenada puede cambiar a lo largo del tiempo.

El ser humano resulta excepcionalmente flexible en su interacción con el medio que lo rodea. El aprendizaje le proporciona un fundamento claro para dicha flexibilidad. Cuando las personas adquirimos información del mundo, ésta se tiene que almacenar implicando una gran variedad de alteraciones y modificaciones sinápticas en diferentes regiones de nuestra corteza. La actividad producida por el aprendizaje que ocurre entre las neuronas permite el fortalecimiento de las conexiones entre ellas a través de mecanismos excitatorios e inhibitorios. Teniendo presente estos aspectos, toda la corteza cerebral tiene la capacidad potencial de sustentar el aprendizaje mediante modificaciones en los mecanismos de plasticidad sináptica y, posiblemente, mediante el nacimiento de nuevas neuronas en regiones corticales filogenéticamente más antiguas como el hipocampo (este último se trata de un proceso conocido como **neurogénesis**).

Dentro de la corteza, el lóbulo temporal medial (que incluye al hipocampo y a la corteza colindante perirrinal, entorrinal y parahipocámpica) ha sido una de las regiones que ha experimentado gran número de investigaciones, potenciadas, posiblemente, por las evidencias clínicas de pacientes con amnesias. De todas formas, es importante destacar que el aprendizaje no queda limitado a la neocorteza; diversos tipos de aprendizaje usan diferentes regiones cerebrales.

### **El lóbulo temporal medial**

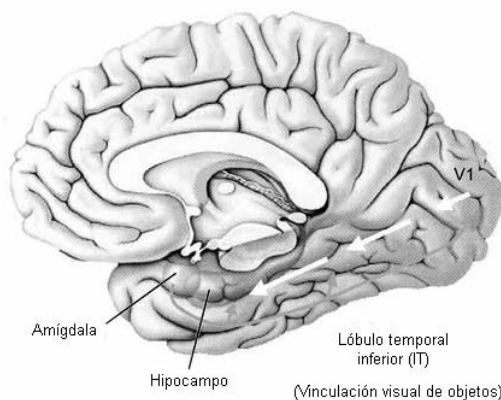
Hoy en día sabemos que el lóbulo temporal medial integra diferentes informaciones cerebrales y coordina el aprendizaje en diferentes partes de la neocorteza. De este modo, se ha podido comprobar que esta región establece conexiones bidireccionales con diferentes regiones de la corteza de asociación. Además, este sistema también interacciona con la amígdala (estructura crítica en el procesamiento de la información emocional y en la modulación de la memoria que se localiza anterior al hipocampo) y con diferentes regiones de procesamiento de la información sensorial, como el lóbulo temporal inferior (IT) o la corteza auditiva.



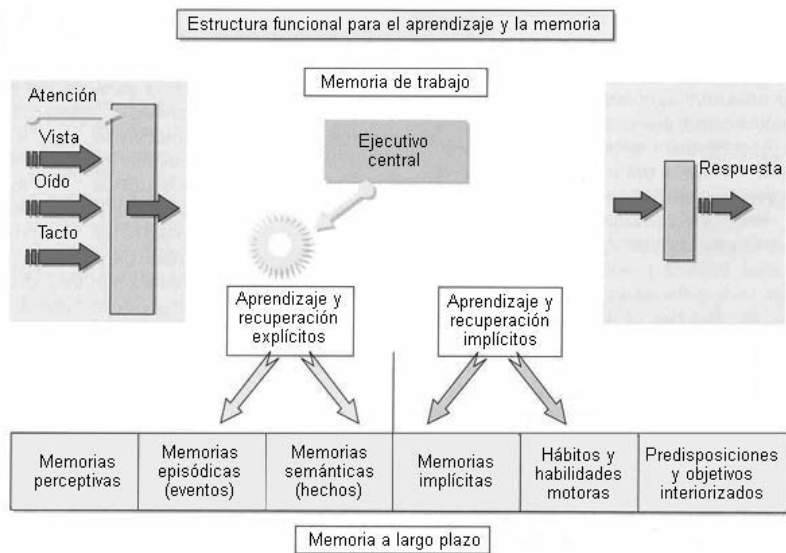
**Figura 8.** Localización del lóbulo temporal medial. (Adaptado de Baars y Gage, 2007).

Inicialmente, desde los conocimientos que nos aporta la neurociencia cognitiva, podemos dividir el aprendizaje en dos tipos claramente diferenciados: el **aprendizaje explícito** y el **aprendizaje implícito**. El aprendizaje explícito implica un conocimiento consciente tanto de experiencias autobiográficas como de hechos, almacenándose como memorias episódicas y memorias semánticas, respectivamente. El aprendizaje implícito implica diferentes formas de *priming*, el aprendizaje de hábitos y habilidades sensoriomotoras y diversas tipologías de condicionamientos.

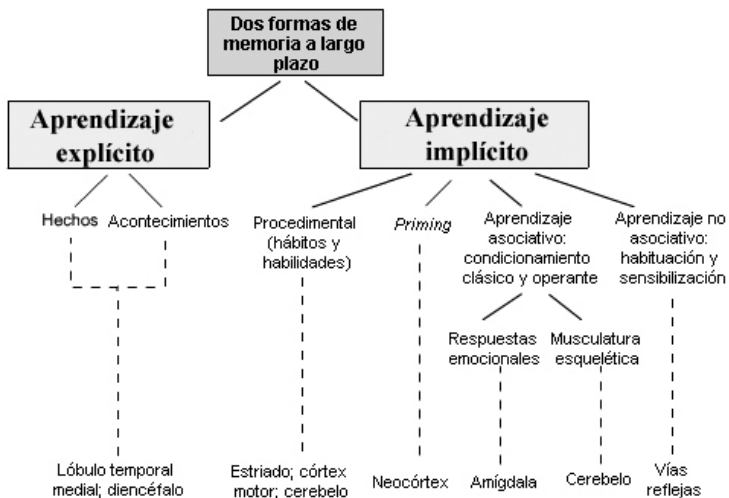
Durante el proceso de aprendizaje, la información de nuestro entorno permanece en un estado en el que se puede mantener y manipular de forma activa. Esto es así gracias a la denominada **memoria de trabajo**. La memoria de trabajo nos permite retener de forma temporal una pequeña cantidad de información, de manera que ésta es accesible directamente.



**Figura 9.** Lóbulo temporal inferior (IT). (Adaptado de Baars y Gage, 2007).



**Figura 10.** Aprendizaje explícito y aprendizaje implícito y sus relaciones con los procesos atencionales, sensoriales y con la memoria de trabajo. La memoria de trabajo puede influir en la formación de memorias a largo plazo. (Adaptado de Baars y Gage, 2007).



**Figura 11.** En 1993, Squire y sus colaboradores categorizaron dos sistemas principales de aprendizaje en función de las áreas cerebrales implicadas: el aprendizaje explícito y el aprendizaje implícito.

## Experiencia consciente del entorno y aprendizaje

Tanto la información sensorial como la información interna pueden hacerse conscientes utilizando los procesos atencionales. Una vez tenemos consciencia de dicha información, ésta puede ser codificada y almacenada a largo plazo. No obstante, existen múltiples evidencias de la existencia de aprendizajes no conscientes, aunque pocos resultan en memorias a largo plazo. La cognición consciente converge en el aprendizaje explícito, tanto episódico como semántico. El aprendizaje perceptual, por su parte, también puede implicar memorias conscientes y explícitas. Incluso el aprendizaje implícito puede suceder con aprendizajes de estímulos explícitos o conscientes, tal como demostraron Knowlton y colaboradores (1994) con la tarea de aprendizaje implícito de predicción del tiempo.

En general, podemos destacar que el aprendizaje implícito es evocado con frecuencia por acontecimientos conscientes y explícitos, no obstante, los aprendizajes implícitos no se acompañan de la conciencia consciente de que uno tiene esa memoria.

La **memoria** podría definirse como las representaciones a largo plazo y duraderas que pueden verse reflejadas en el pensamiento, la experiencia o la conducta. El **aprendizaje** es la adquisición de dichas representaciones, la cual implica un amplio rango de áreas cerebrales y diferentes circuitos.

### 2.1. Estadios del aprendizaje y la memoria

El proceso de formación de la memoria resulta complejo y parece incluir al menos dos etapas secuenciales: la memoria a corto plazo y la memoria a largo plazo. La **memoria a corto plazo** nos permite almacenar una cantidad limitada de información durante un corto período de tiempo. Es una memoria relativamente frágil y transitoria que resulta muy vulnerable a casi cualquier tipo de interferencia. Por el contrario, la **memoria a largo plazo** nos permite almacenar una gran cantidad de información durante un tiempo ilimitado, siendo una memoria más estable y duradera, y poco vulnerable a las interferencias.

Durante el aprendizaje, el proceso de formación de una memoria a largo plazo parece ser gradual, presentando grados crecientes de estabilidad a medida que pasa el tiempo y con la repetida evocación de la información almacenada. En cualquier caso, las memorias no son inmutables y suelen cambiar con el tiempo, ya que pueden ser modificadas y moduladas por una gran diversidad de factores.

La demostración de la vulnerabilidad de la memoria, cuando ésta se encuentra en un estado activo, refuerza la idea de que las memorias, reorganizadas en función de las nuevas experiencias, experimentan un proceso de estabilización. De este modo,

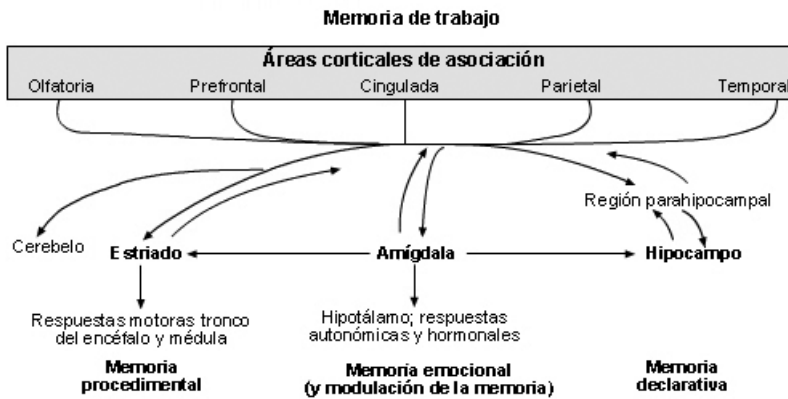
en la formación de una memoria podemos distinguir tres estadios claramente diferenciados: el aprendizaje que permite la adquisición de la información a través de los sentidos constituye el primer estadio, el cual es seguido por el proceso de consolidación, que conlleva a su estabilización de forma gradual, permitiendo que los procesos endógenos activados por una experiencia modulen la persistencia de la traza de memoria. La recuperación (tercer estadio) reactiva las memorias almacenadas para que puedan ser usadas como guía de la propia conducta.

La memoria es un proceso activo y complejo que implica diferentes estadios, a saber, el **aprendizaje**, la **consolidación** y la **recuperación de la información**. El término *consolidación de la memoria* se refiere al período de transición desde un estado fisiológico inicial lábil hasta el establecimiento de una memoria duradera. Durante este estadio se produce la actividad neural necesaria para fijar las asociaciones establecidas durante el aprendizaje. Hasta que esas asociaciones no son fijadas o consolidadas, la memoria es susceptible de disrupción.

Desde un punto de vista biológico, la consolidación de la memoria se refiere al proceso por el que las memorias a corto plazo se convierten en memorias a largo plazo, es decir, el período de transición desde un estado fisiológico inicial lábil hasta el establecimiento de una memoria duradera. La duración de la consolidación está en relación con el curso temporal que siguen los procesos celulares y moleculares subyacentes al aprendizaje, y depende de las interacciones entre los diferentes sistemas de memoria. Durante la consolidación se produce la actividad neural necesaria para estabilizar las asociaciones adquiridas en el aprendizaje. Hasta que éstas no son fijadas, la memoria es susceptible a la disrupción. No obstante, recientemente han surgido nuevos estudios que parecen demostrar que las memorias pueden ser lábiles no sólo después del aprendizaje, sino también después de su reactivación o recuperación.

El estadio de consolidación que sigue a la reactivación de una traza de memoria previamente adquirida se conoce como reconsolidación. Durante este período, una traza de memoria estable se puede volver nuevamente lábil y modulable. A pesar de que diferentes estudios han sugerido que estos dos estadios (consolidación y reconsolidación) podrían compartir procesos celulares y moleculares comunes, recientemente se han descrito diferencias sustanciales, sobre todo con relación a diferentes procesos celulares en el hipocampo.

Por otro lado, se debe tener en cuenta que el aprendizaje y la memoria se manifiestan de diversas formas a través de múltiples sistemas, anatómica y funcionalmente diferenciados. Durante el período de consolidación de la información, la formación de una traza de memoria en un sistema cerebral puede ser modulada por la acción de otros sistemas neurales, que pueden tanto facilitarla como dificultarla, en función de las condiciones del aprendizaje.



**Figura 12.** En 2001, Eichenbaum y Cohen propusieron la existencia de tres sistemas paralelos de memoria con relación a tres regiones cerebrales: el estriado, la amígdala y el hipocampo (memoria procedimental, emocional y declarativa, respectivamente). Cada tipo de memoria implicaría diferentes regiones cerebrales.

De los diferentes sistemas biológicos y tratamientos que han demostrado ser capaces de modular la formación de la memoria, se ha podido comprobar que su período de acción se encuentra limitado a una ventana temporal después de la activación de la traza de memoria. Es durante el tiempo en el que se mantiene activa la memoria cuando es posible reorganizar el material recientemente aprendido. Debido a esto, y debido a la existencia de diversos estadios de formación de la memoria, el efecto sobre la formación de una nueva memoria de los procedimientos que alteran la transmisión neural en curso dependerá del momento en el que se administren o sucedan.

A lo largo del **estadio de consolidación de la memoria** se produce la actividad neural necesaria para estabilizar las asociaciones adquiridas en el aprendizaje, de modo que la formación de una traza de memoria en un sistema cerebral puede ser modulada por la acción de otros sistemas neurales en función de las condiciones de aprendizaje.

## 2.2. La perspectiva temporal

Cuando las memorias se encuentran en un estado activo, tal como sucede en los estadios de consolidación y de reconsolidación, son lábiles y susceptibles de ser alteradas o facilitadas mediante sistemas endógenos moduladores o incluso mediante la administración de tratamientos experimentales aplicados en la ventana temporal

adecuada. Desde el punto de vista celular y molecular, el aprendizaje se ha caracterizado como un conjunto de cambios plásticos en la efectividad de la transmisión sináptica. Vamos a abordar estos aspectos desde una perspectiva temporal, diferenciando el aprendizaje y la formación de memorias a corto y a largo plazo.

La traza de memoria a corto plazo empieza a perder intensidad de forma progresiva aproximadamente después de 30 minutos de la adquisición del aprendizaje. No parece implicar la puesta en marcha de mecanismos de expresión génica, y puede seguir diferentes rutas bioquímicas en función del área cerebral estudiada. Por su parte, el mecanismo bioquímico de la formación de la memoria a largo plazo parece ser común a las diferentes áreas cerebrales estudiadas, y parece ser el mismo para los diferentes tipos de aprendizajes. Además, requiere poner en marcha diferentes mecanismos de expresión génica y síntesis de proteínas, originando determinadas modificaciones estructurales en la neurona y permitiendo, por consiguiente, la estabilización de los cambios en la efectividad sináptica. Diversos datos experimentales apoyan la idea de que algunos de estos cambios en la transcripción génica no sólo son necesarios para la consolidación de la memoria a largo plazo, sino también para la consolidación de la memoria reactivada. En definitiva, la memoria a corto plazo para aprendizajes tanto implícitos como explícitos requiere diferentes moléculas señalizadoras, mientras que la memoria a largo plazo utiliza como principal ruta señalizadora la de la proteína quinasa A, la proteína quinasa activada por mitógenos y el factor de transcripción CREB (*cAMP response element binding protein*).

A pesar de que desde una perspectiva temporal se haya considerado clásicamente la formación de la memoria a corto y a largo plazo como dos procesos seriados, existen recientes evidencias experimentales que inducen a pensar en la posibilidad de que también constituyan dos procesos paralelos. Considerando esta idea, algunos autores han sugerido que los mecanismos moleculares subyacentes tanto a la memoria a corto plazo como a la memoria a largo plazo se podrían estar poniendo en marcha incluso desde los momentos iniciales de la propia situación de aprendizaje. Estos mecanismos moleculares son discontinuos y presentan cursos temporales claramente definidos.

### **Momentos temporales críticos en el proceso de formación de la memoria**

Parece ser que dos de los momentos temporales críticos son: inmediatamente después del entrenamiento y a las 24 horas después del mismo. De este modo, con referencia a los cambios que tienen lugar justo después de la situación de aprendizaje, se ha podido comprobar que durante el período comprendido entre los 5 y 50 minutos posteriores al entrenamiento incrementa de forma significativa la actividad de la proteína quinasa C, actividad que parece ser necesaria para la consolidación de la memoria en curso. Otras evidencias han resaltado el papel crítico de la actividad glutamatérgica durante los primeros 60 minutos después del entrenamiento. Además, se ha podido comprobar que el factor de transcrip-



ción CREB se fosforila durante los primeros minutos de exposición al contexto de aprendizaje, dependiendo de la capacidad del entorno de inducir un cambio atencional efectivo en los sujetos. Por otro lado, con referencia a los cambios que tienen lugar después de 24 horas, se sabe que la administración de ácido Kaínico induce la transcripción del ARN mensajero para el GAP-43 (sustrato proteico fosforilado por la proteína quinasa C) en las células granulares del hipocampo dorsal aproximadamente 24 horas después de su administración, pero no antes. Algunos autores exponen que los cambios que suceden durante esta ventana temporal podrían promover el crecimiento neurítico y la sinaptogénesis.

Independientemente de si la memoria se consolida a través de procesos que actúan de forma paralela o secuencial, es posible concluir que cada acontecimiento del entorno puede adquirirse mediante el aprendizaje y constituir una memoria potencial y, para ello, debe almacenarse sobre la base de las rutas de señalización molecular en curso, rutas que poseen tiempos específicos de inicio y finalización. Adicionalmente, dichos eventos pueden estar sujetos a manipulaciones que faciliten o inhiban el proceso en curso, pero sólo si son capaces de actuar en el momento temporal concreto de dicho proceso.

Durante el **aprendizaje** y la **formación de una memoria** tienen lugar un conjunto de cambios plásticos en la efectividad de la transmisión sináptica en regiones cerebrales críticas, como el hipocampo, la corteza, el estriado, el cerebelo y la amígdala.

### **2.3. Plasticidad sináptica y aprendizaje**

El aprendizaje representa cambios en las neuronas que facilitan el almacenamiento de nueva información, lo que implica que las neuronas son plásticas y flexibles. Dicho almacenamiento parece ser el resultado de cambios en la fuerza de las sinapsis entre las neuronas de redes neuronales que procesan y almacenan información. Hace más de 40 años que los científicos buscan los mecanismos neurales plásticos subyacentes al aprendizaje. Ya a principio de los años setenta, Terje Lømo y Tim Bliss mostraron que la estimulación eléctrica de alta frecuencia y administrada de forma breve en circuitos excitatorios del hipocampo producía un aumento en la fuerza de las sinapsis activadas que se mantenía a largo plazo. Este fenómeno experimental se denominó **potenciación a largo plazo (PLP)**. La PLP se constituyó como el fenómeno de plasticidad cerebral más estudiado en el sistema nervioso de los mamíferos.

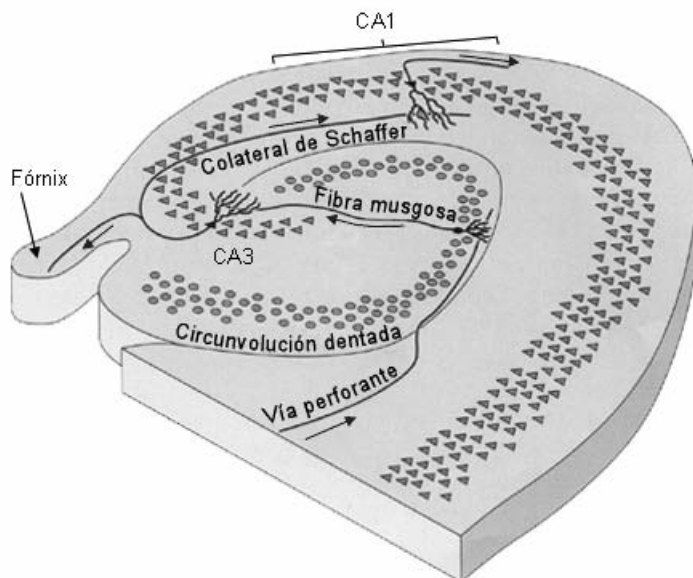
Hoy en día no queda la menor duda de que este fenómeno experimental se encuentra íntimamente ligado a los mecanismos celulares y moleculares subyacentes al aprendizaje y a la formación de la memoria. De este modo, se ha podido comprobar

que los efectos de la PLP suelen ser más potentes y significativos en estructuras neurales críticas para el aprendizaje y la consolidación de la memoria. De forma añadida, la PLP puede producirse con intensidades de estimulación que se dan durante la actividad nerviosa estándar. También se ha demostrado que diversas tareas de aprendizaje inducen cambios parecidos a los generados por la PLP en diferentes regiones del sistema nervioso.

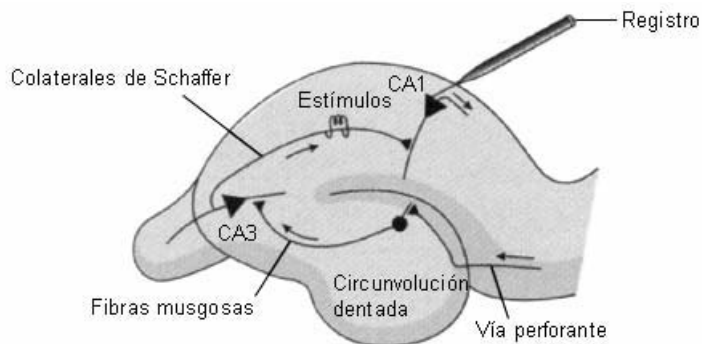
### El hipocampo

El hipocampo consiste en dos láminas de neuronas en forma de C, dobladas la una sobre la otra. Una lámina se denomina *giro dentado* y la otra *asta de Amon* (del latín *Cornu Ammonis*). Esta última parte se divide en cuatro regiones, pero sólo nos centraremos en dos: CA3 y CA1 (figura 13). El principal input en el hipocampo proviene de la corteza adyacente al hipocampo, la corteza entorrinal, la cual envía un haz de axones al giro dentado (o circunvolución dentada) denominada vía perforante. Las neuronas del giro dentado dan origen a unos axones (fibras musgosas) que sinaptan con la región CA3. Las células de CA3 envían axones fuera del hipocampo (vía fórnix), así como a las neuronas de CA1, por medio de la vía denominada colaterales de Schaffer. El principal circuito es, pues: corteza entorrinal → giro dentado → CA3 → CA1.

La facilitación duradera de la activación de una sinapsis por la estimulación de las neuronas presinápticas con un estímulo de alta frecuencia establece un cambio plástico que consiste en un aumento a largo plazo de los potenciales postsinápticos.



**Figura 13.** Hipocampo.



**Figura 14.** Cuando se aplica estimulación de alta frecuencia en los colaterales de Schaffer, se observa un aumento en la respuesta de las neuronas postsinápticas; en este caso, de la región CA1 del hipocampo.

Dichas modificaciones pueden durar horas, días o incluso semanas. A raíz de los trabajos de Lømo y Bliss, y siguiendo los postulados descritos por D. O. Hebb, se pensó que los cambios fisiológicos persistentes que se producen con la PLP podrían ser los responsables de los procesos de aprendizaje. La ocurrencia de este fenómeno experimental se ha podido demostrar en diferentes regiones nerviosas como el hipocampo, el estriado dorsal, el cerebelo, la amígdala, la médula espinal y la corteza.

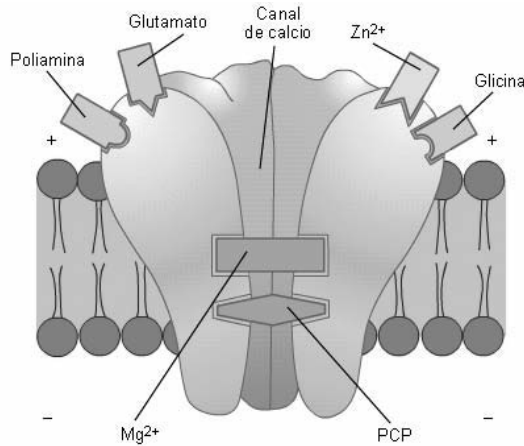
#### D. O. Hebb (1904-1985)

Hebb es considerado como el padre de la psicobiología cognitiva. Este autor planteó a finales de los años cuarenta dos ideas cardinales que han influido de manera decisiva en el campo de las ciencias cognitivas: la idea de que una experiencia puede representarse neuralmente mediante un grupo definido de células nerviosas activas de forma simultánea, y el postulado de que el aprendizaje se localiza en las conexiones sinápticas entre las células nerviosas. Sobre la base de estos planteamientos, las conexiones sinápticas entre dos células nerviosas se fortalecen cuando ambas neuronas están activadas.

La **potenciación a largo plazo** como fenómeno experimental resulta una aproximación indirecta pero ilustrativa de los cambios neurales que suceden durante el aprendizaje y la formación de la memoria.

#### 2.3.1. Potenciación a largo plazo

En relación con la PLP, es necesario distinguir dos estadios claramente diferenciados. Por un lado la producción de la potenciación y, por otro, su persistencia y mantenimiento a largo plazo.



**Figura 15.** Representación esquemática del receptor NMDA del glutamato. Obsérvese que hay diferentes sitios de unión para múltiples sustancias, entre ellas dos sustancias transmisoras: el glutamato y la glicina. El canal se encuentra bloqueado por un ión de magnesio en condiciones de baja frecuencia de estimulación.

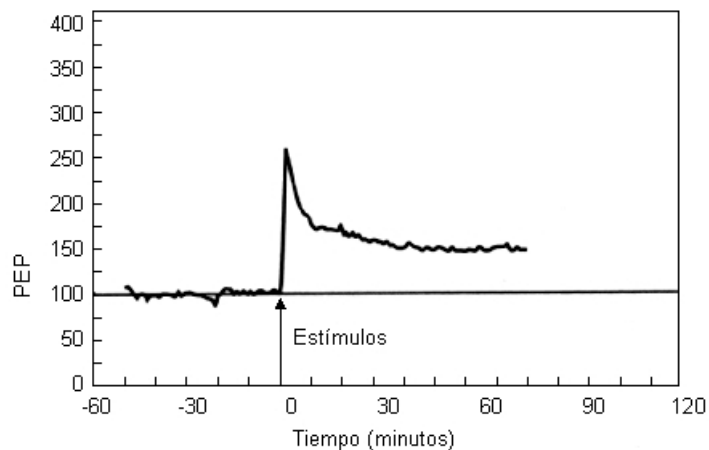
### *Producción de la potenciación*

Por lo que se refiere a la inducción y la génesis de la PLP, donde más ampliamente se ha analizado es en las **sinapsis excitatorias glutamatérgicas**. La entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  en el interior de la neurona postsináptica a través del receptor NMDA parece ser el aspecto crítico para la producción de la potenciación. Tiene que producirse un fenómeno de co-ocurrencia: el disparo de la neurona presináptica va seguido por el disparo de la neurona postsináptica. En el caso del receptor NMDA, el canal de calcio se encuentra bloqueado por un ión de  $\text{Mg}^{2+}$ , si la neurona postsináptica está despolarizada cuando el glutamato se une a sus receptores, el  $\text{Mg}^{2+}$  deja de bloquear el canal, permitiendo la entrada de los iones de  $\text{Ca}^{2+}$  en el interior de la neurona postsináptica.

No se conocen a la perfección todos los mecanismos específicos por los que la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  en el interior de la neurona postsináptica produce la PLP, no obstante, existen múltiples evidencias experimentales que sugieren que los efectos de este ión dependen de la activación de las proteínas quinasas en el interior de la neurona postsináptica. Las proteínas quinasas fosforilan otras proteínas activándolas o desactivándolas.

### *Persistencia y mantenimiento a largo plazo*

Con relación a la persistencia y manifestación de la PLP, una pregunta que hay que plantearse es si se deben a cambios en un aumento de la efectividad en la liberación



**Figura 16.** La imagen representa la administración de un tren de estimulación eléctrica de 100 Hz aplicado en la vía perforante registrando los potenciales excitatorios postsinápticos (PEP<sup>4</sup>) en las células granulares del giro dentado. Este tipo de estimulación facilita el fortalecimiento de la conectividad sináptica aumentando la amplitud de los PEP durante más de 70 minutos.

del neurotransmisor o bien si los cambios se dan a nivel postsináptico facilitando la recepción. Probablemente, el fortalecimiento de una sinapsis se deba tanto a mecanismos presinápticos como a postsinápticos.

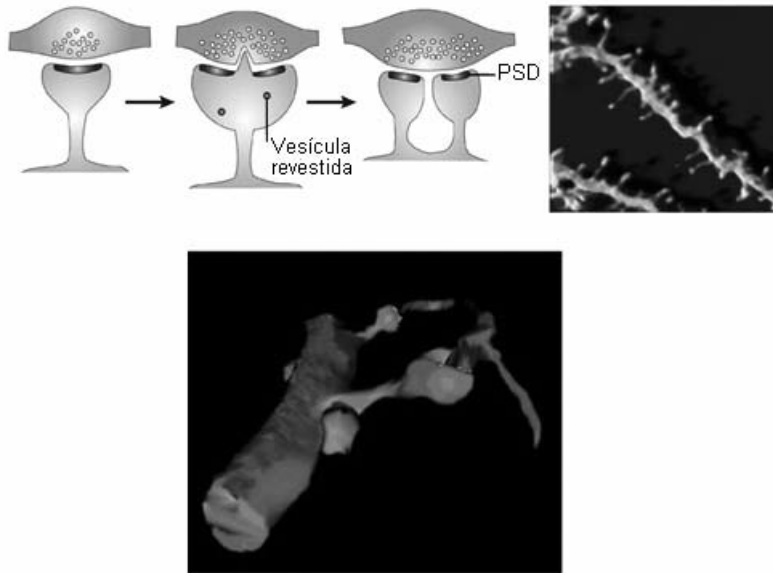
### 1) Efectos postsinápticos

Postsinápticamente, se ha podido comprobar que el calcio entra en el interior de las espinas dendríticas ejerciendo sus efectos localmente, sin difundirse fuera de la espina dendrítica. La activación de proteínas quinasas (fundamentalmente la CaMKII) fosforila receptores no NMDA aumentando su conductancia, lo que conlleva una facilitación de la efectividad de los receptores AMPA en respuesta al glutamato liberado por la neurona presináptica. También se dan cambios en la expresión de los genes responsables de la síntesis de las subunidades proteicas que configuran dichos receptores y de los mecanismos que posibilitan su inserción en la membrana postsináptica.

El **mantenimiento de la PLP** requiere la síntesis de proteínas, acompañado de modificaciones estructurales en las espinas dendríticas y en las densidades postsinápticas asociadas.

### 2) Efectos presinápticos

Presinápticamente, observaciones recientes sugieren la implicación de una señal retrógrada de las espinas dendríticas hacia el botón terminal. La entrada de calcio en el interior de la neurona postsináptica envía una señal a la neurona presináptica. Esta señal podría ser un gas soluble capaz de atravesar las mem-

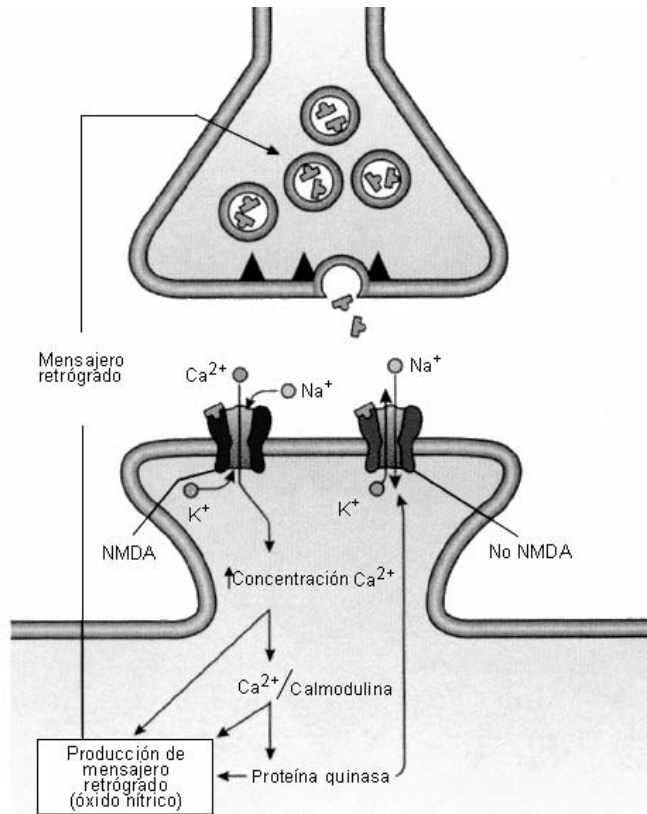


**Figura 17.** Efectos postsinápticos estructurales de la potenciación a largo plazo. En la imagen superior izquierda puede observarse la representación esquemática de las modificaciones estructurales en las espinas dendríticas, mientras que en las imágenes superior derecha e inferior puede verse una reconstrucción por ordenador de dichas modificaciones.

branas celulares. Diferentes trabajos indican que el óxido nítrico se sintetiza en la neurona postsináptica en respuesta a la entrada de calcio y se difunde retrógradamente hacia la neurona presináptica. Este acontecimiento aumentaría la cantidad de glutamato que se libera en cada potencial de acción.

En el hipocampo, en la corteza y en el cerebelo se ha descrito una forma distinta de PLP que afecta a nivel presináptico. En principio, este tipo de potenciación parece únicamente requerir los elementos presinápticos para que se ponga en marcha y pueda mantenerse. Se inicia con una entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  en el interior del botón terminal. Dicho  $\text{Ca}^{2+}$  activa la adenilato ciclasa para generar AMPc, el cual activa la proteína quinasa A. El fenómeno de potenciación se produce al aumentar la cantidad de glutamato que se libera cada vez que un potencial de acción llega al botón terminal. Parece ser que las proteínas Rab3a y RIM1 $\alpha$ , que actúan para coordinar las interacciones entre las vesículas sinápticas con la zona activa presináptica, tienen un papel crítico en estos incrementos glutamatérgicos.

Existen diferentes trabajos que apoyan la idea de que la PLP está íntimamente relacionada con los mecanismos neurales subyacentes al aprendizaje y la memoria. De este modo, se ha podido comprobar que el bloqueo de los receptores NMDA impo-

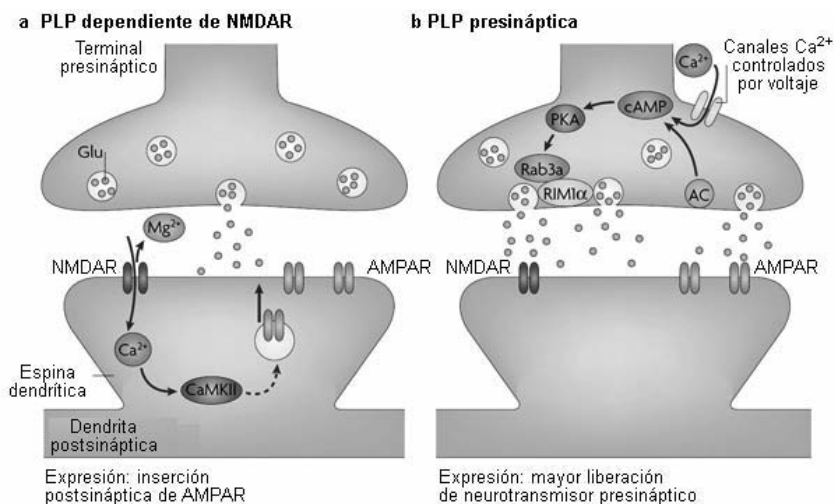


**Figura 18.** Inducción de la potenciación a largo plazo mediada por el receptor NMDA.

sibilita la adquisición de tareas de memoria espacial en el laberinto acuático de Morris. También se ha demostrado que el aumento de la cantidad de estos receptores en el hipocampo facilita y potencia el aprendizaje de diferentes paradigmas experimentales. Trabajos con ratones *knock-outs* que carecen de receptores NMDA funcionales en la zona CA1 de la formación hipocampal han demostrado que son incapaces de mostrar PLP, lo cual correlaciona con sus dificultades para adquirir una tarea espacial en el laberinto acuático de Morris.

### La ratio AMPA/NMDA

Un enfoque experimental para estudiar la PLP es midiendo la fuerza sináptica a partir de la ratio de los receptores AMPA/NMDA. Hemos de partir de que la expresión postsináptica de la PLP mediada por el receptor NMDA puede implicar la inserción de nuevos receptores AMPA en la membrana postsináptica. Existe una dificultad notable en diferentes poblaciones celulares y preparaciones experimentales a la hora de estudiar la fuerza basal de las sinapsis excitatorias. Un procedimiento que facilita el estudio, ya que resulta independien-



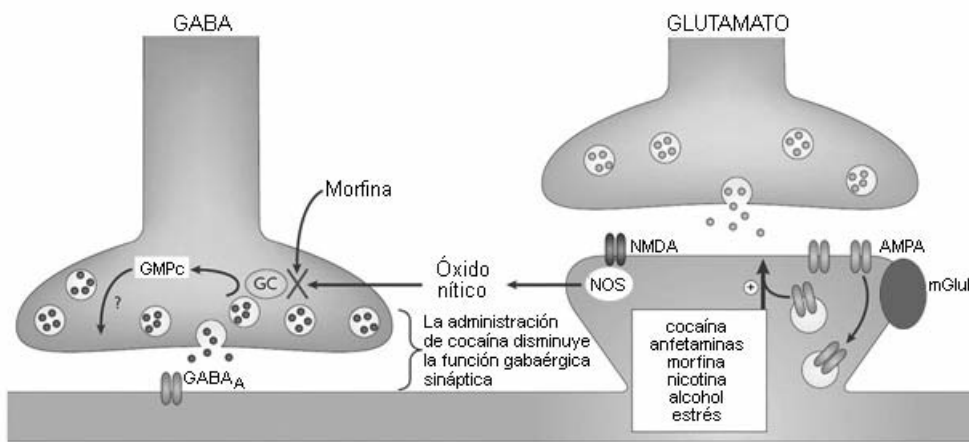
**Figura 19.** Esquema de los principales mecanismos de potenciación a largo plazo (PLP): PLP dependiente del receptor NMDA del glutamato (a) y PLP presináptica (b). La expresión de la PLP dependiente del receptor NMDA implica la inserción de receptores AMPA en la membrana de la neurona postsináptica, mientras que la expresión de la PLP presináptica implica el aumento de la liberación presináptica de la sustancia transmisora (adaptada de Kauer y Malenka, 2007). AC: adenilato ciclasa; PKA: proteína quinasa A.

te de parámetros experimentales como la posición de los electrodos o el número de sinapsis activas, es el cálculo de la ratio entre las corrientes sinápticas mediadas por el receptor AMPA y las corrientes sinápticas mediadas por el receptor NMDA de una población de sinapsis estimuladas. Un procedimiento muy utilizado, y descrito por Kauer y Malenka (2007), es mantener el potencial de membrana a +40 mV para poder liberar el bloqueo del canal de Ca<sup>2+</sup> por el magnesio en el receptor NMDA y medir, de esta forma, las corrientes excitatorias postsinápticas de los receptores AMPA y NMDA. Para llevar a cabo la cuantificación experimental se puede medir el componente dual de las corrientes excitatorias postsinápticas (es decir, el mediado por ambos tipos de receptores) y seguidamente aplicar un antagonista del receptor NMDA (por ejemplo, el D-APV) para aislar las corrientes postsinápticas debidas al receptor AMPA (la forma de obtener las corrientes postsinápticas mediadas por el receptor NMDA sería restando del componente dual el obtenido al aislar el del receptor AMPA). Después de la inducción de la PLP, si se han insertado nuevos receptores AMPA en la membrana postsináptica, la ratio AMPA/NMDA ha de aumentar su valor.

### Potenciación a largo plazo gabaérgica

Además de los efectos postsinápticos de la activación del receptor NMDA, ésta también activa a la enzima óxido nítrico sintasa (NOS), la cual elicit la producción de óxido nítrico. El óxido nítrico, al ser una molécula altamente permeable, puede difundir y acti-





**Figura 20.** PLP gabaérgica. (Adaptada de Kauer y Malenka, 2007).

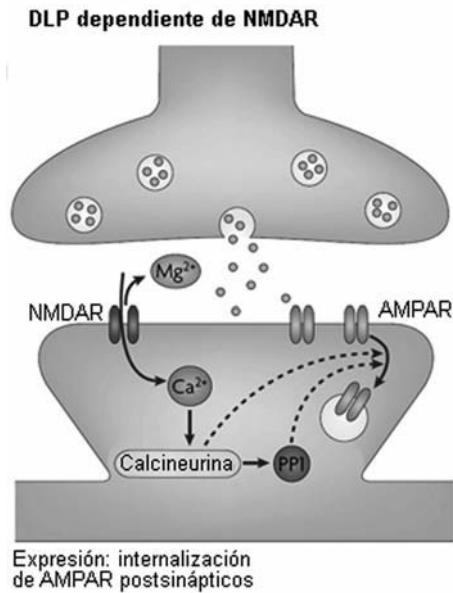
var a la guanilato ciclasa (GC) en los terminales presinápticos inhibitorios de células vecinas.

El aumento en GMPC (producido por la activación de la GC) aumenta la liberación de GABA a largo plazo, el cual actúa sobre los receptores GABA<sub>A</sub> postsinápticos, produciéndose lo que se conoce como PLP gabaérgica. La administración de morfina impide la PLP gabaérgica al inhibir la actuación del óxido nítrico sobre la GC. Asimismo, la administración de cocaína reduce la transmisión sináptica inhibitoria a través de mecanismos desconocidos hasta el día de hoy. Otras sustancias e incluso el estrés pueden modificar las pautas de inserción de los receptores AMPA en la membrana de la neurona postsináptica, tal como se muestra en la figura (adaptada de Kauer y Malenka, 2007).

El postulado de que la co-ocurrencia de la activación de las neuronas presináptica y postsináptica sea crítica para que se origine el aprendizaje, se conoce como **principio de Hebb para el aprendizaje**.

### 2.3.2. Depresión a largo plazo

Otro fenómeno experimental de plasticidad cerebral es la **depresión a largo plazo** (DLP). Se ha podido comprobar que si se estimula una neurona en el momento en que su potencial de membrana se encuentra hiperpolarizado o levemente despolarizado, se genera una disminución de su excitabilidad. Este fenómeno se conoce como DLP. Dentro de la DLP se ha de distinguir si depende de receptores NMDA o bien de receptores metabotrópicos del glutamato (mGluR).



**Figura 21.** Esquema del mecanismo de depresión a largo plazo dependiente del receptor NMDA del glutamato (adaptada de Kauer y Malenka, 2007).

### *Depresión a largo plazo dependiente de los receptores NMDA*

La DLP que depende de receptores NMDA, al igual que la PLP, necesita la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  en el interior de la neurona postsináptica, pese a que los niveles de este ión en la neurona son moderados pero sostenidos. La menor entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  (en comparación con la PLP) pone en marcha una cascada de señalización intracelular (diferente a la generada en el caso de la PLP) que desfosforila diferentes elementos sinápticos críticos, por ejemplo, los receptores AMPA. El resultado postsináptico es una disminución de la efectividad de los receptores AMPA en respuesta al glutamato liberado por la neurona presináptica. La depresión de la fuerza sináptica tiene lugar al disminuir el número de receptores AMPA postsinápticos.

Este proceso de endocitosis parece estar mediado por la vía dinámica dependiente de la clatrina. Asimismo, parece ser que la respuesta sináptica mediada por el receptor NMDA también queda deprimida por mecanismos distintos a los responsables de la depresión de la actividad de los receptores AMPA. Parece ser que después de la inducción de DLP, los mecanismos de plasticidad que dependen del receptor NMDA quedan limitados de forma temporal.

**Tabla 1.** Receptores metabotrópicos del glutamato.

Receptores metabotrópicos del glutamato			
Familia	Receptores	Gen	Mecanismo
<b>Grupo I</b>	mGluR <sub>1</sub>	GRM1	Gq, Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , glutamato
	mGluR <sub>5</sub>	GRM5	Gq, Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , glutamato
<b>Grupo II</b>	mGluR <sub>2</sub>	GRM2	Gi/GO
	mGluR <sub>3</sub>	GRM3	Gi/GO
<b>Grupo III</b>	mGluR <sub>4</sub>	GRM4	Gi/GO
	mGluR <sub>6</sub>	GRM6	Gi/GO
	mGluR <sub>7</sub>	GRM7	Gi/GO
	mGluR <sub>8</sub>	GRM8	Gi/GO

### *Depresión a largo plazo dependiente de los receptores metabotrópicos del glutamato*

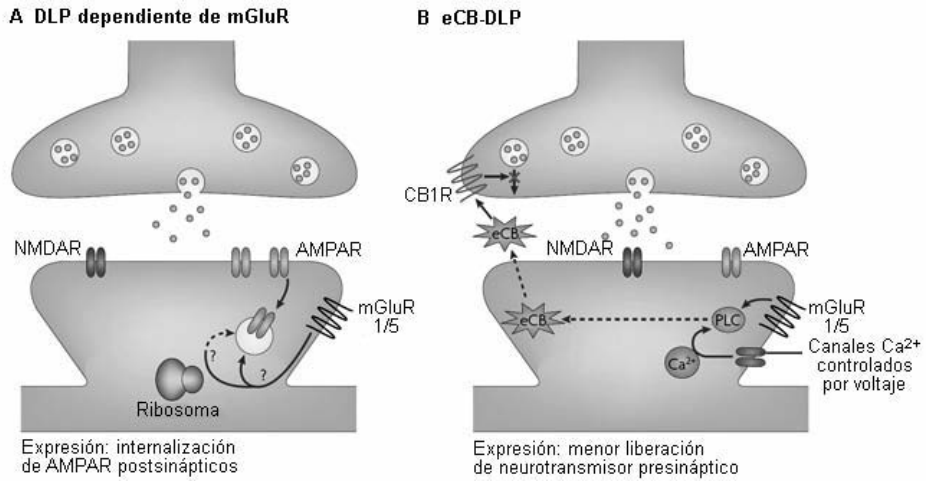
Otro tipo de DLP es aquella que se encuentra mediada por los receptores metabotrópicos del glutamato. Este tipo de DLP se ha encontrado en el cerebelo (sinapsis de las fibras paralelas en las células de Purkinje), en el hipocampo y en la corteza cerebral.

En algunas de las sinapsis estudiadas, la activación postsináptica de los receptores metabotrópicos del glutamato (mGluR del grupo I, mGluR1 y mGluR5) parece ser suficiente para generar la DLP. No obstante, en las sinapsis de fibras paralelas, se ha puesto de manifiesto que este mecanismo de plasticidad requiere también el flujo de Ca<sup>2+</sup> postsináptico a través de los canales dependientes de voltaje. Parece ser que en la mayoría de los casos, esta forma de plasticidad podría estar producida por la endocitosis mediada por clatrina de los receptores AMPA del glutamato postsinápticos.

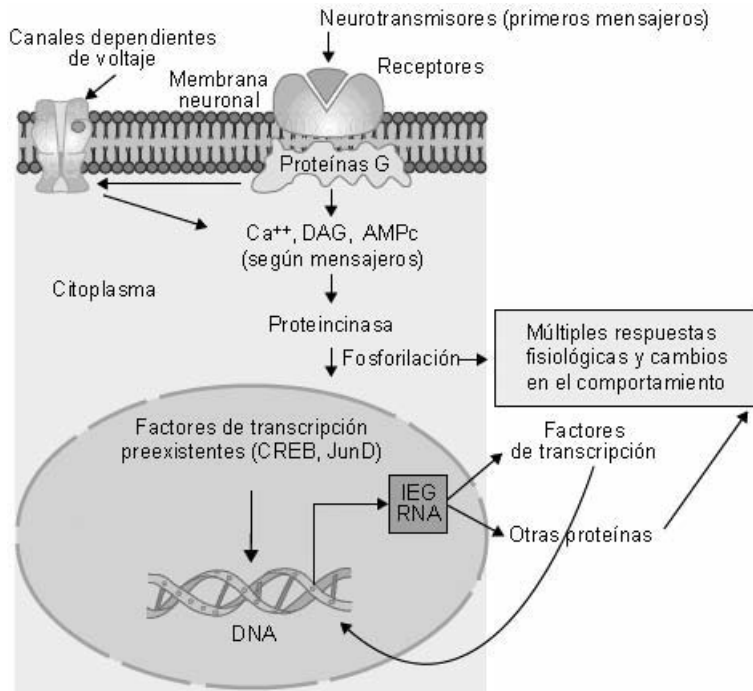
### *Depresión a largo plazo mediada por los cannabinoides endógenos*

Además de la DLP mediada por los receptores metabotrópicos del glutamato, recientes evidencias sugieren la existencia de una DLP mediada por cannabinoides endógenos o endocannabinoides. Se ha podido comprobar en diferentes neuronas gabaérgicas y glutamatérgicas que la activación de receptores metabotrópicos del glutamato, la activación de receptores colinérgicos muscarínicos, o la entrada de Ca<sup>2+</sup> postsináptico a través de los canales dependientes de voltaje, puede inducir la síntesis de endocannabinoides, por ejemplo, a través de la fosfolipasa C.

Los endocannabinoides son moléculas lipofílicas que pueden salir atravesando las membranas dendríticas y unirse a los receptores para cannabinoides (CB<sub>1</sub>) ubicados en el terminal presináptico. Esta actuación retrógrada de los cannabinoides y la prolongada activación de los receptores CB<sub>1</sub> terminaría deprimiendo la liberación de



**Figura 22.** Esquema de los principales mecanismos de depresión a largo plazo dependiente de los receptores postsinápticos metabotrópicos del glutamato (A) y de depresión a largo plazo dependiente de los cannabinoides endógenos (B) (adaptada de Kauer y Malenka, 2007). eCB: endocannabinoides; CB1R: receptor para cannabinoides tipo 1; PLC: fosfolipasa C.



**Figura 23.** Mecanismos de modificación de la expresión génica a través de cascadas de segundos mensajeros.

la sustancia neurotransmisora, por mecanismos que hoy en día todavía se están estudiando.

Trabajos recientes han sugerido que los efectos de los endocannabinoides sobre la modificación de la neurotransmisión pueden ser claramente diferenciados: en algunos casos se han encontrado persistentes modificaciones sinápticas, mientras que en otros las modificaciones son solamente transitorias. Se ha mostrado que la diferencia estribaría en la utilización de cascadas de señalización intracelular que implicarían la activación de las vías del AMPc/proteína quinasa A y de la RIM1 $\alpha$ .

### ***2.3.3. Repuestas homeostáticas y plasticidad sináptica asociada al refuerzo cerebral***

Además de todos estos cambios plásticos analizados, la fuerza de una sinapsis puede verse modificada a largo plazo por los niveles de actividad de la misma. Recientemente, Turrigiano y Nelson (2004) mostraron que aumentos prolongados de la actividad global reducían la fuerza de una sinapsis, mientras que los descensos la fortalecían. Estas modificaciones en la fuerza de una sinapsis parecen tratarse de repuestas homeostáticas implementadas con relación a la actividad celular. Este escalamiento sináptico podría estar producido por cambios presinápticos en la liberación de la sustancia trasmisora y por modificaciones de la cantidad de receptores AMPA sinápticos (Wierenga y col., 2005). Se ha podido comprobar que esta forma de plasticidad sináptica podría estar relacionada con cambios en la síntesis de proteínas locales, con factores de crecimiento nervioso o con citoquinas, como el factor  $\alpha$  de crecimiento tumoral (Stellwagen y Malenka, 2006).

Por otro lado, uno de los sistemas neurales que se ha mostrado eficaz en la modulación positiva del aprendizaje ha sido el sustrato nervioso del refuerzo. Los mecanismos moleculares implicados en los procesos fisiológicos y conductuales subyacentes al refuerzo o a la adicción a las drogas podrían reflejar la persistencia de patrones específicos de conexión sináptica modificados de una forma similar a como sucede durante la formación de nuevas memorias y podrían estar relacionados con los mecanismos neurobiológicos del aprendizaje en diferentes regiones cerebrales. Los mecanismos que modifican la fuerza de conexiones existentes y aquellos que podrían permitir la formación o eliminación de sinapsis remodelando la estructura de sinapsis y axones pueden ocurrir en las estructuras críticas del procesamiento de la información reforzante y la adicción a las sustancias de abuso, como el área tegmental ventral, el núcleo *accumbens*, la amígdala y núcleo de la cama de la estría terminal.

#### **La adicción a las sustancias de abuso**

Recientes trabajos han puesto de manifiesto que los mecanismos celulares y moleculares subyacentes al aprendizaje y a la formación de memorias asociativas podrían estar cla-

ramente implicados en la adicción a las sustancias de abuso, ya que las neuronas parecen tener un repertorio finito de mecanismos moleculares para codificar la información y las consecuencias conductuales de cualquier alteración generada depende de los circuitos neurales precisos donde tiene lugar (Berke y Hyman, 2000; Hyman y Malenka, 2001; Hyman y col., 2006; Kauer y Malenka, 2007; Nestler, 2002; Redolar, 2008).

En el área tegmental ventral, se ha podido comprobar la existencia de DLP mediada por receptores metabotrópicos del glutamato (Bellone y Luscher, 2005) y por canales dependientes de voltaje de  $\text{Ca}^{2+}$  (Thomas y col., 2000). Asimismo, en sinapsis excitatorias dopaminérgicas se ha mostrado PLP mediada por el receptor NMDA (Liu y col., 2005).

Con relación al núcleo *accumbens*, diferentes trabajos han verificado la hipótesis de la existencia de mecanismos de plasticidad en el núcleo y en los circuitos asociados. Por ejemplo, se ha demostrado tanto la existencia de PLP como de DLP dependiente de los receptores NMDA. También se ha mostrado DLP mediada por la síntesis de endocannabinoides a través de los receptores metabotrópicos del glutamato. Además, tal como sucede en las células piramidales de CA1 del hipocampo, la PLP en el núcleo *accumbens* se encuentra potenciada en ratones que carecen de la proteína de densidad postsináptica 95 (PSD-95) (Yao y col., 2004), mientras que la DLP dependiente del receptor NMDA parece implicar la endocitosis de los receptores postsinápticos AMPA (Brebner y col., 2005).

Por otra parte, la DLP dependiente de endocannabinoides implica la activación de los receptores metabotrópicos del glutamato postsinápticos, los cuales inducen la síntesis de endocannabinoides que activan el receptor presináptico CB1 al llegar de forma retrógrada al terminal. La activación del receptor CB1 provoca una reducción persistente y duradera de la liberación de glutamato (Robbe y col., 2004).

En definitiva, los mecanismos de plasticidad sináptica son complejos; sin embargo, se pueden dividir en dos grupos claramente diferenciados: por un lado, los mecanismos que modifican la fuerza de conexiones existentes, y por otro, aquellos que podría permitir la formación o eliminación de sinapsis, remodelando la estructura de sinapsis y axones. Estos procesos parecen producir cambios a largo plazo en diferentes circuitos neuronales, conllevando a la génesis de modificaciones en la conducta del individuo.

Tanto la PLP como la DLP son propiedades básicas de la mayoría de las sinapsis excitatorias en el sistema nervioso central y parecen estar implicadas en los mecanismos subyacentes al aprendizaje y la formación de la memoria.

## 2.4. Aprendizaje explícito

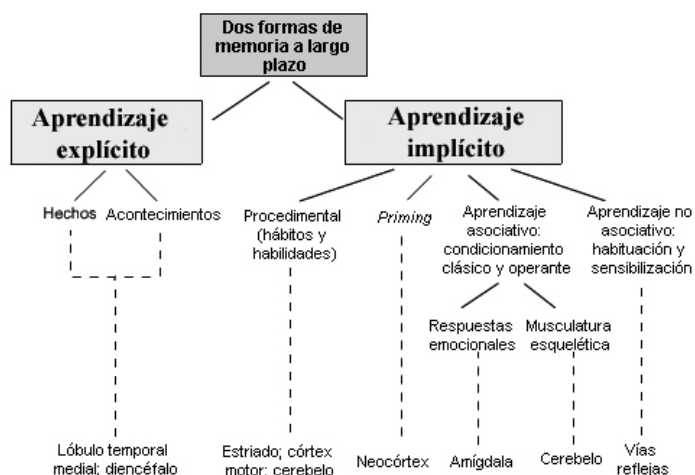
El aprendizaje explícito puede dividirse en dos formas claramente diferenciadas:

1) El **aprendizaje episódico** se refiere a la capacidad de adquisición de infor

mación que tiene un origen específico temporal, espacial o queda relacionado con circunstancias de la vida de una persona. Este tipo de información es dependiente del contexto en el que se ha adquirido con relación al tiempo, al espacio o a las relaciones con otras personas y con otras circunstancias. Los aprendizajes episódicos suelen hacer referencia a información sobre uno mismo y se organizan en torno a un periodo de tiempo específico. Las memorias formadas mediante este tipo de aprendizaje son recordadas de manera consciente, de tal forma que parece que somos capaces de volver a experimentarlas. Se trata de un tipo de aprendizaje que es susceptible al olvido.

- 2) El **aprendizaje semántico** se refiere a la capacidad de adquisición de la información que implica hechos sobre el mundo, sobre nosotros mismos y sobre el conocimiento que compartimos con una comunidad. Este tipo de información es relativamente independiente del contexto temporal y espacial en el que ha sido adquirida. Se trata, por tanto, de una información que hace referencia al conocimiento compartido con otros. No se organiza en torno a un periodo temporal específico y resulta menos susceptible al olvido que la episódica. Las memorias formadas mediante este tipo de aprendizaje proporcionan una sensación de conocimiento más que un recuerdo consciente de una información específica o de una vivencia.

Mediante el **aprendizaje explícito** se forman memorias conscientes que el individuo se da cuenta que tiene y de las que puede declarar su existencia y su contenido. Por este motivo, dichas memorias suelen conocerse como **memorias declarativas**.



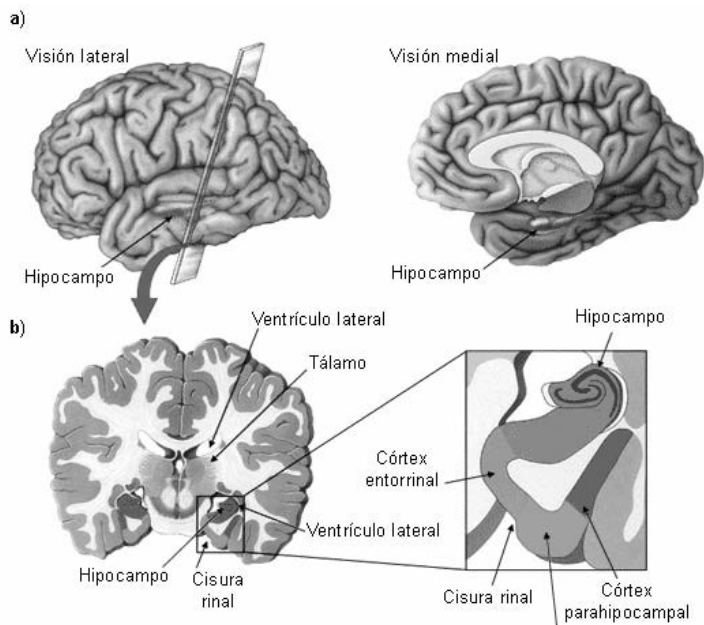
**Figura 24.** Múltiples sistemas de aprendizaje en el cerebro.

### 2.4.1. El lóbulo temporal medial

En el **lóbulo temporal medial** podemos distinguir el hipocampo y la región parahipocampal. Esta última incluye la corteza entorrinal, la corteza perirrinal (ambas forman la corteza rinal, separadas por la fisura rinal) y la corteza parahipocampal (o también denominada postrrinal).

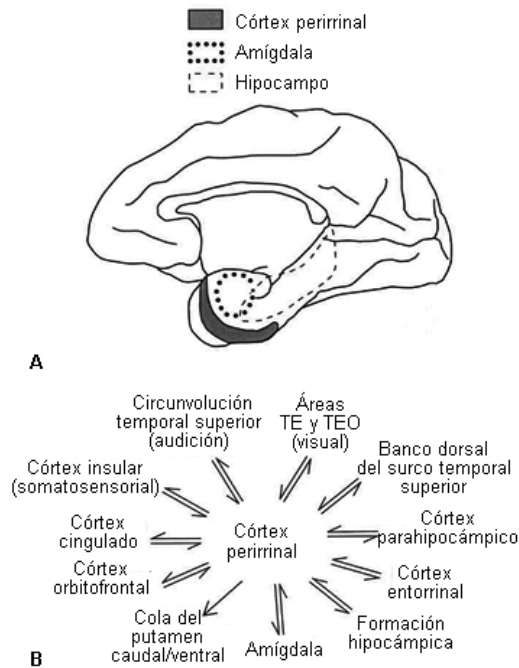
Tal como hemos visto en el capítulo 4, el **hipocampo** es una porción de corteza con una forma curvilínea localizada en el interior del lóbulo temporal medial. Las secciones coronales nos permiten distinguir tres zonas claramente diferenciadas: el giro dentado, el hipocampo (o también conocido como asta de Ammon –*cornu ammonis*–) y el subíctulum. A nivel celular, diferentes estudios anatómicos han mostrado que tanto el hipocampo como el giro dentado tienen tres capas de células: la más superficial, denominada capa molecular, la capa intermedia (que en el hipocampo está formada por células piramidales, mientras que en el giro dentado está compuesta por células granulares) y la capa polimórfica, que es la más profunda.

Al ser una zona de transición entre el hipocampo (alocorteza) y la circunvolución parahipocámpica (neocorteza), el **subíctulum** pasa de forma progresiva de tener tres capas a tener seis.



**Figura 25.** Lóbulo temporal medial. En la imagen podemos observar la organización del lóbulo temporal medial. Mediante un corte transversal podemos observar la formación hipocámpica (hipocampo), la corteza entorrinal, la corteza perirrinal y la corteza parahipocámpica. (Adaptada de Bear y col., 1996).

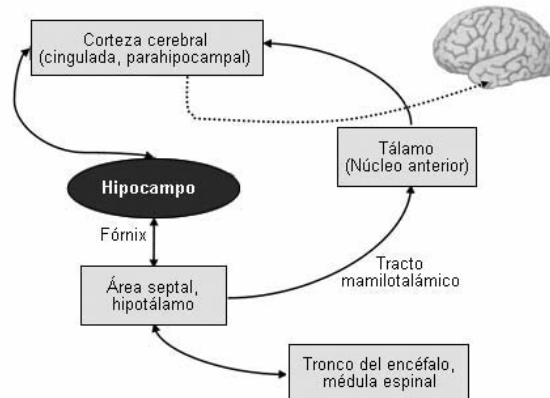




**Figura 26.** Conexiones entre la corteza peririnal.

Con relación a las vías de comunicación de la formación hipocámpal, podemos destacar varios aspectos. En primer lugar, se ha podido comprobar que la formación hipocámpal recibe gran número de conexiones de la corteza entorrinal a través de los axones que conforman la vía perforante. La corteza entorrinal, por su parte, recibe gran cúmulo de información de diferentes áreas corticales. La formación hipocámpal también recibe información del área septal y del hipotálamo a través del fórnix. No obstante, hemos de tener presente que el fórnix constituye la principal vía eferentes de la formación hipocámpal. Ésta proyecta a través del fórnix al área septal, al núcleo anterior del tálamo, a los cuerpos mamilares del hipotálamo y a diferentes núcleos del tronco y de la formación reticular. Algunas fibras pasan de la formación hipocámpal directamente a la corteza entorrinal, a la amígdala y a la corteza cingulada.

El hipocampo está comunicado bidireccionalmente con la corteza cerebral, sobre todo con la circunvolución cingulada y la corteza parahipocámpal. A través del fórnix se comunica con el hipotálamo y el área septal, los cuales envían proyecciones bidireccionales a diferentes núcleos del tronco del encéfalo, a la médula espinal y a través de tracto mamilotalámico al núcleo anterior del tálamo, el cual, por su parte, proyecta a la corteza cerebral.



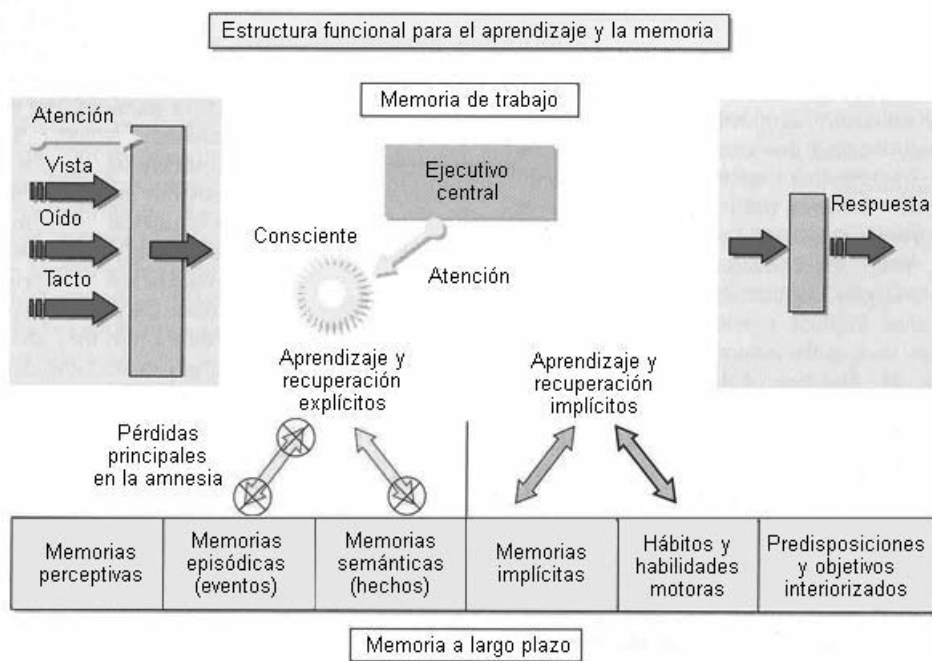
**Figura 27.** Principales relaciones anatómicas entre el hipocampo y diferentes regiones corticales y subcorticales del sistema límbico.

#### 2.4.2. Pacientes con dificultades para adquirir nuevos aprendizajes

Las lesiones bilaterales del lóbulo temporal medial producen un claro deterioro del aprendizaje explícito de los pacientes, impidiendo la transferencia de la información de corto a largo plazo. Parece ser que el hipocampo y las zonas de la corteza que conforman la región parahipocampal (las cortezas entorrinal, perirrinal y parahipocampal) son primordiales para mantener la información que aprendemos hasta que ésta se consolida en la neocorteza. El deterioro en las capacidades de aprendizaje debido a la lesión bilateral del lóbulo temporal medial es específico, ya que el aprendizaje episódico queda bloqueado y se hace imposible aprender nuevos conceptos y hechos (aprendizaje semántico), pero el aprendizaje implícito queda intacto. Una persona con una lesión de esta índole, no obstante, puede llevar a cabo una conversación aparentemente normal con otras personas, ya que es capaz de acceder a la información semántica que había aprendido antes de la lesión.

**Tabla 2.** Esquema de las principales funciones preservadas y deterioradas en pacientes con lesiones bilaterales en el lóbulo temporal medial.

<b>Pacientes con lesiones bilaterales del lóbulo temporal medial</b>	
Aprendizaje explícito	Deterioro
Aprendizaje implícito y procedimental	Normal
Percepción, inteligencia general y acción	Normal
Memoria de trabajo	Normal



**Figura 28.** En el esquema podemos observar los efectos claramente diferenciales de la lesión bilateral del lóbulo temporal medial sobre el aprendizaje y sobre la consolidación de la información. También se muestra cómo este deterioro en los procesos de aprendizaje explícito repercute sobre la formación de la memoria a largo plazo. (Adaptada de Baars y Gage, 2007).

### *Déjà vecu*

El *déjà vecu* (conocido anteriormente en la literatura como *déjà vu*) es la sensación de haber vivido la misma experiencia de forma previa. Se puede describir como la experiencia de sentir que se ha sido testigo o se ha experimentado previamente una determinada vivencia. Experimentos con técnicas de neuroimagen estructural han revelado atrofia bilateral en el lóbulo temporal medial de un paciente (AKP) que presentaba frecuentes episodios de *déjà vecu*. No obstante, AKP presentaba una disposición estructural normal en la corteza frontal. De forma añadida, diferentes medidas metabólicas mostraron anomalías sólo circunscritas al lóbulo temporal medial.

### 2.4.3. Aprendizaje espacial

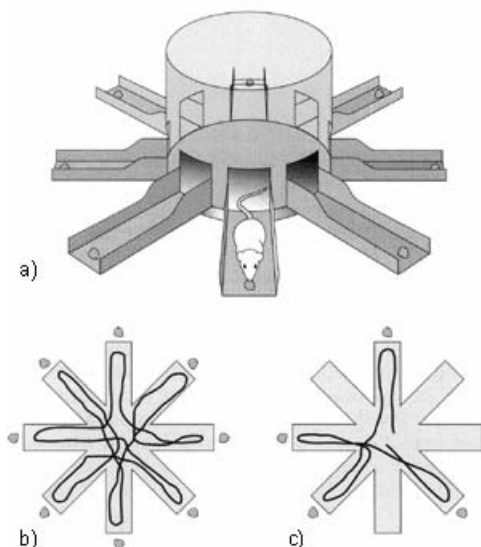
El hipocampo es una estructura crítica para procesar y recordar información espacial y contextual. Su lesión o la de sus vías de salida de información, como el fórnix, afecta al aprendizaje de tareas en los laberintos radiales, los laberintos de agua (laberinto acuático de Morris) o el condicionamiento contextual.

Estas observaciones conductuales han sido también apoyadas a nivel electrofisiológico con el descubrimiento en el hipocampo de la rata de las llamadas células de lugar (*place cells*), las cuales se activan cuando el animal se encuentra en una localización concreta de un ambiente particular. Su hallazgo hizo que, en 1978, O'Keefe y Nadel propusieran la teoría del mapa cognitivo según la cual el hipocampo podría ser la estructura cerebral a través de la cual se formaría un mapa cognitivo que permitiría a la rata conducirse en su entorno, es decir, el animal, gracias a su hipocampo, podría establecer una representación cerebral de las relaciones espaciales de su entorno apreciando distancias y relaciones entre estímulos.

La **respuesta de las *place cells*** refleja la codificación de relaciones espaciales entre estímulos del contexto.

### El laberinto de agua de Morris

El laberinto de agua fue diseñado en 1984 por Richard G. Morris para estudiar y evaluar el aprendizaje y la memoria espacial en ratas de laboratorio. El laberinto acuático es una piscina circular llena de agua a una temperatura que oscila entre 18 y 27 °C, según se utilicen ratas o ratones, en la que se sumerge una plataforma que debe ser localizada por el animal. El agua se vuelve opaca con leche o alguna sustancia no tóxica como el látex para que el



**Figura 29.** En la figura podemos observar la ruta de un animal experimental en un laberinto radial de ocho brazos. a) Esquema tridimensional del laberinto radial. b) Itinerario que lleva a cabo el animal. Cada brazo tiene comida en la parte final. c) Itinerario que lleva a cabo el animal. Sólo algunos brazos tienen comida en la parte final; el animal aprenderá a entrar sólo en los brazos que se encuentran reforzados, guiándose mediante claves espaciales.



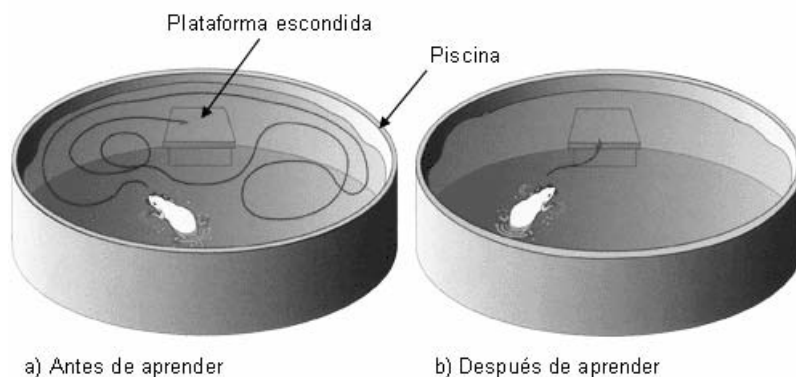
**Figura 30.** En esta imagen puede observarse a una rata de laboratorio nadando dentro del laberinto acuático de Morris, para encontrar una plataforma escondida a 3 centímetros del nivel del agua (teñida con látex). La rata aprende a guiarse dentro de la piscina a través de las claves espaciales (en este caso, una pelota de playa colgada del techo de la habitación y dispuesta en el lado opuesto a donde se encuentra la plataforma). La clave espacial señala la posición de la plataforma.

animal no vea la plataforma aunque se ha demostrado que esto no es necesario, ya que el animal nada con la cabeza por encima del agua, lo que le impide ver la plataforma.

En la versión tradicional del laberinto los sujetos experimentales nadan desde diferentes puntos de salida, situados en el perímetro de la piscina, hasta encontrar la plataforma escondida bajo el agua. Para localizar la plataforma, el sujeto depende de unos puntos de referencia, lo cual implica un amplio rango de posibilidades tales como pequeños objetos localizados inmediatamente alrededor de la circunferencia de la piscina.

Las **lesiones bilaterales del hipocampo** deterioran gravemente el aprendizaje espacial en diferentes modelos experimentales en animales de laboratorio.

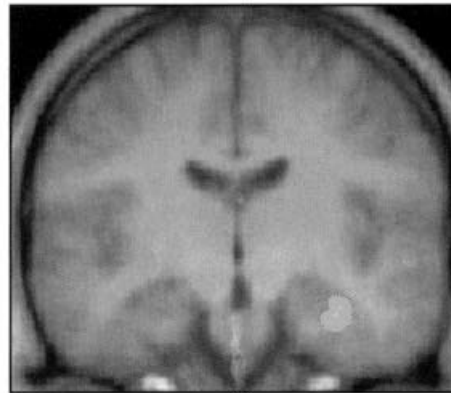
Estudios en humanos han confirmado la importancia del hipocampo en el aprendizaje espacial.



**Figura 31.** El laberinto de agua de Morris.



(a)



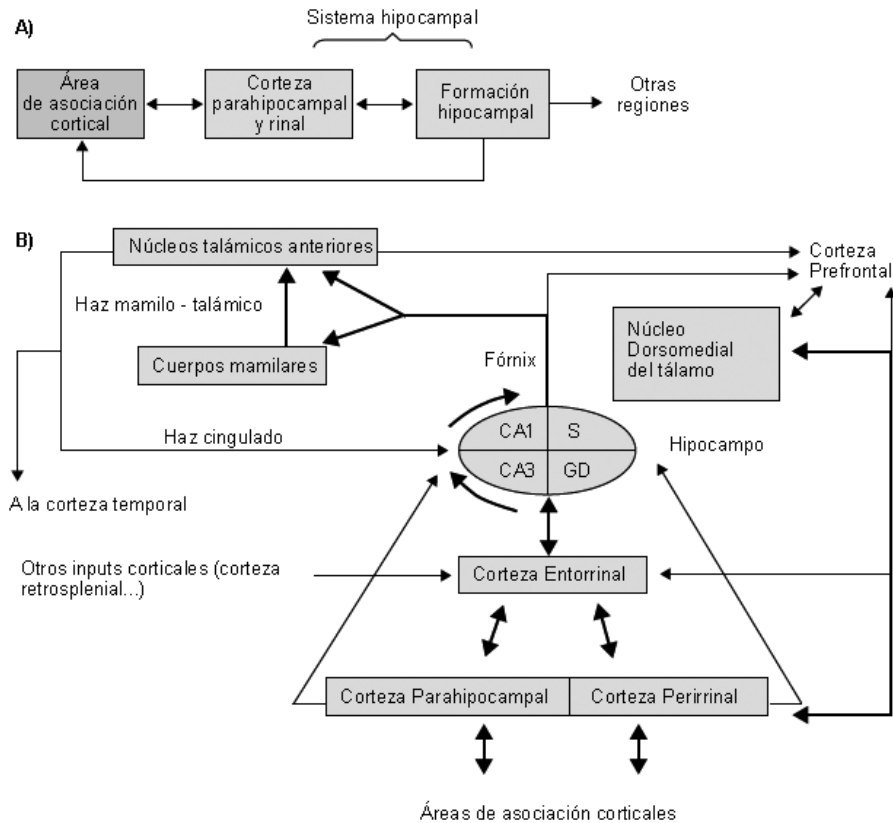
(b)

**Figura 32.** En la parte superior de la imagen podemos observar una reconstrucción en tres dimensiones de una escena donde el sujeto experimental puede navegar espacialmente de una forma virtual. Mediante el uso de la tomografía de emisión de positrones, se ha mostrado que el hipocampo (mostrado en amarillo) se activa unilateralmente mientras las personas realizan esta tarea espacial.

#### **2.4.4. Lóbulo temporal medial y aprendizaje explícito**

El lóbulo temporal medial desempeña un papel crítico en el aprendizaje de tipo explícito y, especialmente, en la consolidación a largo plazo de la información adquirida, tanto si es espacial como si no lo es.

En general, podemos destacar que las zonas de la corteza que conforman la región parahipocampal (las cortezas entorrinal, perirrinal y parahipocampal) se encuentran interconectadas entre sí y envían eferentes a las diferentes subdivisiones del hipocampo (giro dentado, CA3, CA1 y subículum). De esta forma, la región parahipocampal actúa como una ubicación de convergencia para los *inputs* corticales y media la distribución de los aferentes corticales al hipocampo. En el hipocampo, existen conexiones convergentes y divergentes que parecen mediar una larga red de asociaciones



**Figura 33.** A) Conexiones principales que se establecen entre las áreas relacionadas con el aprendizaje explícito. B) Representación esquemática de las principales estructuras del lóbulo temporal medial y el diencefalo relacionadas con el sistema de memoria declarativa. El grosor de las líneas está en relación con la importancia de las conexiones: GD: Giro Dentado, S: Subículo (Adaptado de Aggleton y Brown, 1999).

que podrían constituir el sustrato neural de los mecanismos de plasticidad que suceden en esta estructura, facilitando la codificación de la información durante el aprendizaje. La información procesada por el hipocampo se envía a la región parahipocampal y de ahí se dirige a las áreas de asociación cortical.

De forma añadida, diferentes estructuras del diencefalo medial y otras estructuras subcorticales del lóbulo temporal medial (como la amígdala), pueden modular el flujo de información en este sistema anatómico.

El lóbulo temporal medial parece mediar las representaciones relacionales, las cuales constituyen la base del aprendizaje explícito.

## 2.5. Aprendizaje implícito

El aprendizaje implícito abarca una categoría heterogénea que incluye diferentes formas de aprendizaje. En el día a día nos encontramos con una cantidad ingente de aprendizajes que son probablemente implícitos. Con frecuencia, llevamos a cabo tareas que pueden enseñarse y aprenderse de forma fácil con el modelado o la repetición pero que resulta difícil explicarlas y etiquetarlas de forma explícita.

Si en un contexto experimental, proporcionamos a los sujetos de la investigación un conjunto de estímulos generados teniendo presente una serie de reglas simples, inconscientemente, los sujetos experimentales inferirán las regularidades subyacentes.

Los niños aprenden el lenguaje sin etiquetar las palabras que escuchan como nombres, adjetivos o verbos. Ellos presentan atención a los sonidos del habla, aprendiendo de forma implícita las regularidades subyacentes. En muy pocas ocasiones tenemos consciencia de los patrones abstractos del mundo que nos rodea (progresiones armónicas de una sinfonía, regularidades de la gramática, los trazos de un pincel en una obra de arte, etc.).

El **aprendizaje implícito** es una categoría heterogénea que incluye todas aquellas formas de aprendizaje (*priming*, habilidades sensoriomotoras, hábitos, diferentes tipos de condicionamiento, etc.) que son independientes de la conciencia y de la integridad del lóbulo temporal medial.

### 2.5.1. Amígdala y aprendizaje

La **amígdala**, o **complejo amigdalino**, se constituye a partir de un conjunto heterogéneo de aproximadamente trece núcleos localizados en el polo rostral medial del lóbulo temporal. A su vez, estos últimos pueden agruparse en tres grupos de núcleos ampliamente conectados entre sí y con un patrón específico de proyecciones en otras regiones cerebrales: núcleos basolaterales, núcleos córtico-mediales y núcleo central.

#### La amígdala

La amígdala es una estructura del prosencéfalo, denominada de este modo por los primeros anatomistas a causa de su similitud con la forma de una almendra (la etimología latina de amygdala quiere decir "almendra"). El núcleo central de la amígdala posee conexiones con el tronco cerebral, con las que se regulan diferentes respuestas del sistema nervioso autónomo. Ante este planteamiento, Bruce Kapp y colaboradores de la Universidad de Vermont pensaron que el núcleo central podría intervenir en las respuestas autonómicas producidas por el condicionamiento del miedo. Los investigadores entrenaron a conejos en el condicionamiento de asociar un sonido con una descarga eléctrica en las patas. Después del aprendizaje, la aparición del sonido (sin la descarga) producía un cambio en la frecuencia



cardíaca de los animales (cambio producido de manera incondicionada por la descarga eléctrica). Kapp y colaboradores pudieron observar que lesiones de este núcleo afectaban al condicionamiento del ritmo cardíaco ante el sonido que se había asociado con la descarga. Hoy día, se ha demostrado en distintos laboratorios que las lesiones del núcleo central afectan a todas las respuestas del condicionamiento del miedo y no sólo a las del sistema nervioso autónomo, como la alteración del ritmo del corazón.

- a) Desde una perspectiva anatómica y funcional, el núcleo central está muy relacionado con varias estructuras del tronco del encéfalo, con el hipotálamo y con diferentes áreas de procesamiento de la información sensorial visceral.
- b) Los núcleos córtico-mediales reciben aferencias del bulbo olfativo (tanto del principal como del accesorio) y envían proyecciones a la corteza olfativa y al hipotálamo.
- c) Los núcleos basolaterales –donde se incluyen los núcleos lateral, lateral basal, basal medial y basal accesorio tienen sus principales conexiones con la corteza cerebral, sobre todo con áreas de asociación sensorial como el giro temporal inferior, superior y el insular. Asimismo, están muy relacionados con la corteza prefrontal orbitomedial, con el núcleo dorsomedial del tálamo y con el estriado ventral.

La amígdala posee dos vías importantes de proyecciones:

- La **estría terminal**, caracterizada por ser un haz de fibras con conexiones con el hipotálamo lateral, el núcleo del lecho de la estría terminal y el núcleo *accumbens*.
- La **vía amígdala-fugal-ventral**, considerada como el conjunto difuso de fibras que envían la información a diferentes núcleos troncoencefálicos, al núcleo dorsomedial del tálamo, al giro cingular rostral y al córtex orbitofrontal.

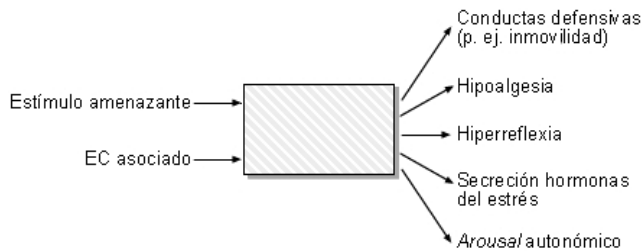
En la amígdala se encuentran neuronas capaces de expresar CRF, o factor liberador de la hormona ACTH; esta hormona es segregada por la adenohipófisis en respuesta al estrés. A lo largo de todo el cerebro, la amígdala se considera la estructura con mayor cantidad de receptores para las benzodiazepinas. Asimismo, también podemos encontrar en este núcleo una extensa población de receptores para péptidos opiáceos (implicados, por ejemplo, en las respuestas de hipoalgesia ante una situación estresante aguda que puede generar dolor).

Neuroquímicamente hablando, podemos relacionar la amígdala con los sistemas de neurotransmisores que regulan la activación cortical. De tal manera, en este núcleo podemos encontrar somas y vías noradrenérgicas, dopaminérgicas, serotoninérgicas y colinérgicas, que permiten una amplia inervación cortical.

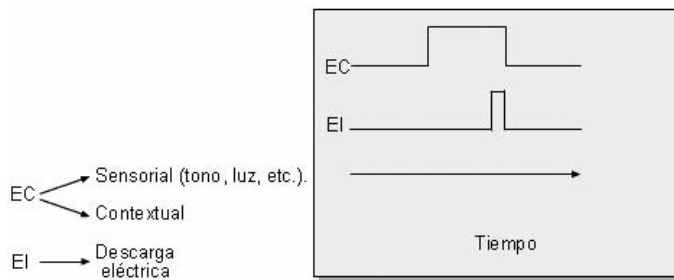
La **amígdala** es un conjunto heterogéneo de núcleos que conectan las áreas corticales que procesan todas las informaciones sensitivas con los sistemas efectores del hipotálamo y del tronco del encéfalo.

### *Condicionamiento clásico de la respuesta del miedo*

Dentro de los experimentos clásicos de neurociencia cognitiva y psicobiología, el condicionamiento del miedo, un tipo de condicionamiento clásico, implica la presentación de un estímulo incondicionado aversivo (en general, se utiliza una pequeña descarga eléctrica en las patas del animal) al final de la presencia de un estímulo relativamente neutral, como pueda serlo una luz o un sonido.

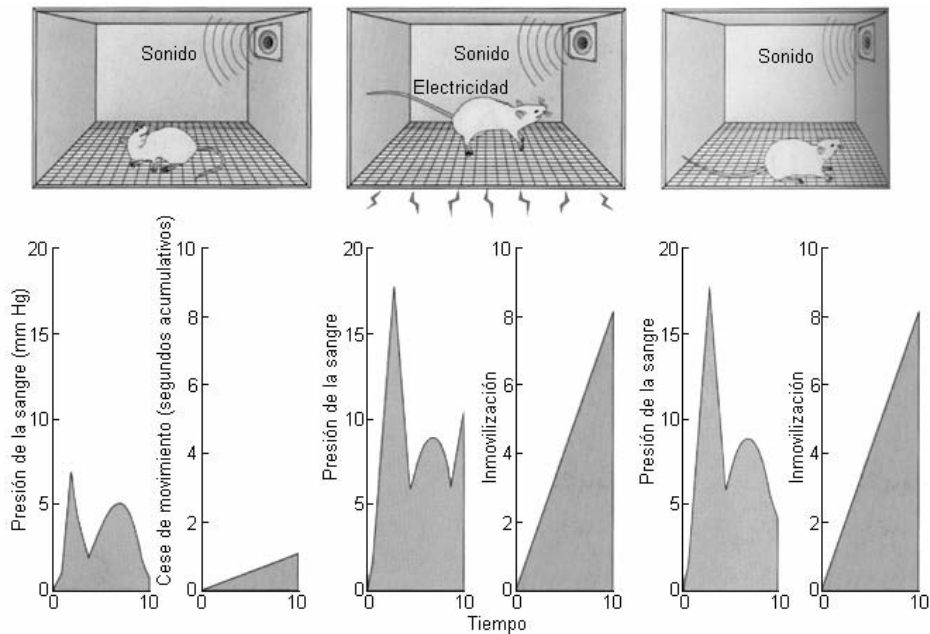


**Figura 34.** Después del condicionamiento, el estímulo inicialmente neutral (EC) es capaz de provocar un amplio rango de respuestas conductuales y fisiológicas, que aparecerían en condiciones normales para preparar el organismo hacia un posible peligro.



**Figura 35.** El procedimiento del condicionamiento del miedo, típicamente utilizado en animales de laboratorio, consiste en la asociación contingente de un estímulo sensorial o de uno contextual con una estimulación aversiva.

Joseph LeDoux y colaboradores observaron que las lesiones bilaterales del complejo basolateral de la amígdala o del tálamo auditivo impedían el condicionamiento clásico del miedo a un sonido; por contra, ello no sucedía cuando las lesiones se generaban en la corteza auditiva.

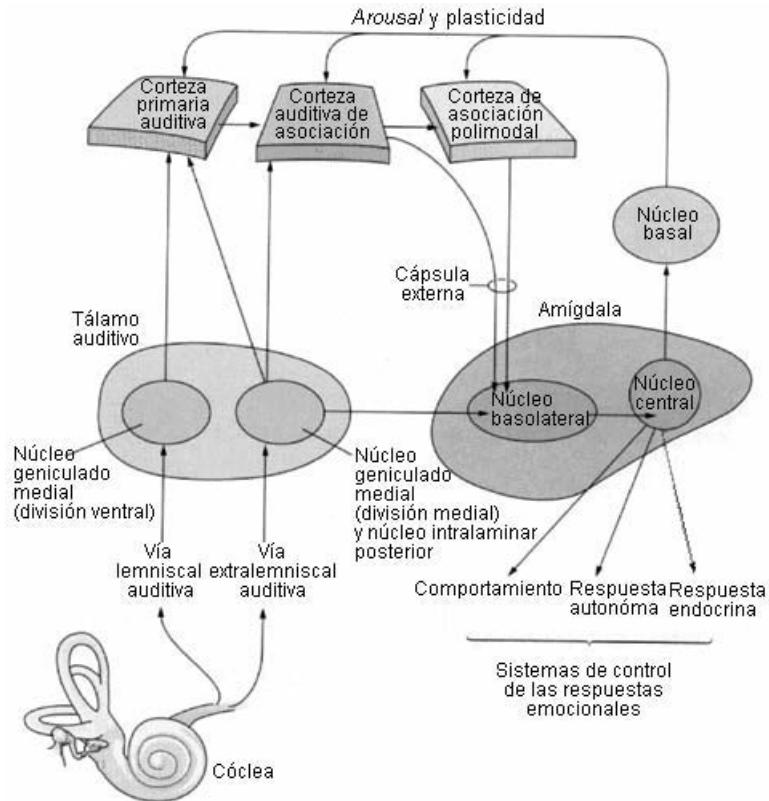


**Figura 36.** La descarga eléctrica produce diferentes respuestas incondicionadas, tales como la inmovilidad o el incremento de la presión sanguínea. Posterior al condicionamiento, la mera presentación del sonido es capaz de elicitar respuestas de miedo de magnitud muy similar a las producidas por la descarga. (Adaptada de Kandel y col., 2001).

### Proceso del estímulo condicionado

¿Qué sucede desde el momento en que la rata escucha el sonido hasta las respuestas de miedo? La información auditiva del estímulo condicionado (EC) llega a la división ventral del núcleo geniculado medial del tálamo, por medio de la vía lemniscal auditiva, desde donde es enviada a la corteza auditiva. En dicha corteza, la información es procesada y enviada al complejo basolateral de la amígdala. La información del EC también llega a la división medial del núcleo geniculado medial del tálamo y a los núcleos intralaminares, por medio de la vía extralemniscal. Una parte de esta información será enviada al córtex auditivo y otra parte es enviada directamente a la amígdala. El núcleo central de la amígdala recibe la información talámica directamente, así como la información cortical por medio del complejo basolateral de la amígdala, activa los sistemas endocrinos, autonómicos y conductuales, y pone en marcha un sistema de arousal cortical por medio de las proyecciones colinérgicas en la corteza del núcleo basal de Meynert.

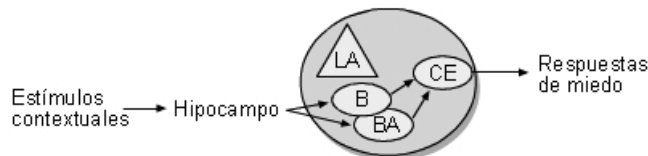
El condicionamiento del miedo al contexto se caracteriza por el hecho de que el estímulo condicionado no es un estímulo sensorial específico como una luz o un sonido, sino que se trata de un conjunto de estímulos. Estudios de Russ Phillips, Joseph LeDoux, Michael Fanselow y otros observaron que las lesiones del hipocam-



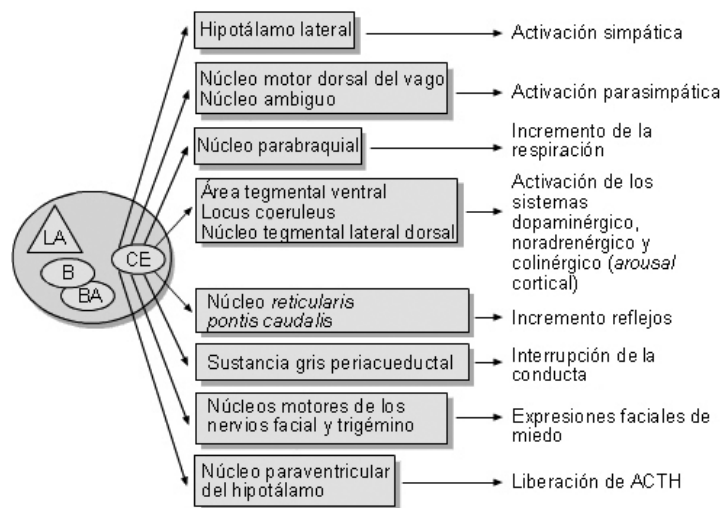
**Figura 37.** Proceso del estímulo condicionado. (Adaptada de Kandel y col., 2001).

po eliminaban selectivamente las respuestas de miedo provocadas por estímulos contextuales, sin afectar a las provocadas por estímulos sensoriales específicos.

Diferentes evidencias experimentales han puesto de manifiesto que lesiones del núcleo central de la amígdala afectan a todas las respuestas del condicionamiento del miedo. Asimismo, su estimulación produce incrementos en la tasa cardíaca, frecuencia respiratoria, presión sanguínea, liberación de las hormonas del estrés, inmovili-



**Figura 38.** En el condicionamiento de miedo al contexto, el hipocampo genera una representación integrada de los estímulos que componen el contexto. Esta información en torno a las relaciones entre los estímulos llega a los núcleos basal y basal accesorio de la amígdala, que proyectan hacia el núcleo central (encargado de desencadenar las respuestas de miedo).



**Figura 39.** Diferentes proyecciones del núcleo central de la amígdala y efectos provocados por su estimulación.

zación conductual, hiperreflexia, entre otros. El núcleo central intercede como mediador en la activación del *arousal* cortical por medio de sus proyecciones directas al córtex (sobre todo al giro cingular rostral y a la corteza orbitofrontal) y mediante sus proyecciones indirectas, a través del núcleo basal de Meynert.

En el condicionamiento del miedo, la información sensorial llega a la amígdala directamente del tálamo e indirectamente por medio de la corteza cerebral.

### Estudios clínicos

Diferentes estudios han verificado la relación de la amígdala con aprendizajes implícitos de claves estímulares que señalizan las emociones expresadas facialmente. Experimentos sobre pacientes con lesiones bilaterales de la amígdala sugieren que esta estructura posee un papel primordial en el miedo, dado que los sujetos lesionados son incapaces de aprender las claves estímulares que individuos normales utilizan para reconocer expresiones faciales de miedo.

Las lesiones de la amígdala parece que impiden la capacidad de los sujetos para aprender el condicionamiento del miedo y la posibilidad de emisión de juicios sociales a partir de las expresiones faciales. Asimismo, se ha visto que la estimulación eléctrica de la amígdala en humanos produce sentimientos de miedo y agresión.

### La enfermedad de Urbach-Wiethe

En la enfermedad de Urbach-Wiethe se produce una degeneración bilateral de la amígdala, asociada a una deposición anormal de calcio. La vida emocional de estos pacientes está

muy empobrecida, con una capacidad muy reducida de poder modular emocionalmente el aprendizaje.

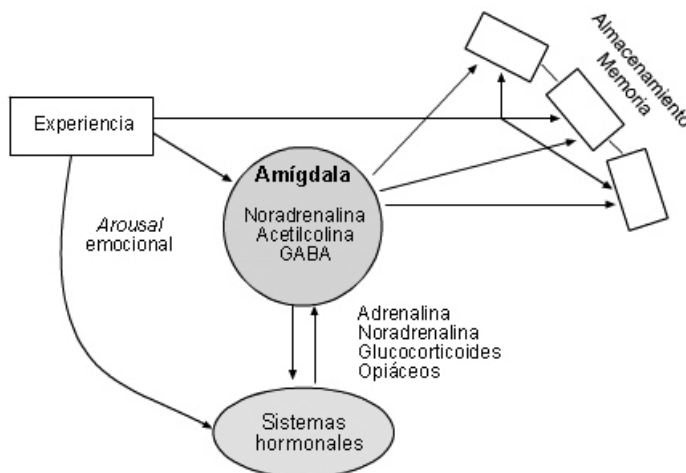
Estudios con humanos han puesto de manifiesto la implicación de la amígdala en el aprendizaje del miedo, la cognición social y en el reconocimiento de las expresiones faciales emocionales.

### *El papel de la amígdala en la modulación emocional del aprendizaje*

Tal como se ha señalado en el capítulo 4, desde los primeros teóricos del estudio de la emoción, siempre se ha sabido que las situaciones con mucha carga emocional se recuerdan mejor que situaciones neutrales.

En la actualidad, existen dos posturas frente al papel de la amígdala en los procesos de aprendizaje y memoria:

- 1) Existen autores, como Larry Cahill y James L. McGaugh, que exponen que la amígdala posee una función moduladora del almacenamiento de la información que tiene lugar en otras estructuras.
- 2) Otra postura es la propugnada por autores como Michael Fanselow y Joseph LeDoux, que hipotetizan que, además de esta función moduladora, la amígdala es un lugar donde puede almacenarse algún tipo de memoria, sobre todo aquella de contenido emocional, puesto que en la amígdala se han encontrado mecanismos de plasticidad sináptica como consecuencia de diferentes aprendizajes de tareas de memoria implícita, como el condicionamiento del miedo.

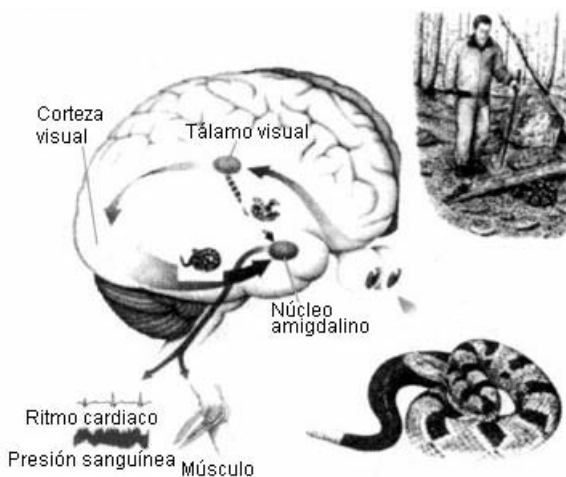


**Figura 45.** Diagrama esquemático de las relaciones entre la amígdala y otros sistemas, que muestra cómo la amígdala es influida por sistemas hormonales y por la experiencia, y puede modular el almacenamiento de la memoria en múltiples sistemas de memoria.

La amígdala facilita los procesos de consolidación de memorias, tanto implícitas como explícitas o declarativas, cuando la información tiene una carga emocional considerable.

### *Procesamiento emocional de la información en un contexto de aprendizaje*

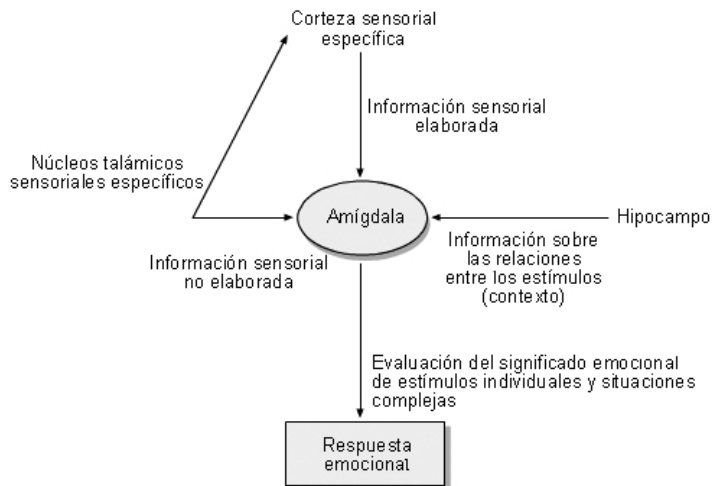
El complejo amigdalino recibe tanto información de los núcleos sensoriales específicos del tálamo como de la corteza cerebral. El hipocampo envía información a la amígdala sobre las relaciones existentes entre los estímulos que forman un mismo contexto. En definitiva, en un contexto de aprendizaje, la amígdala participa en la evaluación del significado emocional de estímulos individuales y de situaciones complejas, desencadenando los mecanismos neuroendocrinos, autonómicos y conductuales por medio de las eferencias nerviosas del núcleo central.



**Figura 46.** Procesamiento de un estímulo visual.

### **Procesamiento de un estímulo visual**

Una persona va caminando por el medio del bosque y se encuentra una serpiente. La información visual de este estímulo llega al núcleo geniculado lateral del tálamo y de aquí se envía rápidamente a la amígdala (casi sin procesamiento), para permitir generar una respuesta rápida por parte del organismo. Asimismo, la información visual de la serpiente se envía desde el tálamo hacia la corteza visual, donde se procesa y envía hacia la amígdala.



**Figura 42.** La amígdala recibe información sensorial del tálamo y de la corteza, así como las relaciones entre los estímulos por medio del hipocampo, lo que le permite llevar a cabo una evaluación del significado emocional de la situación y generar los mecanismos de respuesta que se adecúan a las demandas del entorno.

### 2.5.2. Aprendizaje procedimental: hábitos y habilidades sensoriomotoras

Los ganglios basales y el cerebelo se consideran centros moduladores del control motor. Los dos sistemas modulan y controlan la actividad motora que inicia la corteza cerebral consiguiendo una planificación, puesta en marcha, coordinación, guía y fin apropiado de los movimientos voluntarios. Estas estructuras parecen ser críticas para el aprendizaje de hábitos y de habilidades.

Dentro del aprendizaje procedimental podemos incluir:

- Aprendizaje de hábitos.
- Aprendizaje de habilidades motoras.
- Aprendizaje de habilidades perceptuales.
- Diferentes tipos de condicionamiento.

La memoria procedimental depende de regiones perceptual-motoras, como los ganglios basales y el cerebelo, las cuales interactúan con la neocorteza frontal y posterior.

#### *Caracterización anatómica de los ganglios basales*

Los **ganglios basales** son un conjunto de núcleos subcorticales interconectados y situados principalmente en el encéfalo anterior basal. Los principales núcleos de los



ganglios basales son los siguientes: caudado, putamen, globo pálido, núcleo subtalámico y sustancia negra.

Tal como se ha señalado en el capítulo IV, desde el punto de vista anatómico, el núcleo caudado tiene una forma alargada que transcurre longitudinal al sistema ventricular. La cabeza del caudado se encuentra unida al putamen, mientras que el cuerpo se dispone dorsal al tálamo y la cola termina adyacente a la amígdala. El putamen queda en una posición más lateral por debajo de la corteza insular. El globo pálido, por su parte, se ubica en una posición medial al putamen y lateral a la cápsula interna.

### Núcleos separados

A excepción de este punto de unión establecido entre el caudado y el putamen a la altura de la cabeza del caudado, los dos núcleos se encuentran separados por la cápsula interna.

Al neocestriado (caudado y putamen) llegan proyecciones principalmente desde la corteza cerebral. Estas últimas son excitatorias (el neurotransmisor utilizado es el glutamato) y llegan sobre las neuronas espinosas intermedias del estriado (neuronas gabaérgicas). Estas neuronas del estriado también reciben influencias dopaminérgicas desde la sustancia negra. El 90% de las neuronas del estriado son gabaérgicas. Las neuronas gabaérgicas del estriado además de ser el foco diana de las proyecciones corticales, también constituyen el output del estriado. Las neuronas espinosas intermedias del estriado proyectan al globo pálido y a la sustancia negra. El globo pálido (paleoestriado) está dividido en dos porciones, la porción externa y la interna. Las proyecciones en una u otra porción constituyen la vía directa o indirecta de los ganglios basales.

La vía directa se puede resumir de la siguiente forma: el estriado proyecta a la porción interna del pálido, que envía proyecciones directamente al tálamo (complejo ventral anterior-ventral lateral). Por su parte, en la vía indirecta, el estriado proyecta a la

**Tabla 3.** Principales aferencias a los ganglios basales

<b>Principales aferencias a los ganglios basales</b>
<b>Desde la corteza cerebral</b>
Corteza parietal (visual secundaria, somatosensitiva primaria y secundaria)
Corteza temporal (visual y auditiva secundaria)
Corteza del cíngulo (límbica)
Corteza frontal (motora primaria y secundaria)
Corteza prefrontal
<b>Otras fuentes</b>
Sustancia negra, <i>pars compacta</i>

porción externa del globo pálido, que envía proyecciones al núcleo subtalámico. Este último envía proyecciones a la porción interna del globo pálido.

### *Caracterización anatómica del cerebelo*

El **cerebelo** es la parte del encéfalo que, junto con el tronco, ocupa la fosa posterior del cráneo. Se encuentra situado detrás de la protuberancia y los tubérculos cuadrigéminos, dorsal al bulbo y ventral al encéfalo.

Su parte más anterior constituye el techo del cuarto ventrículo. Se encuentra unido al tronco a través de seis pedúnculos: dos superiores que lo conectan con los tubérculos cuadrigéminos, dos medios que lo conectan con la protuberancia, y dos inferiores que lo conectan con el bulbo. De este modo, los tractos cerebelosos (superior, medio e inferior) conectan el cerebelo con el resto del encéfalo y la con la médula espinal.

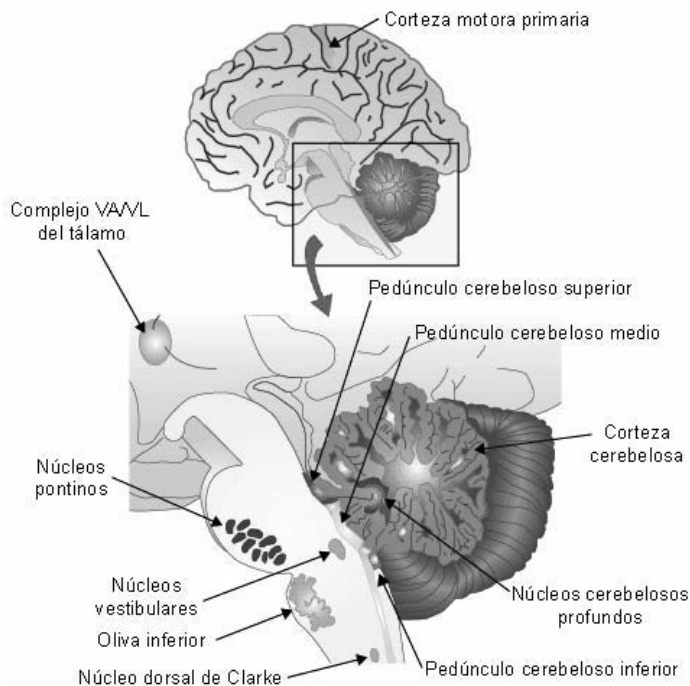
A diferencia de lo que ocurre en la médula y el tronco, y al igual que ocurre en la corteza cerebral, la sustancia gris se localiza fundamentalmente en la superficie (corteza cerebelosa), mientras que sustancia blanca abunda en el interior. El cerebelo constituye aproximadamente el 10 % del volumen de todo el cerebro.

Funcionalmente se relaciona con la coordinación, el ajustamiento y suavidad de los movimientos y con el mantenimiento del equilibrio gracias a la información que recibe de las fibras vestibulares, de la corteza, de los propioceptores, de los receptores somatosensoriales, auditivos, viscerales y visuales.

El cerebelo modula la actividad de las vías motoras que descienden desde la corteza cerebral y desde el tronco del encéfalo, lo cual, junto con los ganglios basales, lo posicionan como un componente modulador de crítica importancia para las funciones motoras. Si analizamos con detenimiento el aspecto externo del cerebelo, podremos observar en su superficie una especie de organización en forma de finos pliegues o láminas dispuestas de forma transversal y paralela. Estas láminas se denominan *folia*. En la superficie cerebelosa se pueden localizar diferentes surcos o cisuras, como la cisura horizontal, la posterosuperior, la principal y la posterolateral. Anatómicamente, las cisuras nos ayudan a demarcar los límites de los lóbulos. En este caso, podemos distinguir tres lóbulos: el floculonodular (constituido por una parte central o nódulo y por sus extensiones laterales o flóculos), el posterior y el anterior. Tal como sucede con los hemisferios cerebrales, en el caso del cerebelo también distinguimos dos hemisferios cerebelosos. Los hemisferios se encuentran separados por un agrandamiento en forma de banda longitudinal medial, esta banda alargada se denomina vermis. El vermis constituye la zona medial de la superficie dorsal del cerebelo. Desde un punto de vista funcional se da una organización longitudinal conformada por tres grandes superficies. La más medial es la constituida por el vermis, adyacente a éste queda la zona intermedia y en una posición más lateral, la zona lateral.

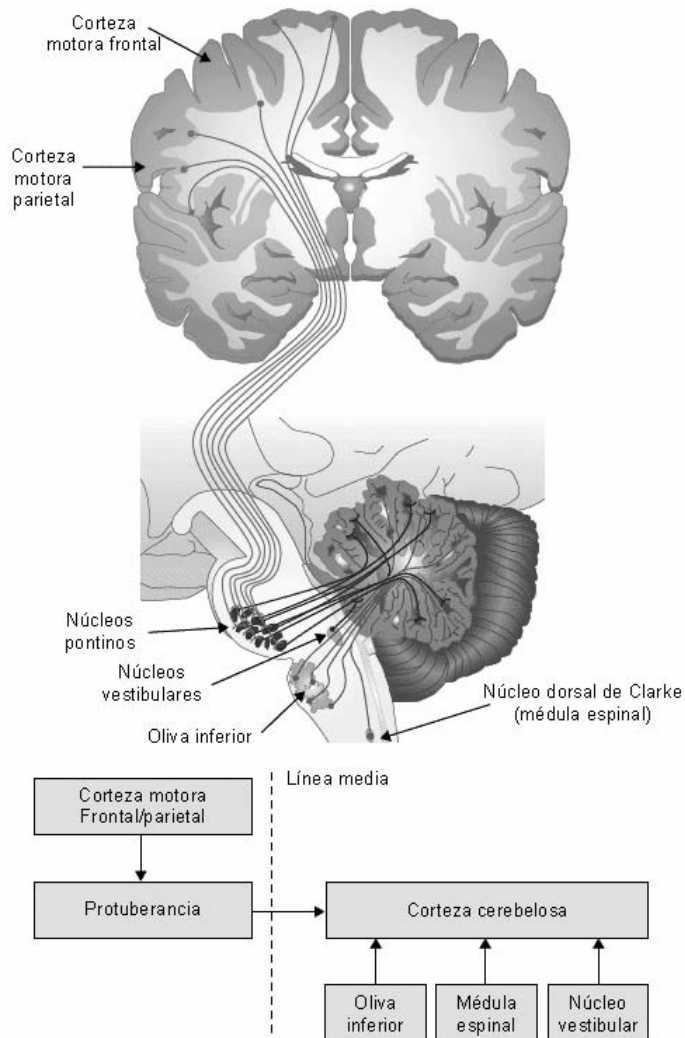
En la organización interna del cerebelo hemos de distinguir dos bloques claramente diferenciados. Por una parte, la corteza cerebelosa y, por otra, los núcleos profundos.

1) La **corteza cerebelosa**, citoarquitectónicamente, se organiza en tres capas celulares. Por un lado, tenemos la **capa intermedia o capa de células de Purkinje**, que se encuentra constituida por los somas de las principales células de proyección del cerebelo, las células de Purkinje. Las proyecciones corticales a las células de Purkinje no son directas, sino que llegan por medio de núcleos pontinos que proyectan a las células granulares del cerebelo. La **capa granular** es la más interna de las capas del cerebelo y está formada por numerosas interneuronas. En la superficie externa de la capa granular se localizan las células de Golgi, cuyas ramificaciones dendríticas se extienden por la capa más externa de la corteza cerebelosa, la capa molecular, contactando con las fibras paralelas (que son los axones de las células granulares que al alcanzar la capa más externa de la corteza cerebelosa se dividen en dos ramas). Estas interneuronas establecen sinapsis con otras interneuronas de la capa granular, las células granulares, formando el denominado glómulo. Las células granulares establecen sinapsis excitatorias con las células de Purkinje. Las terminaciones sinápticas de los axones



**Figura 43.** Interacción funcional y anatómica entre el cerebelo, el tronco del encéfalo y la corteza motora.

pónticos (y otras aferencias hacia las células granulares) se denominan *fibras musgosas*. Por medio de estas últimas, el cerebelo también recibe información sensorial de la periferia desde la médula espinal y tronco del encéfalo. Las células de Purkinje también reciben aferencias moduladoras desde las células en cesta (de carácter inhibitorio) y de las fibras trepadoras (de carácter excitatorio) desde la oliva inferior. Las fibras trepadoras se originan en la oliva inferior y llevan información somatosensorial, visual e información de la corteza. La **capa más externa** es la **molecular** que se encuentra formada por células encesto, cuyas dendritas establecen sinapsis con las fibras paralelas de las células granulares,



**Figura 44.** Principales aferencias al cerebelo.

y cuyos axones contactan con las terminaciones de las células de Purkinje. En esta capa externa también encontramos células estrelladas. Estas células reciben aferencias de las células granulares (fibras para ellas), y sus proyecciones se dirigen a las dendritas de las células de Purkinje.

- 2) Por lo que se refiere a los **núcleos profundos** del cerebelo (núcleo fastigio o núcleo del techo, los núcleos interpuestos -núcleo emboliforme y globoso y el núcleo dentado), lo primero que hemos de tener presente es que tienen una organización interna determinada y que se encuentran localizados en la sustancia blanca cerebelar siguiendo una ubicación medio-lateral equivalente a la organización longitudinal de la corteza cerebelosa (la zona medial se corresponde al vermis y al núcleo fastigio, la zona intermedia a la zona intermedia de los hemisferios cerebelosos y a los núcleos interpuestos, y la zona lateral a la zona lateral de los hemisferios cerebelosos y al núcleo dentado).

En referencia a las aferencias que recibe el cerebelo, destacar que se distribuyen de una forma altamente ordenada. La zona medial e intermedia del cerebelo proviene fundamentalmente de la médula espinal. La zona lateral recibe información de los núcleos pontinos del tronco del encéfalo. El lóbulo floculonodular recibe conexiones de los núcleos vestibulares y del órgano vestibular. Todas estas conexiones llegan al cerebelo fundamentalmente a través de las fibras musgosas. Las tres zonas anatómico-funcionales del cerebelo reciben información de la oliva inferior, mediante las fibras trepadoras.

Con relación a las aferencias del cerebelo, se ha de tener presente que las células de Purkinje proyectan hasta los núcleos cerebelosos profundos. Asimismo, son gabaérs

**Tabla 4.** Principales aferencias al cerebelo.

<b>Principales aferencias al cerebelo</b>	
<b>Desde la corteza cerebral</b>	
	Corteza parietal (visual secundaria, somatosensitiva primaria y secundaria)
	Corteza frontal (motora primaria y secundaria)
	Corteza del cíngulo (límbica)
<b>Otras fuentes</b>	
	Médula espinal (columna de Clarke)
	Laberinto y núcleos vestibulares
	Núcleo olivar inferior
	<i>Locus coeruleus</i>

Tabla 5.

Localización axones células de Purkinje	Núcleos profundos	Destinos
Zona lateral de los hemisferios	Núcleo dentado	Tálamo contralateral
Zona intermedia	Núcleos interpuestos	Núcleo rojo contralateral
Vermis	Núcleo fastigio	Núcleo vestibular lateral
		Relevo en núcleo fastigio ipsilateral para alcanzar diversos núcleos del TE

gicas y, por tanto, el *output* de la corteza cerebelosa tiene carácter inhibitorio (recuérdese que las células de Purkinje procesan la información que llega desde la corteza).

### *Aprendizaje procedimental y estriado*

Diferentes evidencias experimentales y clínicas han puesto de manifiesto que el estriado dorsal es necesario para el aprendizaje procedimental implicado en la formación de hábitos de conducta.

#### **Triple disociación de los sistemas de aprendizaje**

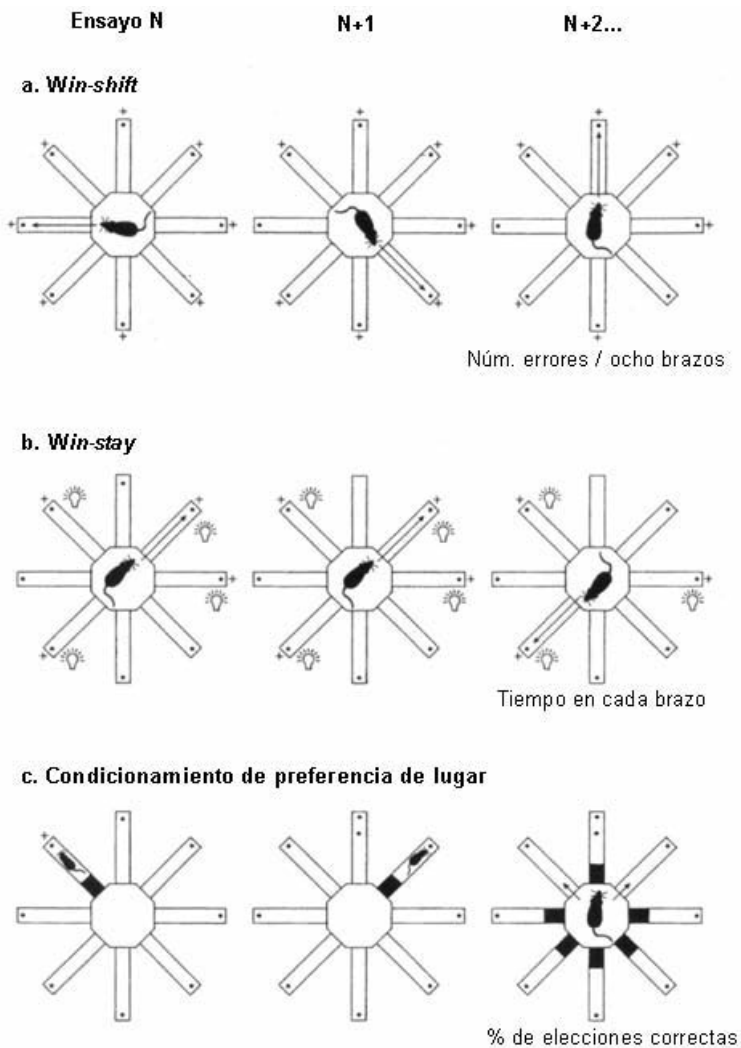
En 1993, McDonald y White analizaron tres sistemas de aprendizaje en trabajos experimentales que pusieron de manifiesto una triple disociación entre diferentes tipos de aprendizaje en función de tres regiones cerebrales: el estriado, la amígdala y el hipocampo. Estos autores entrenaron a los sujetos experimentales en un laberinto radial de ocho brazos, modificando los criterios y las versiones de la tarea de aprendizaje y lesionando en cada grupo experimental una de las regiones cerebrales.

Las conclusiones fundamentales de este trabajo se centran en que el estriado dorsal es necesario para el aprendizaje procedimental (tarea denominada por los autores como *win-stay*), donde los sujetos experimentales han de aprender a dirigirse a los brazos que se encuentran iluminados para recibir la comida (refuerzo), independientemente de la localización espacial de los brazos y del número de entradas que se lleven a cabo en dicho brazo. Este tipo de tarea implica un aprendizaje de hábitos donde se han de establecer contingencias entre estímulos y respuestas. Una segunda conclusión, es que la amígdala es necesaria para llevar a cabo una preferencia de lugar condicionada, de tal forma que se establece un aprendizaje dependiente de mecanismos relacionados con el condicionamiento y la modulación emocional de la memoria. En esta tarea, los sujetos experimentales han de mantenerse en un brazo iluminado con la presencia de refuerzo (comida), para pasar posteriormente a ubicarse en un brazo sin refuerzo y sin iluminación.

En la prueba test, el animal ha de elegir entre los dos brazos para poder evaluar si muestra algún tipo de preferencia de lugar. La tercera conclusión del trabajo se encuentra relacionada con los aprendizajes explícitos, ya que estos autores demostraron que el hipocampo era necesario para aprender a guiarse por estímulos contextuales y encontrar los brazos

con refuerzo (comida) sin visitar un lugar previamente visitado. Denominaron a este tipo de tarea *win-shift*, ya que los sujetos experimentales debían aprender a formar un mapa cognitivo cuya expresión era flexible.

Estudios de lesión en primates no humanos han encontrado efectos diferenciales entre las lesiones del lóbulo temporal medial y de los ganglios basales. Lesiones del estriado dorsal no producen déficits severos en la tarea de no apareamiento demorado con la muestra pero dificultan notablemente la formación de hábitos.



**Figura 45.** Triple disociación de los sistemas de aprendizaje.

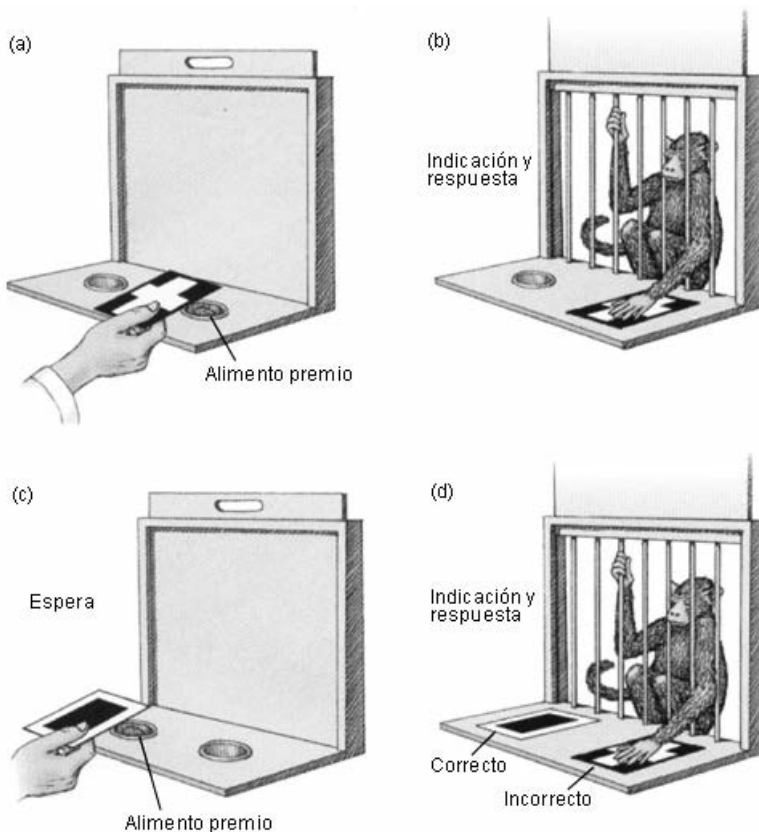
### Tarea de no emparejamiento demorado con la muestra

Se trata de una prueba para evaluar el aprendizaje del animal con relación al reconocimiento de objetos. En la parte superior de la imagen (a), se le muestra a un primate el estímulo muestra que cubre el refuerzo (comida). Tras una demora temporal, se le muestra al animal dos objetos: el objeto que se había presentado anteriormente y un objeto nuevo (b).

Como puede observarse, el animal ha de elegir el nuevo objeto presentado, ya que debajo de éste se encontrará la comida. Se ha podido comprobar que animales que presentan lesiones del lóbulo temporal medial cometen muchos errores en esta tarea y que esto correlaciona con el tiempo de demora: a mayor demora, mayor dificultad para aprender la tarea.

Ahora bien, un procedimiento experimental alternativo sería que el animal tuviera que aprender a asociar un estímulo determinado con la comida, independientemente de cuándo se presenta éste. Por ejemplo, imaginemos que el primate debe asociar la presencia del refuerzo con el estímulo que presenta una cruz.

En esta segunda versión de la tarea estamos evaluando aprendizaje procedimental. Se ha podido comprobar que las lesiones del estriado dorsal dificultan notablemente esta tarea procedimental en los animales.



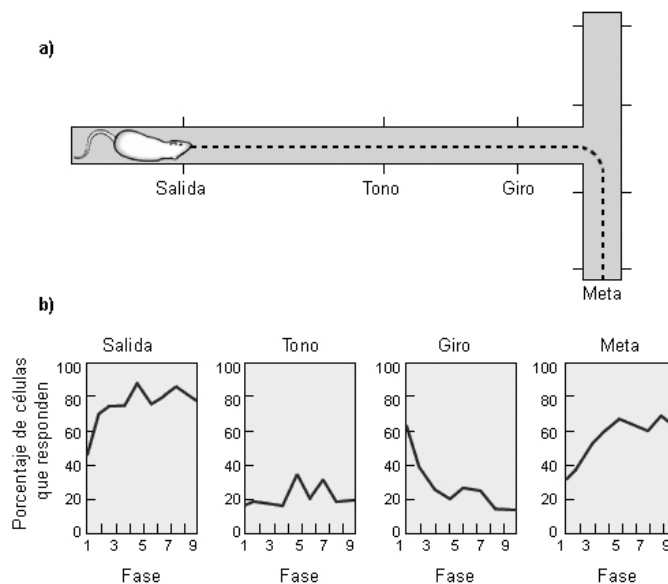
**Figura 46.** Tarea de no emparejamiento demorado con la muestra.



Diferentes trabajos de electrofisiología han analizado la actividad de las neuronas de los ganglios basales de los animales experimentales, mientras éstos llevaban a cabo diferentes tareas de aprendizaje. De esta forma, se ha podido comprobar que la actividad de las neuronas del estriado se ve modificada a medida que el animal aprende tareas procedimentales reforzadas (generalmente con comida). Algunos autores han sugerido que los cambios en los patrones de actividad de las neuronas estriatales podría indicar la formación de un determinado hábito.

### Tarea de aprendizaje de un hábito en función de un estímulo auditivo (tono)

En la imagen superior (a) podemos observar un laberinto en forma de "T", donde el animal sale de una posición y tiene que alcanzar una meta (reforzada con comida). El animal ha de aprender a girar a la izquierda o a la derecha con relación al tono de un sonido, de manera que un tono indica la derecha y otro indica la izquierda. En la imagen inferior (b) se muestra el porcentaje de células nerviosas del estriado dorsal que responden en diferentes fases de la tarea de aprendizaje: salida, presentación del tono, giro hacia el brazo indicado por el tono, llegada a la meta y consecución del refuerzo. Cuando la rata empieza a llevar a cabo la tarea, el porcentaje de neuronas que responde en mayor medida se da cuando el animal gira hacia el brazo asociado con el refuerzo (indicado por el tono). A medida que el animal va aprendiendo la tarea, un número notable de neuronas se activan en la salida y en la meta, mientras que se va reduciendo el porcentaje de células que lo hacen en el giro. Se ha podido comprobar que algunas neuronas individuales responden durante más de una fase de la tarea de aprendizaje.



**Figura 47.** Tarea de aprendizaje de un hábito en función de un estímulo auditivo (tono).

La actividad de las neuronas del estriado dorsal puede verse modificada en función de la fase de aprendizaje de la tarea en la que se encuentre el animal.

Se ha podido comprobar mediante el uso de técnicas funcionales de neuroimagen, que el estriado dorsal se activa cuando los sujetos experimentales llevan a cabo tanto tareas de aprendizaje de formación de hábitos sensoriomotores, como tareas de aprendizaje de formación de hábitos sin componente motor (cognitivos).

En pacientes que presentan alteraciones neurológicas que afectan a los ganglios basales se han demostrado deterioros en diferentes tareas de aprendizaje procedimental. Por ejemplo, diversos estudios han descrito una dificultad notable en el aprendizaje de hábitos en pacientes con la enfermedad de Parkinson. Otros trabajos han puesto de manifiesto importantes deterioros en aprendizajes sensoriomotores en personas con la enfermedad de Huntington.

### **Tarea de clasificación probabilística para el estudio del aprendizaje implícito**

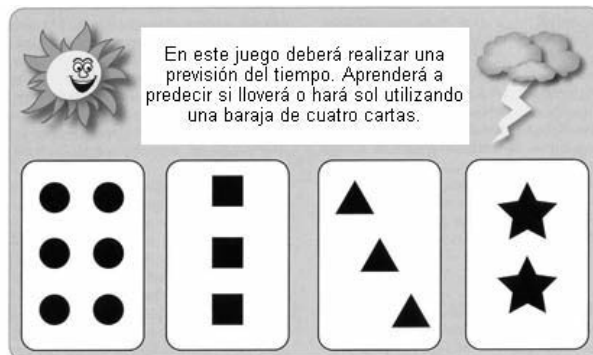
Knowlton y colaboradores (1994, 1996) usaron una tarea de clasificación probabilística para estudiar el aprendizaje implícito. Después de cada mano de cartas, los sujetos experimentales debían predecir si llovería o si bien haría un día soleado. Algunas manos predecían lluvia un 20% de las veces, mientras que otras lo hacían el 80%. Aprender esta asociación llevaba unos 50 ensayos de aprendizaje en personas sin ningún tipo de lesión. No obstante, se necesitaban muchos más ensayos para que los participantes se dieran cuenta de forma explícita qué secuencias de cartas predecían qué clase de tiempo. De esta forma, la predicción del tiempo se aprendía de forma implícita mucho antes de que pudiera hacerse de forma explícita. Pacientes con alteraciones en los ganglios basales tienen dificultades para llevar a cabo la tarea durante los primeros ensayos (aprendizaje implícito) pero logran aprender la tarea durante los últimos ensayos (aprendizaje explícito). Estudios de neuroimagen funcional en sujetos controles han mostrado que a lo largo de la tarea los ganglios basales muestran actividad y a medida que la tarea va progresando dicha actividad se va derivando hacia el lóbulo temporal medial. De esta forma, pacientes con lesiones bilaterales del lóbulo temporal medial ejecutan esta tarea correctamente en los primeros ensayos (aprendizaje implícito), fallando en los últimos ensayos donde su ejecución se basa en el aprendizaje explícito.

### **La corea de Huntington y la enfermedad de Parkinson**

La corea de Huntington es una enfermedad hereditaria, irreversible y de curso progresivo, caracterizada por la aparición de movimientos incontrolables, rápidos, irregulares y espasmódicos que afectan a la musculatura facial y de las extremidades. Es consecuencia de la degeneración de las neuronas del núcleo caudado y, en menor medida, del putamen. La edad de inicio está alrededor de los cuarenta años. En la mayoría de los casos, sin embargo, con anterioridad a la aparición de los primeros síntomas motores aparecen alteraciones del estado de ánimo, por lo general en forma de depresión y de las capacidades intelectuales. Del mismo modo, puede debutar en forma de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). Invariablemente, la corea de Huntington se acompaña de demencia subcortical.

cal, con una importante alteración de las funciones ejecutivas y de planificación dependientes de la corteza prefrontal, del aprendizaje procedimental y de las capacidades visuoespaciales.

En la enfermedad de Parkinson, por su parte, se observa degeneración de la sustancia negra del tronco del encéfalo. Se observa también la presencia de cuerpos de Lewy en la misma sustancia negra y en el locus coeruleus. El sistema de neurotransmisión más afectado es el dopaminérgico, especialmente el circuito nigroestriado, y se evidencia una importante depleción de dopamina en el estriado dorsal, pero también en el estriado ventral y en la corteza prefrontal. La afectación clínica más evidente son los trastornos del sistema motor, que incluyen rigidez, moderación motora, temblor y trastornos de la marcha. La enfermedad de Parkinson se acompaña de demencia subcortical aproximadamente en un 40% de los casos. Las afectaciones neuropsicológicas más evidentes en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson son los déficits de aprendizaje procedimental, las alteraciones visuoespaciales, las disfunciones ejecutivas relacionadas con el sistema prefrontal y el enlentecimiento cognitivo, aunque el perfil de déficit es muy variable entre pacientes y en un mismo paciente en diferentes momentos.



**Figura 48.** Tarea de clasificación probabilística para el estudio del aprendizaje implícito.

Anatómicamente, el aprendizaje de habilidades (motoras y perceptuales) depende de los ganglios basales y de diferentes regiones corticales en función del tipo de habilidad. De esta forma, las regiones parietales y frontales son importantes para el aprendizaje motor, mientras que las regiones temporales fusiformes lo son para el aprendizaje perceptual.

Las conexiones entre los ganglios basales y la corteza son primordiales para diferentes tipos de aprendizaje procedimental, tales como aprendizajes secuenciales, aprendizajes sensoriomotores y aprendizajes de hábitos y de habilidades.

### *Aprendizaje procedimental y cerebelo*

Considerable número de trabajos han mostrado que el cerebelo se encuentra implicado en diferentes tipos de condicionamientos y en la formación de aprendizajes de adaptación refleja. No obstante, cada vez son más las evidencias que sugieren que esta estructura podría participar en aprendizajes más complejos.

Una de las tareas de aprendizaje en la que se ha demostrado el papel del cerebelo es el **condicionamiento del reflejo palpebral** en conejos. Se ha podido comprobar que la administración de antibióticos, que inhiben la síntesis de proteínas, en el núcleo interpositus del cerebelo impide el aprendizaje de esta tarea. Algunos trabajos que han analizado el efecto de lesiones cerebrales en animales han revelado que la lesión de la corteza cerebelosa interfiere en las respuestas condicionadas, mientras que la lesión del núcleo interpositus altera el aprendizaje de esta tarea e incluso impide la retención de una respuesta condicionada adquirida de forma previa a la lesión.

Diferentes estudios han demostrado que tanto en la corteza cerebelosa como en el núcleo interpositus tienen lugar cambios en los procesos de plasticidad cerebral como posible mecanismo neural subyacente al aprendizaje. Por ejemplo, se ha hallado DLP en sinapsis de las fibras paralelas en las células de Purkinje del cerebelo.

Otros estudios electrofisiológicos que han analizado este tipo de condicionamiento han revelado un aumento de la tasa de descarga neuronal tanto en la corteza cerebelosa como en el núcleo interpositus durante el condicionamiento. Asimismo, se ha podido identificar una disminución de la respuesta neuronal en el núcleo interpositus durante la extinción de dicho condicionamiento.

Otro tipo de condicionamiento donde se ha visto un deterioro del aprendizaje tras las lesiones del cerebelo es el **condicionamiento del reflejo véstíbulo-ocular**.

Distintos trabajos han demostrado que la lesión del núcleo interpositus del cerebelo impide que los animales puedan aprender a llevar a cabo una determinada conducta (como por ejemplo, apretar una palanca) para evitar la presencia de un estímulo aversivo (por ejemplo, una leve descarga eléctrica en las patas del animal). Sin embargo, este tipo de lesión no parece afectar a la capacidad del animal de aprender a realizar una conducta para obtener un refuerzo (por ejemplo, apretar una palanca para recibir comida).

Por otro lado, se ha podido evidenciar en estudios con animales que el entrenamiento en tareas que implican el desarrollo de habilidades motoras complejas provoca modificaciones morfológicas en el cerebelo. De esta forma, se ha descubierto que este tipo de entrenamiento aumenta la capa de fibras paralelas en la corteza cerebelosa y los procesos de sinaptogénesis en las células de Purkinje.

Estudios que han utilizado técnicas de neuroimagen en sujetos controles han revelado modificaciones de la actividad cerebelar con relación al aprendizaje de tareas con

claros componentes motores (tarea de tiempo de reacción secuencial, tareas de dibujo y de aprendizaje de secuencias de movimientos, etc.). Asimismo, pacientes con lesiones cerebelosas han mostrado deterioros importantes en tareas de aprendizaje de hábitos motores, en diferentes tipos de condicionamientos, en tareas de planificación de secuencias de acciones para la resolución de problemas, etc.

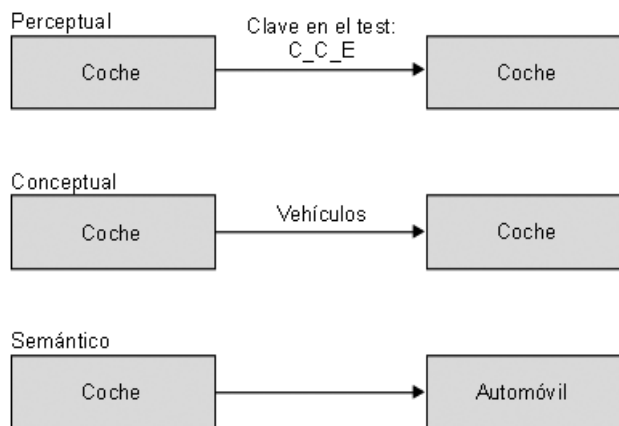
El **cerebelo** desempeña un papel crítico en el aprendizaje y ejecución de hábitos motores, en la adquisición de diferentes tipos de condicionamiento y en otras formas de aprendizaje de adaptación motora.

### 2.5.3. *Priming*

**Priming** se puede definir como un cambio en el procesamiento de un estímulo debido a un encuentro previo con éste o con estímulos relacionados, en ausencia de una falta de consciencia por parte del sujeto de haberse dado cuenta de la primera toma de contacto con el estímulo o con los estímulos relacionados.

Este fenómeno puede clasificarse en tres subtipos:

- 1) **Priming conceptual**: refleja el procesamiento previo de los aspectos conceptuales del estímulo.
- 2) **Priming semántico**: los estímulos son diferentes aunque semánticamente relacionados.
- 3) **Priming perceptual**: refleja el procesamiento previo de los aspectos perceptuales del estímulo.



**Figura 49.** Principales formas de *priming*: el *priming* perceptual y el *priming* conceptual son directos, ya que los estímulos son los mismos, mientras que el *priming* semántico es indirecto, pues los estímulos son diferentes pero semánticamente se encuentran relacionados.

Las bases neurales del *priming* se circunscriben a la neocorteza en función del tipo de *priming* evaluado.

- La región anterior de la corteza prefrontal inferior izquierda está implicada en el *priming* conceptual.
- El área temporal anterior izquierda parece ser crítica para el *priming* semántico.
- Las áreas occipitotemporales se asocian con *priming* el perceptual.

Diferentes estudios de neuroimagen han puesto de manifiesto que estas regiones muestran una reducción de su actividad delante del estímulo presentado.

## **2.6. Mantenimiento y manipulación activa de la información durante el aprendizaje: corteza prefrontal**

La **corteza prefrontal** nos permite mantener y manipular activamente de forma temporal una pequeña cantidad de información, de manera que la podemos utilizar en función de las demandas del medio. Esto ayuda a proporcionar al sujeto un sentido de continuidad a lo largo del tiempo fundamentando la experiencia inmediata consciente que tiene del entorno con relación a su presente psicológico.

Parece ser que este tipo de mantenimiento y manipulación activa de la información interactúa de forma directa con el procesamiento de los sucesos conscientes y con la atención selectiva. Algunos autores sugieren que la cognición consciente coordina este tipo de procesamiento de la información. Otras hipótesis barajan la posibilidad de que gracias a éste son posibles las experiencias conscientes. También se ha sugerido que esta capacidad limita el procesamiento indiscriminado de toda la información que nos llega, concediendo un trato especial a las pequeñas porciones de información que son necesarias para la implementación de las conductas dirigidas a un fin determinado, salvaguardándonos de las interferencias de la información irrelevante. De todas formas, lo que no parece haber duda es que este tipo de procesamiento tiene una capacidad y duración limitadas.

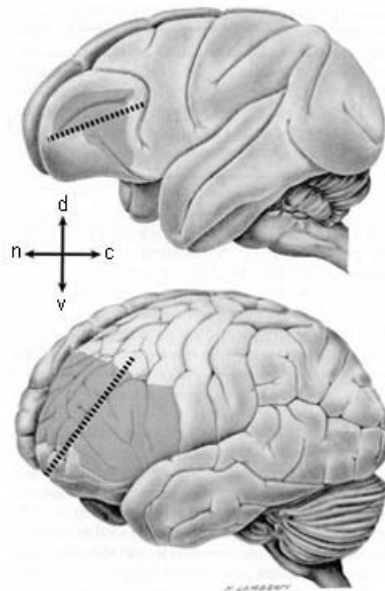
La **corteza prefrontal** desempeña un papel crítico en el mantenimiento y manipulación activa de la información.

### **2.6.1. Tareas de respuesta demorada en primates no humanos**

La posibilidad de mantener y manipular la información de una forma activa durante su adquisición puede resultar de gran importancia para el aprendizaje. Experimentos

realizados con primates no humanos han puesto de manifiesto la importancia de la corteza prefrontal en el aprendizaje utilizando tareas de respuesta demorada. Las lesiones de la corteza prefrontal provocan un deterioro severo en la realización de este tipo de tareas; además, el deterioro es proporcional al tiempo de demora (a mayor demora mayor deterioro). Se ha podido comprobar que los déficit encontrados en el aprendizaje de estas tareas no pueden explicarse por alteraciones en la formación de asociaciones entre estímulos ni por pérdidas de la capacidad de reconocimiento de los objetos presentados durante los ensayos de aprendizaje.

Fuster y colaboradores (1997) registraron la actividad de la corteza prefrontal dorsolateral (DL-PFC) mientras los primates no humanos llevaban a cabo una tarea demorada con colores. Estos autores demostraron que las neuronas de esta región cortical mostraban una actividad persistente y sostenida durante el periodo de demora. Esta actividad permanecía hasta que el sujeto experimental realizaba la respuesta. Goldman-Rakic y colaboradores (1993) descubrieron que la cantidad de actividad neural sostenida mostrada durante el periodo de demora por las neuronas de la DL-PFC predecía si la tarea se aprendería o no. De este modo, cuando la actividad de la DL-PFC durante el periodo de demora era débil el olvido de los estímulos resultaba mayor.



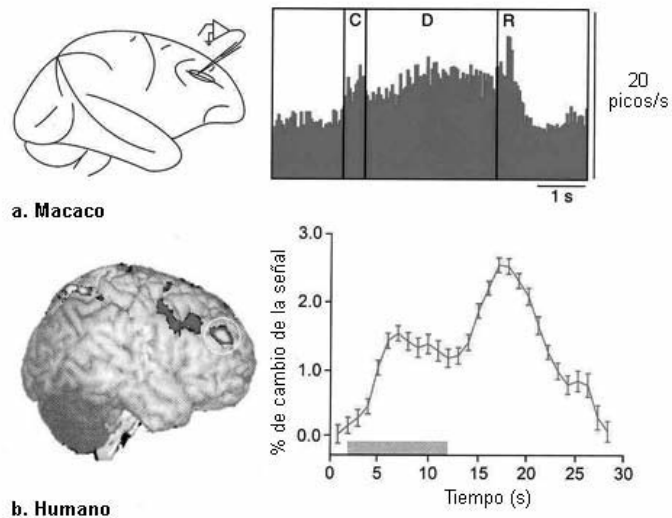
**Figura 50.** En la parte superior de la figura se muestra la disposición de la corteza prefrontal en un primate no humano, mientras que en la parte inferior se muestra la del ser humano. En las superficies laterales de ambos cerebros puede observarse la división de la corteza prefrontal en la región dorsolateral (mitad superior, DL-PFC) y ventrolateral (mitad inferior, VL-PFC). (Adaptada de Baars y Gage, 2007).

Anatómica y funcionalmente es posible destacar que:

- La DL-PFC parece estar implicada en el procesamiento de la información sobre localizaciones espaciales.
- La región ventrolateral de la corteza prefrontal (VL-PFC) parece ser crítica para el procesamiento de la información no espacial sobre objetos, caras, palabras, etc.
- La DL-PFC podría ser importante para la manipulación de la información.
- La VL-PFC podría ser importante para el mantenimiento de la información.

### 2.6.2. Estudios en humanos

Diferentes trabajos que han utilizado técnicas de neuroimagen han revelado que la corteza prefrontal se activa cuando los participantes están intentando mantener la información relevante de la tarea de aprendizaje. Dicha actividad persiste durante los periodos de demora en diferentes tareas evaluadas utilizadas para analizar la memoria de trabajo de los sujetos.

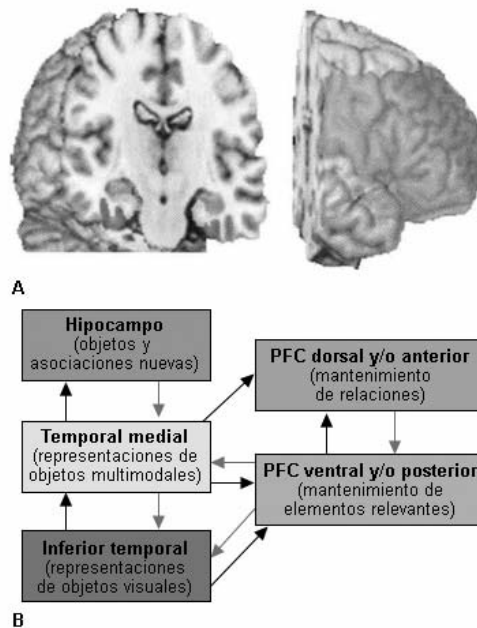


**Figura 51.** En la parte superior de la imagen se muestra el registro electrofisiológico de la corteza prefrontal de un macaco *Rhesus*, mientras que en la parte inferior se muestra la actividad de las neuronas de la corteza prefrontal en un ser humano mediante la técnica de resonancia magnética funcional. En ambos casos se lleva a cabo una tarea de respuesta demorada. La actividad sostenida en las neuronas de la corteza prefrontal refleja el papel de esta región en el mantenimiento de representaciones específicas de los estímulos que deben mantenerse durante el período de demora. Además, se ha podido comprobar que neuronas individuales de esta región cortical son selectivas para estímulos concretos. (Adaptada de Baars y Gage, 2007).



Otras regiones corticales y estructuras subcorticales también muestran una actividad similar durante tareas que implican periodos cortos de demora. Por esta razón, la corteza prefrontal parece formar parte de un sistema neural más complejo implicado en el mantenimiento y manipulación activa de la información. Dicho sistema estaría íntimamente relacionado con las funciones ejecutivas. Algunos autores sugieren que la corteza prefrontal establece interacciones funcionales con el lóbulo temporal medial y con estructuras diencefálicas que resultan ser críticas para el aprendizaje. De este modo, la corteza prefrontal podría controlar la información que llega a estas estructuras para su codificación y posterior consolidación.

Se ha podido comprobar en diferentes estudios que la corteza prefrontal contri-



**Figura 52.** Representación esquemática de las regiones cerebrales que trabajan juntas en el mantenimiento y manipulación activa de la información visual. Evidencias recientes del laboratorio de D'Esposito (2006) demuestran que pacientes con lesiones en la corteza prefrontal muestran poco o ningún deterioro en las tareas donde tienen que mantener la información de forma pasiva durante un período de demora, tanto si la información es verbal como si no es verbal. No obstante, dichos pacientes muestran gran deterioro en tareas donde se requiere que la información sea manipulada. Algunos autores (como Rushworth y colaboradores) sugieren que las regiones ventrales de la corteza prefrontal son importantes para el mantenimiento pasivo de la información, mientras que las regiones dorsales lo son para la manipulación activa de la información. Ranganath (2006) sugiere, por su parte, que las diferentes subdivisiones de la corteza prefrontal participarían en diferentes niveles de análisis en lo que se refiere al mantenimiento y manipulación de la información. (Adaptada de Baars y Gage, 2007).

buye de una manera clara en el aprendizaje de tipo explícito. Asimismo, también contribuye en el aprendizaje de tipo implícito cuanto esto requiere una secuenciación, organización y monitorización deliberada de la información.

La **corteza prefrontal** participa tanto en el aprendizaje explícito como en el aprendizaje implícito.

### 3. ¿Qué es la neurogénesis?

Una escena que probablemente atraiga los recuerdos del lector es la de un profesor del colegio, rodeado de sus alumnos e instándoles a llevar una vida “sana” en lo que se refiere a determinados hábitos de conducta:

“Debéis cuidar vuestros cerebros ahora que sois jóvenes, ya que neurona que muere no la volvemos a recuperar. Las neuronas son unas células que se han especializado tanto en comunicarse entre ellas que han perdido la capacidad de formar nuevas neuronas en un cerebro adulto.”

La verdad es que este tipo de afirmaciones angustiaba a más de un alumno que permanecía el resto de la clase intentando discernir cuántas neuronas habría perdido en la borrachera del fin de semana y cuánto tiempo podría seguir a ese ritmo hasta quedarse sin tejido nervioso. ¿Es cierto que no existe la generación, el reemplazo y la renovación de las neuronas en un cerebro adulto? ¿Tiene el sistema nervioso adulto la capacidad de formar nuevas neuronas, por ejemplo, en respuesta a una lesión degenerativa o a un trauma sufrido por el propio tejido?

Durante más de 100 años, en el ámbito de la neurociencia uno de los dogmas centrales ha sido que en el cerebro adulto de los vertebrados no se generan nuevas neuronas.

Se asumía que la producción de nuevas neuronas ocurría sólo durante el desarrollo y finalizaba con la pubertad del individuo. A finales del siglo XIX, la idea de que el cerebro adulto de los mamíferos permanece estructuralmente constante fue aceptada por distinguidas figuras del momento como Koelliker, His, o incluso el propio Santiago Ramón y Cajal, tal como lo exponía en su obra *Degeneración y regeneración del sistema nervioso*. Koelliker, His y otros científicos habían descrito con sumo detalle los procesos que configuraban el desarrollo del sistema nervioso del hombre y de otros mamíferos. Estos autores comprobaron que la estructura del cerebro permanecía muy estable casi desde el momento del nacimiento, por tanto, era inverosímil pen-

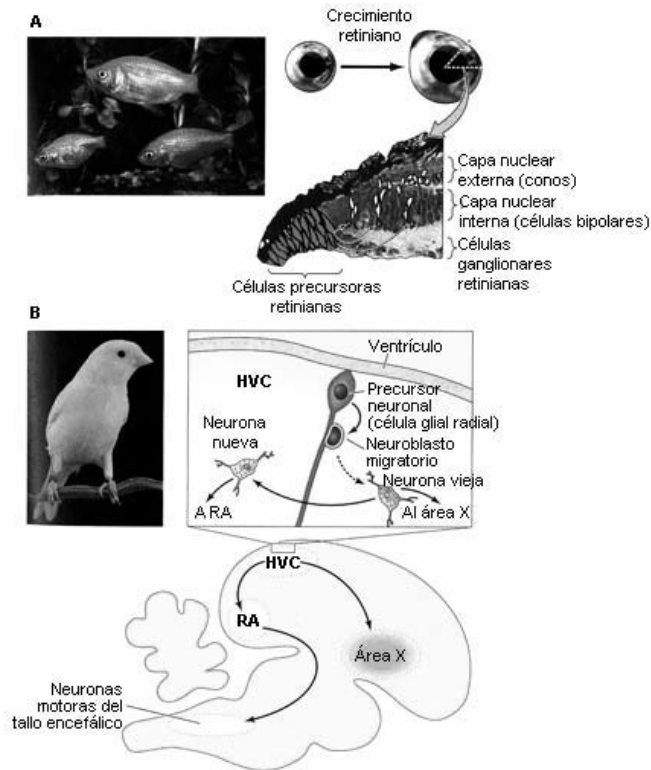
sar que pudieran generarse nuevas neuronas en un cerebro adulto. De manera parecida, Ramón y Cajal hizo un análisis descriptivo muy apurado de los mecanismos que operaban durante el desarrollo del sistema nervioso sin encontrar ninguna muestra de formación de nuevas neuronas en el cerebro adulto.

En la primera mitad del siglo XX, numerosos estudios clínicos parecían demostrar que las células nerviosas no mostraban una regeneración sustancial después de una lesión. No obstante, autores como Schaper, Levi, Hamilton, Sugita, Allen y Briñas encontraron indicios de la posible formación de nuevas neuronas en el cerebro adulto de los mamíferos. Además, algunos vertebrados, como pájaros y ranas, parecían experimentar un restablecimiento notable y una reinervación de sus conexiones tras una lesión. Lo que no quedaba claro es si esta reparación del tejido dañado se acompañaba de la formación de nuevas neuronas. A pesar de todo esto, para esta época era comúnmente aceptado que en el cerebro de los mamíferos, una vez desarrollado, no aparecían nuevas neuronas.

En los años sesenta, un grupo de investigadores de Boston, encabezados por Joseph Altman, descubrieron el crecimiento de nuevas neuronas en varias zonas del cerebro. Este descubrimiento lo llevaron a cabo en diversas especies de animales adultos. Parecía ser la primera evidencia experimental de que en el cerebro adulto se habían añadido nuevas neuronas para reemplazar algunas pérdidas (por ejemplo, después de una lesión) o para aumentar su número en una determinada región (mecanismo que podría tener un papel importante en los procesos de aprendizaje y memoria). No obstante, todavía quedaban pruebas adicionales que llevar a cabo para asegurarse de la existencia de este fenómeno y la comunidad científica de la época todavía permanecía escéptica. A pesar de que los trabajos del equipo de Joseph Altman, en los cuales se evidenciaba la posible generación de nuevas neuronas en varias estructuras del cerebro adulto, se publicaran en las más prestigiosas revistas del momento, se mantuvieron en la ignorancia durante casi dos décadas.

En la década de los setenta, diferentes trabajos pusieron de manifiesto la formación de nuevas neuronas en el cerebro adulto de algunas especies de peces y pájaros. En el caso de las aves, este fenómeno parecía ocurrir en diferentes regiones del cerebro, no obstante, las estructuras responsables de la percepción y vocalización del canto parecían ser las candidatas principales. Este tipo de trabajos apoyaron la idea de que en el cerebro de los machos de pájaros cantores existe una pérdida y una adición de neuronas en las estructuras responsables del canto. En algunas especies este fenómeno parecía darse de forma continua, mientras que en otras parecía darse en ciclos de pérdida y regeneración en función de las épocas de apareamiento, debido al control de las hormonas sexuales. Algunos autores sugirieron de forma especulativa que las nuevas neuronas que se formaban podrían ser el sustrato que proporcionara flexibilidad a la adquisición o a la producción de los cantos. En la actualidad,

hay evidencias que demuestran que diferentes especies de aves que experimentan la formación de nuevas neuronas en las regiones responsables del canto muestran poca flexibilidad en sus cantos una vez que estos se han aprendido por completo, aunque se añadan nuevas neuronas de forma paulatina. Estas nuevas neuronas se integran en circuitos existentes y desempeñan funciones consecuentes con su contribución a la



**Figura 53.** En la figura se muestran dos claros ejemplos de neurogénesis en el cerebro adulto de vertebrados no mamíferos. En la parte superior se representa este mecanismo en el caso de un teleosteo (la carpa dorada, *Carassius auratus*) y en la parte inferior en el caso del canario (*Serinus canaria*). En el caso de la carpa dorada, resulta que el crecimiento del cuerpo a lo largo de la vida del pez se ve acompañado del crecimiento del ojo y de la retina. Ésta crece añadiendo nuevas neuronas que provienen de una población de células madre distribuida en un anillo circular. Por lo que se refiere al cerebro del canario macho, en este caso se da un proceso continuo de pérdida y reemplazo de un número significativo de neuronas en los núcleos del prosencéfalo que controlan tanto en los que se refiere a su producción como a los mecanismos perceptivos implicados (HVC<sup>6</sup>, RA<sup>7</sup> y el área X, que es el equivalente al núcleo caudado en el cerebro de los mamíferos). En el HVC se mantiene una población de células madre, cuyos somas se localizan adyacentemente al espacio ventricular y sus procesos se extienden al neuropilo del núcleo.) (HVC *centro superior de control vocal*. RA *Robustus archistriatus*). (Adaptada de Purves y col., 2008).

percepción y producción del canto. No obstante, un número significativo muere antes de que se puedan diferenciar de forma completa, sugiriendo la existencia de factores limitantes de la tasa de formación de nuevas neuronas.

Parecía que en aves o en peces la formación de nuevas neuronas en el cerebro adulto era una idea que cobraba cada vez más importancia. Pero, ¿qué sucedía en el caso del cerebro de los mamíferos? No fue hasta la aparición de un conjunto de trabajos realizados por Michael Kaplan y colaboradores, llevados a cabo con avanzadas técnicas de microscopía electrónica, cuando se pudo demostrar de forma más directa los postulados del propio Altman. De todas formas, el trabajo de Kaplan tuvo muy poco efecto en el ámbito científico de aquellos años, probablemente debido a que investigadores con gran influencia en el pensamiento científico del momento como Eckenhoff y Rakic encontraron resultados contrarios. A partir de finales de la década de los 90, autores como Gage, Goldman, Gould, Erickson, Kornack y Rakic fueron demostrando la formación de nuevas neuronas en el cerebro adulto de diferentes especies de mamíferos, incluido el ser humano.

Hoy en día, sabemos que las neuronas una vez se han diferenciado no se dividen en otras células, aumentando de esta forma su número. En lugar de esto, lo que sucede es que en diferentes regiones del cerebro todavía existen células indiferenciadas. Estas células, también conocidas como **células madre**, tienen la capacidad de renovarse a sí mismas mediante divisiones celulares y pueden dar lugar a la mayoría de tipos de células presentes en el sistema nervioso.

En una persona adulta, la mayoría de sus tejidos cuentan con poblaciones definidas de células madre o indiferenciadas que posibilitan su renovación periódica o su regeneración si se origina una lesión o daño en el tejido.

### Ejemplo

Imaginemos nuestra piel. Ésta sufre un continuo desgaste en el día a día, necesariamente necesitamos contar con células que se encarguen de regenerarla y evitar, de esta forma, una lesión en la misma.

Hasta hace muy poco se creía que un cerebro adulto carecía de este tipo de células. Hoy sabemos que el cerebro de una persona adulta puede proporcionar un entorno favorable que mantenga disponibles células madre, para que en un momento dado se conviertan en neuronas maduras que reemplacen a las que hemos perdido o aumenten las poblaciones existentes en respuesta a estímulos que impliquen la necesidad de contar con más neuronas para llevar a cabo una tarea determinada (por ejemplo, para dar soporte al aprendizaje o a la formación de las memorias). Este fenómeno de formación de nuevas neuronas recibe el nombre de neurogénesis.

### 3.1. Formación de nuevas neuronas en el cerebro adulto: mecanismos celulares y moleculares

En el cerebro de los mamíferos se ha demostrado neurogénesis en dos localizaciones: el bulbo olfatorio y el hipocampo.

- 1) En el **bulbo olfatorio**, los precursores neurales se localizan en la zona subventricular anterior. Éstos dan lugar a neuroblastos postmitóticos que migran al bulbo olfatorio a través de la vía denominada corriente migratoria rostral (RMS). Los neuroblastos que migran al bulbo a través de la RMS se convierten en células granulares o en células periglomerulares del bulbo olfatorio.
- 2) En el **hipocampo**, los precursores neurales se localizan en la región basal de la capa de células granulares del giro dentado. Dichos precursores dan lugar a neuroblastos postmitóticos que se translocan de la región basal hacia posiciones más apicales, donde muchos de estos neuroblastos elaboran dendritas y axones convirtiéndose en interneuronas gabaérgicas en el giro dentado.

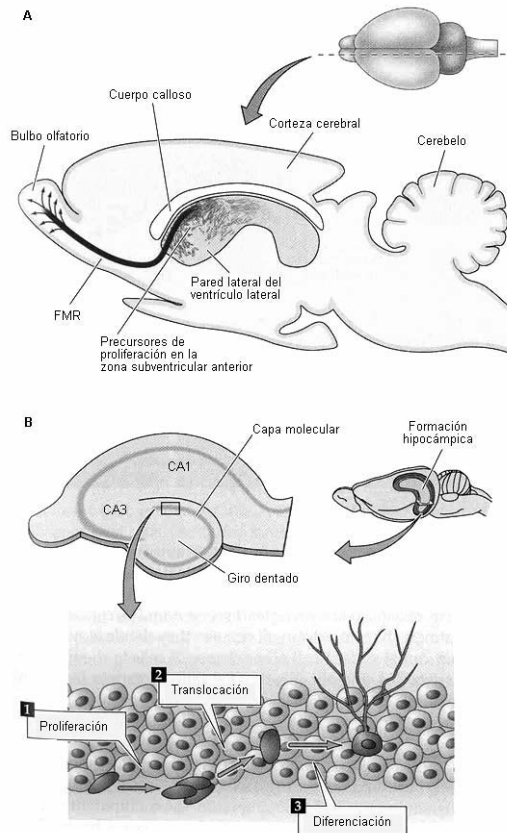
¿Qué tipos celulares nos podemos encontrar en relación con los mecanismos de neurogénesis?

En las zonas subventriculares del cerebro de los mamíferos, podemos encontrar tres tipos de células:

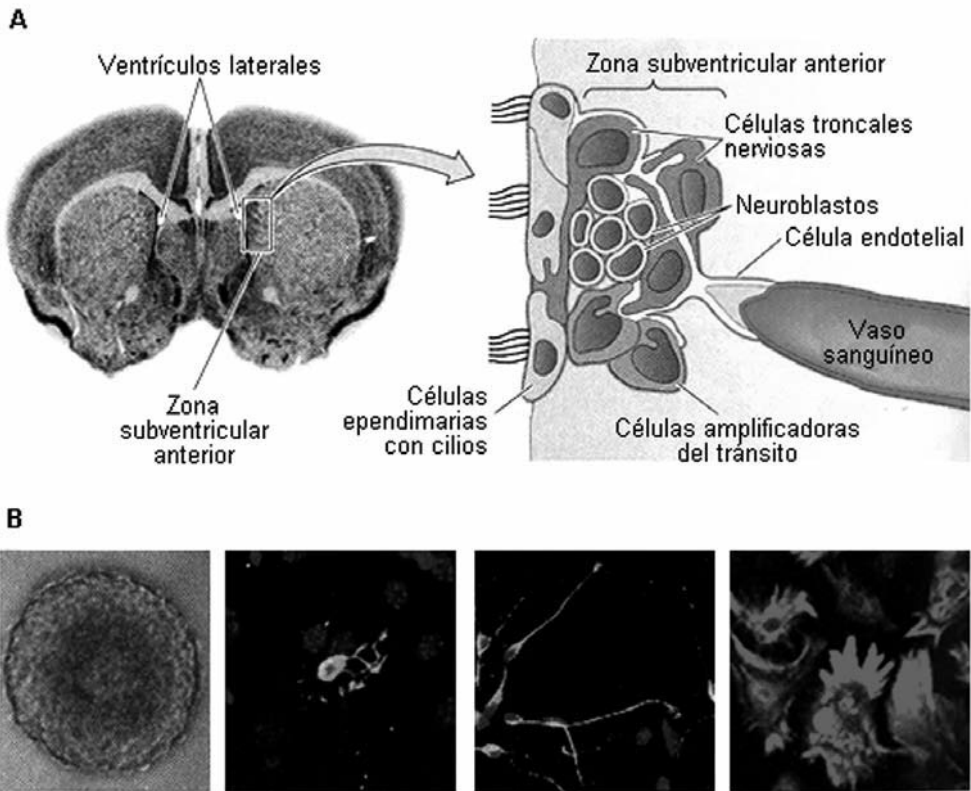
- 1) Células madre neurales,
- 2) células amplificadoras del tránsito y
- 3) neuroblastos.

Además, es posible encontrar un cuarto tipo celular formando la barrera epitelial en la superficie ventricular: las células endimales. Las células madre neurales tienen la capacidad de dividirse de forma simétrica y de forma lenta y dando lugar a neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. Parece ser que en las zonas subventriculares, las células madre neurales presentan muchos rasgos que son característicos de los astrocitos. Para poder diferenciarse como neuronas o células gliales (astrocitos y oligodendrocitos), las células madre tienen que dar lugar a un precursor celular intermedio: las denominadas *células amplificadoras del tránsito*. Se trata de células capaces de dividirse pero de una forma asimétrica y mucho más rápido que las células madre. Después de cada división, una célula amplificadora del tránsito da lugar a un neuroblasto o un glioblasto postmitótico, además de otra célula amplificadora del tránsito que vuelve a entrar en división asimétrica. Hay que tener presente que las células amplificadoras del tránsito presentan un número limitado de divisiones posibles. Los neuroblastos y glioblastos, por su parte, adquieren la capacidad de moverse de la zona subventricular hacia las regiones donde encontraremos a las neuronas y a las células de glía maduras. En el hipocampo la distancia migratoria es relativa-

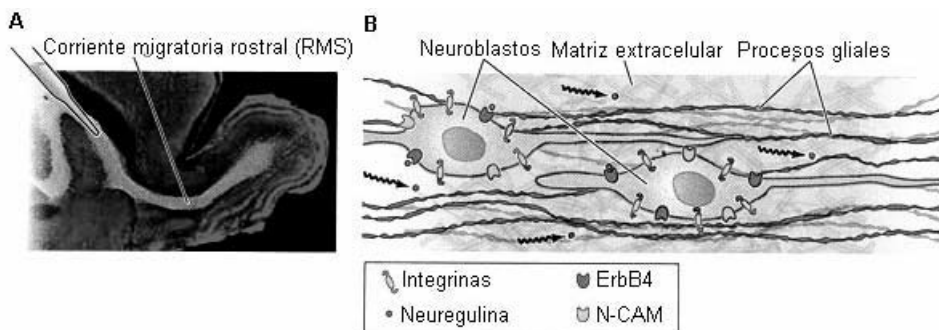
mente pequeña, pero para el bulbo olfatorio resulta considerable. De esta forma, en el bulbo olfatorio, los neuroblastos tienen que migrar desde la zona subventricular hasta el bulbo. La distancia migratoria es considerable, por ello existe un conjunto de células gliales que facilitan la migración de las nuevas neuronas. Éstas siguen la ruta migratoria RMS. En esta ruta, los neuroblastos se mueven a lo largo de canales que quedan definidos por las superficies de células gliales elongadas. Además, una



**Figura 54.** En el cerebro de los mamíferos se ha demostrado neurogénesis en dos localizaciones: el bulbo olfatorio y el hipocampo. En el bulbo olfatorio (A), los precursores neurales se localizan en la zona subventricular anterior. Éstos dan lugar a neuroblastos postmitóticos que migran al bulbo olfatorio a través de la vía denominada corriente migratoria rostral (RMS). Los neuroblastos que migran al bulbo a través de la RMS se convierten en células granulares o en células periglomerulares del bulbo olfatorio. En el hipocampo (B), los precursores neurales se localizan en la región basal de la capa de células granulares del giro dentado. Dichos precursores dan lugar a neuroblastos postmitóticos que se translocan de la región basal hacia posiciones más apicales, donde muchos de estos neuroblastos elaboran dendritas y axones convirtiéndose en interneuronas gabaérgicas en el giro dentado. (Adaptada de Purves y col., 2008).



**Figura 55.** Diferentes tipos celulares implicados en los mecanismos de neurogénesis.

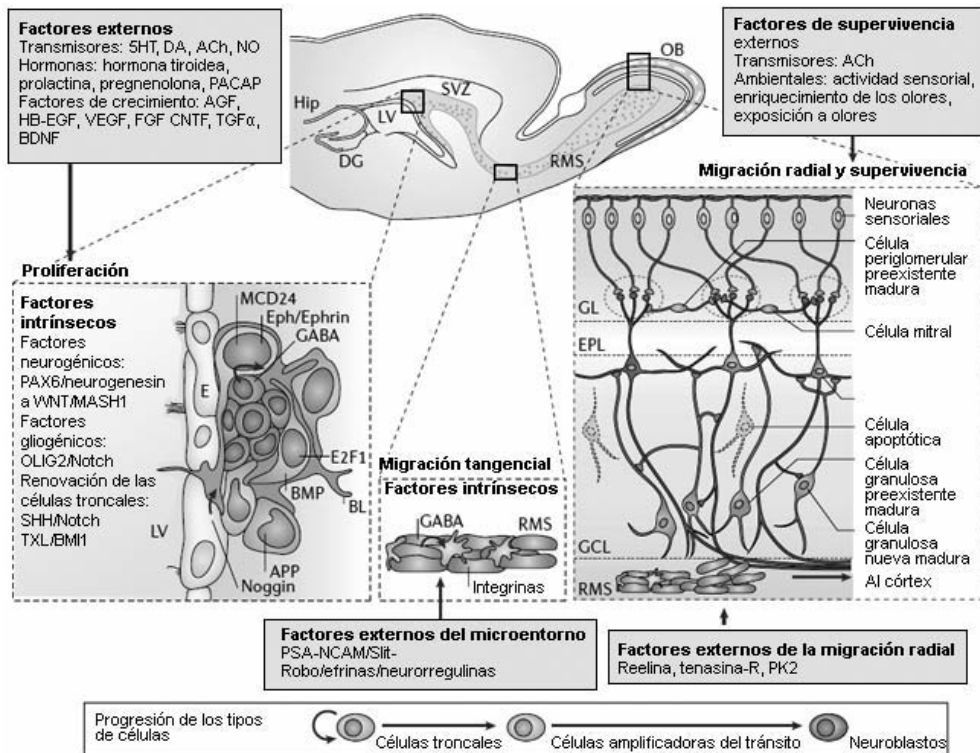


**Figura 56.** Para poder analizar corriente migratoria rostral (RMS), podemos inyectar un trazador en los ventrículos laterales (parte izquierda de la figura). En la parte derecha de la figura, podemos observar a las células gliales que posibilitan la migración de las nuevas neuronas formadas en la RMS. N-CAM: molécula de adhesión celular neural. (Adaptada de Purves y col., 2008).

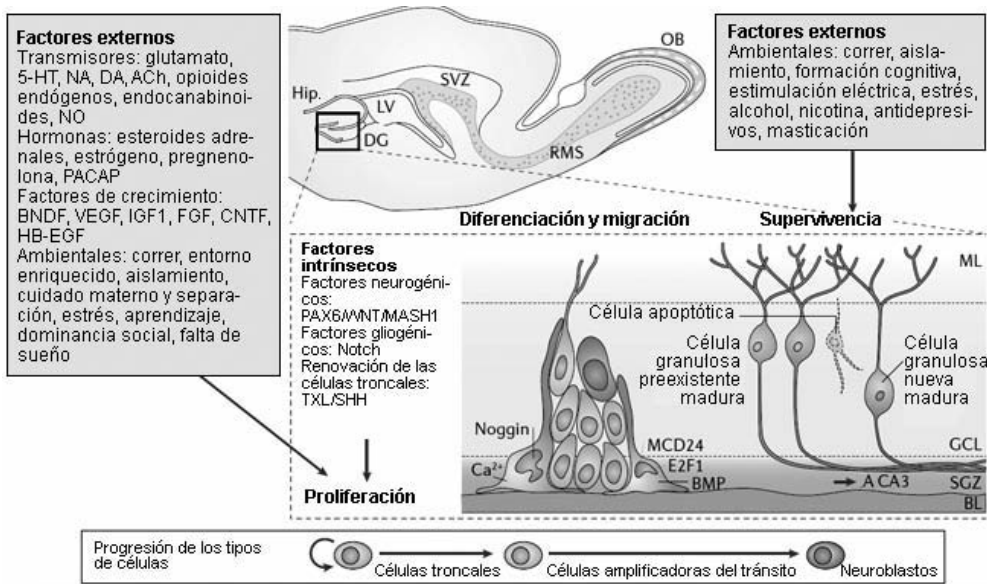


matriz extracelular (presumiblemente secretada por células gliales) facilita la migración. Las células en migración expresan en sus membranas una forma de la molécula de adhesión celular neural (N-CAM), la cual promueve las interacciones célula-célula que facilitan la migración. Por su parte, una molécula de señalización que es secretada en la RMS, la neuregulina, le proporciona una guía al axón y facilita la formación de sinapsis en la periferia, potenciando la motilidad al actuar sobre el receptor de neuregulina ErbB4.

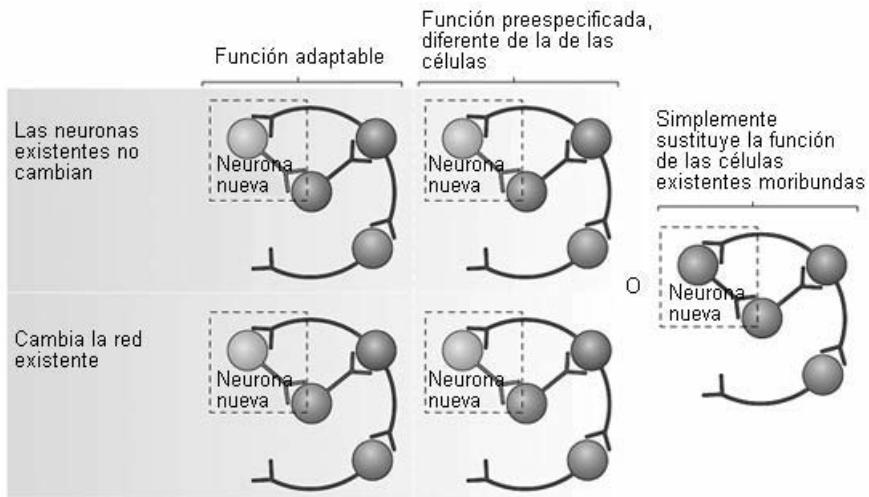
En definitiva, por los conocimientos que tenemos hoy en día, podemos afirmar que en el cerebro de una persona adulta, la neurogénesis tiene lugar en dos regiones claramente diferenciadas. La primera de estas regiones es el **hipocampo**, una estructura que resulta crítica para el aprendizaje y la formación de nuestras memorias. La segunda es el **bulbo olfatorio**, que es donde comienza a procesarse la información relacionada con los olores. Las neuronas generadas en estas regiones parecen provenir de las células madre localizadas en la superficie de los ventrículos laterales, que se encuentra relativamente próxima al hipocampo y al bulbo olfatorio.



**Figura 57.** Representación de los programas intrínsecos y de los factores externos que controlan la neurogénesis en la zona subventricular de un individuo adulto. (Adaptada de Lledo y col., *et al.*, 2006).



**Figura 58.** Representación de los programas intrínsecos y de los factores externos que controlan la neurogénesis en el giro dentado de un individuo adulto. (Adaptada de Lledo y col., 2006).



**Figura 59.** Representación de las posibles funciones que llevan a cabo las neuronas recién nacidas a nivel celular y en lo que se refiere a las conexiones neuronales. (Adaptada de Lledo y col., et al., 2006).

## Estrategia evolutiva del cerebro humano

Al ver un cerebro humano, una de las cosas que nos puede venir a la mente es la forma de una nuez por su semejanza en apariencia. La corteza humana es lo primero que vemos, ya que envuelve los hemisferios cerebrales. Su forma es arrugada y está llena de surcos y de una especie de protuberancias a modo de crestas turgentes, denominadas *giros o circunvoluciones*. La razón de tener una corteza tan 'arrugada' se debe a una estrategia evolutiva. Para aumentar la cantidad de tejido presente en nuestra corteza, evolutivamente se ha potenciado la invaginación del tejido sobre sí mismo para agrandar su extensión sin acrecentar el volumen a ocupar dentro de la cabeza. Cada uno de nosotros tenemos 80 cm<sup>2</sup> de corteza, dos partes de la cual se encuentra escondida a nuestra vista en las paredes que forman los surcos. Imagínese paseando por la calle con una cabeza de casi un metro por un metro. Resultaría bastante aparatoso desenvolverse en el medio. Por ello, a medida que nos hemos ido perfeccionando a lo largo de la historia evolutiva del ser humano, en lugar de aumentar el tamaño de la cabeza para posibilitar el crecimiento de nuestra corteza (ya que esta alberga, entre otras cosas, las funciones cognitivas superiores), la estrategia ha sido desarrollar el tejido ocupando el mínimo espacio posible dentro del cráneo.

La corteza tiene gran cantidad de tejido y se organiza de forma muy compleja. Aproximadamente ésta contiene veinticinco billones de neuronas, interconectadas por más de cien mil kilómetros de axones y estableciendo alrededor de  $3 \times 10^{14}$  contactos sinápticos. Tal como hemos especificado anteriormente, la corteza humana además de procesar la información de los sistemas sensoriales y motores, se encuentra implicada en las funciones cognitivas superiores. Por ejemplo, actualmente contamos con las evidencias experimentales suficientes para creer que nuestros recuerdos se almacenan fundamentalmente en esta parte del cerebro. Por este motivo, podría ser lógico pensar que los mecanismos de génesis de nuevas neuronas también afectarían a la corteza adulta de un ser humano y no sólo al hipocampo y al bulbo olfatorio, tal como hemos visto. ¿Hay neurogénesis en la corteza humana?

Si se lograra demostrar que en la corteza adulta se forman nuevas neuronas, necesariamente cambiarían nuestras concepciones sobre la plasticidad del cerebro, sobre procesos como el aprendizaje y la memoria y, sobre todo, aportaría una luz de esperanza para algunas afectaciones neurológicas.

### Ejemplo

Imaginemos un paciente que ha sufrido una falta de riego sanguíneo en una parte del cerebro por la oclusión de una arteria. Las neuronas necesitan aportes continuos de glucosa y oxígeno. Un 'atasco' en una de las arterias que aporta sangre rica en oxígeno y nutrientes al tejido nervioso puede ser fatal para las neuronas, a pesar de que la obstrucción sea transitoria. Supongamos que un paciente ha sufrido este tipo de episodio en una de las arterias que irriga la parte de su corteza cerebral que se encarga del movimiento. El resultado es que

el paciente pierde la movilidad en una parte de su cuerpo. Si existiera la formación de nuevas neuronas en la corteza de una persona adulta y conociéramos los mecanismos subyacentes a su generación, se podrían implementar terapias dirigidas a regenerar y reparar la función perdida.

En los años noventa, surgieron diferentes estudios con resultados contradictorios acerca de la formación de nuevas neuronas en la corteza de un cerebro adulto. Una de las primeras evidencias que parecía aportar claridad a este asunto nos llegó de los efectos que tenían sobre la atmósfera terrestre las pruebas nucleares llevadas a cabo por diferentes países entre 1955 y 1963. Resulta que el carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ) es un radioisótopo del carbono producido habitualmente en la atmósfera debido al bombardeo de átomos de nitrógeno por neutrones cósmicos. Las continuas pruebas nucleares llevadas a cabo a partir de 1955 por numerosos países, provocaron un acrecentamiento de las radiaciones en la atmósfera generando un aumento importante de las concentraciones de  $^{14}\text{C}$ .

En un acercamiento al desarme nuclear, las principales potencias mundiales firmaron en 1963 el Tratado de prohibición de las pruebas nucleares. A partir de esta fecha, los niveles de  $^{14}\text{C}$  en la atmósfera terrestre disminuyeron de forma sustancial. En los sujetos que habían sido expuestos a altas concentraciones de  $^{14}\text{C}$  durante los años de pruebas nucleares, éste se debería haber incorporado al ADN de las células nuevas que se habían formado. De este modo, si hubiera neurogénesis en la corteza, las neuronas corticales generadas entre 1955 y 1963 deberían mostrar en sus núcleos (que es donde se encuentra el ADN de una célula) mayor concentración de  $^{14}\text{C}$  que aquellas formadas antes o después de este periodo. El equipo de investigación del Instituto Karolinska de Estocolmo, encabezado por Jonas Friesen, analizó las cortezas cerebrales de personas nacidas entre 1933 y 1973. La idea era que las personas que en 1955 eran adultas, deberían mostrar altas concentraciones de  $^{14}\text{C}$  en las neuronas corticales, sólo si se hubieran formado nuevas neuronas entre 1955 y 1963, es decir, sólo si el proceso de neurogénesis también afectara a la corteza humana. De no darse la neurogénesis en esta parte del cerebro, sólo los individuos que en este periodo de tiempo todavía no fueran adultos (niños que se encontraban en pleno proceso de desarrollo), mostrarían altas concentraciones de  $^{14}\text{C}$  en sus cortezas cerebrales. Los resultados fueron inequívocos y ampliamente consistentes: las neuronas corticales de las personas que habían nacido antes de 1955 no presentaron niveles elevados de  $^{14}\text{C}$ , mientras que las personas nacidas después de 1955 pero antes de 1963 mostraron una gran cantidad de neuronas con altas concentraciones de  $^{14}\text{C}$ . Estudios posteriores con pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia han apoyado la idea de que en la corteza adulta humana no se forman nuevas neuronas.

### 3.2. Neurogénesis y reparación del tejido nervioso adulto

Tal como hemos visto hasta el momento, en un cerebro adulto se pueden formar nuevas neuronas. Estas neuronas nacidas en la edad adulta pueden integrarse en circuitos existentes, presumiblemente para preservar, reemplazar o potenciar una determinada función cerebral. No obstante, después de una lesión, el reemplazo neuronal parece ser más bien gradual que no ser una reconstrucción del tejido a gran escala. Aunque el cerebro humano presente una capacidad limitada para reemplazar neuronas en la edad adulta, este mecanismo nos abre las puertas a posibilidades que hace unos años parecerían haber salido de una película de ciencia ficción.

Existen algunas evidencias que sugieren que, bajo las condiciones adecuadas, el reemplazo de neuronas podría utilizarse para reparar el tejido cerebral dañado. En el ser humano, las regiones subventriculares proporcionan las condiciones y el entorno óptimo para albergar a las células madre que darán lugar al nacimiento de nuevas neuronas. No obstante, tal como hemos visto, este alumbramiento de nuevas neuronas parece ocurrir sólo en el hipocampo y en el bulbo olfatorio, sin afectar, por ejemplo, a la corteza cerebral. ¿Cómo es posible, entonces, utilizar la neurogénesis para ayudar a pacientes con lesiones provocadas por la obstrucción de la sangre que llega a la corteza o pacientes afectados por trastornos degenerativos como la enfermedad de Alzheimer?

De momento, las aplicaciones terapéuticas a este tipo de alteraciones se encuentran en vías de desarrollo. De cualquier forma, con pacientes de Parkinson se han logrado algunas mejoras, aunque con efectividad limitada. Las personas que padecen la enfermedad de Parkinson presentan alteraciones motoras que incluyen una rigidez de las extremidades y del cuello, un enlentecimiento de los movimientos (denominado *braquicinesia*), la presencia de temblor cuando se encuentran en reposo, mínimas expresiones faciales, etc. En algunas personas, dichas alteraciones se asocian a un proceso de demencia que afecta de forma gradual a sus funciones cognitivas. Esta patología suele terminar con el fallecimiento del paciente unos 10 o 20 años después de su inicio. Existen diferentes trabajos que han mostrado el papel que desempeñan algunos genes en las causas de esta patología, no obstante, todavía quedan muchos aspectos etiológicos por esclarecer. Las alteraciones motoras son generadas por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. Por este motivo, una de las aproximaciones terapéuticas llevadas a cabo con estos pacientes ha sido el trasplante de tejido fetal en esta región. De forma añadida, una estrategia que podría proporcionar grandes logros es la de trasplantar células madre que puedan convertirse en neuronas dopaminérgicas y puedan integrarse en el circuito neural alterado en los pacientes de Parkinson. Para ello, sería necesario identificarlas correctamente e iden-

tificar los factores que promueven su diferenciación en el fenotipo deseado (neuronas que sean capaces de liberar dopamina). Hoy en día, se ha identificado correctamente a las células madre que pueden convertirse en cualquier tipo de neurona, además, también se conocen cuáles son los factores importantes para la diferenciación de los precursores neurales en neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra.

La neurogénesis podría ser un punto muy significativo con relación a los mecanismos de plasticidad del cerebro adulto y su modulación estructural mediante la experiencia. Aceptar la neurogénesis como un fenómeno real es esencial a la hora de comprender cómo, en los cerebros más evolucionados desde el punto de vista filogenético, se van añadiendo nuevas neuronas a lo largo de la vida. Cada día miles de nuevas neuronas se generan en el cerebro adulto de los mamíferos. Aunque estas nuevas neuronas constituyen una pequeña proporción del total de la población celular, si esta adición continúa durante toda la vida puede implicar cambios estructurales de amplia magnitud, lo cual podría vislumbrarse como un correlato funcional, por ejemplo, de cara a los mecanismos del aprendizaje y la memoria. No obstante, es cierto que algunas de las nuevas neuronas generadas llegan a integrarse en circuitos funcionales del cerebro pero la mayoría mueren antes de poder integrarse. Todavía se desconoce la explicación funcional de restringir la formación de nuevas neuronas a unas pocas regiones cerebrales en el cerebro adulto. Tampoco sabemos, desde un punto de vista conductual y cognitivo, qué puede implicar añadir nuevas neuronas a nuestros circuitos.

### **3.3. ¿El ejercicio nos hace plásticos?**

A finales de los años noventa se llevaron a cabo un conjunto de experimentos que analizaban el efecto que podría tener sobre el cerebro vivir en ambientes ricos en estimulación. De esta manera, se vio que ratas adultas que se encontraban estabuladas en ambientes con gran cantidad de estímulos (ruedas de ejercicio, toboganes, tubos de plástico, etc.) generaban un 65% más de nuevas neuronas en el hipocampo que las ratas adultas que habitaban en jaulas de tipología estándar. Dicho esto, ya nos podemos imaginar a nuestro estudiante preocupado por los efectos que el alcohol podría tener sobre su hipocampo (sobre todo teniendo en cuenta que llega la época de exámenes), enriqueciendo y decorando su habitación con un sinfín de objetos y estímulos con gran prodigalidad. Antes de dar rienda suelta a nuestra imaginación, es necesario tener presente que este efecto encontrado en los ambientes enriquecidos parece depender de la actividad física y del ejercicio. Dicho de otro modo, no es la profusión de estímulos lo que induce el nacimiento de nuevas neuronas en nuestro hipocampo, sino el ejercicio que se lleva a cabo en este tipo de ambientes. Si com-

paramos una jaula de una rata con un ambiente enriquecido con una jaula estándar, lo primero que nos llama la atención es que en el ambiente lleno de estímulos, la actividad de la rata es mucho mayor, ya que interactúa con los diferentes objetos emplazados en la jaula, corre por la rueda de ejercicio, baja por los toboganes, etc. Recordemos que el hipocampo es crítico para la formación de nuevas memorias, con lo cual estos datos pueden aportar nuevas perspectivas terapéuticas en personas con problemas mnémicos.

#### **4. Células gliales: algo más que soporte estructural**

Tal como hemos visto en el capítulo II, en el cerebro podemos encontrar dos tipos de células claramente diferenciadas: las neuronas y las células gliales. La diferencia fundamental entre éstas radica en la excitabilidad eléctrica. De este modo, las neuronas son capaces de responder a una estimulación externa generando una respuesta a modo de potencial de acción, capaz de propagarse a través de una red neural. Las células gliales son incapaces de generar un potencial de acción en su membrana plasmática. No obstante, hemos de tener presente que no todas las neuronas generan potenciales de acción y que las células gliales pueden expresar canales dependientes de voltaje en sus membranas.

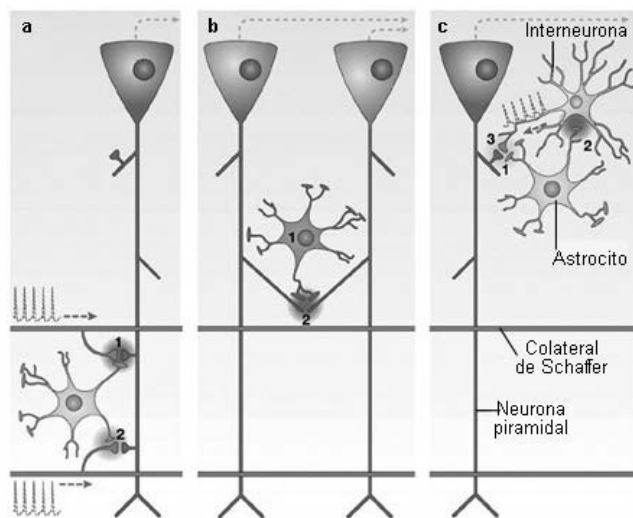
De igual forma, actualmente tenemos las suficientes garantías para creer que las células gliales también participan en la comunicación que tienen lugar en el sistema nervioso, ya que se han encontrado en las células gliales receptores para neurotransmisores.

Tal como expondremos posteriormente, diferentes experimentos han demostrado que, tanto en regiones centrales como en regiones periféricas, la actividad de las neuronas es capaz de inducir corrientes en la membrana y/o señales citosólicas de calcio en las células gliales que se encuentran localizadas cerca de los contactos sinápticos entre las neuronas. Además, las células gliales también envían señales a las neuronas, ya que son capaces de liberar sustancias neurotransmisoras como el glutamato y el ATP (Verkhratsky y Butt, 2007).

Las **células gliales** tradicionalmente se han relacionado con el soporte estructural del tejido nervioso y con la homeostasis iónica, pero desempeñan funciones mucho más complejas.

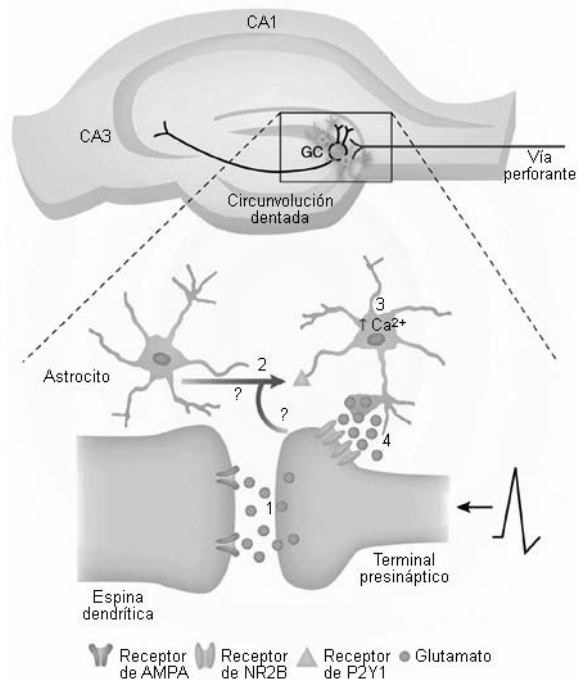
## 4.1. Células gliales y plasticidad

En los últimos años ha habido un aumento notable de evidencias experimentales que han relacionado las células gliales con la maquinaria implicada en los procesos de transmisión sináptica e incluso en los procesos de plasticidad cerebral. De este modo, diferentes trabajos han sugerido que las células gliales desempeñan un papel activo en la neurotransmisión excitatoria en el sistema nervioso central (Araque y col., 2001; Laming y col., 2000; Parri y Crunelli, 2007; Volterra y



**Figura 60.** El esquema muestra tres acciones diferentes de los astrocitos en la función de las neuronas piramidales (PN) CA1. **a)** Depresión heterosináptica de sinapsis entre colaterales Schaffer (SC) y PN; es un ejemplo de modulación sináptica realimentada. El glutamato liberado (1) en la sinapsis SC-PN activada a alta frecuencia estimula la interposición de un astrocito, que responde liberando ATP. Este se convierte rápidamente en adenosina (2), que induce la supresión de una conexión SC-PN diferente por activación de un receptor de adenosina presináptica A1. **b)** Excitación y sincronización de PN adyacentes; se trata de un ejemplo de circuitos neuronales sin conexión directa puenteados. Las oscilaciones espontáneas de concentración de  $Ca^{2+}$  intracelular ( $[Ca^{2+}]_i$ ) en un astrocito (1) activan la liberación de glutamato (2), que es percibido simultáneamente por dos PN contiguas. Ello comporta la generación de corrientes sincronas estimulantes de NMDAR dependiente. **c)** Potenciación de sinapsis inhibitoras entre interneuronas con contenido de GABA (GI) y PN; ejemplo de modulación sináptica realimentada. La GABA liberada (1) por bombardeo repetitivo en las sinapsis GI-PN activa los receptores de GABAB (GABA de tipo B) de un astrocito circundante, que responde liberando glutamato (2) sobre la GI. Esto origina una potenciación realimentada de la transmisión de inhibidores GI (3) sobre la PN (adaptada de Volterra y Meldolesi, 2005).



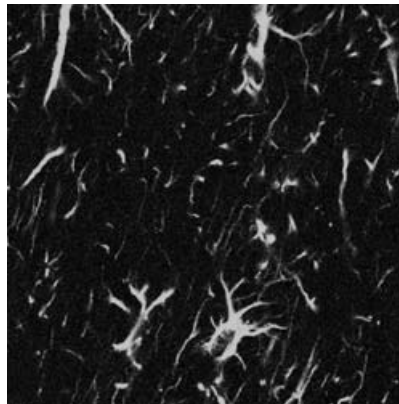


**Figura 61.** En la parte superior de la imagen podemos observar un corte hipocampal, donde se representan las fibras de la vía perforante que sinaptan con las dendritas de las células granulares (GC). También se puede observar los astrocitos adyacentes a la sinapsis. En la parte inferior, se observa la llegada de un potencial de acción al botón terminal presináptico (vía perforante) y la consecuente liberación (1) del neurotransmisor (glutamato). El glutamato se une a los receptores AMPA de la membrana de la célula granular para generar el efecto postsináptico (potencial postsináptico excitatorio). El potencial de acción también causa la activación de los receptores astrocíticos P2Y1 mediante el ATP (2). Si el ATP es liberado directamente de las fibras de la vía perforante o de un astrocito adyacente todavía no queda claro hoy en día. Los aumentos resultantes en el  $[Ca^{2+}]_i$  astrocítico (3) induce la liberación vesicular del glutamato desde los astrocitos, lo cual activa los receptores presinápticos NR2B de las fibras de la vía perforante (4), para incrementar la liberación de glutamato (adaptada de Parri y Crunelli, 2007).

Meldolesi, 2005). Por ejemplo, se ha podido comprobar que los astrocitos pueden liberar glutamato en respuesta a incrementos fisiológicos en sus concentraciones intracelulares de calcio y, de esta forma, evocar corrientes glutamatérgicas de considerable magnitud en las neuronas vecinas (Parpura y Haydon, 2000). Además, también se ha visto que las células precursoras de los oligodendrocitos reciben proyecciones glutamatérgicas de las neuronas piramidales del hipocampo (Bergles y col., 2000).

Sobre la base de todos estos datos, es posible destacar que diferentes tipos de células gliales expresan diferentes tipos de receptores para sustancias neurotransmisoras y responden a éstas generando propagaciones lentas de corrientes de calcio (Kettenmann y col., 1995; Verkhratsky y Butt, 2007), sugiriendo que la reciprocidad de las conexiones entre las neuronas y las células gliales podría desempeñar un papel crítico en la plasticidad sináptica y en el procesamiento de la información en el cerebro (Bains y col., 2007; Caudle, 2006; Horner y Palmer, 2003; Nishiyama y col., 2002; Slezak y col., 2006).

Se ha podido comprobar que ratones que carecen de un filamento intermedio específico de la población astrocitaria, la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), muestran un aumento de la potenciación a largo plazo (PLP) en la región CA1 del hipocampo y una disminución de la depresión a largo plazo (DLP) en el cerebelo asociada a un deterioro del condicionamiento palpebral (McCall y col., 1996; Shibuki y col., 1996). No obstante, los mecanismos moleculares subyacentes a las interacciones células gliales-neuronas todavía se desconocen en su mayor parte.



**Figura 62.** Astrocitos que expresan la proteína GFAP en el giro dentado del hipocampo (imagen tomada con microscopía con laser confocal).

#### **4.2. Proteína glial S100, y memoria**

Una sustancia que está recibiendo mucha atención por parte de la comunidad científica con relación a la comunicación e interacción entre las células gliales y las neuronas es una proteína que se encuentra asociada al calcio, la proteína S100 $\beta$ .

La **proteína glial S100 $\beta$**  es un miembro de la familia de las proteínas S100 que contienen dominios de unión al calcio (Zimmer y col., 1995). Los niveles más altos de

expresión de esta proteína se dan en el cerebro y se encuentran fundamentalmente en el citoplasma de los astrocitos (Van Eldik y col., 1984).

Estudios *in vitro* han mostrado que la proteína S100 $\beta$  se encuentra implicada en diferentes funciones intracelulares como el crecimiento celular, el metabolismo energético, la homeostasis del calcio y el mantenimiento de la estructura del propio astrocito (Zimmer y col., 1995). No obstante, se ha podido comprobar que los astrocitos liberan esta proteína, con lo cual resulta muy plausible que desempeñe también funciones extracelulares. Se ha descrito que incrementos extracelulares de S100 $\beta$  aumentan las concentraciones intracelulares de calcio tanto en cultivos neuronales como en astrocitos (Barger y Van Eldik, 1992). Algunos autores sugieren que los niveles elevados de calcio neuronal podrían afectar a los procesos que dependen del calcio relacionados con la plasticidad sináptica (Araque y col., 2001).

Se ha mostrado que ratones transgénicos que sobreexpresan la proteína S100 $\beta$  humana manifiestan una disminución de la PLP en el hipocampo, con el consecuente deterioro del aprendizaje espacial (Gerlai y col., 1995). No obstante, es necesario tener presente que una sobreexpresión constitutiva del tejido nervioso a la proteína S100 $\beta$  podrían implicar un daño neuronal crónico, ya que la sobreexpresión de esta proteína parece mimetizar las condiciones patológicas de algunos trastornos neuronales como el Alzheimer y el síndrome de Down (Griffin y col., 1989; Kato y col., 1991; Reeves y col., 1995; Whitaker-Azmitia y col., 1997). Pero autores como Nishiyama y colaboradores (2002) han mostrado que la S100 $\beta$  modula claramente los mecanismos de plasticidad sináptica neuronal a largo plazo. Estos autores han podido comprobar que ratones mutantes carentes de la proteína S100 $\beta$  presentan un desarrollo normal, sin anomalías detectables en la citoarquitectura cerebral. Estos animales muestran un notable fortalecimiento de los mecanismos de plasticidad sináptica, manifestados en un aumento considerable de la PLP en la región CA1 del hipocampo. De forma añadida, este fortalecimiento de la plasticidad venía acompañado por una facilitación clara de la memoria espacial en el laberinto acuático de Morris y por una facilitación del condicionamiento del miedo al contexto. Asimismo, la perfusión de los cortes hipocámpales con proteínas S100 $\beta$  recombinantes era capaz de revertir el aumento de la PLP, comparándolo a los niveles de potenciación mostrado por ratones controles. Según estos autores, estos resultados además de indicar que la proteína S100 $\beta$  además de actuar extracelularmente podría ser un potente modulador glial de la plasticidad sináptica neuronal (Nishiyama y col., 2002).

La interacción entre células gliales y neuronas puede resultar importante para el procesamiento de la información en el cerebro.

## 5. Diferenciación sexual del sistema nervioso con relación a los periodos críticos

Podemos distinguir de una manera muy esquemática entre conductas que promueven la supervivencia del organismo (como la ingesta y la bebida, por ejemplo) y aquellas que promueven la supervivencia de la especie; dentro de estas últimas deberíamos ubicar la conducta reproductora. Antes de comenzar a desarrollar este punto, hemos de tener presente que durante el desarrollo de los mamíferos, las hormonas liberadas antes y después del nacimiento (periodo crítico perinatal) regulan la aparición de conductas sexuales diferenciadas en machos y hembras.

### 5.1. Genética del desarrollo sexual

EL ADN de todas las células somáticas se encuentra organizado en cuarenta y seis cromosomas, veintitrés procedentes del padre y veintitrés procedentes de la madre. Las células sexuales o gametos (espermatozoides y óvulos) contienen únicamente un par de los cromosomas.

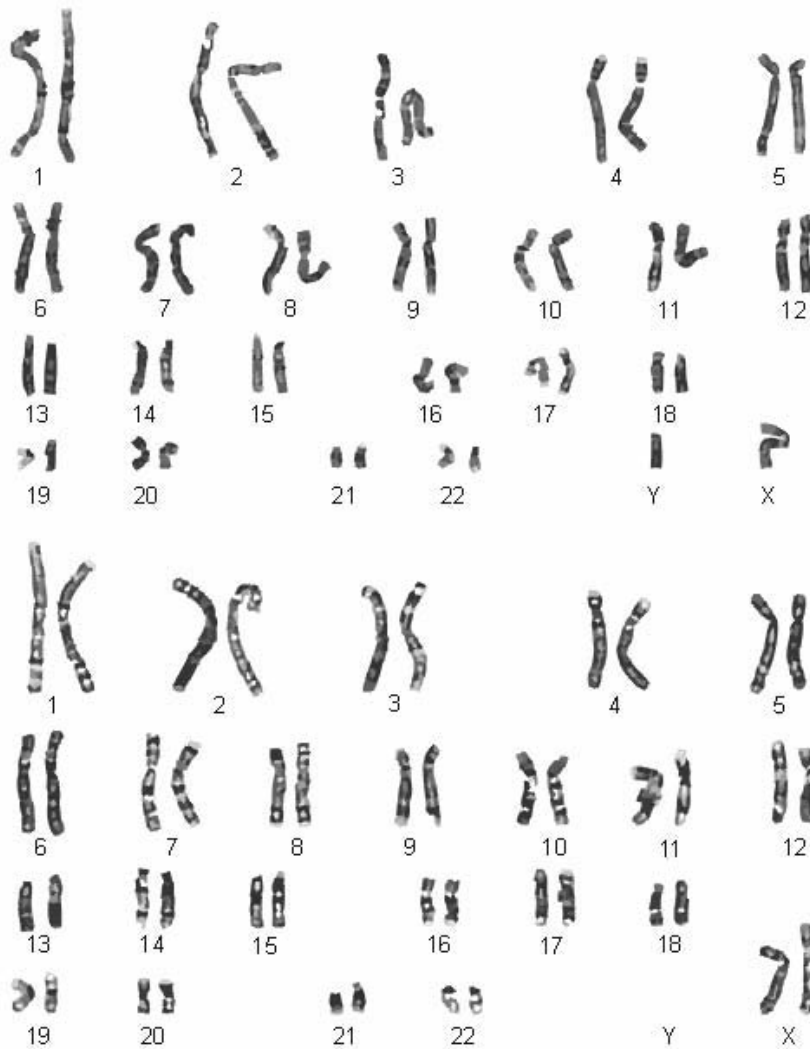
La determinación del sexo genotípico está determinado por los cromosomas sexuales: el genotipo femenino es denotado por el par cromosómico XX y el masculino, por el XY.

En la unión de un espermatozoide con el óvulo se comparten los veintitrés cromosomas del gameto masculino con los veintitrés del femenino. El óvulo fecundado contiene el genoma haploide (una dotación cromosómica) de cada gameto (pronúcleo masculino y pronúcleo femenino); los pronúcleos se asocian formando un núcleo diploide (doble dotación cromosómica).

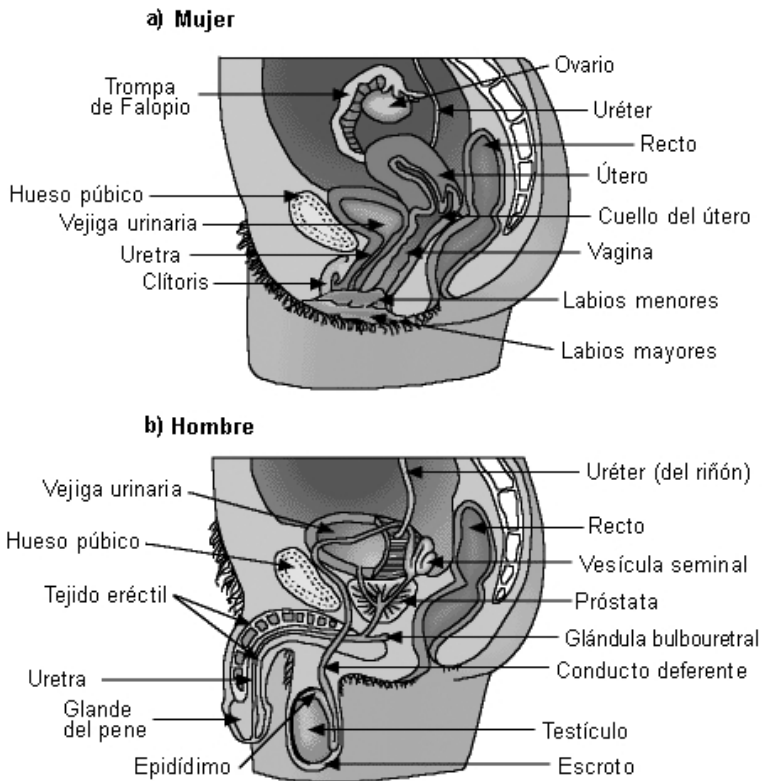
### 5.2. Diferenciación sexual

En los seres humanos, los órganos reproductores pueden dividirse en tres tipos:

- 1) **Gónadas:** testículos (hombre) y ovarios (mujer).
- 2) **Órganos sexuales internos:** epidídimo, conducto deferente, vesículas seminales y próstata (hombre); útero, parte superior de la vagina y las trompas de Falopio (mujer).
- 3) **Órganos sexuales externos:** glándula, tallo del pene y escroto (hombre); clítoris, parte externa de la vagina, labios menores y labios mayores (mujer).



**Figura 63.** El cariotipo (conjunto de genes) de una persona se compone de veintitrés pares de cromosomas: veintidós autosomas y un par de cromosomas sexuales (XY o XX). En la figura, se representan dos cariotipos, uno de un hombre (parte superior) y uno de una mujer (parte inferior). El sexo genotípico depende de los cromosomas sexuales. De este modo, por ejemplo, si un espermatozoide posee el cromosoma sexual X, a la hora de fecundar el óvulo (que siempre contiene el cromosoma X) dará lugar a un óvulo fertilizado XX. Sin embargo, si la célula sexual masculina posee el cromosoma Y en su cariotipo, dará lugar a un óvulo XY.



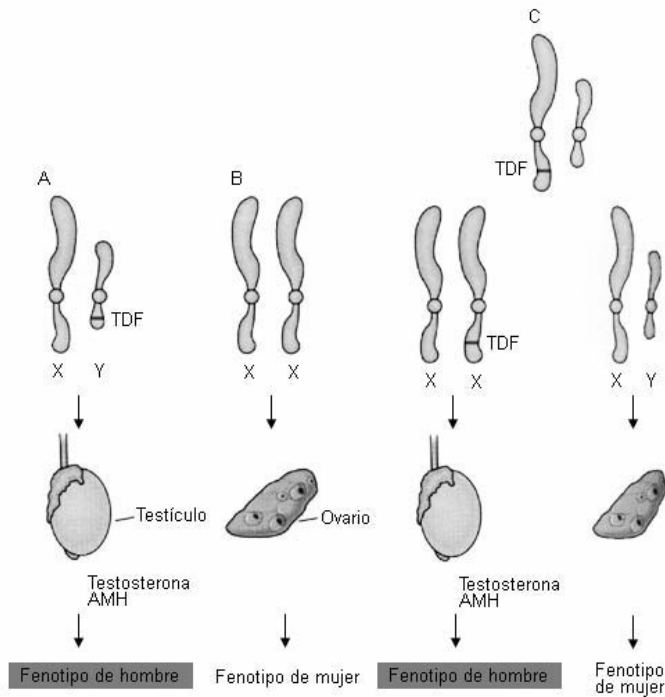
**Figura 64.** Anatomía del aparato reproductor de la mujer (parte superior) y del hombre (parte inferior).

### 5.2.1. Gónadas

En las etapas tempranas del desarrollo embrionario, las gónadas son estructuralmente iguales en ambos sexos.

El síndrome de Turner constituye una anomalía cromosómica caracterizada por la presencia de un solo cromosoma X (X0, donde 0 indica ausencia de un cromosoma en el par cromosómico sexual). Las personas que tienen esta patología no desarrollan gónadas masculinas (dado que carecen de cromosoma Y y, por tanto, del gen SRY), ni femeninas (puesto que para producir ovarios se necesitan los dos cromosomas X). No obstante, tanto los órganos sexuales internos como externos muestran un fenotipo femenino normal.

La presencia del **factor determinante de los testículos** determina la diferenciación de las gónadas primordiales como testículos.



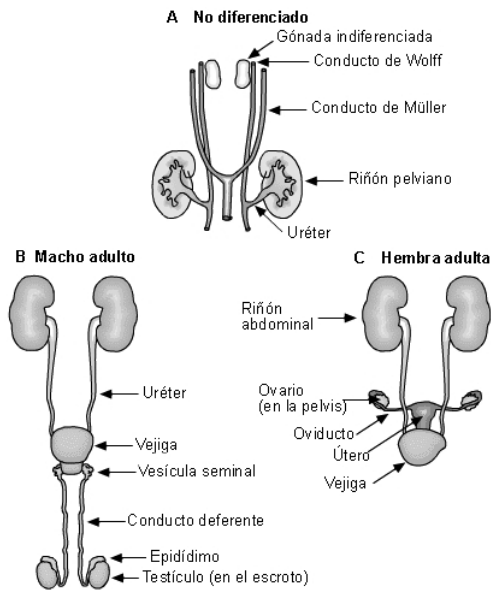
**Figura 65.** Diferenciación de las gónadas: el brazo corto del cromosoma Y tiene un gen (el gen SRY) o un conjunto de genes, cuya expresión da lugar a la síntesis de una proteína denominada factor determinante de los testículos (TDF); esta última promueve la diferenciación de las gónadas indiferenciadas como testículos. A) La ausencia de TDF lleva a la diferenciación de las gónadas primordiales en relación con ovarios. B) Si un genotipo XX desarrollara el TDF, llevaría a la diferenciación de las gónadas hacia los testículos. De la misma manera, si un genotipo XY no dispusiera de la proteína TDF, se desarrollarían ovarios.

### 5.2.2. Órganos sexuales internos

Al cabo de seis semanas de gestación, los precursores de los órganos sexuales internos están indiferenciados:

- El **conducto mesonéfrico** o **conducto de Wolff**, cuyo desarrollo generará los órganos sexuales internos masculinos.
- El **conducto paramesonéfrico** o **conducto de Müller**, cuyo desarrollo dará lugar a los órganos sexuales internos femeninos.

En los testículos, las células de Leyding producen testosterona, hormona esteroide que promueve el crecimiento del conducto de Wolff como epidídimo, conducto deferente y próstata.



**Figura 66.** Diferenciación de los órganos sexuales internos: A) precursores de los órganos sexuales internos indiferenciados, B) regresión del conducto de Müller y desarrollo del conducto de Wolff en los machos, C) regresión del conducto de Wolff y diferenciación del conducto de Müller como el oviducto, el útero y la parte interna de la vagina en las hembras.

Al mismo tiempo, las células testiculares de Sertoli producen una hormona peptídica, la hormona antimülleriana (AMH), que promueve la regresión del conducto de Müller.

En las hembras, como las células tecales y granulares de los ovarios no producen ni testosterona ni AMH, el conducto de Wolff tiende a la regresión de manera natural y el conducto de Müller se desarrolla en forma de oviducto, útero y parte interna de la vagina.

La diferenciación del conducto de Wolff es ciertamente compleja, puesto que a ambos sexos sirve como conducto urinario.

Existen diferentes procesos patológicos que pueden llevar a alteraciones en los órganos sexuales internos:

- 1) El **síndrome de insensibilidad a los andrógenos** se caracteriza por una alteración genética que impide la síntesis de proteínas receptoras funcionales para los andrógenos.
- 2) El **síndrome del conducto mülleriano persistente** se caracteriza por una alteración genética que impide la correcta síntesis de proteínas receptoras funcionales para el AMH. Así, en los sujetos con el genotipo XY, los testículos segregarán testosterona y AMH; la testosterona inducirá el desarrollo del conducto de Wolff,





**Figura 67.** Mujer con un genotipo XY con insensibilidad a los andrógenos. Las gónadas primordiales se diferencian como testículos por la expresión correcta del gen SRY. Los testículos segregan testosterona y AMH. El AMH representa un efecto que provoca la regresión del conducto de Müller; la testosterona, sin embargo, no puede inducir el desarrollo del conducto de Wolff, puesto que los receptores para los andrógenos no son funcionales. Los órganos sexuales externos se desarrollan como femeninos.

pero el AMH no podrá inhibir el conducto de Müller. Por consiguiente, el sujeto tendrá tanto los órganos sexuales internos masculinos como los femeninos.

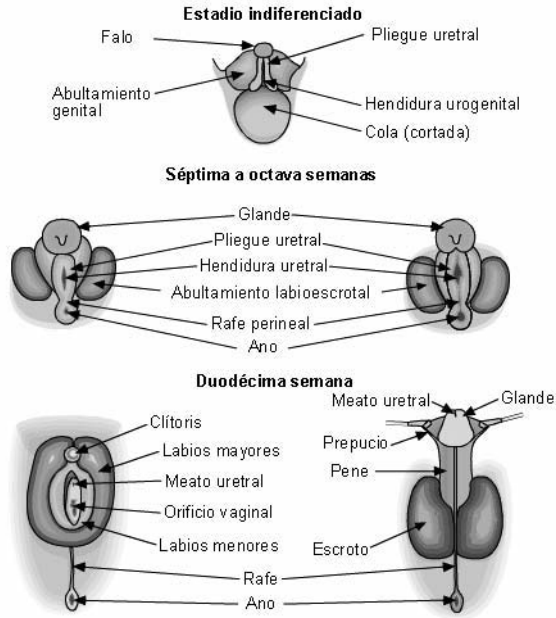
Los testículos producen hormona antimülleriana, que evita la diferenciación de los órganos sexuales internos femeninos, y testosterona, estimuladora del desarrollo y diferenciación del conducto de Wolff.

### 5.2.3. Órganos sexuales externos

El desarrollo de los órganos sexuales externos se genera a partir de la diferenciación del tubérculo genital, eminencia (protuberancia) situada frente a la cloaca del embrión.

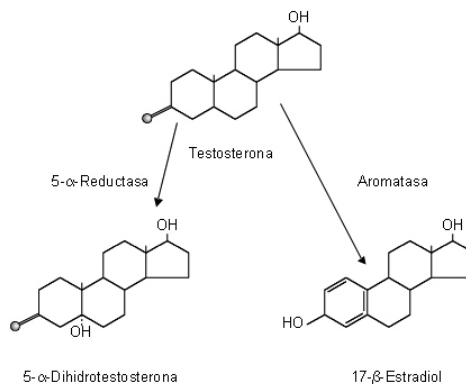
En el tubérculo genital externo, la enzima 5 $\alpha$ -reductasa convierte la testosterona segregada por las células de Leyding en 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona (DHT). La DHT activa los receptores para los andrógenos y genera la diferenciación del tubérculo genital como órganos sexuales externos masculinos.

En respuesta a las hormonas testiculares, el tubérculo o eminencia genital se diferencia en glándula, tallo del pene y escroto. En ausencia de estos estímulos hormonales, se diferencia en clítoris, parte externa de la vagina, labios menores y labios mayores.



**Figura 68.** Formación de los órganos sexuales externos en hombres y mujeres.

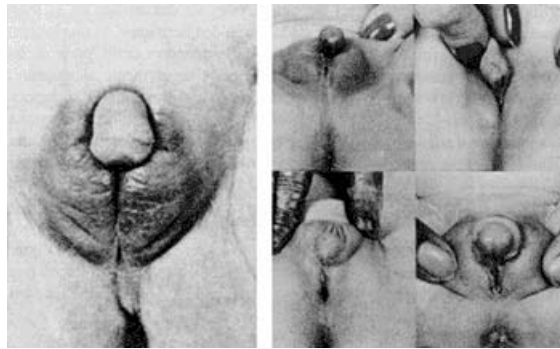
En el tubérculo genital externo, la enzima 5- $\alpha$ -reductasa convierte la testosterona segregada por las células de Leyding en 5- $\alpha$ -dihidrotestosterona (DHT). La DHT activa los receptores por lo andrógenos y genera la diferenciación del tubérculo genital como órganos sexuales externos masculinos.



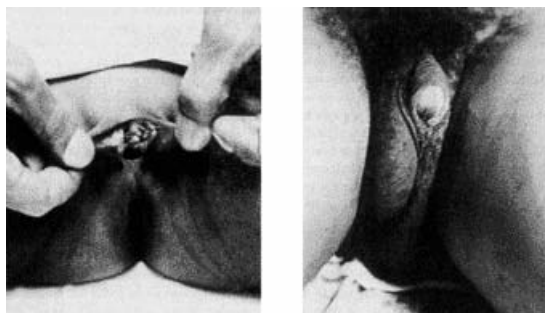
**Figura 69.** La hormona esteroidea testosterona es una prohormona de la dihidrotestosterona y del estradiol: la testosterona, por medio de la enzima 5- $\alpha$ -reductasa, puede convertirse en 5- $\alpha$ -dihidrotestosterona. Asimismo, la testosterona, por un proceso de aromatización (catalizado por la enzima aromatasa), puede convertirse en 17- $\beta$ -estradiol.

Existen diferentes procesos patológicos que pueden llevar a alteraciones de los órganos sexuales externos:

- 1) La **hiperplasia adrenal congénita** se caracteriza por el hecho de que las glándulas suprarrenales segregan cantidades anormalmente grandes de andrógenos en lugar de segregar córtico-esteroides. Esta patología congénita puede darse tanto en hombres como en mujeres y, en el primer caso, generan una pubertad precoz y, en el caso de las mujeres, una interrupción del desarrollo normal de los genitales.



**Figura 70.** Hiperplasia adrenal en mujeres: la hiperplasia adrenal congénita genera un fenotipo intersexual debido al hecho de que los sujetos XX están expuestos a los andrógenos durante el desarrollo prenatal. Estas personas poseen ovarios normales y no presentan testículos. Las estructuras de la diferenciación del conducto de Müller están plenamente desarrolladas.



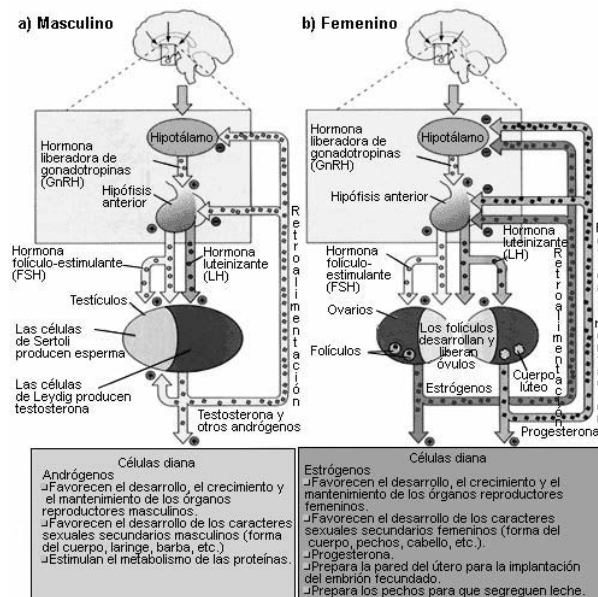
**Figura 71.** En la República Dominicana hay una alta incidencia del síndrome de deficiencia de la 5- $\alpha$ -reductasa: muchos bebés nacen con apariencia femenina y son educados como niñas. En la pubertad, las gónadas masculinas segregan andrógenos que masculinizan los órganos sexuales externos y las características sexuales secundarias (como, por ejemplo, la disposición del tejido muscular y del tejido adiposo, la ausencia de pechos, etc.). Por norma general, estos sujetos presentan una orientación heterosexual en la edad adulta.

- 2) En los sujetos XY puede encontrarse una **mutación genética que altera la 5- $\alpha$ -reductasa** y que, por consiguiente, impide la catalización de la testosterona como DHT. Las gónadas masculinas y los órganos sexuales internos se desarrollan de manera normal; sin embargo, la ausencia de DHT hace que la masculinización de los órganos sexuales externos sea mínima, y estos sujetos presentan un falo con forma de clítoris y pliegues genitales con forma de labios vaginales.

El **tubérculo genital** se diferencia hacia órganos sexuales externos masculinos en presencia de la 5- $\alpha$ -dihidrotestosterona.

#### 5.2.4. Caracteres secundarios

Cuando se habla de los **caracteres sexuales secundarios**, se quiere hacer referencia a aquellos aspectos del desarrollo sexual que aparecen en la pubertad. La disposición del tejido adiposo en el cuerpo, el crecimiento diferencial de la masa muscular, la aparición de barba, el crecimiento de los pechos o el cambio de la voz constituyen algunos de los caracteres secundarios de la maduración sexual.



**Figura 72.** Regulación de las hormonas gonadales en el hombre a) y en la mujer b): en la pubertad, las células hipotalámicas segregan la GnRH, que activa la adenohipofisaria para generar la liberación de las hormonas gonadotropas (FSH y LH). Estas hormonas adenohipofíticas estimulan las gónadas para que segreguen las hormonas sexuales (andrógenos, estrógenos y progesterona). Las hormonas gonadales serán las responsables de la maduración sexual.

A lo largo de la pubertad, las gónadas liberan los esteroides gonadales, responsables de los cambios mencionados durante la maduración sexual del sujeto.

El estradiol y la testosterona detienen el crecimiento óseo. En concreto, esta última hormona estimula el crecimiento del tejido muscular, el crecimiento del pelo, la maduración de los genitales masculinos y el cambio tonal de la voz. La testosterona también provoca cambios en la línea capilar de la cabeza. El estradiol, por su parte, induce el crecimiento de la mucosa uterina, la maduración de los genitales femeninos, el crecimiento de los pechos y cambios en la disposición del tejido adiposo.

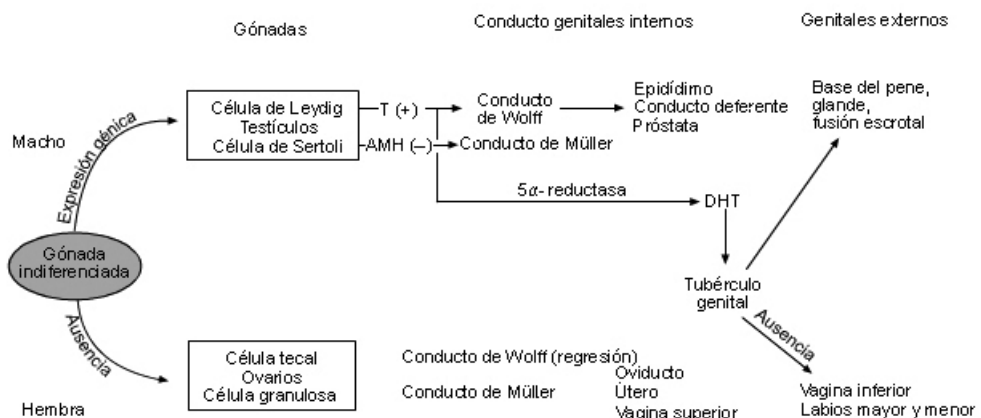
Los **caracteres sexuales secundarios** dependen de la liberación de esteroides gonadales durante la pubertad.

### 5.2.5. Conclusiones

Hasta ahora hemos visto que los órganos reproductores se diferencian por medio de distintos mecanismos genéticos y hormonales.

Con la expresión del gen SRY, las gónadas indiferenciadas dan lugar a la aparición de los testículos, los cuales segregan testosterona y AMH con el fin de estimular e inhibir los conductos de Wolff y Müller, respectivamente. Asimismo, la secreción de la enzima 5- $\alpha$ -reductasa permite la transformación de testosterona en DHT, hormona que diferencia el tubérculo genital hacia órganos sexuales externos masculinos.

Diferentes mecanismos genéticos y endocrinos controlan la diferenciación gonadal y el desarrollo genital en los mamíferos.



**Figura 73.** Mecanismos genéticos y hormonales de la diferenciación sexual del embrión.

### 5.3. Efectos hormonales sobre la conducta sexual

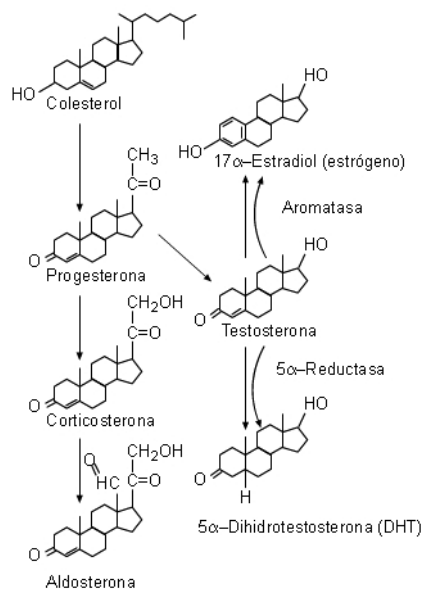
Existen conductas y procesos cognitivos sexualmente dimórficos en muchas especies (incluyendo el ser humano): la conducta parental, la agresividad y territorialidad, la regulación de la ingesta y peso corporal, las conductas sociales, el aprendizaje y la memoria, etc.

Estas diferencias fisiológicas, conductuales y cognitivas entre machos y hembras resultan, como mínimo en parte, de la diferenciación sexual del sistema nervioso central realizada por los esteroides sexuales.

Las hormonas sexuales, que incluyen progestágenos, andrógenos y estrógenos, son esteroides derivados del colesterol.

#### 5.3.1. Las hormonas esteroidales

En los mamíferos, las hormonas esteroidales proceden, habitualmente, de las gónadas y de las glándulas suprarrenales.



**Figura 74.** Síntesis y metabolismo de las hormonas esteroidales: el colesterol es el precursor común tanto de los esteroides suprarrenales como de los gonadales. En las gónadas, el colesterol es transformado, por medio de procesos metabólicos, en pregnenolona, y esta última hormona, a su vez, en progesterona. La progesterona da lugar a la testosterona, que se puede aromatizar por medio de la acción de la enzima aromatasa, convirtiéndose en estradiol. Asimismo, la testosterona se puede metabolizar en dihidrotestosterona, por medio de la enzima 5- $\alpha$ -reductasa.

En respuesta a diferentes hormonas peptídicas de la adenohipófisis, el colesterol es transformado en la **hormona esterooidal pregnenolona** en la glándula suprarrenal y en las gónadas. Dicha hormona será la precursora de la progesterona (hormona esteroidal que será la precursora del resto de los esteroides).

Las **hormonas sexuales** son esteroides segregados por las gónadas, así como por la corteza de la glándula suprarrenal.

El **colesterol** es el precursor común tanto de los esteroides suprarrenales como de los gonadales.

### Andrógenos

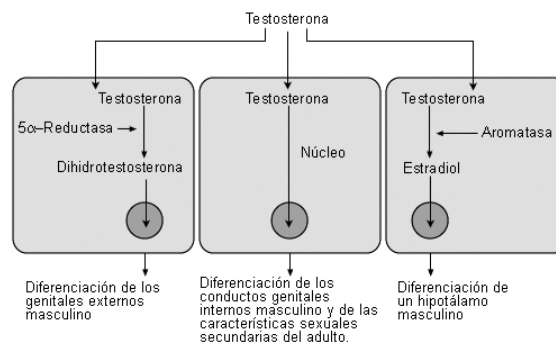
Los **andrógenos** son las hormonas sexuales de acción masculinizante segregadas por el córtex suprarrenal, por los testículos y, en una pequeña cantidad, por los ovarios.

La testosterona, la androstendiona, la 5- $\alpha$ -dihidrotestosterona y la 5- $\beta$ -dihidrotestosterona son andrógenos con gran importancia dentro del desarrollo sexual de los mamíferos machos. Estas hormonas están producidas por las células testiculares de Leydig.

Los **andrógenos** son hormonas esteroideas sexuales masculinas.

### Estrógenos

Todos los estrógenos provienen de los andrógenos: diferentes enzimas ováricas convierten la testosterona y la androstendiona en estrógenos por medio de un proceso denominado **aromatización**.



**Figura 75.** Ya hemos visto el papel de los andrógenos en el desarrollo de los órganos sexuales y de los caracteres sexuales secundarios. No obstante, estas hormonas esteroideas también participan en la espermatogénesis, en el metabolismo respiratorio y anabólico, en la morfología corporal y dimensiones de diferentes órganos (como el hígado, el corazón o los riñones). Asimismo, la testosterona aromatizada en estradiol posee un papel primordial en la diferenciación masculina de estructuras cerebrales como el hipotálamo.

El 17 $\beta$ -estradiol, la estrona y el estriol constituyen los tres estrógenos naturales. Por su uso terapéutico (anticoncepción, trastornos de la menopausia, inhibición de la lactancia, el hipogonadismo femenino, osteoporosis, tratamiento paliativo del cáncer de pecho y de próstata), existen estrógenos semisintéticos (etinilestradiol, mestranol), así como estrógenos sintéticos no esteroideos, como el dietilestilbestrol.

Los estrógenos son segregados, sobre todo, en los ovarios, los testículos, la corteza suprarrenal y la unidad fetoplacentaria. Los andrógenos se producen en los ovarios y son convertidos de manera inmediata en estrógenos. No obstante, algunos andrógenos pueden pasar a la circulación sanguínea sin haberse aromatizado.

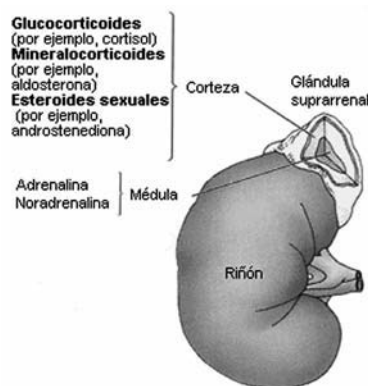
Las células tecales de los ovarios producen andrógenos a partir de progestinas. El flujo sanguíneo del ovario mueve los andrógenos producidos por medio de las células granulares intersticiales. En dichas células, los andrógenos devienen estrógenos.

Los estrógenos, además de su influencia sobre la conducta reproductora y sexual y sobre el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios en las hembras, son capaces de influir sobre el metabolismo del agua (fomentan la retención de líquidos) y del calcio (regeneración y crecimiento óseo). Por ejemplo, los estrógenos intervienen en la regulación del ciclo menstrual acondicionando el endometrio para recibir el óvulo fecundado.

Los andrógenos son los precursores de todos los estrógenos.

### *Esteroides sexuales de la glándula suprarrenal*

La corteza suprarrenal produce esteroides sexuales. Estas hormonas son muy parecidas, estructuralmente, a las de otros esteroides suprarrenales, como los glucocorticoides y los mineralocorticoides.



**Figura 76.** Glándula suprarrenal: la corteza de la glándula suprarrenal segrega diferentes hormonas esteroidales, tales como algunos esteroides sexuales (la androstendiona constituye un ejemplo de ello).

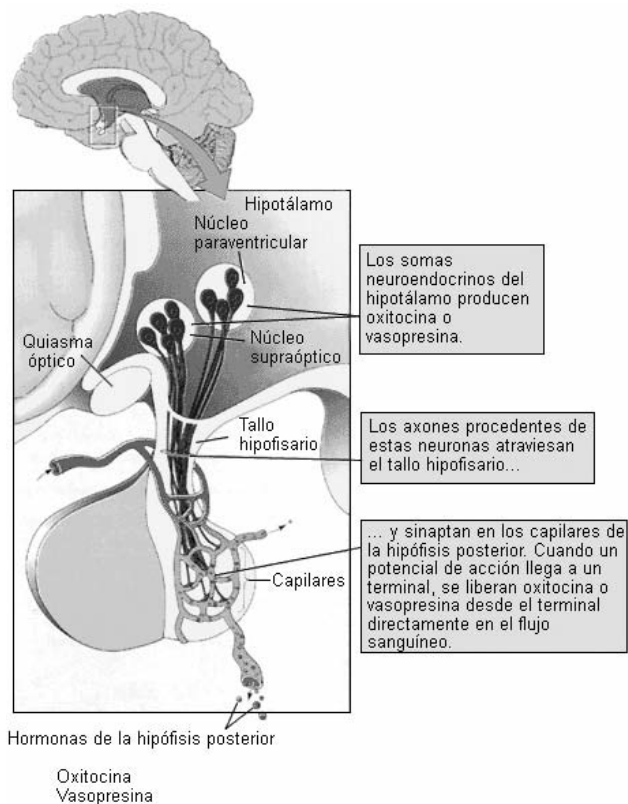


Por ejemplo, la androstendiona es una hormona sexual, segregada por la corteza suprarrenal, que se encuentra implicada en el desarrollo del pelo corporal.

Algunos esteroides sexuales son segregados por la corteza de la glándula suprarrenal.

### 5.3.2. Oxitocina y vasopresina

Se ha podido comprobar que la hormona neurohipofítica oxitocina tiene un papel regulador sobre la conducta sexual y parental de los mamíferos. Por ejemplo, se ha descrito que la oxitocina facilita la formación de vínculos afectivos al promover los contactos táctiles entre sujetos.



**Figura 78.** La oxitocina y la vasopresina constituyen dos hormonas segregadas por la neurohipófisis o hipófisis posterior. Dichas hormonas se producen en los somas de las neuronas del núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo. La vasopresina, u hormona antidiurética, actúa en los riñones con el fin de estimular la retención de agua. La oxitocina, por su lado, está implicada en las contracciones uterinas durante el parto, así como en la emisión de leche por los pechos.

La vasopresina interviene en las conductas sexuales relacionadas con el establecimiento de jerarquías de dominancia social. Asimismo, se ha comprobado que la estimulación táctil sirve como factor desencadenante para la liberación de esta hormona.

La **vasopresina** y la **oxitocina** constituyen dos hormonas segregadas por la neurohipófisis, implicadas en la conducta sexual y parental.

#### **5.4. Diferenciación sexual del sistema nervioso**

Diferentes estructuras cerebrales tienen un papel primordial en el control de la conducta reproductiva, de la función gonadal e, incluso, de la ovulación. Se han podido describir diferencias sexuales, dependientes de las hormonas gonadales, en algunas de estas estructuras. Así, por ejemplo, un experimento clásico, realizado en 1936 por Carroll Pfeiffer, puso de manifiesto la relación entre las hormonas y la diferenciación sexual del sistema nervioso. Este investigador implantó testículos en bebés hembras de ratas. Pfeiffer vio que la ovulación de estos animales fue bloqueada permanentemente. Por consiguiente, los productos de secreción de las gónadas masculinas implantadas eran capaces de inhibir una conducta sexual normal en hembras como la ovulación a causa de que las hormonas testiculares habían cambiado la diferenciación del cerebro.

En 1959, Phoenix y colaboradores, basándose en estudios sobre la exposición temprana a la testosterona durante el desarrollo sexual y su influencia posterior sobre la conducta sexual, propusieron que los esteroides sexuales podían tener dos efectos diferentes:

- 1) **Efectos organizadores:** estas hormonas actuarían durante periodos tempranos del desarrollo organizando las estructuras y vías neurales involucradas en la conducta sexual y reproductora.
- 2) **Efectos activadores:** cuando el sujeto es adulto, los esteroides sexuales cumplirían un papel activador de conductas previamente organizadas.

En 1980, Goy y McEwen distinguieron tres tipos de dimorfismo:

- **Tipo I:** diferenciación donde las hormonas organizan, durante periodos tempranos del desarrollo, diferentes tejidos, y generan un efecto activador durante periodos de la edad adulta.
- **Tipo II:** dimorfismo donde sólo se da el efecto activador de las hormonas.
- **Tipo III:** dimorfismo relativo a conductas que necesitan los efectos organizadores de las hormonas, pero no de los activadores con el fin de llevarse a cabo.

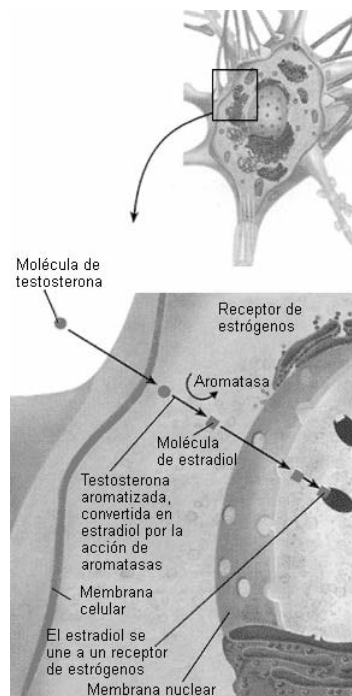
Existen diferencias en la estructura del sistema nervioso entre los machos y las hembras. Por norma general, las estructuras nerviosas sexualmente dimórficas se aglutinan en el hipotálamo anterior, alrededor del tercer ventrículo.

Ciertas conductas sexualmente dimórficas requieren la acción organizadora de las hormonas gonadales durante el desarrollo y su acción activadora durante la edad adulta.

#### 5.4.1. Periodos críticos

Los efectos de los esteroides gonadales sobre el sistema nervioso y la conducta se llevan a cabo durante periodos críticos, donde hay máxima susceptibilidad por la acción de estas hormonas sobre diferentes tipos celulares involucrados en el control de las conductas sexualmente dimórficas (diferentes en machos y hembras).

El **periodo perinatal** es crítico para la diferenciación sexual, tanto en machos como en hembras.



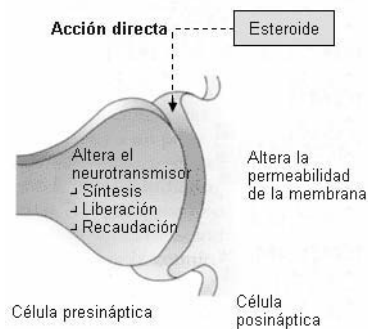
**Figura 78.** Como hemos visto durante estos núcleos, la testosterona (un andrógeno) puede convertirse en estradiol (un estrógeno) por medio de un proceso denominado aromatización. La testosterona puede atravesar la membrana neuronal y aromatizarse, de manera que permita que el estradiol (resultado de la actividad enzimática de la aromatasa) pase al interior del núcleo de la neurona y pueda unirse a un receptor por estrógenos.

### 5.4.2. Mecanismo de acción de los esteroides gonadales sobre el sistema nervioso

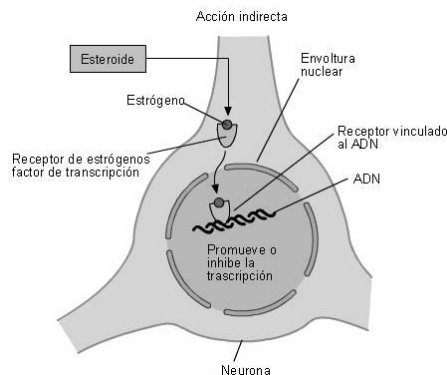
En las neuronas, la testosterona puede convertirse en estradiol y afectar a los procesos génicos que alterarían los circuitos neuronales durante el desarrollo, tanto en machos como en hembras.

Los esteroides gonadales afectan al cerebro, actuando de dos maneras:

- 1) **Acción no genómica:** los esteroides gonadales actúan directamente sobre la membrana de la neurona presináptica o posináptica, alterando la síntesis, liberación o recaudación de un neurotransmisor determinado. Estaría relacionada con los efectos activadores de las hormonas sexuales.



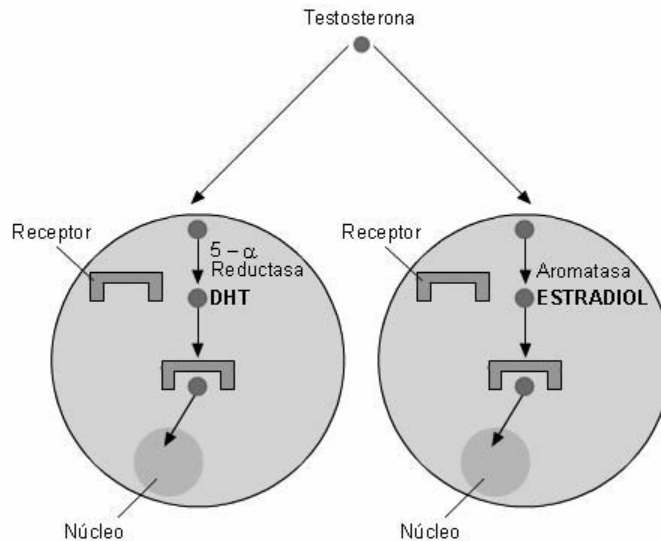
**Figura 79.** Mecanismos de acción de los esteroides gonadales en el cerebro. Los esteroides pueden actuar de manera directa sobre la sinapsis neuronal, alterando la síntesis, liberación o recaudación de un neurotransmisor determinado, con el fin de alterar la permeabilidad de la membrana de la neurona posináptica.



**Figura 80.** Mecanismos de acción de los esteroides gonadales en el cerebro. Los esteroides pueden actuar de manera indirecta, atravesando la membrana de una célula y uniéndose a un receptor intracelular, formando un complejo hormona-receptor. Dicho complejo puede llegar al núcleo de la célula y unirse a moléculas de ADN, activando, de este modo, la transcripción del ARNm para sintetizar proteínas y cambiar las respuestas de la célula.

- 2) **Acción genómica:** modifica la expresión de los genes, actuando mediante receptores en el interior de la neurona. Estaría relacionada con los efectos organizadores de las hormonas sexuales.

Los estrógenos son los factores principales que mediatizan los efectos diferenciadores de las hormonas gonadales sobre el cerebro.



**Figura 81.** La testosterona puede actuar genómicamente en el sistema nervioso al ser metabolizada en el interior de la neurona en DHT y estradiol. En el sistema nervioso central se ha encontrado actividad de la enzima 5- $\alpha$ -reductasa en la adenohipófisis, el hipocampo, la amígdala, el hipotálamo, el cerebelo y la corteza, durante la etapa fetal. Asimismo, durante este período se ha descrito actividad de la aromatasa en la amígdala, el área preóptica y el hipotálamo.

### 5.4.3. Exposición a los esteroides testiculares durante el desarrollo

La exposición perinatal de los mamíferos a la testosterona promueve la diferenciación de patrones de conducta sexual masculina típicos de la especie.

La masculinización de la conducta sexual y de la preferencia por la pareja requieren un largo periodo de exposición a los esteroides testiculares; así, se necesita testosterona durante la vida fetal y durante el periodo posterior al nacimiento.

Durante el desarrollo temprano, en presencia de andrógenos, el cerebro se organizará de manera que en la edad adulta se desarrollen conductas sexuales masculinas (dimorfismo tipo III). En ausencia de estos esteroides masculinos, el sistema nervioso se estructurará para dar lugar a una conducta sexual femenina.

Algunas conductas sexuales no responden a la exposición temprana a los andrógenos; sin embargo, una exposición a dichas hormonas en la edad adulta generará cambios dimorfos. Este dimorfismo sexual en la conducta es de tipo II, donde los efectos de los esteroides sexuales son activadores.

Otras conductas sexuales necesitan la acción de los esteroides testiculares durante el desarrollo (efectos organizadores) y durante la vida adulta (efectos activadores).

La conducta de copulación en ratas machos, por ejemplo, sigue un patrón de dimorfismo tipo I. Los esteroides testiculares organizan el sistema nervioso de los machos para posibilitar la posterior conducta de cópula. Sin embargo, si se le extraen los testículos a un macho en la edad adulta, quedará inhibida su conducta copulatoria, a menos que se le administre testosterona.

La exposición a los esteroides testiculares durante el desarrollo genera diferencias sexuales en el sistema nervioso: el estradiol proveniente de la aromatización de la testosterona parece ser el principal responsable de la diferenciación masculina del sistema nervioso.

#### ***5.4.4. Efectos de los estrógenos sobre características cerebrales sexualmente dimórficas***

Como hemos visto hasta ahora, la metabolización de la testosterona hacia estradiol constituye una condición necesaria para la masculinización del cerebro. Asimismo, parece que en ausencia de estos esteroides sexuales la diferenciación del cerebro es femenina.

Durante el embarazo, las gónadas y la placenta liberan gran cantidad de estrógenos en la sangre. Asimismo, justo después del nacimiento, los niveles de estrógenos en el plasma son bastante elevados.

Partiendo del hecho de que los niveles de estrógenos son altos durante el periodo perinatal (periodo crítico para la diferenciación sexual), ¿por qué el cerebro de las hembras de los mamíferos no se masculiniza por la acción de estos estrógenos que circulan por la sangre?

Hay una proteína hepática en la sangre y en el líquido ceforraquídeo, la  $\alpha$ -fetoproteína, que es capaz de unirse a los estrógenos, evitando su efecto masculinizante sobre el cerebro de las hembras. No obstante, en los machos, la testosterona (que no se une a la  $\alpha$ -fetoproteína) puede llegar al sistema nervioso central, penetrando en las neuronas y ser metabolizada en estradiol con el fin de ejercer sus efectos masculinizadores sobre el cerebro.

El estradiol también ejerce efectos sobre la morfología neuronal:

- 1) Durante el desarrollo, este esteroide sexual aumenta el crecimiento neurítico y la ramificación de las dendritas. Se ha podido comprobar, por ejemplo, que los estrógenos estimulan el crecimiento neurítico en explantes (fragmentos de

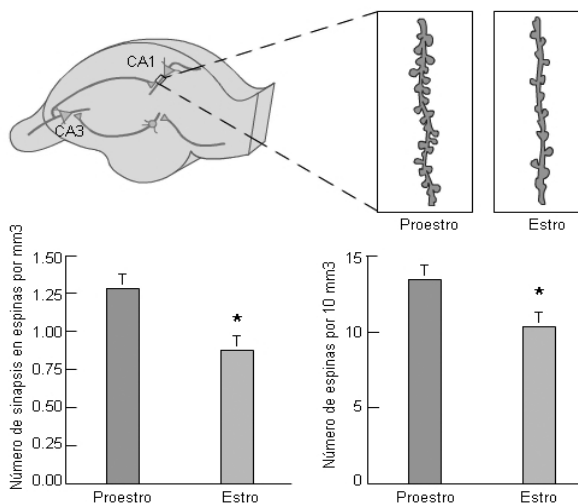
tejido vivo que se planta en un medio de cultivo) hipotalámicos de ratones neonatos. Este efecto es requerido por el crecimiento de axones de neuronas que responden a los estrógenos.

- 2) En la edad adulta, el estradiol puede actuar como factor de crecimiento, estimulando el aumento del tamaño somático y nuclear de las neuronas y modificando la cantidad de sinapsis establecidas, así como la densidad de espinas dendríticas en algunas regiones del encéfalo.

### Efectos del estradiol

En 1990, E. Gould, C. Woolley y B. McEwen, de la Rockefeller University, describieron fluctuaciones en el número de espinas dendríticas durante los cinco días del estro en las neuronas hipocámpicas. Como añadido, estos investigadores observaron que las nuevas espinas parecían poseer más receptores glutamatérgicos del tipo NMDA. Este hecho podría explicar por qué el estradiol puede aumentar los mecanismos de plasticidad a largo plazo en el hipocampo. Otras investigaciones de D. Murphy, M. Segal y colaboradores, del Instituto Weizmann de Israel, han sugerido la idea de que el efecto directo del estradiol en el hipocampo se lleve a cabo con el fin de deprimir la inhibición sináptica, puesto que este esteroide gonadal induce a las interneuronas gabaérgicas a producir menos neurotransmisor.

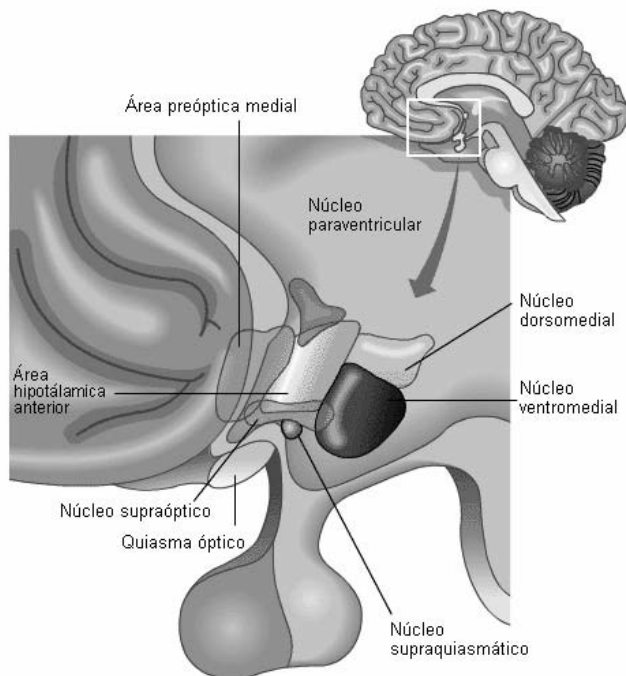
Los **estrógenos** tienen una acción masculinizante en el cerebro.



**Figura 82.** Estimación de la densidad sináptica y del número de espinas dendríticas en la región CA1 del hipocampo según el estro (período de celo del ciclo sexual de las hembras): durante el período de intensa actividad folicular que precede al del celo (proestro) se dan niveles elevados de estrógenos en la sangre. Este incremento de los esteroides produce un aumento de la densidad sináptica y del número de espinas en las dendritas de la región CA1. Otros estudios han demostrado este mismo efecto sobre el número de espinas dendríticas en el hipotálamo ventromedial.

### 5.4.5. Estructuras del sistema nervioso sexualmente dimórficas

Existen diferentes aspectos de dimorfismo sexual en el sistema nervioso: diferencias en el número o tamaño de neuronas en áreas concretas, forma neuronal, densidad sináptica, neurotransmisores utilizados, etc.



**Figura 83.** Algunos núcleos hipotalámicos donde se han observado dimorfismos sexuales en los seres humanos.

#### *Área preóptica del hipotálamo*

En 1978, Gorski y colaboradores encontraron que en el área preóptica del hipotálamo de las ratas había un núcleo que era mayor en machos que en hembras. Dicho núcleo se denominó **núcleo sexodimórfico del área preóptica (NSD)**.

Varios experimentos han puesto de manifiesto que los andrógenos segregados justo después del nacimiento son los responsables de esta diferencia estructural en el NSD entre machos y hembras.

Parece que la testosterona aromatizada es la responsable de la masculinización del núcleo sexodimórfico del área preóptica del hipotálamo.



**Tabla 6.** Estructuras sexualmente dimórficas en el sistema nervioso de la rata

Volumen	
Mayor en machos que en hembras	Mayor en hembras que en machos
Bulbo olfativo accesorio	Núcleo preiventricular anteroventral
Núcleo del tracto olfativo	<i>Locus ceruleus</i>
Núcleo del lecho de la estría terminal	Núcleo paraestriado Núcleo medial de la amígdala
Núcleo preóptico medial	
Núcleo sexualmente dimorfo del área preóptica	
Núcleo espinal del bulbo cavernoso	
Núcleo supraóptico	
Núcleo ventromedial	
Corteza visual	
Órgano vomerosanal	

### *Núcleo periventricular anteroventral*

El **núcleo periventricular anteroventral** constituye uno de los pocos núcleos que es mayor en ratas hembras que en ratas machos. No obstante, las diferencias de tamaño únicamente se hacen plausibles a partir de la pubertad.

Tanto la administración de testosterona en hembras como la castración en machos neonatos eliminan esta diferencia en lo que concierne al número de neuronas de este núcleo.

El **núcleo periventricular anteroventral** es mayor en ratas hembras que en machos.

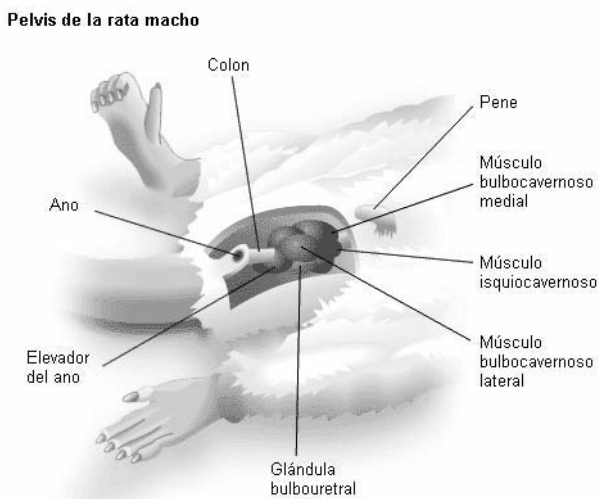
### *Médula espinal*

En el segmento lumbar de la médula espinal de los roedores hay un núcleo, el **núcleo espinal del bulbocavernoso (NEB)**, que es un pequeño conjunto de neuronas motoras. Este núcleo espinal está casi ausente en el cerebro de las hembras.

En ambos sexos, las neuronas del NEB están presentes en el momento del nacimiento; sin embargo, tras la primera semana de vida, desaparecen en el cerebro femenino.

En los seres humanos, la región correspondiente al NEB se denomina núcleo de Onuf y se localiza en la médula espinal sacra. Este núcleo se divide en dos grupos celulares: el ventrolateral y el dorsomedial. Los hombres poseen un número más elevado de neuronas en el conjunto celular ventromedial que las mujeres.

La testosterona actúa sobre la musculatura pelviana, promoviendo la supervivencia de las neuronas del núcleo espinal del bulbocavernoso en la médula espinal de ratas machos.



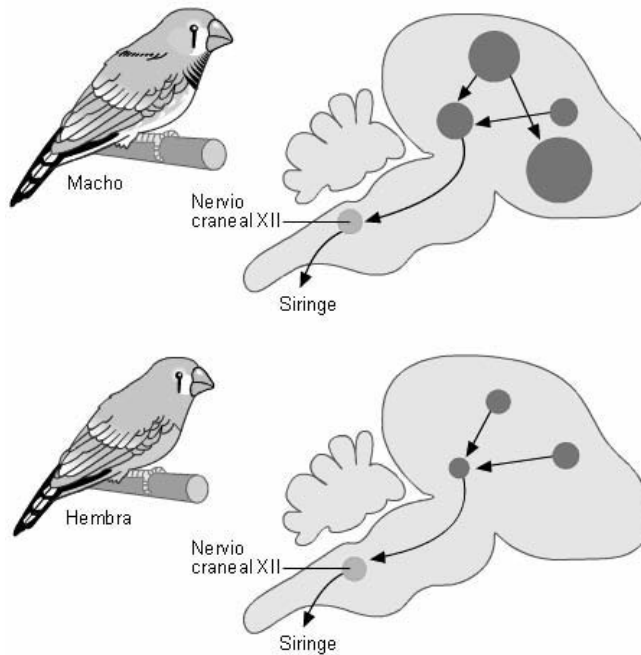
**Figura 84.** En la pelvis de la rata hay dos músculos (el bulbocavernoso y el isquiocavernoso) bajo el control de las neuronas espinales del NEB.

### *Estructuras cerebrales del canto en los pájaros*

Tal como se ha señalado en el apartado 3 “¿Qué es la Neurogénesis?”, en 1976, F. Nottebohm y A. Arnold estudiaron las regiones cerebrales implicadas en el canto de dos especies de aves: el pinzón cebra y el canario salvaje. Los machos de ambas especies presentan la conducta de canto. Este dimorfismo sexual en la conducta es generado por un dimorfismo neural.

#### **El canto en los machos de pinzón cebra**

Dimorfismo sexual en las regiones que controlan el canto en pinzones cebra: existe un órgano especializado en los pájaros que controla el canto. Dicho órgano, que recibe el nombre de *siringe*, está formado por cartílagos anulares entre los que se encuentran dos membranas (las cuerdas vocales). Los músculos de la siringe responden a la activación del par craneal XII (hipogloso), el cual está controlado por todo un conjunto de núcleos que conforman las *regiones de control vocal* (RCV). Recordemos, tal como hemos visto anteriormente, que estas regiones están compuestas principalmente por el HVC, el RA y el área X. En los machos, estos núcleos poseen un tamaño cinco o más veces superior que en el caso de las hembras. La exposición de una hembra, en el periodo posnatal, a la testosterona provocará un aumento del tamaño de los RCV. Si en la edad adulta se administra testosterona a esta hembra androgenizada, este esteroide masculino generará todavía más aumento del tamaño de los RCV, así como la aparición de la conducta del canto. Por tanto, el canto en los pájaros necesita tanto



**Figura 85.** Dimorfismo sexual en las regiones que controlan el canto en pinzones cebra.

el efecto organizador de los andrógenos, como su efecto activador en la edad adulta. No obstante, en el caso de los canarios salvajes, los machos desarrollan patrones muy variados de canto (a diferencia de los machos de los pinzones cebra, que muestran un canto único). Ello se debe al hecho de que su cerebro es susceptible a los efectos organizadores de los andrógenos no sólo durante la época posnatal.

Los núcleos que ejercen un control neural sobre la conducta de canto en los pájaros tienen un tamaño cinco o más veces superior en los machos que en las hembras.

### *Diferencias sexuales estructurales en el cerebro humano*

En el cerebro humano se han encontrado diferencias estructurales según el sexo. No obstante, tanto estas diferencias como su importancia fisiológica son menores que en el caso de los roedores. Así, por ejemplo, el núcleo sexodimórfico del área preóptica hipotalámica o el núcleo intersticial del hipotálamo anterior 2 y 3 son mayores y con un número superior de neuronas en el hombre que en la mujer. Contrariamente, también se ha observado que la parte posterior del cuerpo caloso (esplenium) y la comisura anterior son selectivamente más largas en mujeres que en hombres.

**Tabla 7.** Diferencias estructurales en el sistema nervioso central según el sexo.

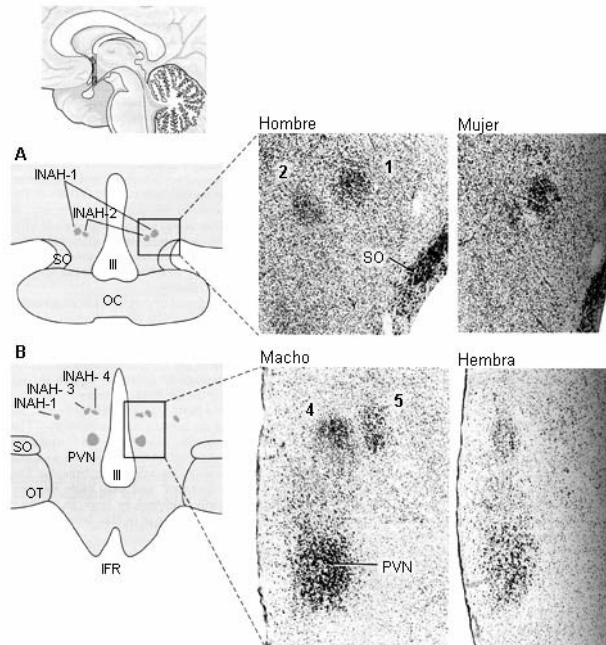
<b>Diferencias estructurales en el sistema nervioso central según el sexo</b>	
<b>Mayor en los machos que en las hembras</b>	Componente central del núcleo del lecho de la estria terminal
	Componente de tinción oscura del núcleo del lecho de la estria terminal
	Segundo núcleo intersticial del hipotálamo anterior
	Tercer núcleo intersticial del hipotálamo anterior
	Núcleo sexualmente dimórfico del área preóptica
<b>Mayor en las hembras que en los machos</b>	Núcleo de Onuf en la médula espinal
	Comisura anterior (área sagital medial)
	Cuerpo caloso (área sagital medial)
	Istmo del cuerpo caloso (comparado sólo con los hombres realmente diestros)
<b>La mayor asimetría en los machos</b>	Masa intermedia (incidencia y área de la superficie sagital medial)
	Plan temporal
<b>Diferencias de configuración</b>	Esplenio de cuerpo caloso (más bulboso en las hembras)
	Núcleo supraquiasmático (alargado en las hembras, más esférico en los machos)

El hecho de encontrar dimorfismo sexual en el cerebro humano llevó a pensar que, probablemente, había algunas diferencias estructurales según la orientación sexual del sujeto.

Debemos tener en cuenta que la conducta sexual humana es muy compleja y que los mecanismos de elección de una pareja sexual son amplios e influenciados por factores educacionales y sociales.

En 1989, Laura Allen y Roger Gorski, investigadores de la Universidad de California, encontraron que los núcleos intersticiales 2 y 3 del hipotálamo anterior eran mayores en machos que en hembras.

En 1991, Simon Le Vay, neuroanatomista que trabajaba en aquel momento en el Instituto Salk de San Diego, en California, publicó un artículo en la revista *Science*, donde describía que el núcleo intersticial 3 del hipotálamo anterior parecía mostrar el doble de tamaño en el cerebro de hombres heterosexuales en comparación con hombres con una orientación homosexual. Esta misma comparación realizada entre cerebros de hombres homosexuales y mujeres heterosexuales mostraba cómo el tamaño del núcleo en ambos grupos era muy similar.



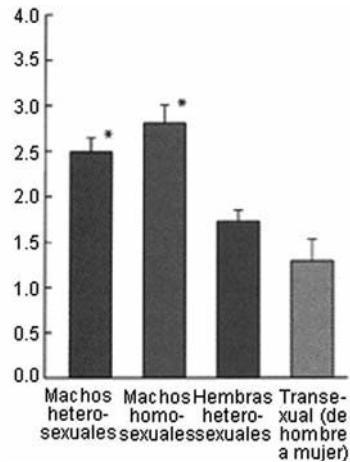
**Figura 86.** INAH: núcleo intersticial del hipotálamo anterior; PVN: núcleo paraventricular; SO: núcleo supraóptico; OT: tracto óptico; IFR: recesso infundibular; III: tercer ventrículo. En el hipotálamo anterior existe un conjunto de agrupaciones celulares que reciben el nombre de núcleos intersticiales. Estos últimos, anatómicamente hablando, quedan numerados de 1 a 4, según su posición dorsolateral hacia la ventromedial. El núcleo intersticial 2 es menos compacto en el hipotálamo femenino (imagen A). De los núcleos intersticiales 3 y 4, el 3 está poco presente en el cerebro de la mujer, mientras que está ampliamente definido en el del hombre. (Adaptada de Le Vay, 1996).

Por otro lado, Dick Swaab y colaboradores, del Instituto de Investigación Cerebral de Amsterdam, describieron diferencias estructurales en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, según la orientación sexual del sujeto: este núcleo tenía un mayor número de células en el hipotálamo de hombres homosexuales que en el de hombres heterosexuales.

Diferentes estudios genéticos muestran que la homosexualidad no se distribuye al azar en las familias. Dean Hamer y colaboradores, del National Cancer Institute de Washington, encontraron que la probabilidad de que un hombre fuera homosexual era más alta si otros hombres de su familia tenían esta orientación sexual.

### Homosexualidad y genética

Con un estudio con marcadores genéticos, Hamer y colaboradores estudiaron el ADN de cuarenta pares de hermanos no gemelos, donde ambos tenían una orientación homosexual. De estos cuarenta pares, treinta y tres habían heredado el mismo marcador cromosómico.



**Figura 87.** Volumen del núcleo del lecho de la estría terminal en cuatro grupos poblacionales: hombres heterosexuales, hombres homosexuales, mujeres heterosexuales y mujeres transexuales (hombres a los que se ha intervenido quirúrgicamente): Dick Swaab y colaboradores encontraron que el núcleo del lecho de la estría terminal tenía más volumen en hombres que en mujeres, sin presentar variaciones según la orientación sexual del sujeto. No obstante, en mujeres transexuales el volumen del núcleo era incluso inferior al de las mujeres heterosexuales.

sómico de una región del brazo largo del cromosoma X (la Xq28). Esta región se asoció de manera específica con la tendencia homosexual que presentaban los sujetos. Es conveniente no olvidar que en este estudio casi el 18% de los pares no mostraban este marcador; por tanto, deben existir necesariamente otros mecanismos que participen en la elección de la pareja sexual.

Existen menos diferencias sexualdimórficas en la estructura cerebral humana que en otros mamíferos.



**Figura 88.** Brazo largo del cromosoma X (la Xq28).

## 5.5. Feromonas y órgano vomeronasal

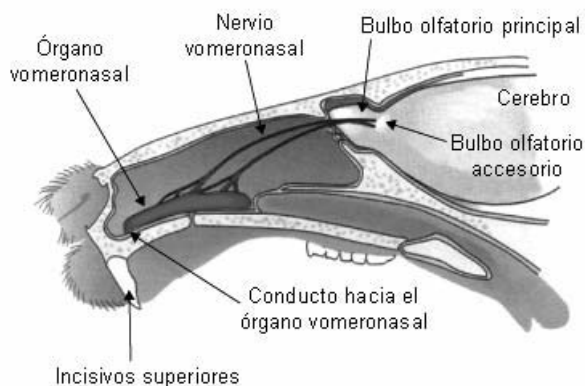
El concepto de feromona fue creado en 1959 por M. Luscher y P. Karlson, con el fin de designar los mensajes químicos que, por norma general, afectan al desarrollo, a la reproducción y al comportamiento.

Las **feromonas** son moléculas no volátiles segregadas por glándulas epiteliales especializadas, que proporcionan señales entre machos y hembras de numerosas especies.

Estas sustancias desarrollan varias funciones sociales, como, por ejemplo, la comunicación entre madres y crías, la demarcación del territorio o la atracción entre individuos, entre otros. Así, por ejemplo, por medio de la exposición a un macho sexualmente activo o a su orina, se pueden acelerar los mecanismos hormonales de la pubertad en ratas hembras (efecto Vandenberg) y se puede interrumpir la gestación de una hembra fecundada recientemente (efecto Bruce). Asimismo, se ha verificado en ratones hembras que viven en grupo cómo su estro se acaba deteniendo como consecuencia de la acción de las feromonas (efecto Lee-Boot); no obstante, si este grupo de ratones hembras está expuesto a la orina de un macho, el estro se reinicia y se sincroniza entre las hembras (efecto Whitten).

La estructura alomórfica del desarrollo de la vía vomeronasal resulta de las acciones perinatales de los estrógenos en machos.

La vía vomeronasal del procesamiento de las feromonas es la **vía olfativa accesorio**.

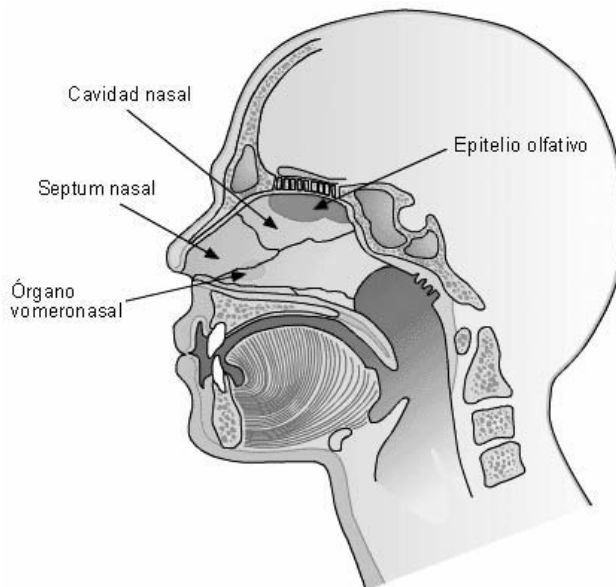


**Figura 89.** Las feromonas son detectadas por receptores sensoriales ubicados en el órgano vomeronasal, cuyos axones llevan a cabo la primera sinapsis en el bulbo olfatorio accesorio. De este último se proyecta hacia los núcleos corticales y mediales de la amígdala. De este último núcleo se proyecta hacia el núcleo del lecho de la estría terminal, el área preóptica, el hipotálamo anterior y el hipotálamo ventromedial.

¿Afectan las feromonas a los seres humanos? En 1989, se realizó un experimento que tenía como escenario la sala de espera de una consulta odontológica. La experiencia consistió en aplicar una sustancia hormonal masculina, el androstenol (que, por norma general, se encuentra diluido en el sudor axilar de los hombres), sobre una silla de la misma sala de espera. Con el fin de establecer un control de la situación experimental se cambió sistemáticamente la posición de la silla y, de este modo, evitar preferencias por la posición de la silla ocupada en el espacio concreto de la consulta. Se observó que la mayoría de las mujeres elegía para sentarse la silla que contenía el androstenol.

Algunos estudios han mostrado que las mujeres que pasan más tiempo juntas tienen más probabilidad de menstruar al mismo tiempo. En 1971, McClintock describió que las mujeres que dormían en la misma habitación en una residencia universitaria tenían sincronizados sus ciclos menstruales. En 1998, Stern y McClintock vieron que la aplicación de sudor de otras mujeres con una tira en la base de la nariz de las voluntarias alteraba el ciclo menstrual de estas últimas, con el fin de sincronizarse con las primeras.

El **órgano vomeronasal** está presente en el sistema olfativo humano.



Ubicación de los órganos vomeronasales, dos pequeños agujeros a cada lado del septum nasal.

**Figura 90.** Se pensaba que los humanos no poseíamos órgano vomeronasal; sin embargo, hoy día se ha podido comprobar que está presente en el sistema olfativo humano. No obstante, no existen evidencias claras sobre el papel y la funcionalidad exacta de este órgano dentro de la conducta sexual.



## 6. Estrés: interacciones entre el sistema neuroendocrino e inmunitario

Ya en 1910, el médico William Osler relacionó la angina de pecho con el estilo de vida que llevaban los hombres de negocios en Londres y empezó a utilizar la palabra, proveniente del inglés, *stress*.

### *Reacción de alarma*

En 1929, Walter Bradford Cannon acuñó el término **homeóstasis**, con el que se refería al conjunto de procesos que se ponen en marcha con el fin de mantener estable el medio interno del organismo, ante los estímulos ambientales que puedan desequilibrarlo.

El sujeto puede responder ante situaciones que ponen en peligro su vida, luchando o huyendo de las mismas. Estas respuestas de lucha y huida, según Cannon, dependen fundamentalmente del sistema nervioso autónomo y de la médula suprarrenal.

La finalidad de la **reacción de alarma** es la movilización de los recursos corporales para una respuesta rápida de lucha o huida en presencia de un estímulo potencialmente nocivo para el organismo.

### *Medicina psicosomática*

En 1935, Dunbar publicó un libro sobre las emociones y los cambios corporales generados por las mismas. Cuatro años después, se fundó la Sociedad Americana de Medicina Psicosomática y se publicó el primer número de la revista *Journal of Psychosomatic Medicine*.

En 1939, Alexander propuso que la medicina psicosomática se encargaba de estudiar la interacción de los aspectos fisiológicos y psicológicos de las funciones corporales normales y patológicas.

Si bien tanto Dunbar como Alexander se sentían continuadores de las ideas de Cannon, a diferencia de este último, estos autores pensaban que ciertos hechos mentales podían influir sobre el cuerpo y, en última instancia, generar modificaciones.

El punto de vista de la **medicina psicosomática** se basó en un modelo dualista de interacción entre el cuerpo y la mente.

## *Síndrome general de adaptación*

En 1936, Hans Selye definió el **síndrome general de adaptación** como el conjunto de cambios fisiológicos que tienen lugar, por parte del organismo, como respuesta a todo un abanico de estímulos nocivos.

### *The stress of life*

En 1956, Selye publicó el libro *The stress of life*, en el que explicaba cómo llegó a descubrir el síndrome general de adaptación. Con veintiocho años, Selye estaba investigando las hormonas gonadales y descubrió que la inyección de extractos ováricos generaba en los animales un aumento del peso de las glándulas suprarrenales, la atrofia del timo y de los ganglios linfáticos y la aparición de úlceras gástricas. Selye continuó su investigación y pudo observar que la administración de extractos de placenta, de riñón, de bazo y de otras muchas sustancias producía el mismo efecto. Este hallazgo decepcionó al investigador a causa de la inespecificidad del efecto. No obstante, más tarde Selye demostró que estímulos como el frío, el calor, la administración de sustancias como la adrenalina, el ejercicio forzado, etc. también producían los síntomas del síndrome general de adaptación. Selye describió las reacciones del organismo ante estímulos adversos y demostró que dichas reacciones eran las mismas independientemente del agente desencadenante.

Selye describió diferentes cambios orgánicos en respuesta al estrés, como aumentos del tamaño de la glándula suprarrenal, involuciones del timo (órgano linfoide situado en el mediastino superior, frente a la tráquea y los bronquios), disminución de la masa de los órganos linfoides o bien úlceras gastrointestinales.

En el síndrome general de adaptación se pueden distinguir **tres fases**:

- 1) **Reacción de alarma**: cuando el organismo se encuentra ante una situación de peligro, se genera una activación del sistema nervioso simpático y de la médula adrenal, que produce un aumento de la secreción de noradrenalina y adrenalina. Esta fase tiene como objetivo movilizar los recursos energéticos de manera rápida. Si la fuente de estrés continúa, se pasa a la fase siguiente.
- 2) **Resistencia**: el organismo debe redistribuir los recursos energéticos evitando actividades que no significan ninguna finalidad inmediata para la supervivencia del sujeto.
- 3) **Agotamiento**: cuando las fuentes de estrés se mantienen y tienen considerable magnitud, el individuo puede perder su capacidad de resistencia y pueden aparecer diferentes patologías, las cuales Selye denominó enfermedades de adaptación (alteraciones nerviosas, úlceras gastrointestinales, hipertensión, alteraciones cardiovasculares, etc.).

Selye, a diferencia de Cannon, se centró, sobre todo, en las respuestas de la corteza de la glándula suprarrenal y de la hipófisis. Así, dividió las **hormonas** segregadas por la corteza adrenal en dos tipos:

- Aquellas que favorecen los procesos inflamatorios y regulan el metabolismo de los minerales (mineralcorticoides).
- Aquellas que disminuyen los procesos inflamatorios y regulan el metabolismo de los azúcares (glucocorticoides).

Según Selye, los glucocorticoides estarían implicados en el periodo de resistencia que sigue la respuesta inicial y rápida del estrés, cuando la fuente o el estímulo estresante se prolonga o es de elevada intensidad; además, sugirió que la mayoría de los efectos perjudiciales del estrés estarían producidos por la secreción continuada de dichas hormonas.

El **síndrome general de adaptación** constituye una herramienta adaptativa, pues- to que permite la movilización de energía para responder con el máximo rendimiento a las demandas de una situación, aunque puede generar graves problemas de salud al organismo si se mantiene de manera prolongada.

Los trabajos de Selye sirvieron, entre otras cosas, para dar un empuje a la aparición de una nueva disciplina: la **psicoendocrinología**. Muchos autores trabajaron en el estudio de las hormonas para observar cómo podían explicar e influir sobre la conducta.

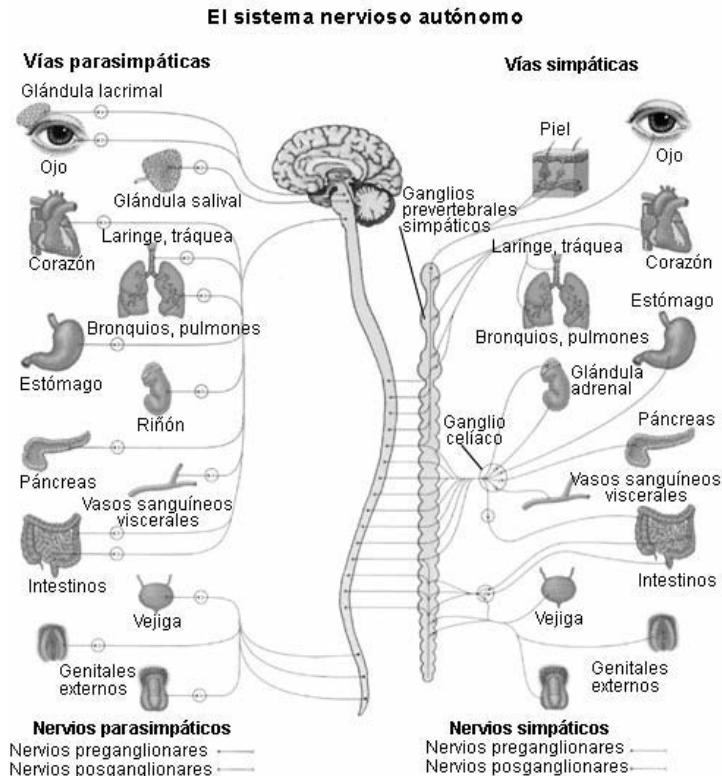
Un aspecto capital que impulsó este tipo de investigaciones fue el descubrimien- to de las relaciones entre el sistema endocrino y el nervioso. Selye vio que la activi- dad del hipotálamo y del sistema nervioso simpático podían tener una gran influen- cia en otros sistemas fisiológicos y en el estado de salud general del organismo.

El cerebro tiene un papel regulador primordial de la respuesta inespecífica, descri- ta por Selye como el síndrome general de adaptación.

## 6.1. ¿Qué es el estrés?

La **respuesta de estrés** es el intento del organismo de restablecer el equilibrio homeostático y de adaptarse a unas situaciones biológicas y/o psicológicas y/o sociales, consistente en un conjunto de cambios en el ámbito fisiológico (alteracio- nes de diferentes sistemas del organismo) y psicológico (alteraciones en las percep- ciones y cogniciones), donde interactúan los sistemas nervioso, endocrino e inmu- nitario.

Esta respuesta de estrés puede ponerse en marcha no sólo ante una lesión física o psicológica, sino también ante su expectativa y, asimismo, puede repercutir sobre el rendimiento de la persona y su estado general de salud.



**Figura 91.** Vías simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso autónomo: la activación del sistema nervioso simpático se inicia cuando la información hipotalámica llega a las células preganglionares simpáticas de la médula espinal, por medio del núcleo paraventricular del hipotálamo o, indirectamente, a través del núcleo del tracto solitario. Esta información llega a la cadena ganglionar simpática paravertebral, donde se localiza la sinapsis con las neuronas posganglionares. Estas últimas liberan noradrenalina en los diferentes órganos que inervan. Asimismo, las neuronas preganglionares simpáticas producen la activación directa de la médula de la glándula suprarrenal, estimulando la liberación de adrenalina.

La respuesta de estrés puede modularse por todo un conjunto de variables cognitivas y personales del sujeto, así como por una serie de factores de ámbito social. Desde un punto de vista adaptativo, el estrés permite la movilización inmediata de las reservas energéticas del organismo; asimismo, a más largo plazo, posibilita un ahorro de energía, inhibiendo los sistemas fisiológicos que no poseen la finalidad inmediata de la supervivencia del sujeto.

La **respuesta de estrés** posee un alto valor adaptativo, puesto que genera cambios en el organismo con el propósito de facilitar el enfrentamiento de una situación de

amenaza, pero también puede tener consecuencias negativas en casi la totalidad de los sistemas fisiológicos.

Ante un estímulo estresante se genera todo un conjunto de cambios orgánicos con un patrón muy general de respuesta. Dependiendo del tipo de estrés, de la duración y frecuencia del estímulo, así como de su naturaleza, se producirán unas **respuestas del cuerpo a corto o a largo plazo**, con el fin de adecuar el medio interno del individuo a las demandas del medio externo.

### ***6.1.1. Respuesta a corto plazo***

Los cambios rápidos en respuesta al estrés se producen como consecuencia de la **activación del sistema simpático adrenomedular**, provocando un aumento del riego sanguíneo en los órganos que necesitan responder con rapidez ante la situación estresante (como el corazón, los músculos o el cerebro) y generando una serie de cambios fisiológicos generales.

Ante un estímulo estresante, la rama simpática del sistema nervioso autónomo aumenta la secreción de noradrenalina y estimula la médula de la glándula suprarrenal a fin de que segregue adrenalina, generando diferentes procesos metabólicos que proporcionan la energía.

Si el estrés se mantiene durante un tiempo prolongado, el sistema simpático mantiene una actividad elevada, y puede desencadenar varias patologías metabólicas y fisiológicas:

- Aumento de la frecuencia y fuerza del latido cardíaco.
- Contracción del bazo.
- Vasoconstricción esplénica.
- Aumento del número de eritrocitos circulantes.
- Liberación hepática de azúcar almacenada hacia la musculatura.
- Aumento de glucemia.
- Redistribución de la sangre que circula por la piel y vísceras.
- Incremento de la capacidad respiratoria y dilatación bronquial.
- Dilatación de la pupila.
- Aumento de la coagulabilidad de la sangre.
- Aumento de los linfocitos circulantes.
- Inhibición de la segregación de insulina y estimulación de la secreción de glucagón en el páncreas.

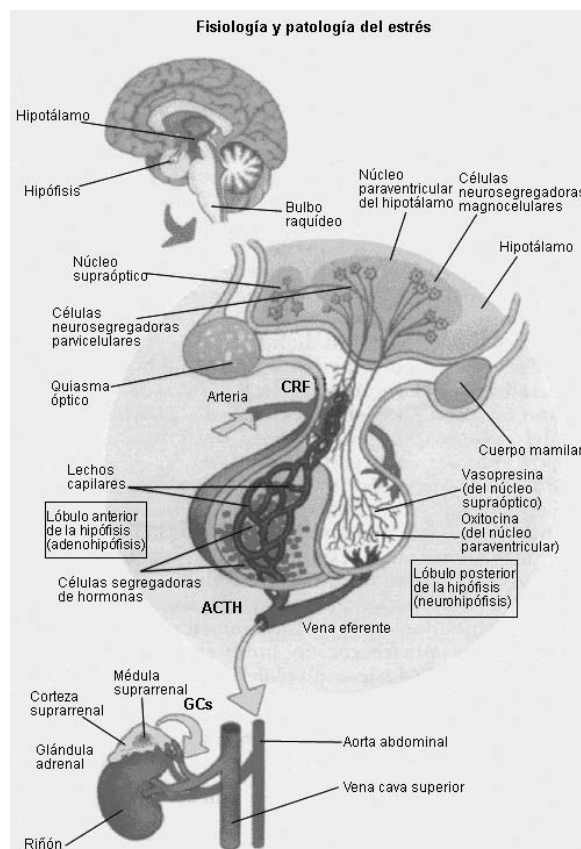
El **hipotálamo** es la estructura encargada de coordinar la activación del sistema nervioso autónomo y del haz hipotálamo-hipofisario-adrenal ante el estrés.

### 6.1.2. Respuesta a largo plazo

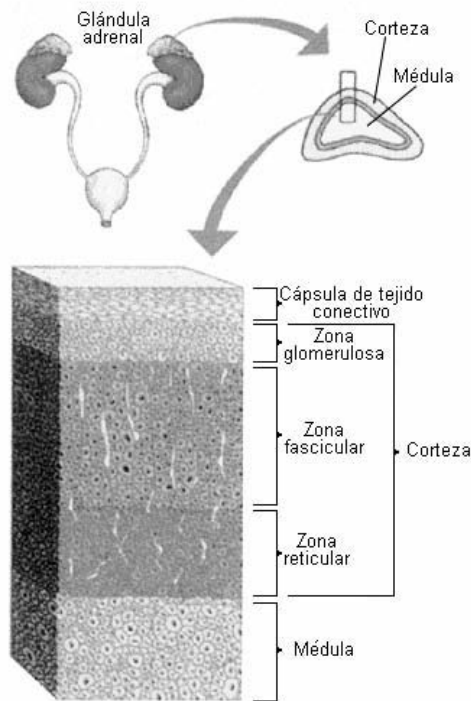
La respuesta de estrés a largo plazo implica la activación del haz hipotálamo-hipofisario-adrenal.

Los glucocorticoides son hormonas esteroidales que se sintetizan en la capa fascicular de la corteza de la glándula adrenal.

En respuesta al estrés, los glucocorticoides refuerzan las acciones del sistema nervioso simpático sobre el sistema circulatorio y contribuyen a mantener los niveles de glucosa en la sangre. Asimismo, facilitan la disponibilidad de grasas como fuente de energía.



**Figura 92.** En respuesta al estrés, las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular del hipotálamo sintetizan el factor liberador de corticotropina (CRF). Este último será liberado en el sistema portal hipotálamo-hipofítico, produciendo la secreción de un péptido, la hormona adrenocorticotropa (ACTH), en la circulación sanguínea. La ACTH activa la captación de glucosa en los músculos y estimula la secreción de glucocorticoides en la corteza de la glándula suprarrenal. (Adaptada de Sandi y col., 2001).

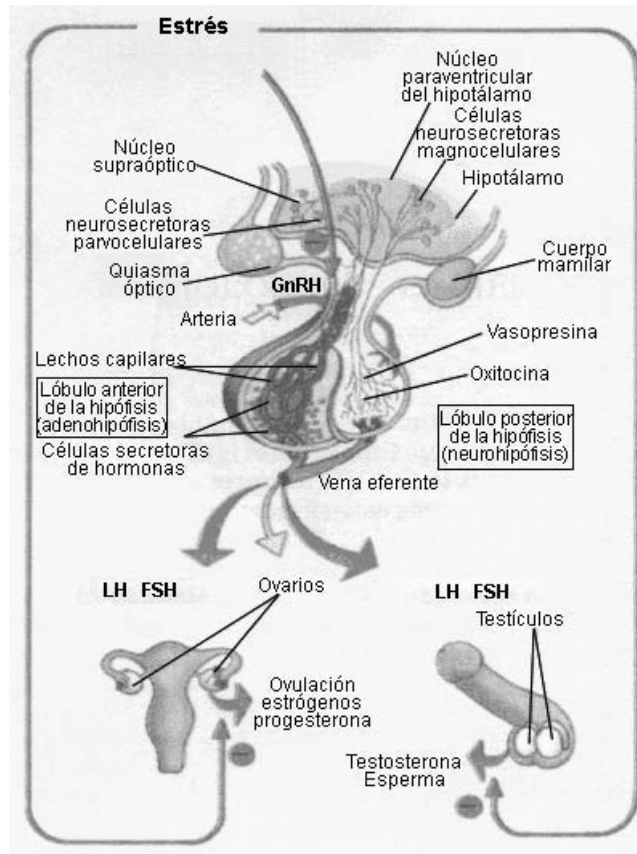


**Figura 93.** Diferentes capas estructurales de las glándulas suprarrenales. (Adaptada de Sandi y col., 2001).

Los glucocorticoides, por ejemplo, generan una inhibición del almacenamiento de glucosa en los tejidos periféricos (por medio de la inhibición de la secreción de insulina e incrementando la secreción de glucagón, hormona proteica formada en las células  $\alpha$  de los islotes de Langerhans en el páncreas), estimulan la gluconeogénesis hepática y provocan un aumento de aminoácidos en la sangre, para generar nueva glucosa y reparar los tejidos dañados. Así pues, el glucagón, contrariamente a la acción de la insulina, hace aumentar la glucemia, actuando por medio del aumento de la actividad fosforilásica del hígado con el fin de movilizar las reservas de glucógeno hepático y aumentando la utilización periférica de glucosa. Estas hormonas estimulan la capacidad de respuesta conductual, llevando probablemente sus efectos al cerebro.

Entre otras acciones, una secreción prolongada de estas hormonas esteroidales:

- Inhibe los procesos inflamatorios que ayudan al organismo a reducir el daño en los tejidos en caso de lesiones.
- Reduce la respuesta del sistema inmunitario y, por consiguiente, disminuye la resistencia a la infección.



**Figura 94.** Interacción de las respuestas rápidas y a largo plazo del estrés. (Adaptada de Sandi y col., 2001).

- Retrasa el crecimiento de nuevo tejido en torno a una herida.
- Suprime la secreción de hormonas sexuales y altera el crecimiento corporal.

Los **glucocorticoides** generan una amplia variedad de efectos, tanto en los tejidos periféricos como en el sistema nervioso central.

## 6.2. Estrés y salud

Desde los estudios de Seyle, numerosas evidencias experimentales han relacionado el estrés con varios procesos patológicos. Por ejemplo, en 1953 Cohen y colaboradores mostraron que personas sometidas a estrés crónico –como los supervivientes



de campos de concentración– presentaban más problemas de salud en las etapas posteriores de su vida que otras personas de la misma edad y situación socioeconómica que no habían pasado por circunstancias crónicas estresantes.

### ***6.2.1. Efectos del estrés sobre las funciones cardiovasculares y renales***

Como respuesta al estrés, en el organismo se produce un aumento del gasto cardíaco y una redistribución del flujo sanguíneo, con el fin de preservar las funciones cerebrales y cardíacas y aumentar el aporte de sangre hacia los músculos:

- El corazón se acelera, incrementando la velocidad e intensidad de los latidos, por medio de la activación del sistema nervioso simpático y la inactivación del parasimpático.
- Se produce constricción de algunas arterias principales.
- Las arterias del sistema mesentérico –que suministran sangre al tracto digestivo y los vasos sanguíneos de los riñones y de la piel– se estrechan, y permiten un aumento de flujo sanguíneo hacia los músculos y el cerebro.

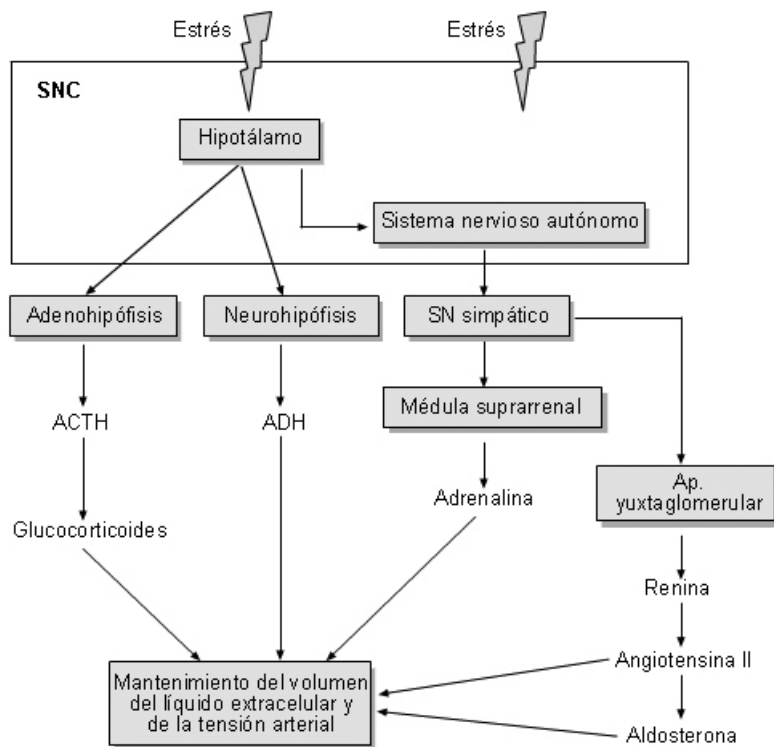
Con el fin de mantener constante el volumen de sangre, se necesita agua, pero mucha del agua corporal sufre un proceso de eliminación a través de la formación de orina. Así, el cerebro enviará información a los riñones para que detengan el proceso de formación de orina y el agua pueda ser reabsorbida por la sangre.

La respuesta de estrés hace que tanto el corazón como los vasos sanguíneos trabajen durante más tiempo, con lo que se genera un mayor desgaste fisiológico. De hecho, con el estrés se produce un incremento en la fuerza motora del flujo sanguíneo, aumentando la probabilidad de aparición de pequeñas lesiones en los vasos.

Las grasas, la glucosa y las células sanguíneas de coagulación (plaquetas) que circulan por la sangre se adhieren a la capa dañada del revestimiento interno de los vasos sanguíneos y generan un engrosamiento de la misma. De este modo, los vasos sanguíneos empiezan a obstruirse, disminuyendo, en consecuencia, el flujo de la sangre. Tanto la adrenalina como los glucocorticoides agravan la formación de estas obturaciones, denominadas placas ateroscleróticas.

Ante una situación de estrés, el corazón consume más glucosa y oxígeno y, por tanto, necesita una vasodilatación; la presencia de placas ateroscleróticas provocará vasoconstricción.

El **estrés crónico** puede aumentar la probabilidad de sufrir enfermedades cardiovasculares.



**Figura 95.** Respuesta cardiovascular y renal al estrés: la vasopresina, o también denominada hormona antidiurética (ADH), y otras hormonas relacionadas regulan el equilibrio hídrico del cuerpo, con el fin de preservar el volumen del líquido que rodea las células y mantener el flujo sanguíneo constante en los órganos que lo necesitan, en respuesta a un estímulo estresante.

### 6.2.2. Estrés y metabolismo

Cuando ingerimos los alimentos, los nutrientes son almacenados y movilizados (en caso de necesitar energía) de manera diferencial:

- Las proteínas se almacenan como tales; sin embargo, ante una situación estresante son movilizadas como aminoácidos.
- El almidón, los azúcares y otros carbohidratos son almacenados como glucógeno en los músculos y en el hígado, pero se movilizan en forma de glucosa ante una situación de emergencia.
- Las grasas se almacenan como triglicéridos, pero ante la respuesta de estrés se movilizan como ácidos grasos y otros compuestos.

La mayor parte de las reservas energéticas del cuerpo se almacenan como grasas (triglicéridos) y una pequeña cantidad lo harán como glucógeno o proteínas. Es conveniente considerar que un gramo de grasa es capaz de almacenar el doble de energía que un gramo de glucógeno.

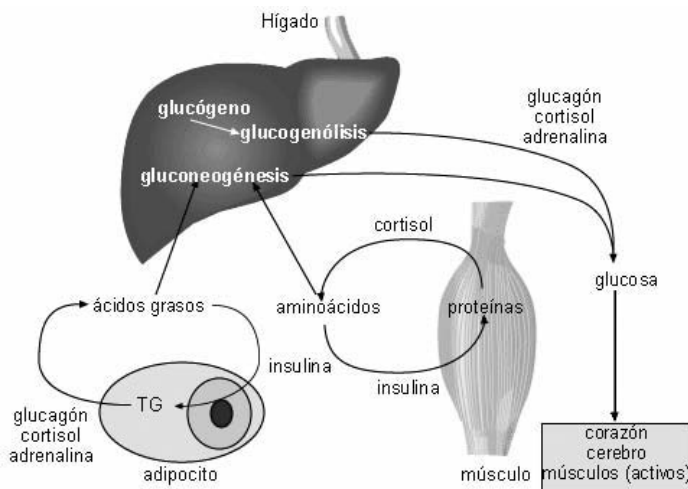
### Movilización de la energía ante un agente estresante

En una situación de estrés, los glucocorticoides (como el cortisol), el glucagón y la adrenalina estimulan la conversión de los triglicéridos (TG) en ácidos grasos libres. Asimismo, el cortisol ayuda a convertir las proteínas de los músculos inactivados en aminoácidos. Así, tanto los aminoácidos como los ácidos grasos llegan al hígado, lugar donde finalmente serán transformados en glucosa, por medio del proceso de gluconeogénesis. La glucosa almacenada en el hígado también es convertida en glucosa (glucogenólisis). Durante el estrés, la insulina es inhibida porque esta hormona estimula el almacenamiento de los ácidos grasos como triglicéridos y de los aminoácidos como proteínas.

El estrés prolongado genera una inhibición de todas las actividades dirigidas hacia el crecimiento, reproducción y resistencia a la infección, en favor de los mecanismos que facilitan la movilización inmediata de energía.

### 6.2.3. Estrés y sistema digestivo

Como hemos visto anteriormente, durante la respuesta de estrés, el sistema nervioso simpático se activa y se inhibe el parasimpático (este último sería la rama del sistema nervioso autónomo mediador de la digestión).



**Figura 96.** Movilización de la energía ante un agente estresante.

Dentro de la respuesta de estrés disminuye también el flujo sanguíneo que llega al estómago para poder suministrar oxígeno y glucosa a otras partes del cuerpo.

Es necesario tener presente que una úlcera es una lesión en la pared de un órgano; cuando esta lesión se produce en el estómago o en los órganos adyacentes podemos hablar de úlceras pépticas. La respuesta de estrés afecta a la sobreproducción de ácido clorhídrico en el interior del sistema gastrointestinal y disminuye las defensas del estómago frente al efecto de este ácido sobre las células que constituyen sus paredes. Asimismo, facilita la infección por bacterias que pueden dañar las paredes del aparato digestivo. En 1943, se publicó un trabajo que recogía las observaciones de Wolf y Wolff sobre un sujeto neoyorquino (Tom) que, comiendo sopa, se quemó el esófago a la edad de nueve años. Este sujeto se alimentaba poniendo directamente la comida en el estómago, mediante una fístula. Este accidente le sirvió a Wolf y Wolff para observar los cambios generados en la mucosa estomacal mientras Tom experimentaba diferentes estados emocionales. Con el estudio, pusieron de manifiesto que las reacciones emocionales pueden repercutir sobre los cambios en los sistemas fisiológicos corporales.

### Formación de las úlceras pépticas

Posibles causas de formación de las úlceras pépticas ante el estrés:

- 1) Rechazo de los ácidos: la pared del estómago está constituida por varias capas que están revestidas por una mucosa espesa. El estómago segrega bicarbonato –una solución básica– con el fin de neutralizar el exceso de ácido clorhídrico, sustancia que descompone químicamente los alimentos. De este modo, ante un estrés crónico, el organismo corta la secreción de ácidos en el estómago e inhibe la digestión. Con el objetivo de ahorrar recursos, el estómago recorta el engrosamiento celular de las partes estomacales y disminuye la secreción de mucosa y bicarbonato. Tras el periodo de estrés, el estómago segrega cantidades normales de ácido clorhídrico; sin embargo, sus paredes ya no poseen la misma capacidad defensiva.
- 2) Sobreproducción de ácido clorhídrico: en condiciones normales, las células que segregan el ácido clorhídrico en el estómago analizan el pH del interior de este último, para adecuar la cantidad de ácido liberada con la cantidad de comida ingerida. En algunas personas, este mecanismo de regulación no funciona correctamente, por lo que genera demasiada secreción de ácido. El estrés puede agravar este problema en la degradación.
- 3) Disminución del flujo sanguíneo: ante una situación de estrés, el sistema nervioso simpático desvía la sangre del estómago hacia los músculos activados, el cerebro y el corazón. Si el estímulo estresante es largo o de alta intensidad, puede provocar pequeñas apoplejías, de manera que genera necrosis celular en las paredes del estómago.
- 4) Infecciones: en la mayoría de los casos de úlceras pépticas, dentro del estómago se han encontrado infecciones por *Helicobacter pylori*, bacteria que puede dañar las paredes de este órgano. Diferentes estudios han mostrado que la infección en sí misma es insuficiente para poder causar las úlceras.

- 5) Cantidades insuficientes de prostaglandinas: el organismo puede reparar las lesiones en las paredes del estómago por medio de la secreción de prostaglandinas, que aceleran el proceso de cicatrización y hacen aumentar el flujo sanguíneo. Durante la respuesta de estrés, los glucocorticoides inhiben la secreción de prostaglandinas.

Se ha podido comprobar que la estimulación eléctrica de la amígdala aumenta la liberación de ácido clorhídrico y reduce el flujo sanguíneo en el estómago.

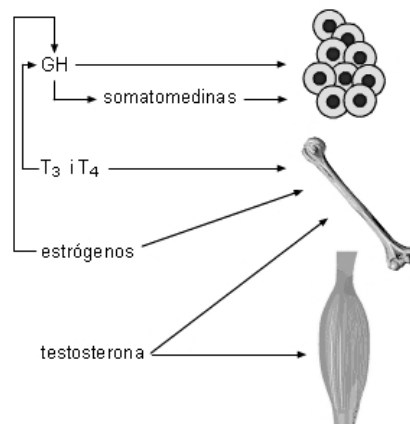
En definitiva, el estrés constituye un factor primordial en la formación y agravamiento de las úlceras pépticas.

El proceso de digestión requiere un elevado gasto energético y, por consiguiente, queda interrumpido con rapidez como consecuencia del estrés.

#### 6.2.4. Estrés y crecimiento

En primer lugar, es necesario tener presente que el proceso de crecimiento requiere energía. En este sentido, varias hormonas poseen la función de movilizar la energía y los materiales necesarios para la expansión del cuerpo.

El hipotálamo libera, por medio de la adenohipófisis, dos hormonas que regulan la secreción de la hormona del crecimiento (GH): la hormona liberadora de la GH (GHRH) y la somatostatina, o también denominada hormona inhibitoria de la



**Figura 114.** La hormona del crecimiento (GH) controla el proceso de crecimiento, actuando directamente sobre las células del cuerpo y activando la secreción de somatomedinas para que estas últimas fomenten la división celular. Las hormonas tiroideas (T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>) activan la secreción de GH y hacen más sensibles los huesos frente a la acción de las somatomedinas. Los estrógenos contribuyen al crecimiento de los huesos largos y aumentan la secreción de GH. La testosterona, del mismo modo que el estradiol, facilita el crecimiento de los huesos largos y potencia el crecimiento muscular.

GH. La fluctuación normal del nivel de GH depende de la integración de las señales cerebrales de estimulación por parte de la GHRH con las señales de inhibición por parte de la somatostatina. Diferentes estudios con animales han puesto de manifiesto que el efecto del estrés sobre el crecimiento se podría deber a un exceso de somatostatina.

Un estudio en un orfanato alemán puso de manifiesto los importantes efectos del estrés sobre el crecimiento. Con la culminación de la Segunda Guerra Mundial, dos grupos de niños estaban bajo la supervisión de dos niñeras diferentes. Una de ellas tenía mucho contacto afectivo con los niños, mientras que la otra reducía al máximo el contacto, limitándose a resolver las necesidades biológicas. El estudio demostró que los niños de la primera niñera tenían un índice de crecimiento muy superior al de los niños de la segunda.

Las hormonas del crecimiento también participan en la reparación del tejido óseo. La GH, las somatomedinas, la hormona paratiroidal y la vitamina D posibilitan que las partes viejas de los huesos estén desintegradas y se vayan renovando constantemente. Las hormonas del estrés alteran el tráfico de calcio e imposibilitan la renovación ósea.

Los glucocorticoides inhiben el crecimiento de nuevos huesos, dado que interrumpen la división de las células precursoras del hueso en los extremos del mismo.

Durante el estrés a corto plazo se estimula la secreción de GH, dado que dicha hormona facilita la descomposición de los nutrientes almacenados y contribuye a la movilización de energía. A largo plazo, sin embargo, la secreción de GH es inhibida, puesto que su función principal consiste en estimular el crecimiento, proceso que requiere mucho gasto energético. El estrés a largo plazo aumenta los riesgos de osteoporosis y puede causar atrofia esquelética.

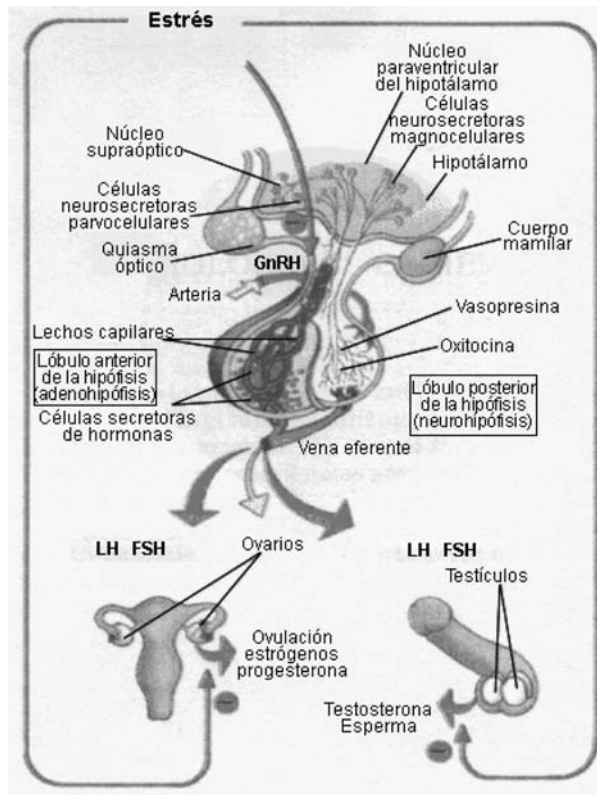
El **estrés a largo plazo** inhibe el proceso de crecimiento.

### **6.2.5. Estrés, sexo y reproducción**

En condiciones normales, las células hipotalámicas liberan en el sistema porta-hipotálamo-hipofisario la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Esta última estimula la secreción en el torrente circulatorio, por parte de la adenohipófisis, de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona foliculo-estimulante (FSH). La LH y la FSH provocarán que las gónadas sexuales (testículos y ovarios) segreguen las hormonas sexuales.

El estrés, por medio de la producción de endorfinas, es capaz de inhibir la producción de GnRH. Asimismo, en la respuesta de estrés se libera prolactina, lo que disminuye la sensibilidad adenohipofisaria por la GnRH.

Se ha podido comprobar que los glucocorticoides reducen la respuesta de las gónadas sexuales a la LH y que la secreción de CRF fomenta la inhibición de la GnRH.



**Figura 98.** Efectos del estrés sobre la secreción de las hormonas gonadales. (Adaptada de Sandi y col., 2001).

### *Respuesta sexual masculina*

En el ser humano, la erección es hemodinámica, es decir, se produce con un incremento del riego sanguíneo del pene y con el bloqueo de la vía de salida de la sangre, con lo que el pene se llena de sangre y se endurece.

La erección hemodinámica está controlada por el sistema nervioso parasimpático; ante situaciones de estrés, este último es inhibido, y produce un bloqueo de dicha conducta. El estrés incide sobre la erección penéana, por medio de la inhibición del sistema nervioso parasimpático.

### *Respuesta sexual femenina*

El sistema endocrino de las hembras contiene una pequeña cantidad de hormonas masculinas, procedentes de las glándulas suprarrenales. En las células adiposas feme-

ninas hay una enzima, la  $\alpha$ -aromatasa, que convierte estas hormonas masculinas en estrógenos (hormonas femeninas).

El estrés reduce el número de células adiposas y, por tanto, disminuyen las cantidades de  $\alpha$ -aromatasa; con ello, se inhiben algunos aspectos del sistema reproductor femenino.

La respuesta de estrés facilita la secreción de endorfinas y encefalinas, sustancias que inhiben la secreción de GnRH. Asimismo, la liberación de prolactina y de glucocorticoides durante la respuesta de estrés inhibe la sensibilidad de las gónadas a la LH.

El estrés inhibe los niveles de progesterona, con lo que se interrumpe la maduración de las paredes uterinas.

Como los estrógenos contribuyen a recalcificar los huesos y ayudan a impedir la aterosclerosis, su inhibición durante el estrés puede afectar a los sistemas cardiovasculares y músculo-esquelético. La disminución de los niveles circulantes de estrógenos durante el estrés inhibe el deseo sexual en las mujeres.

El estrés altera el ciclo reproductivo e influye negativamente sobre el deseo sexual femenino.

El estrés reduce los niveles de testosterona, en machos, y de estradiol, en hembras, de manera que afecta a diferentes niveles del haz endocrino.

### ***6.2.6. Efectos del estrés sobre el hipocampo***

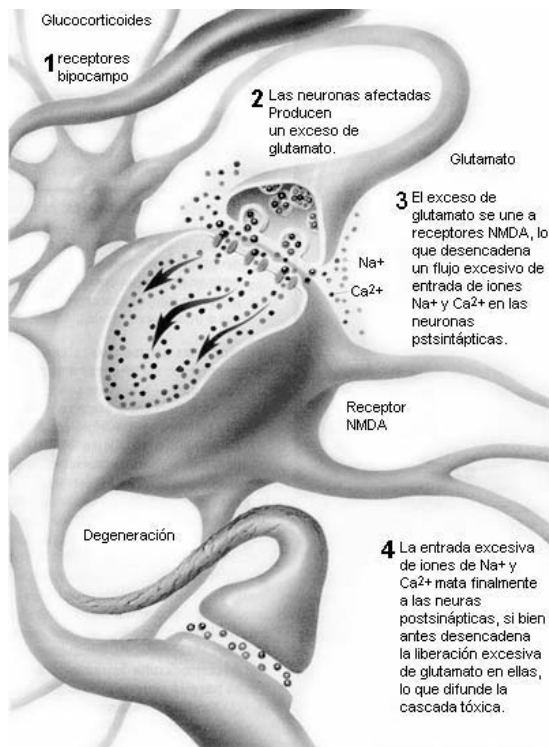
Durante la vejez se dan niveles elevados de glucocorticoides a causa de un error en la retroalimentación inhibitoria de los glucocorticoides presentes en sangre sobre la liberación de CRF y ACTH. Este déficit de retroalimentación es debido al hecho de que, con la vejez, se da una degeneración de una estructura muy rica en receptores para glucocorticoides: el hipocampo. Este último parece degenerar por la exposición a los mismos glucocorticoides durante toda la vida del sujeto.

Bruce McEwen describió que el hipocampo era muy sensible a los glucocorticoides, puesto que disponía de grandes cantidades de receptores para estas hormonas. En los años ochenta pudo demostrarse que la sobreexposición a los glucocorticoides liberados en la respuesta de estrés tenía un efecto neurotóxico sobre las neuronas hipocampales.

Varios estudios llevados a cabo por Sapolsky y colaboradores han mostrado que la exposición a largo plazo a los glucocorticoides destruye las neuronas de CA1 del hipocampo, haciéndolas más sensibles a situaciones adversas como, por ejemplo, la disminución del flujo sanguíneo.

Los **glucocorticoides** inhiben el suministro de glucosa a las neuronas hipocampales, y las hacen más susceptibles a procesos degenerativos.





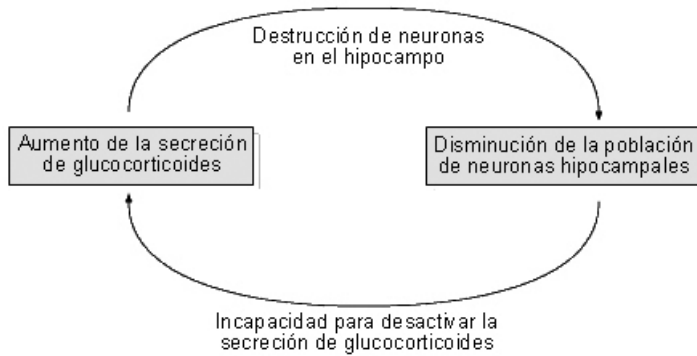
**Figura 99.** Efectos del estrés sobre las neuronas hipocámpicas. Las neuronas del hipocampo disponen de receptores para los glucocorticoides. Al ser de tipo esterooidal, estas hormonas pueden atravesar con facilidad la barrera hematoencefálica, unirse a sus receptores y poner en marcha una cascada intracelular que implicaría una entrada masiva de calcio en la neurona (adaptado de Pinel, 2001).

### 6.2.7. Sistema inmunitario: psiconeuroinmunología

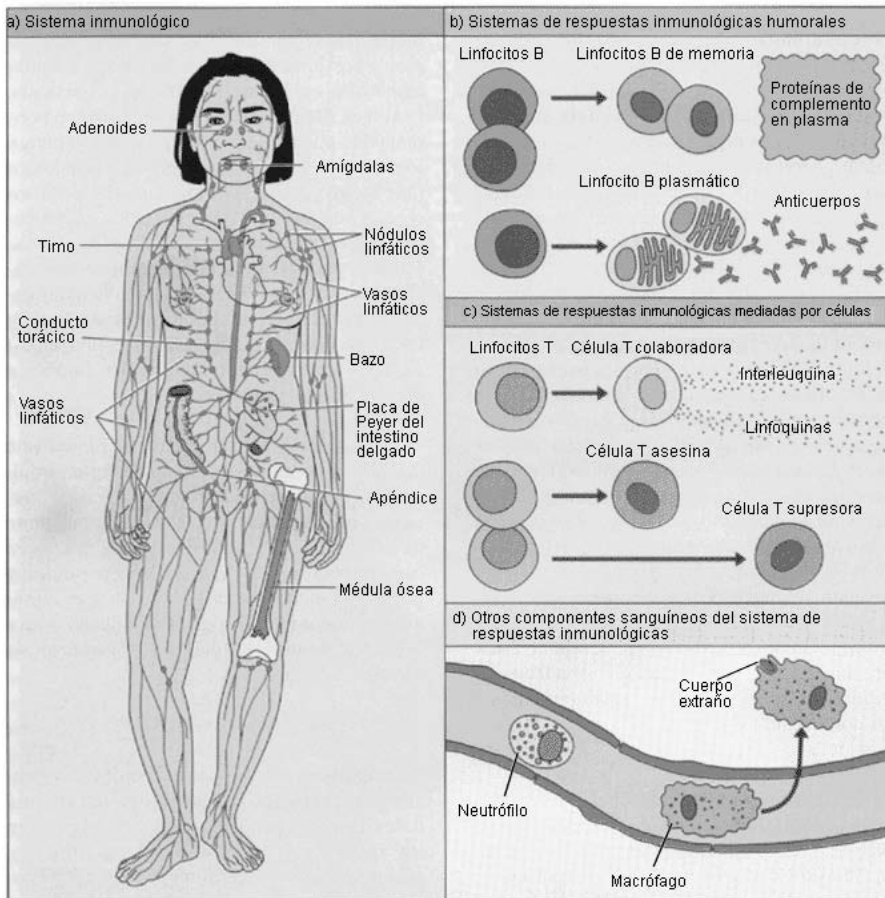
El mismo Selye describió que el síndrome general de adaptación inducía cambios en los ganglios linfáticos y en el número de leucocitos. Con posterioridad, varios trabajos pusieron de manifiesto que los aumentos de ACTH y de glucocorticoides provocaban una disminución de la respuesta inmunitaria.

#### *Fisiología del sistema inmunitario*

El **sistema inmunitario** tiene como función la protección del cuerpo contra las infecciones causadas por patógenos y, al mismo tiempo, debe mantener la tolerancia hacia los componentes del propio organismo. Por este motivo, este sistema ha desarrollado



**Figura 100.** Efectos del estrés sobre la pérdida de neuronas del hipocampo, afectando a la retroalimentación negativa sobre el haz hipotálamo-hipofisario-adrenal.

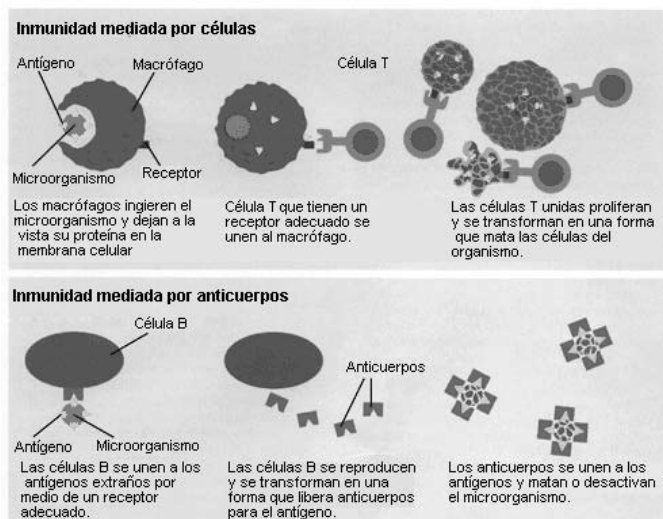


**Figura 101.** Diferentes mecanismos del sistema inmunitario. (Adaptada de Pinel, 2001).

todo un conjunto de respuestas muy variadas apropiadas para combatir los diferentes agentes agresores sin dañar las propias células.

Con el fin de defender el cuerpo de las infecciones, en primer lugar se debe reconocer el patógeno para poder establecer la respuesta más adecuada. El sistema inmunitario dispone de dos tipos de mecanismos de defensa:

- 1) **Inmunidad innata**, mecanismo basado en una respuesta inespecífica a la lesión del tejido por parte de un organismo invasor, mediante la cual se incrementa la circulación sanguínea, se produce una respuesta inflamatoria y se intenta destruir el patógeno. Esta respuesta es de acción muy rápida y se caracteriza por desarrollar un mecanismo inespecífico de reconocimiento del patógeno. Tiene lugar en las primeras etapas de la infección y su finalidad consiste en destruir el patógeno o mantenerlo bajo control mientras se desarrollan los mecanismos de respuesta específica. Los agentes extraños son atacados de manera generalizada por fagocitos (monocitos/macrófagos y neutrófilos). Los fagocitos son capaces de reconocer directamente algunos patógenos, ingerirlos y destruirlos; en concreto, los macrófagos segregan unas proteínas denomi-



**Figura 102.** Respuestas específicas del sistema inmunitario. Arriba, inmunidad dirigida por células: cuando un macrófago ingiere un organismo invasor, se desencadenan unos mecanismos intracelulares que exponen los antígenos del patógeno a la membrana del fagocito. Este hecho atrae los linfocitos T, los cuales se unen al macrófago por medio de un receptor de membrana. Se iniciará una serie de reacciones que harán proliferar los linfocitos T con receptores específicos por el antígeno del patógeno, con el fin de poderlo destruir. Abajo, Inmunidad dirigida químicamente: un linfocito B se puede unir directamente a un antígeno de un invasor; lo que genera la proliferación y diferenciación de las células T y la secreción de los anticuerpos, para eliminar o inactivar el patógeno. (Adaptada de Pinel, 2001).

nadas citoquinas, que atraen nuevos fagocitos al núcleo de la infección y facilitan la respuesta inflamatoria. Asimismo, existe un grupo de proteínas séricas, que conforman el denominado sistema de complemento, con la función de eliminar los patógenos y controlar la respuesta inflamatoria.

- 2) **Inmunidad adaptativa**, donde se producen dos tipos de reacciones específicas: una generada por células y la otra dirigida químicamente. Se trata, por tanto, de una respuesta de acción lenta y cuenta con mecanismos muy específicos de reconocimiento del patógeno, con una extraordinaria capacidad de memoria inmunológica. Los responsables de este mecanismo de defensa son los linfocitos B y T. Cuando se reconoce el antígeno, se produce la activación de los linfocitos, así como su proliferación y diferenciación, con el fin de eliminar el patógeno; de la misma manera, se generan linfocitos de memoria, con la capacidad de aumentar su respuesta efectora ante próximas exposiciones al mismo agente agresor.

El sistema inmunitario tiene **dos mecanismos de reacción ante la agresión**: una respuesta rápida e inespecífica y una respuesta más tardía, pero con un alto grado de especificidad.

### *Psiconeuroinmunología*

La **psiconeuroinmunología** es la disciplina que estudia las interacciones entre el sistema nervioso, el sistema inmunitario y el sistema endocrino. Para ello, analiza cómo los factores psicológicos pueden influir sobre el estado general de salud de una persona.

“Ante todo el cúmulo de datos que estaban surgiendo sobre la relación entre el sistema neuroendocrino y el sistema inmunitario, decidí poner un cartel sobre la puerta del laboratorio que decía: Laboratorio de Psiconeuroinmunología”.

G. F. Solomon (1963)

Esta disciplina se gestó gracias a tres factores desencadenantes:

- 1) Riley y colaboradores demostraron que el estrés psicológico en animales aumentaba la morbilidad y mortalidad producidas a causa de tumores inducidos experimentalmente.
- 2) Diferentes estudios demostraron que el estrés y la ansiedad eran capaces de disminuir la respuesta del sistema inmunitario y de aumentar la probabilidad de sufrir enfermedades infecciosas.
- 3) En los años ochenta, Robert Ader y Nicholas Cohen demostraron que la inmunodepresión puede convertirse en una respuesta condicionada.

Ader (1981) estaba investigando la aversión al gusto, aplicando una droga que producía dolor de estómago a ratas que ingerían agua con sacarina. Las ratas generaron aversión al sabor del agua edulcorada. Ader extinguió este condicionamiento exponiéndoles a las ratas el agua con sacarina sin la droga, durante varios ensayos. Aproximadamente un mes después, algunos animales murieron, dado que la droga, además de producir dolor de estómago, generaba inmunosupresión. Por tanto, Ader consiguió condicionar la respuesta inmunitaria, puesto que la presencia sola de agua edulcorada era capaz de suprimir la respuesta inmune.

El tejido inmunitario es sensible a muchas hormonas que son segregadas por la hipófisis bajo control neural. Probablemente, uno de los ejemplos más claros de la influencia del sistema nervioso sobre el sistema inmunitario sea el paradigma de inmunosupresión condicionada.

En 1982, Ader y Cohen estudiaron una especie de ratones que desarrollaban enfermedades espontáneas a través de un mecanismo de hiperactividad inmune. Estos investigadores demostraron que por medio de técnicas de condicionamiento clásico podían sustituir una droga inmunosupresora (para controlar este exceso de actividad inmunitaria) por un estímulo condicionado y modificar, de este modo, el sistema inmunitario de los animales.

### *Inhibición del sistema inmunitario ante el estrés*

Se ha podido comprobar que el estrés altera la formación de nuevos linfocitos, así como su secreción en el torrente sanguíneo. Varios estudios han puesto también de manifiesto que la respuesta de estrés disminuye la creación de anticuerpos como respuesta a un agente infeccioso. Asimismo, la comunicación entre los linfocitos por medio de la liberación de mensajeros permanece muy disminuida frente a estímulos estresantes.

Tal como hemos visto hasta ahora, la respuesta de estrés aumenta el nivel de secreción de glucocorticoides, hormonas que deprimen la actividad del sistema inmunitario. Los glucocorticoides provocan una reducción de la glándula del timo, detienen la formación de nuevos linfocitos T e inhiben la secreción de interleuquinas e interferones. Asimismo, reducen la sensibilidad de los linfocitos a la alarma de infección. Estas hormonas tienen la capacidad de introducirse en los linfocitos para que segreguen una proteína que rompa su ADN de los mismos.

Aunque muchos aspectos de la inmunosupresión ante la respuesta de estrés pueden explicarse por la acción de los glucocorticoides, no todos los efectos dependen de dichas hormonas.

### *Control neural del efecto del estrés sobre el sistema inmune*

Las neuronas del núcleo central de la amígdala proyectan hacia las neuronas que segregan CRF del núcleo paraventricular del hipotálamo; por este motivo, es lógico pensar que la respuesta emocional negativa esté muy relacionada con la respuesta de estrés y la inmunosupresión.

Varios estudios sugieren que la inmunosupresión que no es debida a la secreción de glucocorticoides podría estar bajo control neural directo, puesto que tanto la glándula del timo como la médula ósea y los nódulos linfáticos reciben *inputs* neurales.

El sistema inmune es sensible a muchas sustancias segregadas por el sistema nervioso.

Shavit y colaboradores observaron que una descarga eléctrica intermitente que fuera inevitable producía una reducción de la sensibilidad al dolor y una supresión de la producción de células NK (*natural killers*) del sistema inmunitario en los animales experimentales, por medio de la liberación de opiáceos endógenos.

El sistema nervioso puede regular directamente el efecto del estrés sobre el sistema inmunitario.

### *Estrés y patología del sistema inmunitario*

Varios trabajos han demostrado que una amplia variedad de estímulos estresantes pueden aumentar la susceptibilidad a sufrir ciertos procesos patológicos, como las enfermedades infecciosas y/o autoinmunes.

Feigenbaum, Masi y Kaplan en 1979 observaron, por ejemplo, que las enfermedades autoinmunológicas empeoran cuando el sujeto se encuentra sometido a estrés.

Se ha podido comprobar que el estrés afecta al curso de algunos tipos de cáncer:

- El estrés puede inducir en el hecho de que los tumores tengan un crecimiento más rápido.
- El sistema inmunitario dispone de un tipo de células (las células agresoras naturales o NK) que evitan que los tumores se extiendan; sin embargo, el estrés impide que estas células circulen por la sangre.
- Los procesos tumorales requieren mucha energía para su desarrollo. La respuesta de estrés facilita la disponibilidad de glucosa en sangre, con lo que influye en el ritmo de crecimiento de un posible tumor.

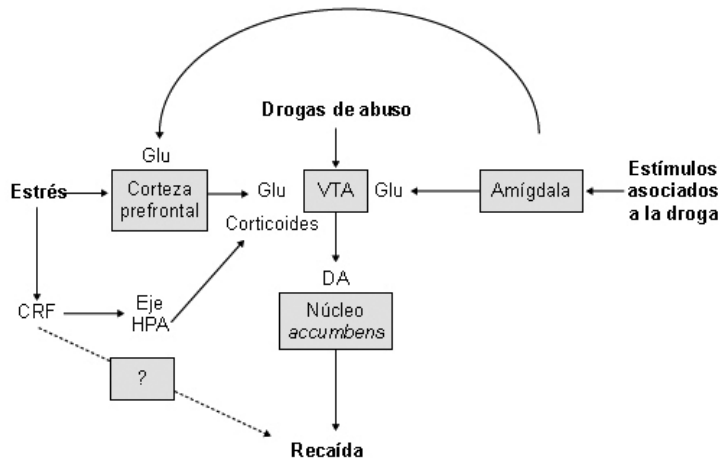
La respuesta de estrés puede aumentar la probabilidad de sufrir enfermedades infecciosas e, incluso, afectar al desarrollo de tumores.

### 6.3. Estrés y drogas

Existe una relación muy fuerte entre estrés, ansiedad y adicción. Para poder entender los mecanismos subyacentes a la adicción, es necesario tener una descripción más o menos específica de la respuesta de estrés y de las estructuras y circuitos que la controlan y que su disfunción puede implicar la génesis de algunos trastornos de ansiedad.

En diferentes modelos animales y en seres humanos, se ha podido comprobar que el estrés es capaz de provocar el restablecimiento del uso de la droga (Marinelli y Piazza, 2002; Shaham y col., 2000). Algunos autores sugieren que los mecanismos subyacentes a las recaídas inducidas por el estrés podrían implicar la activación de los circuitos nerviosos del refuerzo y podrían parecerse más a una re-exposición a la droga que a los síntomas asociados a la retirada de la misma (Hyman y col., 2006). Hoy en día, sabemos que el estrés puede activar el sustrato nervioso del refuerzo actuando mediante la liberación de glucocorticoides, adrenalina, hormona liberadora de corticotropina (CRH), opiáceos endógenos, etc. No obstante, la implicación de los circuitos de la corteza prefrontal parece desempeñar un papel crítico (Kalivas y col., 2005; Marinelli y Piazza, 2002).

Se ha podido demostrar que la liberación de glucocorticoides en situaciones de estrés puede afectar a nivel periférico y central. En el sistema nervioso central, los glucocor-



**Figura 103.** Diferentes autores (Hyman y col., 2006; Nestler, 2002) han sugerido que la respuesta de estrés podría estar relacionada con la adicción actuando a través de dos sistemas claramente diferenciados: a través de la activación del eje HPA y a través de su afectación sobre la corteza prefrontal.

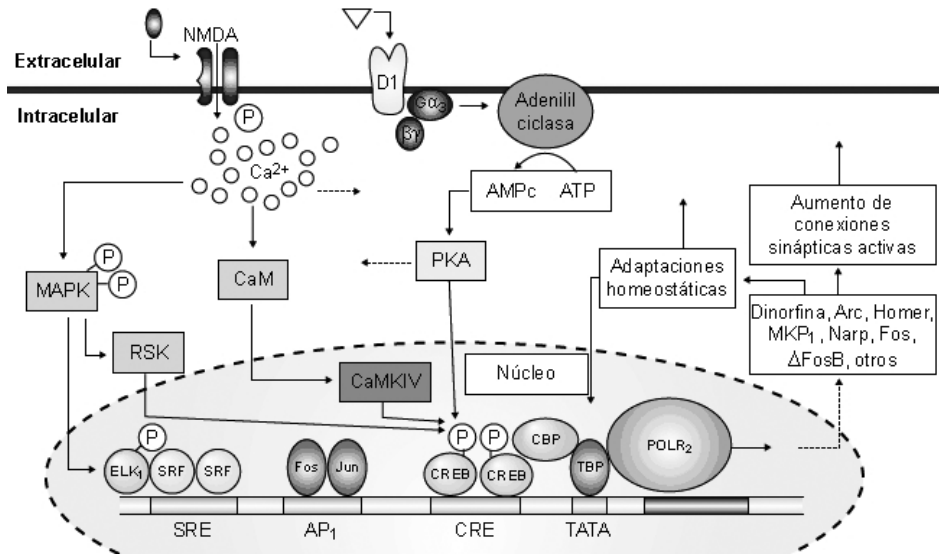
ticoides tienen un papel fundamental en el control de la actividad del eje HPA a través de un efecto de retroalimentación negativa en la glándula pituitaria, el hipotálamo (núcleo paraventricular), el hipocampo y en la corteza prefrontal (Armario, 2006).

Otro aspecto muy importante a tener presente es si los mecanismos neurobiológicos y los desequilibrios entre diferentes sustancias neurotransmisoras implicadas en el refuerzo y los sistemas de estrés (sistema de opiáceos endógenos, hormonas liberadas en situaciones de estrés, sistemas dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical, etc.) podrían subyacer a la vulnerabilidad potencial al uso de la droga o bien serían el resultado de los efectos de su consumo. Con relación a esta cuestión, existen evidencias experimentales que sugieren que la búsqueda compulsiva de una droga parece activar un complejo circuito que comprendería al estriado ventral, al pálido ventral, al tálamo y a la corteza orbitofrontal. Algunos autores han sugerido que este circuito podría ser el sustrato de la vulnerabilidad al consumo de la droga (Koob y Lemoal, 2006).

En genética humana, existen algunos ejemplos que ponen de manifiesto la importancia de la regulación y los cambios fenotípicos ligados a diferentes aspectos, ¿podría ser la adicción uno de esos ejemplos? Es cierto que los genes pueden expresarse de forma diferencial con relación al ambiente. Por ejemplo, hoy en día para algunos tipos de patologías se habla de factores ambientales de riesgo y factores ambientales protectores. Es posible aumentar la expresión de los genes de riesgo para una determinada enfermedad cuando la persona está expuesta a factores ambientales de riesgo. Del mismo modo, también se puede disminuir la expresión de los genes de riesgo aportando factores ambientales protectores. En psicopatología, por ejemplo, se ha podido comprobar que el estrés (teniendo sobre todo presente los efectos fisiológicos de una respuesta a largo plazo con relación a la activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal) constituye uno de los factores ambientales que pueden aumentar de manera notable los efectos de los genes de riesgo de algunas alteraciones.

¿Qué relación puede tener el estrés con la adicción? Tal como veíamos anteriormente, la respuesta de estrés puede constituir un mecanismo capaz de inducir las recaídas en la adicción a las drogas (Marinelli y Piazza, 2002; Piazza y Le Moal, 1998; Stewart, 2003). La administración de estrés agudo puede aumentar la ratio AMPA/NMDA en las sinapsis excitatorias sobre las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. Además dicho incremento parece inhibirse después de la administración de un antagonista del receptor NMDA (Saal y col., 2003). Sobre la base de estos resultados, algunos autores han sugerido la posibilidad de que la administración de sustancias de abuso podría elicitar una respuesta de estrés que fuera la responsable de la inducción de PLP. No obstante, se ha podido comprobar que la administración de antagonistas de los receptores de glucocorticoides bloquean la potenciación causada por estrés pero no la inducida por cocaína (Saal y col., 2003). De forma contraria, los antagonistas de





**Figura 104.** Cascadas intracelulares inducidas por medio de la estimulación de receptores por la dopamina y por el glutamato en el estriado. La estimulación del receptor D1 activa la adenilil ciclasa que, a su vez, activa la cascada del AMP cíclico; el receptor NMDA permitirá la entrada de calcio. Estos segundos mensajeros (AMPc y Ca<sup>2+</sup>) activan varias quinasas, como la proteína quinasa que depende de AMPc (PKA), la proteína quinasa que depende de calcio/calmodulina tipo VI (CaMKIV), así como la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK). Estas quinasas convergen en la transcripción del factor CREB, el cual parece regular los genes implicados en las neuroadaptaciones homeostáticas y los genes que podrían poseer un papel crítico en los procesos de remodelación sináptica. (Adaptada de Kauer, 2004).

los receptores dopaminérgicos D1, bloquean el incremento de la ratio AMPA/NMDA producida por la administración de cocaína pero no la generada por el estrés. En base a estos datos es posible destacar que aunque el estrés y las drogas puedan inducir las mismas adaptaciones sinápticas en las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, lo hacen a través de mecanismos diferentes (Kauer y Malenka, 2007).

Dentro de los efectos de las proyecciones dopaminérgicas del estriado sobre la inducción de la expresión génica y sobre los cambios a largo plazo observados en la eficacia sináptica y en la morfología estructural de la célula, se ha destacado la importancia del receptor D1 (Beninger y Millar, 1998; Kauer y Malenka, 2007). Este receptor en el estriado estimula el enzima adenilil ciclasa y activa la proteína quinasa dependiente de APM cíclico, que por su parte es capaz de fosforilar numerosos substratos como canales L de calcio, sodio y potasio, receptores NMDA, factores de transcripción y otros componentes de señalización intracelular (Berke y Hyman, 2000; Hyman y Malenka, 2001; Kauer y Malenka, 2007).

Tanto las drogas como el estrés generan una potenciación de las sinapsis excitatorias en las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. Esta adaptación sináptica no predice por sí misma la adicción que sobrevendrá. La adicción raras veces ocurre después de una sola exposición al alcohol o a la nicotina, y estas drogas potencian las sinapsis de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. Además, una exposición a un episodio de estrés agudo tampoco lleva a la adicción a una sustancia, a pesar de que dicha experiencia también potencia las sinapsis en el área tegmental ventral. En lugar de esto, numerosas evidencias sugieren que la PLP en las sinapsis excitatorias sobre las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral inducida por un uso puntual de una droga o por un episodio específico de estrés contribuye a las adaptaciones neurales tempranas que se requieren para el desarrollo posterior de la adicción. Actualmente, algunos autores y equipos de investigación se encuentran trabajando en intentar dilucidar si dicha potenciación de las sinapsis en el área tegmental ventral pudiera contribuir también de manera importante a las recaídas que se observan durante el proceso de adicción. Autores como Kauer y Malenka sugieren que esto podría ocurrir debido a que el fortalecimiento de las sinapsis excitatorias sobre las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral podría modificar los niveles o los patrones de liberación de dopamina en las estructuras dianas (como el núcleo *accumbens*) y esto modular las conductas y asociaciones aprendidas que dependen de la dopamina. De esta forma, podría haber una importante relación entre los cambios sinápticos iniciales en el área tegmental ventral, inducidos rápidamente por el uso de una droga, con las adaptaciones neurales en los circuitos que subyacen, en último término, a las conductas persistentes que definen la adicción a una sustancia de abuso (Kauer y Malenka, 2007).

#### **6.4. Bases químicas de la ansiedad y del estrés: ¿hay alguna relación con el sustrato nervioso del refuerzo?**

Los circuitos anatómicos subyacentes a la respuesta de ansiedad se encuentran modulados por diferentes sistemas de neurotransmisión:

- Sustancias de naturaleza peptídica: factor liberador de corticotropina (CRF), neuropéptido Y, colecistoquinina (CCK), opioides, hipocretinas y sustancia P.
- Monoaminas: serotonina, dopamina y noradrenalina.
- Aminoácidos: glutamato y GABA.

Estos sistemas desempeñan una función adaptativa al proporcionar al organismo las herramientas para responder a una posible amenaza o situación que ponga en

peligro su integridad, ya que incrementan la activación y la vigilancia, movilizan los recursos energéticos, elevan la función cardiovascular e incluso modulan la consolidación de las memorias en curso. En algunas situaciones, estos sistemas neuroquímicos se activan de manera inapropiada o bien su activación perdura durante un periodo de tiempo demasiado largo. En estos casos, tienen una especial relevancia para poder explicar la fisiopatología de los trastornos de ansiedad.

Con relación al sistema noradrenérgico, se ha podido comprobar que la exposición a estímulos que generan ansiedad o provocan estrés incrementa la actividad central noradrenérgica en el *locus coeruleus* (LC), en el hipocampo, en la amígdala, en el hipotálamo y en la corteza cerebral.

Se ha demostrado en repetidas ocasiones que los pacientes fóbicos, los pacientes con ataques de pánico y los pacientes con *trastorno por estrés postraumático* (PTSD) muestran claras evidencias de un elevado arousal periférico simpático. Esta hiperactivación simpática es disminuida por sustancias que reducen la actividad de las neuronas noradrenérgicas del LC (como el alcohol y las benzodiacepinas), y es exacerbada por las sustancias que aumentan su actividad (como la cocaína). El trastorno de pánico y el PTSD se han relacionado con aumentos de la sensibilidad de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  y con una excreción nocturna de noradrenalina por la orina. Diferentes trabajos han puesto de manifiesto que en pacientes con fobias específicas la exposición al estímulo fóbico induce incrementos de los niveles plasmáticos de adrenalina y noradrenalina, aumentos de la tasa cardíaca y de la presión sanguínea, así como la aparición de signos subjetivos de ansiedad. Los síntomas recurrentes de diferentes trastornos de ansiedad, como los ataques de pánico, el insomnio, la activación crónica simpática y la elevada respuesta de sobresalto, podrían estar asociados a una disfunción noradrenérgica. La respuesta de las neuronas del LC ante estímulos ansiógenos puede aumentarse si el sujeto ha sido expuesto de manera crónica a diferentes experiencias estresantes. Este efecto parece deberse a una alteración de la sensibilidad de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  presinápticos (que inhiben la síntesis y liberación de noradrenalina). Este fenómeno de sensibilización conductual podría ayudarnos a entender por qué pacientes con trastornos de ansiedad muestran una sensibilidad exagerada a la presencia de diferentes tipos de estresores psicosociales. Es interesante destacar, tal y como se ha estudiado en subapartados anteriores, que el estrés es también un factor de riesgo en la vulnerabilidad a la adicción y a los trastornos del estado de ánimo.

En condiciones de estrés agudo, la activación del eje hipotálamo-hipofisarioadrenal produce un aumento de glucocorticoides en sangre. Estas sustancias suprimen la actividad del eje y reducen la expresión del CRF en el núcleo paraventricular del hipotálamo. Se ha demostrado que la retroalimentación positiva provocada por los glucocorticoides en la actividad extrahipotalámica del CRF en la amígdala y en el

núcleo del lecho de la estría terminal contribuye a la producción de los síntomas de ansiedad que aparecen en diferentes trastornos. Hay diferencias en la respuesta de ansiedad en función de los receptores del CRF (receptores CRH1 y CRH2). De este modo, diferentes estudios con ratones manipulados genéticamente han puesto de manifiesto que la estimulación del receptor CRH1 facilita la aparición de respuestas de ansiedad. Por ejemplo, parece que el receptor CRH1 se localiza fundamentalmente en la mayor parte de núcleos de la amígdala, en el córtex prefrontal, en la corteza cingulada, en el córtex parietal e insular, en el giro dentado, en la corteza entorrinal y en el LC.

Hay interacciones dobles entre el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA) y el sistema de neurotransmisión noradrenérgico:

- La secreción de CRF aumenta la actividad neuronal en el LC, lo cual provoca un aumento de la liberación de noradrenalina en distintas regiones corticales y subcorticales.
- La liberación de noradrenalina estimula la secreción del CRF en una parte del núcleo paraventricular del hipotálamo.

La persistencia de las memorias originadas por una experiencia traumática, o por un episodio determinado de pánico, parece estar mediada por los efectos sobre la consolidación o reconsolidación de la traza de dicha memoria mediante los sistemas del cortisol y de la noradrenalina.

En relación con el sistema de neurotransmisión gabaérgico, se ha de partir de que el receptor GABA<sub>A</sub> es una compleja macromolécula acoplada a un canal de Cl<sup>-</sup> con cinco dominios principales de unión a diferentes sustancias. Distintos estudios han sugerido que este receptor podría estar funcionalmente alterado en los trastornos de ansiedad. Uno de estos dominios es el receptor en el que se unen las benzodiazepinas. La administración de agonistas de este receptor en regiones del sistema límbico y del tronco del encéfalo (como la amígdala y la sustancia gris periacueductal) reduce los síntomas de ansiedad en modelos animales. Por el contrario, la administración de agonistas inversos incrementa la presión sanguínea, la tasa cardíaca y los niveles de cortisol y de catecolaminas en sangre. Este efecto ansiolítico parece estar mediado por la subunidad  $\alpha_2$  del receptor GABA<sub>A</sub> y no por las subunidades  $\alpha_1$  o  $\alpha_3$ .

Por ejemplo, en pacientes con trastorno de pánico, los antagonistas del receptor para las benzodiazepinas producen ataques de pánico e incrementan la ansiedad anticipatoria. Del mismo modo, diferentes estudios de neuroimagen han mostrado una captación reducida de radioligandos selectivos para este receptor en áreas de la corteza occipital, frontal y temporal de estos pacientes. Otros agentes con perfil ansiolítico son los neuroesteroides como la allopregnenolona, que podría ejercer sus efectos ansiolíticos estimulando el canal de Cl<sup>-</sup> en los receptores GABA<sub>A</sub>, al interactuar con

el sitio de unión para la picrotoxina. Parece que algunos de los efectos ansiolíticos de los antidepresivos que inhiben la recaptación de monoaminas también podrían estar parcialmente mediados por el sistema de neurotransmisión gabaérgico. Sin embargo, se desconoce el mecanismo de acción específico. Diferentes estudios han demostrado que la exposición a estrés crónico o a estrés agudo inescapable altera los dominios de unión para las benzodiazepinas en el complejo-receptor GABA<sub>A</sub>, en diferentes regiones cerebrales como el córtex frontal, el hipocampo y el hipotálamo. Parece que estos efectos se encuentran mediados por la presencia de glucocorticoides en sangre, ya que estos esteroides alteran los niveles de ARN mensajero para diferentes subunidades del receptor GABA<sub>A</sub>. Asimismo, el estrés durante el desarrollo temprano provoca reducciones significativas de lo siguiente:

- 1) De las concentraciones del complejo-receptor GABA<sub>A</sub> en el LC y en el núcleo del lecho de la estría terminal.
- 2) De los sitios específicos de unión para las benzodiazepinas en el LC, en el núcleo del lecho de la estría terminal, en el córtex frontal y en la amígdala.
- 3) De los niveles del ARN mensajero para las subunidades  $\gamma 2$  del complejo-receptor GABA<sub>A</sub> en el LC, en el núcleo del lecho de la estría terminal y en la amígdala.

Por lo que se refiere a la dopamina, se ha visto que el estrés agudo incrementa la liberación de este neurotransmisor en múltiples regiones cerebrales. Las proyecciones dopaminérgicas al córtex prefrontal medial son más sensibles a este efecto en comparación con las proyecciones mesoaccumbicas o las nigroestriales. En pacientes con altos niveles de ansiedad generalizada y con frecuentes ataques de pánico se han encontrado altas concentraciones plasmáticas de HVA (metabolito de la dopamina).

En relación con la serotonina, diferentes evidencias experimentales han sugerido que podría existir una relación funcional entre el sistema de neurotransmisión serotoninérgico y la ansiedad. La exposición a estímulos que son capaces de inducir estrés agudo altera los niveles de serotonina en la corteza prefrontal medial, en el núcleo *accumbens*, en la amígdala lateral y en el hipotálamo lateral. Además, la expresión del gen del receptor postsináptico 5-HT<sub>1A</sub> parece estar regulada de manera inhibitoria por los glucocorticoides. De esta manera, por ejemplo, se ha podido comprobar que los niveles de ARNm para este receptor disminuyen en respuesta al estrés a largo plazo. Por su parte, la expresión del gen del receptor 5-HT<sub>2A</sub> se “regula al alza” con el estrés crónico o con la administración de glucocorticoides. La activación de este receptor (acoplado a una proteína Gq) desencadena una cascada de respuestas celulares al actuar sobre el Ca<sup>2+</sup> y el sistema del DAG y el IP3. Autores como Graeff sugieren que la inervación serotoninérgica de la amígdala y del hipocampo media los efectos ansiogénicos de la estimulación del receptor 5-HT<sub>2A</sub>, mientras que la expresión de

los receptores 5-HT<sub>1A</sub> en el hipocampo y la corteza podría tener un efecto ansiolítico. El receptor 5-HT<sub>1A</sub> se expresa en dos poblaciones diferentes de neuronas: como autorreceptor en las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe y como heterorreceptor en neuronas del prosencéfalo (principalmente en el hipocampo, en el *septum* y la corteza). En los dos casos, su activación produce hiperpolarización de la membrana y disminución de la excitabilidad neuronal. Por ejemplo, se ha comprobado que ratones genoanulados (*knockout*) a los que les falta el receptor 5-HT<sub>1A</sub> muestran conductas caracterizadas por un aumento de ansiedad. Además, diferentes estudios han mostrado que los agonistas parciales del receptor 5-HT<sub>1A</sub>, como la buspirona, son muy útiles para el tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad. La subpoblación del receptor 5-HT<sub>1A</sub> expresada en el hipocampo y la corteza parece crítica para modular la ansiedad. Gross y colaboradores (2002) han mostrado que la expresión de este receptor durante el desarrollo es necesaria para el establecimiento de un patrón normal de reacciones de ansiedad durante la vida adulta.

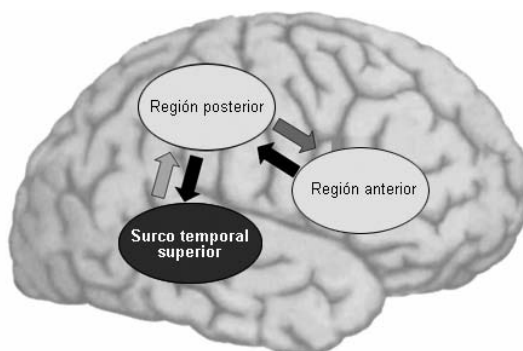
En relación con los neuropéptidos, se ha mostrado que la CCK es un neuropéptido ansiógeno localizado fundamentalmente en la corteza, el hipocampo, la sustancia negra, los núcleos del rafe, la amígdala y la sustancia gris periacueductal. Se ha podido comprobar en diferentes modelos animales que los antagonistas de los receptores CCK tienen efectos ansiolíticos, mientras que los agonistas inducen ansiedad. Los pacientes con trastorno por estrés postraumático y los pacientes con trastorno de pánico son más sensibles a los efectos ansiógenos del agonista de la CCK, el CCK-4, que los sujetos controles. Del mismo modo, el estrés puede inducir la secreción de opioides, y provocar a la larga una disminución de la densidad del receptor opioide  $\mu$ . La función de esta secreción es la de producir analgesia que nos permita dar una respuesta adaptativa a una posible situación perniciosa para nuestro bienestar o supervivencia. Se ha podido comprobar que los pacientes con PTSD muestran una sensibilidad al dolor reducida. En diferentes modelos animales se ha puesto de manifiesto que la administración intracerebroventricular de neuropéptido Y atenúa los síntomas de ansiedad. Se ha podido comprobar en sujetos controles que, durante las situaciones de estrés, los niveles plasmáticos de neuropéptido Y correlacionan positivamente con la concentración de glucocorticoides. Por otra parte, pacientes con trastorno de pánico presentan concentraciones elevadas de este neuropéptido. Esto podría deberse a que se trata de un sistema neuromodulador que se opone funcionalmente al eje HPA, y constituye una manera de compensación de una respuesta de ansiedad elevada.

## 7. Corteza y neuronas espejo

El descubrimiento reciente de que diferentes células promotoras y parietales, conocidas como **neuronas espejo**, se activan no sólo cuando el sujeto experimental realiza una acción sino también cuando observa a otro llevando a cabo la misma acción, proporciona un plausible mecanismo neuropsicológico para una importante variedad de conductas, desde la imitación a la empatía.

Datos recientes parecen demostrar que una disfunción en las neuronas espejo estaría relacionada con diferentes condiciones patológicas como el aislamiento social o el autismo. Este sistema tiene una importante implicación funcional y fisiológica en el ámbito emocional, en la cognición social y en el lenguaje.

Anatómicamente, este sistema se distribuye en tres áreas claramente diferenciadas. En primer lugar, existe una región anterior localizada en el córtex frontal inferior, incluyendo el giro frontal inferior y la corteza premotora ventral. En segundo lugar, este sistema está compuesto por una región posterior localizada en la parte rostral del lóbulo parietal inferior. Y en tercer lugar, la principal entrada de información visual a este sistema de neuronas espejo se origina en el sector posterior del surco temporal superior. Juntas, estas tres regiones, constituyen el circuito crítico para la imitación.



**Figura 105.** Representación esquemática de las tres áreas que configuran el sistema de las neuronas espejo: 1) la región anterior localizada en el córtex frontal inferior, incluyendo el giro frontal inferior y la corteza premotora ventral; 2) la región posterior, localizada en la parte rostral del lóbulo parietal inferior, 3) la principal entrada de información visual a este sistema de neuronas espejo se origina en el sector posterior del surco temporal superior. La entrada de información visual se representa por la flecha naranja. La flecha roja representa el flujo de la información de la región parietal hacia la región frontal para poner en marcha una conducta dirigida a un fin específico. Las flechas negras representan la eferencia de las órdenes motoras de imitación que son enviadas al surco temporal superior, permitiendo una asociación entre las predicciones sensoriales de los planes motores de imitación y la descripción visual de la acción observada.

Evolutivamente, podrían existir argumentos que relacionaran las neuronas espejo con el lenguaje. Algunas teorías sugieren que las neuronas espejo podrían ser las precursoras de los sistemas neurales que determinaron la aparición del lenguaje en el ser humano. Este argumento se basa en la homología del área frontal (F5) en el macaco (área crítica en el sistema de neuronas espejo en primates no humanos) y el área 44 de Brodmann en el cerebro humano (área implicada de forma esencial en el lenguaje). Otro argumento estaría relacionado con el papel de las neuronas espejo en crear un código común entre el "observador" y el "actor", que constituye una reminiscencia entre la paridad de un emisor y un receptor en una comunicación. La implicación de diferentes estructuras motoras en la percepción (demostrada en las neuronas espejo), da una importancia crítica a los gestos fonéticos del emisor más que a las claves acústicas de los sonidos del habla, en lo que constituye la percepción del lenguaje. Así, diferentes estudios muy recientes de neuroimagen funcional han proporcionado claras evidencias a la activación de áreas motoras durante la percepción del habla. Si esta activación es necesaria para la comprensión del lenguaje es un punto que queda todavía sin aclarar.

Por otro lado, numerosos estudios de estimulación eléctrica de la corteza de forma no invasiva en sujetos normales han investigado las relaciones entre los sistemas del lenguaje y diferentes regiones motoras, sobre todo aquellas implicadas en el sistema de las neuronas espejo. De este modo, estos estudios sugieren que los conceptos lingüísticos se construyen usando las representaciones sensoriomotoras necesarias. Diferentes evidencias han mostrado que el procesamiento de material lingüístico activa diferentes áreas motoras y que el material lingüístico relacionado con diferentes partes del cuerpo y con diferentes acciones evoca una actividad en las áreas motoras que representan dichas partes del cuerpo.





## Glosario

- acetilcolina** Neurotransmisor ubicado en el encéfalo, la médula espinal y diferentes puntos del sistema nervioso periférico. Es el neurotransmisor responsable de la contracción muscular (*véase* “Sistemas de neurotransmisión: acetilcolina (I)”).
- ácido desoxirribonucleico (ADN)** Soporte material de la herencia. Molécula formada por dos cadenas helicoidales de nucleótidos interconectadas. Los nucleótidos del ADN están formados por una pentosa (desoxiribosa), una base nitrogenada (adenina, citosina, guanina y timina) y un grupo fosfato. Estas cadenas, junto con proteínas asociadas, forman los cromosomas. Los genes son segmentos de ADN.
- acueducto de Silvio o cerebral** Canal que comunica el tercer ventrículo con el cuarto ventrículo, y que está lleno de líquido cefalorraquídeo. Está situado en el centro del mesencéfalo (*véase* “Protección del sistema nervioso”).
- adenosintrifosfato (ATP)** Trifosfato de adenosina. Molécula de gran importancia para el metabolismo energético celular cuya degradación libera energía.
- adrenalina** Una de las catecolaminas. Es una hormona segregada por la médula de las glándulas suprarrenales. También actúa de neurotransmisor en el cerebro (*véase* “Sistemas de neurotransmisión: catecolaminas”).
- aférente** Vías que transportan información hasta un lugar determinado; en general, estamos haciendo referencia a las vías que llevan información al sistema nervioso central.
- agonista** Sustancia química que se une a un receptor y que produce los mismos efectos que la sustancia neurotransmisora endógena.
- agujero de Luschka** Apertura del cuarto ventrículo que permite el paso del líquido cefalorraquídeo al espacio subaracnoideo (*véase* “Protección del sistema nervioso”).
- agujero de Magendie** Apertura del cuarto ventrículo que permite el paso del líquido cefalorraquídeo al espacio subaracnoideo (consultad al respecto “Protección del sistema nervioso”).
- agujero de Monro** Orificio que comunica los ventrículos laterales con el tercer ventrículo (*véase* “Protección del sistema nervioso”).
- alocorteza** Parte de la corteza filogenéticamente más antigua de la corteza cerebral. Este tipo de corteza predomina en los invertebrados inferiores y se organiza en un número variable de capas. La arquicorteza y la paleocorteza forman la alocorteza (*Véase* “Morfología e histología de la corteza cerebral”).
- Alzheimer, enfermedad de** Demencia progresiva y crónica, que, por lo general, afecta a personas más mayores de sesenta años, aunque se puede manifestar antes. Los síntomas mediante los que dicha enfermedad se pone de relieve son la

pérdida de memoria, alteración de conducta y alteración de las funciones corticales (afasia-apraxia-agnosia).

**amígdala** Conjunto de núcleos que forman parte del sistema límbico y que, principalmente, se ha relacionado con los procesos emocionales (consúltese “Complejo amigdaloides: morfología, conexiones y funciones”).

**aminoácido** Sustancia que comparte la fórmula general. Todas las proteínas están formadas por cadenas largas de aminoácidos (polipéptidos). De los diferentes aminoácidos descritos, sólo veinte forman todas las proteínas que existen; muchos otros son neurotransmisores o precursores de éstos.

**ansiolíticos** Fármacos destinados a reducir los estados de ansiedad. De entre ellos, los derivados de las benzodiazepinas son los más utilizados y efectivos.

**antagonista** Sustancia química que cuando se une a un receptor bloquea los efectos de la sustancia neurotransmisora endógena.

**antidepresivos** Fármacos utilizados para tratar la depresión y aliviar los síntomas depresivos. Se utilizan diferentes tipos de fármacos antidepresivos. El grupo de los tricíclicos inhiben la recaptación de noradrenalina y serotonina, y, por otra parte, el grupo de los IMAO (inhibidores de la monoaminooxidasa) inhiben las enzimas que degradan las monoaminas. Otros antidepresivos inhiben de manera selectiva la recaptación de serotonina.

**anterior** Con respecto a la médula y tronco del encéfalo, *anterior* o *ventral* equivale a “hacia el vientre”; con respecto al resto del encéfalo, *anterior* o *rostral* equivale a “hacia la nariz”.

**antipsicóticos** Fármacos utilizados para tratar los síntomas psicóticos. Los tratamientos tradicionales de la psicosis son los neurolepticos, que bloquean los receptores de la dopamina.

**aparato de Golgi** Sistema de sacos aplanados (como cisternas) situado en el citoplasma, en el que se almacenan las proteínas formadas en los ribosomas.

**aracnoideos** Capa meníngea pegada a la duramadre, y que sigue la forma del cerebro sin entrar en los surcos y pliegues de la superficie de la corteza. Entre el aracnoideo y la piamadre se encuentra el espacio subaracnoideo lleno de líquido cefalorraquídeo (véase “Protección del sistema nervioso”).

**área de Broca** Área localizada en la tercera circunvalación frontal izquierda (área 44 de Brodmann) y que está relacionada con la ejecución motora del habla (véase “Áreas del lenguaje”).

**área de Wernicke** Área localizada en el lóbulo temporal izquierdo (aproximadamente áreas 22 y 39 de Brodmann) y que se relaciona con la comprensión del lenguaje (véase “Áreas del lenguaje”).

**área motora** Parte de la corteza cerebral situada delante de la cisura de Rolando o central (área 4 de Brodmann) y que es el origen de las vías piramidales relaciona-

das con el control de los movimientos voluntarios (*véase* “Áreas motoras de la corteza cerebral”).

**área septal** Región del sistema límbico estrechamente relacionada con el hipocampo.

**área tegmental ventral** Núcleo del mesencéfalo en el que se sintetiza gran parte de la dopamina del encéfalo. En los cuerpos neuronales que se encuentran en el área tegmental ventral, y también en la sustancia negra, se sintetiza la mayor parte de la dopamina del encéfalo. De estas regiones salen proyecciones hacia todo el cerebro, principalmente al encéfalo anterior y corteza.

**arquicorteza** Parte más antigua de la corteza cerebral desde un punto de vista filogenético. La corteza del lóbulo límbico (hipocampo) está formada de arquicorteza (*véase* “Morfología e histología de la corteza cerebral”).

**astrocitos** Células gliales del sistema nervioso central cuya forma es estrellada. Proporcionan soporte físico a las neuronas y limpian los restos tras una lesión del tejido nervioso (*véase* “Las células gliales: tipos y funciones”).

**autorreceptores** Receptores de membrana para los neurotransmisores liberados por el mismo terminal presináptico.

**axón** Fibra que sale del soma celular y que está especializada en conducir información en forma de potenciales de acción desde el soma hasta los botones terminales (*consúltase* “La neurona: morfología y estructura”).

**barrera hematoencefálica (BHE)** Es un concepto anatomicofuncional. Desde un punto de vista anatómico, está formada por las células endoteliales de los capilares del cerebro que forman una capa continua y semipermeable, y, desde el funcional, una barrera selectivamente permeable a moléculas pequeñas que regula el paso de sustancias de la sangre al sistema nervioso central (*véase* “Protección del sistema nervioso”).

**benzodiazepinas** Las benzodiazepinas revolucionaron el tratamiento de la ansiedad cuando se introdujeron en los años sesenta. Las benzodiazepinas actúan facilitando la transmisión gabaérgica y actuando sobre el receptor GABA<sub>A</sub>.

**bomba Na<sup>+</sup> – K<sup>+</sup>** Proteína situada en la membrana celular que, por cada dos iones de K<sup>+</sup> que extrae de la neurona, hace que entren tres de Na<sup>+</sup>. Dado que este movimiento de iones se realiza contra gradiente electroquímico, la bomba necesita la energía liberada por la ATP (adenosina trifosfato). Participa en el mantenimiento del potencial de reposo.

**bombas iónicas** Mecanismo celular situado en la membrana celular que permite el intercambio de iones entre el fluido intracelular y extracelular. *Véase* **bomba Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup>**.

**botón sináptico** Terminal axónico, terminal sináptico o terminal presináptico. La mayoría de los axones se dividen y ramifican en muchas ocasiones. En los extremos

de las ramificaciones finas se ubican unos pequeños engrosamientos llamados *botones terminales*, que son los lugares en los que el neurotransmisor se libera al espacio sináptico tras la llegada de un potencial de acción (véase “Neurona: morfología y estructura”).

**bulbo raquídeo** Parte más caudal del tronco del encéfalo y, por lo tanto, del encéfalo, situada entre la protuberancia y la médula espinal. Junto con el mesencéfalo y la protuberancia, forma el tronco del encéfalo (véase “Aspecto externo del tronco del encéfalo”).

**canal central** Continuación del sistema ventricular del encéfalo en el ámbito de la médula (consúltese “Protección del sistema nervioso”).

**canal iónico** Molécula proteica especializada que permite que iones específicos entren o salgan de las células (Véase “Canal iónico controlado por ligando” y “Canal iónico controlado por voltaje”).

**canal iónico dependiente de ligando** Canal iónico que se abre cuando una molécula (por ejemplo, de neurotransmisor) se une a un receptor.

**canal iónico dependiente de voltaje** Canal iónico que se abre o se cierra en función del valor del potencial de membrana.

**catecolaminas** Familia de sustancias químicas derivadas del aminoácido tirosina y que tienen un grupo catecol y un grupo amino. La dopamina, la noradrenalina y la adrenalina pertenecen a la familia de las catecolaminas (consultad “Sistemas de neurotransmisión: catecolaminas (I) y (II)”).

**caudal** Con respecto a la médula y tronco del encéfalo, *caudal* o *inferior* equivale a “en dirección al coxis”; con respecto al resto del encéfalo, *caudal* o *posterior* equivale a “hacia la nuca”.

**células de Schwann** Células gliales del sistema nervioso periférico que forman la vaina de mielina en las fibras periféricas (véase “Células gliales: tipos y funciones”).

**cerebelo** Región del metencéfalo. Órgano situado con posterioridad al bulbo raquídeo y protuberancia del tronco del encéfalo. Tiene un papel importante en el control de la actividad motora, en su planificación y en la corrección de los errores durante el movimiento (consúltese al respecto “Aspecto externo del cerebelo”).

**ciclo de Krebs** Serie de reacciones enzimáticas comunes al catabolismo oxidativo final de los hidratos de carbono, grasas y aminoácidos.

**circunvalación** Elevaciones redondeadas que se encuentran en ambos hemisferios cerebrales y definidas por los surcos o cisuras de la superficie de la corteza.

**cisura** Surco profundo situado en la superficie de la corteza. Los lóbulos cerebrales se encuentran entre cisuras, y los dos hemisferios cerebrales están separados por la cisura interhemisférica. (véase *cisura central* y *cisura lateral*).

- cisura central o de Rolando** Cisura lateral que se extiende en los dos hemisferios cerebrales delimitando los lóbulos frontales y parietales.
- cisura lateral o de Silvio** Cisura que separa el lóbulo temporal de los lóbulos parietal y frontal.
- citoesqueleto** “Esqueleto” de la neurona formado por filamentos proteicos entre los cuales encontramos los microtúbulos, los neurofilamentos y los filamentos intermedios. Sus principales funciones son, por un lado, estructurales, de manera que dan consistencia y forma a la neurona, y por el otro, la de participar en el transporte de sustancias a lo largo del axón (*Véase* “La neurona: morfología y estructura”).
- citoplasma** Sustancia viscosa, semilíquida, que se encuentra en el interior de la célula. En el citoplasma de la célula hallamos diferentes orgánulos con funciones específicas (*Véase* “La neurona: morfología y estructura”).
- comisura** Haz de fibras que cruzan la línea media del sistema nervioso central y comunican una estructura de un hemisferio con la correspondiente del otro, es decir, comunican la misma estructura de cada hemisferio. El cuerpo caloso es la comisura más importante.
- conducción electrotónica** Transferencia pasiva de cargas (iones) a lo largo de la membrana de las neuronas.
- conducción saltatoria** Conducción de los potenciales de acción en las fibras miélicas. El potencial de acción se conduce electrotónicamente en las zonas de internodo y se regenera en los nodos de Ranvier.
- cono axónico** Es la parte del soma o cuerpo neuronal en la que empieza el axón y se originan los potenciales de acción. También se conoce como *segmento inicial* (podéis ver al respecto “La neurona: morfología y estructura”).
- contralateral** Localizado en el lado opuesto del cuerpo. *Véase ipsilateral.*
- corteza** Término que hace referencia a la parte más externa de una estructura o núcleo.
- corteza cerebral** Capa de neuronas situada en la superficie externa del cerebro. Está típicamente formada por seis capas celulares que hay en más del 90% del total de la corteza (*consúltese* “Morfología y estructura de la corteza cerebral”). *Véase alo corteza, arquicorteza, paleocorteza y neocorteza.*
- corteza prefrontal** Área de asociación cortical situada en la parte más anterior del lóbulo frontal y anterior al área premotora (áreas 9, 10, 11 y 12 de Brodmann). La corteza prefrontal se encuentra implicada en la planificación de acciones, pensamiento abstracto y control emocional (*véase* al respecto “Áreas de asociación multimodal”).
- cotransmisor** Sustancia transmisora (neurotransmisor o neuromodulador) que coexiste y se libera junto con otras sustancias transmisoras desde un mismo botón sináptico (*véase* “Neurotransmisores, neuromoduladores y cotransmisores”).

- cromosoma** Material genético situado en el núcleo de las células y visible durante el proceso de duplicación celular (mitosis). Un cromosoma está formado por una molécula de ADN.
- cuarto ventrículo** Ventrículo situado entre el cerebelo y la protuberancia dorsal en la parte central del metencéfalo (*véase* “Protección del sistema nervioso”).
- degeneración anterógrada** Degeneración de la parte distal del axón (parte del axón no unida al soma) tras haberse producido una lesión en éste.
- degeneración retrógrada** Degeneración de la parte proximal del axón (parte del axón que queda unida al soma) después de una lesión de éste.
- dendrita** Ramificaciones que salen del soma neuronal y que están especializadas en recibir información de los botones terminales de otras neuronas (*consúltese* “La neurona: morfología y estructura”).
- dermatoma** Área de la piel que es inervada por las fibras sensoriales de un nervio espinal determinado. Acostumbra a existir cierta superposición entre dermatomas vecinos (*véase* “Aspecto externo de la médula”).
- despolarización** Proceso mediante el que el valor del potencial de membrana pierde negatividad, en general por la entrada de iones positivos en el interior de la célula.
- diencéfalo** Parte del prosencéfalo localizada alrededor del tercer ventrículo. Está formado por el tálamo, hipotálamo, epitálamo, subtálamo y habénula (*véase* “Localización, componentes y funciones generales del diencéfalo”).
- dopamina** Neurotransmisor del grupo de las catecolaminas. Algunos datos relacionan una excesiva actividad de las neuronas dopaminérgicas con la esquizofrenia; otros datos relacionan la dopamina con la enfermedad de Parkinson, ya que la degeneración de las neuronas dopaminérgicas que conectan la sustancia negra con el núcleo caudado (vía negroestriada) dan lugar a esta enfermedad (*consúltese* al respecto “Sistemas de neurotransmisión: catecolaminas (I)”).
- dorsal** Con respecto a la médula y al tronco del encéfalo, *dorsal* o *posterior* equivale a “hacia la espalda”; con respecto al resto del encéfalo, *caudal* o *superior* equivale a “hacia la parte superior de la cabeza”.
- droga** Sustancia que atraviesa la barrera hematoencefálica y afecta a la comunicación química del sistema nervioso central.
- duramadre** Capa meníngea más externa, gruesa y consistente (para ampliar la información, *véase* “Protección del sistema nervioso”).
- eferente** Vías que transportan información de un lugar determinado a otro; en general, hacemos referencia a las vías que llevan información del sistema nervioso central hasta la periferia.
- encéfalo** Parte del sistema nervioso que se encuentra en la cavidad craneal, que, junto con la médula espinal, forman el sistema nervioso central. Las partes

principales del encéfalo son: prosencéfalo, mesencéfalo y romboencéfalo (*Véase “Organización fundamental del sistema nervioso”*).

**enzima** Molécula, en general proteínas, que controla una reacción química mediante la combinación de dos sustancias, o bien rompiendo compuestos en dos partes.

**espacio sináptico** Espacio entre la membrana presináptica y la postsináptica (*véase “La sinapsis: definición y tipos”*).

**espacio subaracnoideo** Espacio que contiene líquido cefalorraquídeo y que está situado entre la membrana aracnoidea y la piamadre (*véase “Protección del sistema nervioso”*).

**espinas dendríticas** Protuberancias que se encuentran en la superficie de las dendritas, donde se establecen contactos sinápticos (*véase “La neurona: morfología y estructura”*).

**estímulo umbral** Estímulo de menor intensidad capaz de producir un potencial de acción.

**estriado** Neostriado. Nombre dado al conjunto formado por el núcleo caudado y el putamen. El núcleo caudado, el putamen y el globo pálido se llaman, en conjunto, *cuerno estriado* (*consúltase el apartado “Estructura general, nomenclatura y conexiones de los núcleos estriados”*).

**exocitosis** Proceso mediante el que las vesículas que contienen neurotransmisores se fusionan con la membrana celular, liberando, de este modo, su contenido al espacio sináptico. Este proceso se inicia con la entrada de  $Ca^{2+}$  al terminal axónico (*Véase “La sinapsis: definición y tipos”*).

**factores epigenéticos** Factores que actúan sobre los factores genéticos ocasionando modificaciones en el sistema nervioso y en la conducta y, por lo tanto, contribuyendo a la diferenciación del individuo. Factores ambientales como el estrés prenatal, la riqueza o pobreza estimular del medio, la nutrición, etc. son agentes epigenéticos con acción modificadora del sistema nervioso en fase de desarrollo. Esta acción se ejerce en periodos críticos.

**fascículo** Fibras nerviosas con un mismo origen, recorrido y final. *Véase haz, fascículo de Burdach, fascículo de Goll y haz corticoespinal*.

**fascículo de Burdach** Fibras que transportan información de tacto epicrítico y sensibilidad propioceptiva consciente de las partes superiores del cuerpo hasta el núcleo cuneado o cuneiforme del bulbo raquídeo, y una vez allí establecen sinapsis (*véase “Vías ascendentes y descendentes de la médula espinal”*).

**fascículo de Goll** Fibras que llevan información de tacto epicrítico y sensibilidad propioceptiva consciente de la parte inferior del cuerpo hasta el núcleo gracilis del bulbo raquídeo, donde establecen sinapsis (*consúltase “Vías ascendentes y descendentes de la médula espinal”*).



- formación hipocampal** Estructura prosencefálica del lóbulo temporal que constituye una parte importante del sistema límbico; incluye el hipocampo propiamente dicho (cuerno de Ammon), la circunvalación dentada y el subículo (véase “La formación hipocampal: morfología, histología, conexiones y funciones”).
- formación reticular** Red difusa de fibras y núcleos que se encuentran en el tronco del encéfalo y que está relacionada con los estados de alerta y despertar (véase “La formación reticular”).
- GABA** Aminoácido. Es la sustancia transmisora inhibitoria más importante del cerebro. Las benzodiazepinas son fármacos ansiolíticos que actúan sobre un tipo de receptor del GABA (véase “Sistemas de neurotransmisión: aminoácidos inhibidores (I)”).
- ganglios basales** Grupo de núcleos subcorticales del telencéfalo que están formados por los núcleos caudado, putamen, el globo pálido, la sustancia negra y el núcleo subtalámico. Son una parte importante del sistema motor extrapiramidal (véase “Estructura general, nomenclatura y conexiones de los núcleos estriados”).
- ganglio espinal** Agrupación de somas de las fibras aferentes de los nervios espinales y situados fuera del sistema nervioso central (para ampliar la información, véase “Aspecto externo de la médula”).
- gen** Unidad funcional de un cromosoma que controla la síntesis de una o más proteínas.
- giro** Circunvalación de la corteza cerebral o cerebelosa; superficie elevada entre cisuras o circunvalaciones.
- glándula** Órgano cuya función consiste en elaborar productos especiales. Las glándulas endocrinas son secretoras de hormonas (véase “Comunicación química no sináptica: hormonas”).
- glándula pineal** Estructura impar y medial que recibe inervación simpática y que posee la capacidad de reflejar las variaciones de luz en síntesis y secreción de varias moléculas, en particular, de melatonina (hormona pineal).
- glía** Células no neuronales que se encuentran en el sistema nervioso (consúltese “Células gliales: tipos y funciones”). Véase *astrocitos*, *células de Schwann*, *oligodendrocitos* y *microglía*.
- glutamato** Aminoácido. Es la sustancia transmisora excitadora más importante del cerebro (véase “Sistemas de neurotransmisión: aminoácidos excitadores (I)”).
- gradiente de concentración** Fuerza que mueve las moléculas de una zona de alta concentración a una zona de baja concentración, con la tendencia a igualar concentraciones (por ejemplo, entre los dos lados de una membrana permeable o semipermeable).

**gradiente eléctrico** Fuerza que mueve los iones cargados positivamente a zonas con carga negativa, y viceversa.

**gradiente electroquímico** Fuerza eléctrica que tiende a la equipotencialidad a ambos lados de una membrana semipermeable, cuando, en un origen, hallamos una distribución desigual de iones a uno y otro lado de la membrana.

**haz** Fascículo

**haz corticoespinal (piramidal)** Fibras nerviosas que se originan en la corteza motora y llevan información de movimientos hasta la médula espinal (*véase* “Vías ascendentes y descendentes de la médula espinal”).

**hemisferios cerebrales** Parte del telencéfalo. Son dos grandes “cuerpos” que constituyen la parte más voluminosa del sistema nervioso central. Los hemisferios incluyen la corteza cerebral, la sustancia blanca y estructuras subcorticales como el cuerpo estriado. *Véase* **hemisferio dominante**.

**heterorreceptor** Receptores localizados en la membrana presináptica, pero que, a diferencia de los autorreceptores, reconocen neurotransmisores liberados por otras neuronas.

**hemisferio dominante** Hemisferio cerebral responsable de la capacidad lingüística, categorización y simbolización (*véase* “Áreas del lenguaje”).

**hipocampo** Estructura del prosencéfalo. Circunvalación situada en la región anteromedial del lóbulo temporal que forma parte del sistema límbico. Es arquicorteza formada por tres capas celulares. Fundamentalmente se compone de dos estructuras, el giro o fascia dentada y el cuerno de Ammon. Junto con el subículo y la circunvalación dentada, forman la formación hipocampal. Está relacionada con los procesos de memoria (*véase* “La formación reticular”).

**hipófisis** Glándula de secreción interna situada en la base del cerebro y unida al hipotálamo. Está formada por dos lóbulos, uno anterior y otro posterior (*consúltese* “Sistema neuroendocrino: introducción”). *Véase* **hipófisis anterior** e **hipófisis posterior**.

**hipófisis anterior o adenohipófisis** Lóbulo anterior de la hipófisis que carece de conexión nerviosa con el hipotálamo y que actúa como una verdadera glándula endocrina. El hipotálamo se comunica por vía sanguínea con la adenohipófisis. Las secreciones de la hipófisis anterior son controladas por hormonas del hipotálamo (también puede consultarse al respecto: “Sistema de la adenohipófisis: sistema portahipotálamico”).

**hipófisis posterior o neurohipófisis** Lóbulo anterior de la hipófisis que se considera una extensión del hipotálamo. El hipotálamo, a su vez, se comunica por vía neural con la neurohipófisis. La neurohipófisis es una glándula endocrina que contiene botones terminales secretores de hormonas que pertenecen a

neuronas que tienen el cuerpo celular en el hipotálamo (*véase* también “Sistema neuroendocrino: introducción”).

**hipotálamo** Grupo de núcleos del diencefalo ubicado debajo del tálamo. Está relacionado con la regulación del sistema nervioso autónomo, controla la hipófisis anterior y posterior, así como la integración de conductos típicos de la especie. Por ejemplo, participa en el control neural de la ingesta de alimento, agua, sexualidad y temperatura. *Véase hipotálamo.*

**hipoxia** Reducción de la oxigenación de un tejido.

**histamina** Neurotransmisor del grupo de las monoaminas (*véase* “Sistemas de neurotransmisión: histamina”).

**histonas** Pequeñas proteínas que permiten que el ADN quede empaquetado de una manera ordenada alcanzando, de este modo, los diferentes grados de organización. Cada cromosoma está constituido por una molécula de ADN unido a proteínas. Estas proteínas pueden ser de diferentes tipos, pero pertenecen principalmente a la familia de las histonas.

**homúnculo motor** Representación contralateral e invertida del cuerpo en la circunvalación o giro precentral del lóbulo temporal. La representación de las diferentes partes del cuerpo no guardan la misma proporción que en el cuerpo, de manera que la superficie cortical de mayor tamaño se dedica al control de las partes del cuerpo que necesitan una precisión motora también mayor (*véase* “Áreas motoras de la corteza cerebral”).

**homúnculo sensorial** Representación contralateral e invertida del cuerpo en la circunvalación poscentral de la corteza parietal. La representación de las distintas partes del cuerpo no guardan la misma proporción que en el cuerpo. El tamaño del área cortical dedicada a una determinada parte del cuerpo depende de su sensibilidad (*véase* “Áreas sensoriales de la corteza cerebral”).

**hormona** Mensajeros químicos. Son moléculas liberadas por una glándula a la circulación sanguínea o líquido intersticial y que llegan hasta las células diana, y una vez allí producen sus efectos (*véase* “Comunicación química no sináptica: hormonas”).

**inferior** Con respecto a la médula y al tronco del encéfalo, inferior o caudal equivale a “dirección al coxis”; con respecto al resto del encéfalo, inferior o ventral equivale a “hacia las mandíbulas”.

**inhibición presináptica** Proceso mediado por sinapsis axoaxónicas en el que el axón de una neurona (inhibidora) sinapta con el axón o terminal axónico de una segunda neurona. La activación de esta sinapsis produce una inhibición o reducción de la cantidad de neurotransmisor liberado por este terminal.

**inhibición postsináptica** Hiperpolarización de la neurona postsináptica que evita o reduce la posibilidad de generación de un potencial de acción.

- integración sináptica** Proceso mediante el que las diferentes entradas sinápticas se combinan en el segmento inicial del axón. Suma temporal y espacial de todos los potenciales postsinápticos excitadores e inhibidores que llegan a una neurona. Sólo se produce un potencial de acción si esta integración provoca una despolarización que llega al umbral de descarga (véase “Mecanismos de integración sináptica”).
- interneurona** Neuronas tipo Golgi II que, por norma general, no proyectan fuera de su propia área local. Es una neurona localizada totalmente en el interior del sistema nervioso central (véase “Clasificación de las neuronas”).
- internodo** Zonas del axón miélinico cubiertas de mielina (véase “La neurona: morfología y estructura”).
- ion** Molécula cargada eléctricamente. Los cationes tienen carga eléctrica positiva y los aniones, negativa.
- ipsilateral** Localizado en el mismo lado del cuerpo. Véase *contralateral*.
- isquemia** Detención de la circulación arterial en una parte del cuerpo.
- lámina del techo del mesencéfalo sin.:** *tectum*
- lemnisco medial** Continuación de los fascículos de Goll y Burdach que llevan información de tacto epicrítico y propiocepción consciente. Formado por fibras que salen de los núcleos cuneado y gracilis y que se dirigen al tálamo (véase “Vías ascendentes y descendentes del tronco del encéfalo”).
- lemnisco lateral** Principal vía auditiva ascendente. Formado por fibras que salen principalmente de los núcleos cocleares y que se dirigen al tálamo (véase “Vías ascendentes y descendentes del tronco del encéfalo”).
- ligando** Sustrato unido a un receptor que puede actuar de neurotransmisor o neuromodulador.
- lípidos** Sustancias orgánicas constituidas por ésteres de ácidos grasos con glicerol, colesterol, etc. Son insolubles en agua y también en alcohol, cloroformo, éter, etc.
- líquido cefalorraquídeo** Líquido segregado por los plexos coroidales y que se encuentra en el interior de los ventrículos cerebrales, los espacios subaracnoideos y el canal medular (véase “Protección del sistema nervioso”).
- lóbulo** Respecto del cerebro, son las partes de la corteza cerebral separadas por las cisuras (véase “Morfología e histología de la corteza cerebral”). Véase *lóbulo frontal*, *lóbulo occipital*, *lóbulo parietal* y *lóbulo temporal*.
- lóbulo frontal** Región anterior de la corteza cerebral, situada en posición anterior a la cisura central o de Rolando. Se encuentra en posición rostral, en el lóbulo parietal, y dorsal, en el lóbulo temporal. Está relacionada con la programación y ejecución de actos motores, y también con el control de la conducta emocional (véase: “Morfología e histología de la corteza cerebral”).

**lóbulo occipital** Parte más posterior de la corteza cerebral. Está limitada, en posición rostral, por la fisura parietooccipital; región caudal en los lóbulos parietales y temporales. Se encuentra relacionada con el procesamiento de la información visual (*véase* “Morfología e histología de la corteza cerebral”).

**lóbulo parietal** Parte de la corteza cerebral delimitada por la cisura central o de Rolando y por la cisura parietooccipital. Se encuentra en posición caudal, en el lóbulo frontal, y en posición dorsal, en el lóbulo temporal. Se relaciona con el procesamiento de la información somatosensorial (*véase* “Morfología e histología de la corteza cerebral”).

**lóbulo temporal** Parte de la corteza cerebral situada, desde un punto de vista ventral, en la fisura de Silvio. Se encuentra en posición rostral, en el lóbulo occipital, y en posición ventral, en los lóbulos parietales y frontales. Está relacionada, principalmente, con el procesamiento de la información auditiva (*véase* “Morfología e histología de la corteza cerebral”).

**locus ceruleus** Núcleo situado en el tronco del encéfalo que contiene los somas de neuronas noradrenérgicas. Las fibras de estas neuronas se proyectan a casi todo el encéfalo. Está relacionado con el arousal y el estado de vigilia.

**médula espinal** Parte más caudal del sistema nervioso central situado en el interior del canal vertebral. De ésta salen treinta y un pares de nervios espinales que comunican el sistema nervioso central con el resto del cuerpo. Es la sede de los reflejos espinales (*véase* “Aspecto externo de la médula espinal”). *Véase raíz dorsal y raíz ventral.*

**membrana celular** Estructura que define los límites de una célula y que le proporciona identidad individual. Está formada por una bicapa de lípidos, en la que encontramos flotando proteínas.

**meninges** Sistema de protección del sistema nervioso central, formado por tres membranas de tejido conjuntivo que rodean el encéfalo y la médula espinal (*véase* “Protección del sistema nervioso”). *Véase aracnoideo, espacio subaracnoideo, duramadre, piamadre.*

**mesencéfalo** Encéfalo medio; división central de las tres regiones principales del encéfalo. El mesencéfalo se encuentra alrededor del acueducto cerebral y tiene dos componentes principales: el *tectum*, o lámina del techo, y el *tegmentum*, o techo (*véase* “Aspecto externo del tronco del encéfalo”).

**metabolito** Sustancia producida por el metabolismo, es decir, por un conjunto de transformaciones físicas, químicas y biológicas que sufren las sustancias introducidas o formadas en un organismo.

**metencéfalo** Una de las divisiones del romboencéfalo que está formado por la protuberancia y el cerebelo.

- microglía** Pequeñas células gliales del sistema nervioso central. Proliferan cuando se produce una lesión del tejido y se convierten en macrófagos que eliminan y fagocitan los restos celulares (véase “Las células gliales: tipos y funciones”).
- mielencéfalo** Una de las divisiones del romboencéfalo; contiene el bulbo raquídeo, la porción más caudal del tronco del encéfalo.
- mielina** Sustancia lipídica que forma una vaina en torno a la mayoría de los axones. La mielina es una sustancia casi exclusiva de los vertebrados que está relacionada con la velocidad de conducción de los potenciales de acción a lo largo del axón (véase “La neurona: morfología y estructura”).
- mitocondrias** Orgánulo citoplasmático de forma oval o cilíndrica. En su interior se encuentran las enzimas que aportan la energía necesaria para la célula (véase “La neurona: morfología y estructura”). **sin.:** *mitocondrios*
- mitocondrios sin.:** *mitocondrias*
- monoaminas** Grupo de sustancias neurotransmisoras formadas por un grupo amino. Incluye la dopamina, la adrenalina, la noradrenalina, la serotonina y la histamina.
- neocorteza** Parte más reciente en el desarrollo evolutivo del sistema nervioso central que representa el 90% de la corteza cerebral humana. Superficie externa de los hemisferios cerebrales formada por seis capas celulares. La neocorteza se encuentra especialmente desarrollada en hombres y primates. En la neocorteza, encontramos áreas sensoriales (primarias y secundarias), áreas de asociación y las áreas motoras (véase al respecto “Morfología e histología de la corteza cerebral”).
- nervio** Conjunto de axones agrupados en fascículos rodeados por un envoltorio propio. Véase *nervio espinal* y *nervio craneal*.
- nervios craneales** Son los nervios periféricos del encéfalo. Entran y salen del tronco del encéfalo, y la mayoría de éstos llegan a estructuras de la cabeza y el cuello, proporcionando inervación sensorial y motora. Los nervios craneales también reciben el nombre de *pares craneales* (véase “Los pares craneales”).
- nervio espinal** Son los nervios periféricos de la médula espinal. Los axones que entran y salen de la médula espinal lo hacen por medio de las raíces dorsales y ventrales, respectivamente, que, al unirse, forman un nervio espinal (véase “Aspecto externo de la médula espinal”).
- neuromodulador** Sustancias neurotransmisoras que interactúan con receptores metabotrópicos y regulan la transmisión sináptica.
- neurona** Célula nerviosa formada por un cuerpo o soma, un axón y unas dendritas. Es la unidad morfofuncional del sistema nervioso (véase “La neurona: morfología y estructura”).
- neurona bipolar** Tipo de neurona de la que salen dos prolongaciones del soma, un axón y una dendrita (véase “Clasificación de las neuronas”).

- neurona motora** Fibra eferente del sistema nervioso central que transporta información desde el sistema nervioso central hasta las células efectoras de la periferia, músculos o glándulas (*se puede consultar* "Clasificación de las neuronas").
- neurona multipolar** Tipo de neurona más común del sistema nervioso de los vertebrados. Del soma sale el axón y varias ramificaciones dendríticas (*véase* "Clasificación de las neuronas").
- neurona multipolar tipo Golgi I** Tipo de neurona multipolar de axón largo. Las neuronas multipolares se caracterizan porque del soma sale un axón y varias ramificaciones dendríticas (*véase* "Clasificación de las neuronas").
- neurona multipolar tipo Golgi II** Tipo de neurona multipolar de axón corto. Las neuronas multipolares se caracterizan porque del soma sale un axón y varias ramificaciones dendríticas (*véase* "Clasificación de las neuronas").
- neurona sensorial** Tipo de neurona que lleva información de la periferia al sistema nervioso central (*se puede consultar* "Clasificación de las neuronas").
- neurona sensorial primaria** Primera neurona sensorial de la cadena de una vía sensorial. Su cuerpo se encuentra fuera del sistema nervioso central, en un ganglio, y su axón acaba en el ámbito de la médula o el tronco del encéfalo.
- neurona sensorial secundaria** Segunda neurona sensorial de la cadena de una vía sensorial. Su cuerpo se encuentra en un núcleo del sistema nervioso central y su axón acaba generalmente en el tálamo.
- neurona sensorial terciaria** Neurona sensorial tercera de la cadena de una vía sensorial. Su cuerpo se encuentra en un núcleo del tálamo, y su axón acaba en la corteza.
- neurona pseudomonopolar** Tipo de neurona unipolar del sistema nervioso de los mamíferos. Son neuronas sensoriales (*véase* "Clasificación de las neuronas").
- neurona unipolar** Tipo de neurona más simple. Del soma sale una sola prolongación que se puede ramificar en muchas ramas. Una de las ramas recibe información sensorial y la otra envía información al sistema nervioso central (*véase* "Clasificación de las neuronas").
- neurotransmisor** Sustancias transmisoras que cuando interactúan con un receptor (ionotrópico o metabotrópico) provocan la apertura de canales iónicos.
- nodo de Ranvier** Zona de la membrana de un axón mielínico que no está recubierta de mielina. La conducción del potencial de acción en las fibras mielínicas se llama *saltatoria*, porque sólo se autorregenera en los nodos de Ranvier (*véase* "La neurona: morfología y estructura").
- noradrenalina** Una de las catecolaminas. Neurotransmisor que ubicado en el cerebro y en la división simpática del sistema nervioso autónomo (*se puede consultar* "Sistemas de neurotransmisión: catecolaminas (I)").

- oligodendrocitos** Células gliales del sistema nervioso central que forman la vaina de mielina en las fibras centrales (*véase* “Las células gliales: tipos y funciones”).
- paleocorteza** Parte, desde un punto de vista filogenético, más antigua de la corteza cerebral. La corteza olfatoria es paleocorteza (*véase* “Morfología y estructura de la corteza cerebral”).
- Parkinson, enfermedad de** Trastorno neurológico caracterizado por temblores, rigidez de las extremidades, equilibrio deficiente y dificultad para iniciar los movimientos. Las causas de esta enfermedad las hallaremos en la degeneración del sistema negroestriado.
- piamadre** Capa meníngea más interna. Está totalmente pegada al tejido nervioso resiguiendo su superficie en todos y cada uno sus pliegues (*véase* “Protección del sistema nervioso”).
- plasticidad** Cambios producidos en el sistema nervioso como resultado de la experiencia, lesiones o procesos degenerativos. La plasticidad se expresa como una modificación de las sinapsis, proliferación dendrítica o axonal y cambios en la densidad o dinámica de los canales iónicos. *Véase* **plasticidad sináptica**.
- plasticidad sináptica** Modificación de la efectividad de una sinapsis teniendo en cuenta la actividad.
- plexo corooidal** Tejido muy vascularizado situado en el interior de los ventrículos y que produce líquido cefalorraquídeo (*consúltese* “Protección del sistema nervioso”).
- posterior** Con respecto a la médula y al tronco del encéfalo, *posterior* o *dorsal* equivale a “hacia la espalda”; respecto del encéfalo, *posterior* o *caudal* equivale a “hacia la nuca”.
- potencial de acción** Impulso nervioso. Unidad básica del lenguaje del sistema nervioso que consta de una fase de despolarización y una de repolarización del potencial de membrana. Sigue la ley del “todo o nada” y se conduce de manera activa, sin pérdida de intensidad (*véase* “Potencial de acción: características electrofisiológicas”).
- potencial de equilibrio** Valor del potencial de membrana en el que, para un determinado ion, no hay flujo neto de iones a través de la membrana. Valor del potencial de membrana que contrarresta la fuerza ejercida por las diferencias de concentración, es decir, por el gradiente de concentración. *Véase* **potencial de reposo**.
- potencial de membrana** Diferencia de potencial entre los dos lados de la membrana como consecuencia de la distribución desigual de iones entre los fluidos intracelulares y extracelulares. *Véase* **potencial de reposo**.
- potencial de reposo** Potencial de la membrana de una célula excitable (neurona) cuando está en reposo, es decir, cuando no recibe ni conduce información. El valor del potencial de reposo se aproxima a los  $-70\text{mV}$ .



- potencial excitador postsináptico (PEP)** Potencial local excitador en neuronas del sistema nervioso central producido por estímulos sinápticos químicos (neurotransmisores) despolarizantes (*consúltese "Transmisión sináptica excitadora"*).
- potencial inhibitor postsináptico (PIP)** Potencial local inhibitor en neuronas del sistema nervioso central producido por estímulos sinápticos químicos (neurotransmisores) hiperpolarizantes (*véase "Transmisión sináptica inhibitoria"*).
- potencial local** Cambio en el potencial de reposo que se conduce con pérdida de intensidad –conducción electrotónica–, y está graduado –cambio proporcional a la intensidad de la estimulación– (*véase "Cambios en el potencial de membrana"*).
- precursor** Sustancia a partir de la cual, y debido a la acción de una enzima, se sintetiza un neurotransmisor.
- principio de Dale** Principio según el cual una neurona sólo libera un tipo de neurotransmisor en todas sus terminaciones y tiene el mismo efecto fisiológico en todas las sinapsis.
- prosencefalo** La más rostral de las tres divisiones principales del encéfalo. Los principales componentes del prosencefalo son el telencefalo y el diencefalo. *Véase mesencefalo y romboencefalo.*
- prosencefalo basal** Zona situada en la parte ventral de los hemisferios cerebrales que contiene varios núcleos, entre los cuales se encuentra el núcleo basal de Meynert, el cual tiene proyecciones que se distribuyen de forma sobrada por toda la corteza cerebral. Sus neuronas contienen el neurotransmisor acetilcolina y su degeneración está relacionada con la enfermedad de Alzheimer.
- proteína** Las proteínas, dejando a un lado el agua, constituyen el componente principal de las células de nuestro organismo. Las proteínas son polipéptidos, y están formadas por cadenas de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos. Existen veinte tipos de aminoácidos que forman los centenares de millares de proteínas diferentes que tienen los seres vivos.
- proteína transportadora** Proteína de membrana con capacidad de transportar sustancias a través de la membrana.
- proteína quinasa** Enzimas intraneuronales activadas por segundos mensajeros que canalizan la fosforilación (añadir grupos fosfato) de proteínas (como los canales iónicos) y que producen cambios en su conformación.
- protuberancia** Región del metencefalo rostral en el bulbo raquídeo, caudal, en el mesencefalo y ventral, en el cerebelo (*puede consultarse "Aspecto externo del tronco del encéfalo"*).
- rafe, núcleos de la** Grupo de núcleos que se encuentran en la formación reticular del tronco del encéfalo que contienen neuronas serotoninérgicas.
- raíz dorsal** Haz de fibras dorsales que sale de cada segmento de la superficie ventrolateral de cada lado de la médula espinal. Este haz de fibras se une con las de

la raíz ventral para formar un nervio espinal. La mayoría de estas fibras son aferentes y sus cuerpos celulares se localizan en el ganglio espinal correspondiente y, por lo tanto, fuera del sistema nervioso central (*véase* “Aspecto externo de la médula espinal”).

**raíz ventral** Haz de fibras ventrales que sale de cada segmento de la superficie ventrolateral hacia cada lado de la médula espinal. Este haz de fibras se une con las de la raíz dorsal para formar un nervio espinal. La mayoría de estas fibras son eferentes y sus cuerpos celulares se hallan localizados en los cuernos ventrales y laterales de la sustancia gris de la médula espinal (*consúltese* “Aspecto externo de la médula espinal”).

**receptor** Proteína de membrana a la que se puede unir un neurotransmisor o un neuromodulador, y que, por consiguiente, puede sufrir un cambio en su conformación. Este cambio consistirá en la apertura de canales iónicos o en la activación de segundos mensajeros (*véase* “Receptores postsinápticos y presinápticos”).

**repolarización** Término que hace referencia a la recuperación del valor del potencial de reposo tras la fase de despolarización del potencial de acción.

**retículo endoplasmático** Orgánulo citoplasmático. Laberinto de túbulos y sacos formados por una membrana similar a la celular, pero más delgados. La membrana nuclear se deriva del retículo endoplasmático. Según su apariencia, podemos establecer una distinción entre retículo endoplasmático liso y retículo endoplasmático rugoso (*véase* “La neurona: morfología y estructura”).

**retículo endoplasmático liso** Tipo de retículo endoplasmático. En la superficie externa de la membrana del retículo no hallamos ribosomas adheridos. Es el lugar en el que se sintetizan los lípidos (*véase* “La neurona: morfología y estructura”).

**retículo endoplasmático rugoso** Tipo de retículo endoplasmático; en la superficie externa de la membrana del retículo se encuentran ribosomas adheridos (*consúltese* “La neurona: morfología y estructura”).

**ribosomas** Orgánulos del citoplasma en los que tiene lugar la síntesis de proteínas (*véase* “La neurona: morfología y estructura”).

**ritmo circadiano** Ciclo o ritmo biológico que se aproxima a las veinticuatro horas, como el ciclo normal sueño-vigilia en adultos.

**romboencéfalo** La más caudal de las tres vesículas principales del encéfalo que rodea el cuarto ventrículo. Está formado por el metencéfalo y el mielencéfalo. *Véase prosencéfalo y mesencéfalo.*

**rostral** Con respecto a la médula y tronco del encéfalo, *rostral* o *superior* equivale a “en dirección a la cabeza”; con respecto al resto del encéfalo, *rostral* o *anterior*, a “hacia la nariz”.

**segundo mensajero** Moléculas intracelulares localizadas en el ámbito postsináptico y que se sintetizan en respuesta a la unión de un neurotransmisor o un neu-

romodulador en un receptor metabotrópico. Una proteína G activa una enzima que sintetiza el segundo mensajero.

**serotonina** Sustancia transmisora del grupo de las indolaminas que pertenece al grupo de las monoaminas (véase “Sistemas de neurotransmisión: serotonina (I”).

**sinapsis** Punto especializado de comunicación entre dos neuronas o una neurona y una célula efectora. Hay que considerar una neurona presináptica, una postsináptica y un espacio sináptico (consúltese “La sinapsis: definición y tipos”). Véase *sinapsis axoaxónica, sinapsis axodendrítica, sinapsis axosomática, sinapsis de paso, sinapsis eléctrica, sinapsis química, sinapsis excitadora, sinapsis inhibitora*.

**sinapsis axoaxónica** Sinapsis que se establece entre el axón de una neurona y el de otra (véase “La sinapsis: definición y tipos”).

**sinapsis axodendrítica** Sinapsis que se establece entre el axón de una neurona y una dendrita de otra (véase “La sinapsis: definición y tipos”).

**sinapsis axosomática** Sinapsis que se establece entre el axón de una neurona y el soma de otra (véase “La sinapsis: definición y tipos”).

**sinapsis de paso** Tipo de sinapsis difusa. En este tipo de sinapsis encontramos, en la terminal axónica, una serie de varicosidades que liberan neurotransmisor. El neurotransmisor se va liberando de cada varicosidad a medida que el potencial de acción avanza. Se consigue activar un grupo de neuronas de manera difusa (véase “La sinapsis: definición y tipos”).

**sinapsis eléctricas** Sinapsis en las que la transmisión de información se debe al flujo de corrientes eléctricas.

**sinapsis excitadoras** Sinapsis en las que se produce una despolarización de la membrana postsináptica (consúltese “La sinapsis: definición y tipos”).

**sinapsis ganglionar** Sinapsis localizada en un ganglio (conjunto de somas que se encuentran en el sistema nervioso periférico).

**sinapsis inhibitoras** Sinapsis en las que se produce una hiperpolarización de la membrana postsináptica (véase “La sinapsis: definición y tipos”).

**sinapsis química** Sinapsis en la que se necesita una sustancia química, neurotransmisor, para que la información viaje de la neurona presináptica a la postsináptica.

**sistema activador reticular ascendente (SARA)** El sistema reticular activador ascendente se define según una serie de criterios fisiológicos, y no es sinónimo de formación reticular definida anatómicamente. El SARA está formado por parte de la formación reticular del tronco del encéfalo y es imprescindible para mantener las funciones corticales normales. El SARA recibe colaterales de casi todas las vías sensoriales, y proyecta a los núcleos intralaminares de la línea media del tálamo que, a su vez, proyectan a la corteza. El SARA está relacionado con

el mantenimiento de los estados de conciencia, con el ciclo sueño-vigilia (*véase* “La formación reticular”).

**sistema límbico** Concepto de delimitaciones funcionales y anatómicas poco claras. Se incluyen estructuras relacionadas principalmente con la memoria (hipocampo) y las emociones (amígdala) (consultad al respecto “Concepto de sistema límbico”).

**sistema negroestriado** Sistema de neuronas cuyo origen se localiza en la sustancia negra, y que finalizan en el neoestriado (caudado y putamen).

**sistema nervioso** Aparato nervioso formado por una parte central –encéfalo y médula– y una parte periférica –nervios craneales y espinales, ganglios autónomos y plexos– (*consúltese* “Organización fundamental del sistema nervioso”). *Véase sistema nervioso central, sistema nervioso periférico, sistema nervioso somático, sistema nervioso autónomo, sistema nervioso autónomo simpático y sistema nervioso autónomo parasimpático.*

**sistema nervioso central** Parte del sistema nervioso situado en el interior de la bóveda del cráneo (encéfalo) y el canal vertebral (médula) (*véase* “Organización fundamental del sistema nervioso”).

**sistema nervioso periférico** Parte del sistema nervioso que se encuentra fuera de la bóveda del cráneo y de la columna vertebral. Son los nervios y ganglios situados en el exterior del sistema nervioso central y que lo ponen en contacto con los órganos sensoriales, los músculos y las glándulas. Está formado por el sistema nervioso somático y el sistema nervioso autónomo o vegetativo (*consúltese al respecto* “Organización fundamental del sistema nervioso”).

**sistema nervioso autónomo o vegetativo** Parte del sistema nervioso periférico formado por los nervios que llegan a las vísceras, musculatura lisa y glándulas con el fin de recoger información acerca de su estado y producir respuestas relativamente automáticas o involuntarias. Podemos distinguir en dicho sistema la rama simpática y la parasimpática (*véase* “Organización fundamental del sistema nervioso” y “Concepto y funciones generales del sistema nervioso autónomo”).

**sistema nervioso autónomo parasimpático** Parte del sistema nervioso autónomo que controla funciones que tienen lugar durante los estados de relajación. La activación del sistema parasimpático estimula las actividades que tienen lugar en condiciones normales para asegurar el bienestar a largo plazo, entre éstas, las involucradas en el incremento de la energía almacenada en el cuerpo, como puede ser la digestión (*véase* los apartados “Organización fundamental del sistema nervioso” y “Organización del SNA: sistema simpático y sistema parasimpático”).

**sistema nervioso autónomo simpático** Parte del sistema nervioso autónomo que controla funciones que acompañan la activación y el gasto energético. Los efectos

fisiológicos producidos por la activación del sistema nervioso simpático nos permiten hacer frente a emergencias a corto plazo –acelera el ritmo cardíaco, se incrementa el flujo sanguíneo al encéfalo y los músculos esqueléticos, etc. (véase “Organización fundamental del sistema nervioso” y “Organización del SNA: sistema simpático y sistema parasimpático”).

**sistema nervioso somático** Parte del sistema nervioso periférico formado por los nervios que llevan información al sistema nervioso central de los estímulos externos e internos al organismo, que son captados por medio de los receptores sensoriales y por los nervios que ejercen el control motor voluntario de los músculos esqueléticos (véase “Organización fundamental del sistema nervioso”).

**sistema ventricular** Conjunto de cavidades existentes en el interior del encéfalo (ventrículos laterales, tercero y cuarto ventrículo) y de la médula espinal (canal medular) llenas de líquido cefalorraquídeo. Véase *acueducto de Silvio, canal central, agujero de Luschka, agujero de Magendie, agujero de Monro, cuarto ventrículo, tercer ventrículo y ventrículos laterales*.

**soma** Cuerpo celular de una neurona donde se encuentra el núcleo. Del soma salen el axón y las dendritas (véase “La neurona: morfología y estructura”).

**superior** Con respecto a la médula y al tronco del encéfalo, *superior* o *rostral* equivale a “en dirección a la cabeza”; con respecto al resto del encéfalo, *superior* o *dorsal* equivale a “hacia la parte superior de la cabeza”.

**sustancia blanca** Parte del tejido nervioso formada principalmente por fibras mielínicas.

**sustancia gris** Parte del sistema nervioso central principalmente formada por somas neuronales.

**sustancia negra** Estructura que se extiende por toda la longitud del mesencéfalo. La dopamina se sintetiza fundamentalmente en los cuerpos neuronales del área tegmental ventral y sustancia negra. En la sustancia negra, tienen origen amplias proyecciones ascendentes al diencefalo y al cuerpo estriado. La lesión de la sustancia negra está relacionada, por otra parte, con la enfermedad de Parkinson.

**tálamo** Componente del diencefalo situado sobre el hipotálamo y formado por dos cuerpos ovoides (cada uno de los cuales está dispuesto a un lado del tercer ventrículo) y relacionado principalmente con el procesamiento de la información sensorial (véase “Tálamo: características generales, organización interna y aspectos funcionales”).

**techo del mesencéfalo sin.: tegmentum**

**tectum** Componente del mesencéfalo, cuyas estructuras principales son los colículos superiores, que forman parte del sistema visual, y los colículos inferiores, que forman parte del sistema auditivo. **sin.:** *lámina del techo del mesencéfalo*

- tegmentum** Porción del mesencéfalo situada debajo del *tectum*. Incluye el extremo rostral de la formación reticular, varios núcleos que controlan los movimientos oculares, la sustancia gris periacueductal, el núcleo rojo, la sustancia negra y el área tegmental ventral. **sin.:** *techo del mesencéfalo*
- telencéfalo** Parte anterior del prosencéfalo. La corteza y los núcleos subcorticales de los hemisferios cerebrales forman parte del telencéfalo.
- tercer ventrículo** Ventrículo situado en la línea media que separa los dos tálamos. Se extiende hacia adelante y hacia abajo entre las mitades adyacentes del hipotálamo (véase "Protección del sistema nervioso").
- transmisión sináptica** Proceso mediante el que las células nerviosas se comunican entre sí (véase "La sinapsis: definición y tipos").
- transporte axonal** Transporte de sustancias entre el soma y la terminal axónico. En el transporte axonal participan principalmente los microtúbulos. Véase *transporte axonal anterógrado* y *transporte axonal retrógrado*.
- transporte axonal anterógrado** Transporte axonal del soma a la terminal axónica (también podéis ver "La neurona: morfología y estructura").
- transporte axonal retrógrado** Transporte axonal de la terminal axónica al soma (consultad al respecto "La neurona: morfología y estructura").
- tronco del encéfalo** Parte del sistema nervioso central situado dorsal a la médula y formado por el bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo (véase "Aspecto externo del tronco del encéfalo").
- umbral de descarga** Valor de intensidad mínima del potencial de membrana a partir del cual se produce un potencial de acción.
- unión neuromuscular** Zona en la que el terminal de una neurona motora contacta con una célula muscular (véase "Ultraestructura de las sinapsis químicas").
- ventral** Con respecto a la médula y tronco del encéfalo, *ventral* o *anterior* equivale a "hacia el vientre"; con respecto al resto del encéfalo, *ventral* o *inferior* equivale a "hacia las mandíbulas".
- ventrículos laterales** Ventrículos situados cerca del plano medio en cada hemisferio cerebral. Se extienden desde el centro del lóbulo frontal hasta el lóbulo occipital (véase "Protección del sistema nervioso").
- vesícula** Orgánulo citoplasmático con forma de saco o bolsa. Las vesículas sinápticas contienen neurotransmisores.
- vigilia** Acción o condición de estar despierto.
- zonas activas** Parte de la membrana de la neurona presináptica en la que se acumulan las vesículas sinápticas y por donde es liberado el neurotransmisor (véase "Liberación de neurotransmisores").



## BIBLIOGRAFÍA

### Bibliografía capítulo I

- Álvarez, J., Ríos, M., Hernández, J. A., Bargalló, N. y Calvo, B.** (2008). Resonancia Magnética I. Resonancia Magnética funcional. En F. Maestu, M. Ríos y R. Cabestero. *Neuroimagen: Técnicas y procesos cognitivos* (pp. 27-64). Barcelona: Elsevier Masson.
- Blanco, M. O., Curros, M. C., Álvarez, A., Alonso, A., Eirís, J. M. y Castro, M.** (2005). Síndrome de Aicardi-Goutières: aportación de dos nuevas observaciones. *Anales de Pediatría*, 62 (2), pp. 166-170.
- Bear, M. F., Connors, B. W. y Paradiso, M. A.** (2001). *Neuroscience: exploring the brain*. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Bosch, X. y Abbott, A.** (2001). The brain in Spain. *Nature*, 409, 451.
- Breasted, J. H.** (1922). *The Edwin Smith Papyrus*. New-York Historical Society.
- Cahill, L. F., Babinsky, R., Markowitsch, H. J. y McGaugh, J. L.** (1995). The amygdala and emotional memory. *Nature*, 377, 6.547.
- Carlson, N. R.** (2002). *Fisiología de la conducta*. Barcelona: Ariel Psicología.
- Carpenter, M. B.** (1994). *Neuroanatomía: fundamentos*. Madrid: Editorial Panamericana.
- De Felipe, J.** (2002). Cortical interneurons: from Cajal to 2001. *Progress in Brain Research*, 136, 215-238.
- De Felipe, J.** (2006). Brain plasticity and mental processes: Cajal again. *Nature Reviews Neuroscience*, 7, 811-817.
- De Felipe, J.** (2002). Sesquicentenary of the birthday of Santiago Ramón y Cajal, the father of modern neuroscience. *Trends in Neurosciences*, 25, 481-484.
- Del Abril, A., Ambrosio, E., De Blas, M. R., Caminero, A., De Pablo, J. M. y Sandoval, E.** (ed.) (2001). *Fundamentos Biológicos de la Conducta*. Madrid: Sanz y Torres.
- Delgado, J. M., Ferrús, A., Mora, F. y Rubia, F. J.** (ed.) (1998). *Manual de neurociencia*. Madrid: Síntesis.
- Eichenbaum, H.** (2000). A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nature Neuroscience Reviews*, 1, 41-50.
- Eichenbaum, H. y Cohen, N.** (2001). *From conditioning to conscious recollection: Memory systems of the brain*. Nueva York: Oxford University Press.



- Eiman Azim, E., Mobbs, D., Jo, B., Menon, V. y Reiss, A. L.** (2005). Sex differences in brain activation elicited by humor. *PNAS*, 102, 16.496-16.501.
- Finger, S.** (1994). *Origins of Neuroscience*. Nueva York: Oxford University Press.
- Gamundí, A. y Ferrús, A.** (2006). *Santiago Ramón y Cajal: cien años después*. Madrid: Pirámide.
- Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B. y Mangun, G. R. (2002). *Cognitive Neuroscience*. Nueva York: Norton & Company.
- Gelabert, M., Seramito, R., Bandín, J. y Allut, A.** (2007). Tumores talámicos bilaterales. Presentación de tres casos y revisión de la bibliografía. *Revista de Neurología*, 45 (10), 599-603.
- Gerson, R., Serrano, A., Villalobos, A. y Martínez, D.** (2004). Tomografía por emisión de positrones (PET) en pacientes con cáncer: primer estudio descriptivo mexicano. *Anales Médicos*, 49 (2), 58-65.
- Geschwind, D. H. y Miller, B. L.** (2001). Molecular approaches to cerebral laterality: Development and neurodegeneration. *American Journal of Medical Genetics*, 101, 370-381.
- Guyton, A. C.** (1994). *Anatomía y fisiología del sistema nervioso. Neurociencia básica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Haines, D. E.** (2003). *Principios de neurociencia* (2.ª ed.). Madrid: Elsevier España.
- Jager, G. y Postma, A.** (2003). On the hemispheric specialization for categorical and coordinate spatial relations: A review of the current evidence. *Neuropsychologia*, 41, 504-515.
- Jones, E. G.** (2000). Neuroscience in the modern era. *Neuroscience Newsletter*, 31, 5-11.
- Kandel, E. R., Shwartz, J. H. y Jessell, T. M. (ed.) (2001). *Principios de Neurociencia*. Madrid: McGraw-Hill.
- Kandel, E. R. y Squire, L. R.** (2000). Neuroscience: breaking down scientific barriers to the study of brain and mind. *Science*, 290, 1.113-1.120.
- Knowlton, B. J., Mangels, J. A. y Squire, L. R.** (1996). A neostriatal habit learning system in humans. *Science*, 273, 1.399-1.401.
- Kiernan, J. A.** (2000). *Barr. El sistema nervioso humano: un punto de vista anatómico* (7.ª ed.). Madrid: McGraw-Hill/Interamericana.
- Kolb, B. y Wishaw, I. Q.** (2002). *Cerebro y conducta: una introducción*. Madrid: McGraw-Hill.
- Maestu, F., Arbizu, J., Toledo, J. y Valero, M. (2006). SPECT y PET en neurología. *Neurología*, 21 (5), 219-225.
- Maestu, F., Gonzales, J., Marty, G., Nadal, M., Cela-Conde, C. J. y Ortiz, T.** (2005). La magentoencefalografía: una nueva herramienta para el estudio de los procesos cognitivos básicos. *Psicothema*, 17 (3), 459-464.
- Martin, J. H.** (1998). *Neuroanatomía* (2.ª ed.). Madrid: Prentice Hall.
- Mora, F. y Sanguinetti, A. M.** (1994). *Diccionario de neurociencias*. Madrid: Alianza Editorial.
- Nolte, J. (2002). *The Human Brain. An Introduction its Functional Anatomy*. Mosby.

- Nutton, V.** (2002). Logic, learning, and experimental medicine. *Science*, 295, 800-801.
- Piccolino, M.** (2000). The bicentennial of the Voltaic battery (1800-2000): the artificial electric organ. *Trends in Neurosciences*, 23, 147-151.
- Piccolino, M. y Bresadola, M.** (2002). Drawing a spark from darkness: John Walsh and electric fish. *Trends in Neurosciences*, 25, 51-59.
- Pinel, J.** (2001). *Biopsicología*. Madrid: Prentice-Hall.
- Portell, M., Vives, J. y Boixadós, M.** (2003). *Mètodes d'investigació: recursos didàctics*. Barcelona: Servei de Publicacions de la Universitat Autònoma de Barcelona.
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., LaMantia, A.-S. y McNamara, J. O.** (2001). *Invitación a la neurociencia*. Madrid: Editorial Panamericana.
- Quintana, J. C.** (2002). Neuropsiquiatría: PET Y SPECT. *Revista Chilena de Radiología*, 8 (2), 63-69.
- Ramón y Cajal, S.** (1892a). Nuevo concepto de la histología de los centros nerviosos. *Revista de Ciencias Médicas de Barcelona*, 18, 1-68.
- Ramón y Cajal, S.** (1892b). La retina de los teleosteros y algunas observaciones sobre los vertebrados inferiores. *Anales de la Sociedad Española de Historia Natural*, 21, 281-305.
- Ramón y Cajal, S.** (1894). Consideraciones generales sobre la morfología de la célula nerviosa. *La Veterinaria Española*, 38, 257-260.
- Ramón y Cajal, S.** (1897). *Reglas y consejos sobre la investigación biológica. Los tónicos de la voluntad*. Madrid: Imprenta de L. Aguado.
- Ramón y Cajal, S.** (1904). *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*. Madrid: Imprenta de Nicolás Moya.
- Ramón y Cajal, S.** (1908). *Asociación Española para el Progreso de las Ciencias. Primer Congreso*. Madrid: Imprenta de Eduardo Arias.
- Ramón y Cajal, S.** (1921). *Manual de Histología normal y técnica micrográfica*. Madrid: Imprenta de Nicolás Moya.
- Ramón y Cajal, S.** (1922). *Charlas de café. Pensamientos, anécdotas y confidencias*. Madrid: Imprenta Juan Pueyo.
- Ramón y Cajal, S.** (1923). *Recuerdos de mi vida. Primera parte: Mi infancia y juventud. Segunda parte: Historia de mi labor científica*. Madrid: Imprenta Juan Pueyo.
- Redolar Ripoll, D.** (2002). Neurociencia: la génesis de un concepto desde un punto de vista multidisciplinar. *Revista de psiquiatría de la Facultad de Medicina de Barcelona*, 29, 346-352.
- Redolar Ripoll, D.** (2007). Influencia del pensamiento y de la obra de Santiago Ramón y Cajal en la psicología: una visión científica de la cognición, las emociones y la conciencia. Comunicación escrita en el Symposium de la SEHP.

- Rosenzweig, M. R., Leiman, A. L. y Breedlove, S. M.** (2001). *Psicología biológica. Una introducción a la neurociencia conductual, cognitiva y clínica*. Madrid: Ariel.
- Schacter, D. L.** (2001). *The seven sins of memory*. Nueva York: Houghton Mifflin Company, 2001.
- Scoville, W. B. y Milner, B.** (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 20, 11-21.
- Shepherd, G. M.** (1991). *Foundations of the Neuron Doctrine*. Nueva York: Oxford University Press.
- Squire, L. R., Bloom, F. E., McConnell, S. K., Roberts, J. L., Spitzer, N. C. y Zigmond, M. J.** (ed.) (2003). *Fundamental Neuroscience*. Academic Press.
- Swanson, L. W.** (2000). What is the brain? *Trends in Neurosciences*, 23, 519-527.
- Toga, A. W. y Thompson, P. M.** (2003). Mapping brain asymmetry. *Nature Reviews Neuroscience*, 4, 37-48.
- Tulving, E. y Schacter, D. L.** (1990). Priming and human memory systems. *Science*, 247, 301-306.
- Vendrell, P., Junqué, C. y Pujol, J.** (1995). La resonancia magnética funcional: una nueva técnica para el estudio de las bases cerebrales de los procesos cognitivos. *Psicothema*, 7 (1), 51-60.

## Bibliografía capítulo II

- Byrne, J. H. y Roberts, J. L.** (ed.). (2004). *From molecules to networks. An introduction to cellular and molecular neuroscience*. San Diego: Elsevier.
- Del Abril, A., Ambrosio, E., De Blas, M. R., Caminero, A., De Pablo, J. M., y Sandoval, E.** (ed.). (2005). *Fundamentos Biológicos de la Conducta*. Madrid: Sanz y Torres.
- De Felipe J.** (2002). Sesquicentenary of the birthday of Santiago Ramón y Cajal, the father of modern neuroscience. *Trends in Neurosciences*, 25, 481-484.
- Douglas Fields, R.** (ed.). (2008). *Beyond the synapse*. Cambridge: Cambridge University Press. Hammond, C. (2008). Cellular and molecular neurophysiology. San Diego: Academic Press. Levitan, I. B. y Kaczmarek, L. K. (2001). *The Neuron: Cell and Molecular Biology*. Oxford: Oxford University Press.
- Shepherd, G. M.** (ed.). (2005). *The Synaptic Organization of the Brain*. Oxford: Oxford University Press.
- Shepherd G. M.** (1991). *Foundations of the Neuron Doctrine*. New York: Oxford University Press. Stuart, G., Spruston, N., y Hausser, M. (2007). *Dendrites*. Oxford: Oxford University Press. Verkhratsky, A. y Butt, A. (2007). *Glia Neurobiology*. San Francisco: Wiley.

## **Bibliografía capítulo III**

- Iversen, L., Iversen, S., Bloom, F., y Roth, R. H.** (2008). *Introduction to neuropsychopharmacology*. Oxford: Oxford University Press.
- Julien, R. M.** (2007). *A Primer of Drug Action*. New York: Worth Publishers.
- Nestler, E., Hyman, S., y Malenka, R.** (2008). *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*. New York: McGraw-Hill Professional. Redolar, D. (2008). *Cerebro y adicción*. Barcelona: Editorial UOC.
- Siegel, G., Albers, R. W., Brady, S., y Price, D.** (ed.). (2005). *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. San Diego: Academic Press.
- Stahl, S. M.** (2001). *Psicofarmacología Esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas*. Barcelona: Ariel.

## Bibliografía capítulo IV

- Carpenter, M. B.** (1994). *Neuroanatomía: fundamentos*. Editorial Panamericana.
- Diamond, M. C.; Scheibel, A. B., y Elson, L. M.** (1996). *El cerebro humano* (Libro de trabajo). Barcelona: Ariel.
- Garrett, B.** (2008). *Brain & Behavior: An Introduction to Biological Psychology*. New York: Sage Publications.
- Guyton, A. C.** (1994). *Anatomía y fisiología del sistema nervioso. Neurociencia básica*. Editorial Médica Panamericana.
- Kiernan, J. A.** (2008). *Barr's The Human Nervous System: An Anatomical Viewpoint*. New York: Lippincott Williams & Wilkins.
- Martin, J. H.** (1998). *Neuroanatomía* (2.<sup>a</sup> ed.). Madrid: Prentice Hall.
- Nelson, R. J.** (1996). *Psicoendocrinología. Las bases hormonales de la conducta*. Barcelona: Ariel. Netter, F. M. (1987). Sistema Nervioso, Anatomía y Fisiología. En *Colección Ciba de Ilustraciones Médicas*, (1). Barcelona: Salvat.
- Nolte, J.** (2008). *The Human Brain. An introduction its functional anatomy*. New York: Mosby. Nolte, J. y Angevine, J. B. (2007). *The Human Brain in Photographs and Diagrams*. New York: Mosby.
- Puelles, L., Martínez, S., y Martínez de la Torre, M.** (2008). *Neuroanatomía*. Madrid: Panamericana.
- Redolar, D.** (2007). *Neuroanatomía funcional y neuropsicología cognitiva*. Barcelona: ISEP Universidad.
- Redolar, D.** (2008). *Cerebro y adicción*. Barcelona: Editorial UOC.
- Snell, R. S.** (2007). *Neuroanatomía clínica*. Madrid: Panamericana.
- Swanson L. W.** (2000). What is the brain? *Trends in Neurosciences*, 203, 519-27.
- Toga, A. W. y Thompson, P. M.** (2003). Mapping brain asymmetry. *Nature Reviews Neuroscience*, 4, 37-48.
- Woolsey, T. A., Hanaway, J., y Gado, M-H.** (2007). *The Brain Atlas: A Visual Guide to the Human Central Nervous System (Spiral-bound)*. New York: Wiley-Liss.

## Bibliografía capítulo V

- Allaman, I., Papp, M., Kraftsik, R., Fiumelli, H., Magistretti, P. J., y Martin, J. L.** (2008). Expression of brain-derived neurotrophic factor is not modulated by chronic mild stress in the rat hippocampus and amygdala. *Pharmacol. Rep.*, 60 (6), 1001-7.
- Altman, J.** (1969). Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. *J. Comp. Neurol.*, 137 (4), 433-457.
- Altman J. y Das, G. D.** (1967). Postnatal neurogenesis in the guinea-pig. *Nature*, 214 (5093), 1098-1101.
- Alvarez-Buylla, A., y Lim, D. A.** (2004). For the long run: maintaining germinal niches in the adult brain. *Neuron.*, 41 (5), 683-686.
- Araque, A., Carmignoto, G., y Haydon, P.** (2001). *Annual Review of Physiology*, 63, 795-813. Baars, B. J. y Gag, N. M. (2007). *Cognition, Brain, and Consciousness: Introduction to Cognitive Neuroscience*. Academic Press: San Diego.
- Baler, R. D. y Volkow, N. D.** (2006). Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control. *Trends in Molecular Medicine*, 12, 559-566.
- Barger, S. W. y Eldik, L. J. van** (1992). *J. Biol. Chem.*, 267, 9689-9694.
- Bartels, A. y Zeki, S.** (2000). The neural basis of romantic love. *Neuroreport*, 11 (17), 3829-34. Baxter, M. G. y Murray, E. A. (2002). The amygdala and reward. *Nature Reviews Neuroscience*, 3 (7), 563-73.
- Bayer, H. M. y Glimcher, P. W.** (2005). Midbrain dopamine neurons encode a quantitative reward prediction error signal. *Neuron.*, 47 (1), 129-41.
- Bergles, D. E., Roberts, J. D., Somogyi, P., y Jahr, C. E.** (2000). *Nature*, 405, 187-191. London. Berns, G. S., McClure, S. M., Pagnoni, G., y Montague, P. R. (2001). Predictability modulates human brain response to reward. *The Journal of Neuroscience*, 21 (8), 2793-2798.
- Berridge, K. C. y Robinson, T. E.** (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning or incentive salience? *Brain Research Reviews*, 28, 309-369.

- Bodner, M., Zhou, Y. D., Shaw, G. L., y Fuster, J. M.** (1997). Symmetric temporal patterns in cortical spike trains during performance of a short-term memory task. *Neurol Res.*, 19 (5), 509-14.
- Bodner, M., Zhou, Y. D., y Fuster J. M.** (1997). "Binary mapping of cortical spike trains in short-term memory". *J Neurophysiol.*, 77(4):2219-22.
- Borgland, S. L., Malenka, R. C., y Bonci, A.** (2004). Acute and chronic cocaine-induced potentiation of synaptic strength in the ventral tegmental area: electrophysiological and behavioral correlates in individual rats. *The Journal of Neuroscience*, 24, 7482-7490.
- Borgland, S. L., Taha, S. A., Sarti, F., Fields, H. L., y Bonci, A.** (2006). Orexin A in the VTA is critical for the induction of synaptic plasticity and behavioral sensitization to cocaine. *Neuron*, 49, 589-601.
- Brebner, K., et al.** (2005). Nucleus accumbens long-term depression and the expression of behavioral sensitization. *Science*, 310, 1340-1343.
- Cahill, L. y McGaugh J. L.** (1998). Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends Neurosci.*; 21(7), 294-9.
- Cahill, L. F., Babinsky, R., Markowitsch, H. J., y McGaugh, J. L.** (1995). The amygdala and emotional memory. *Nature*, 377, 6547.
- Cannon, C. M. y Palmiter, R. D.** (2003). Reward without dopamine. *The Journal of Neuroscience*, 23, 10827-31
- Cela-Conde, C. J., Ayala, F. J., Munar, E., Maestú, F., Nadal, M., Capó, M. A., del Río D., López-Ibor, J. J., Ortiz, T., Mirasso, y C., y Marty, G.** (2009). Sex-related similarities and differences in the neural correlates of beauty. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.
- Dani, J. A., Ji, D., y Zhou, F. M.** (2001). Synaptic plasticity and nicotine addiction. *Neuron.*, 31 (3), 349-352.
- Dedovic, K., D'Aguiar, C., y Pruessner, J. C.** (2009). What stress does to your brain: a review of neuroimaging studies. *Can. J. Psychiatry*, 54 (1), 6-15.
- de Kloet, E. R., Joëls, M., y Holsboer, E.** (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat. Rev. Neurosci.*, 6 (6), 463-75.
- Delgado, M. R., Nearing, K. I., Ledoux, J. E., y Phelps, E. A.** (2008). Neural circuitry underlying the regulation of conditioned fear and its relation to extinction. *Neuron.*, 59 (5), 829-38.
- D'Esposito, M., Cooney, J. W., Gazzaley, A., Gibbs, S. E., y Postle, B. R.** (2006). Is the prefrontal cortex necessary for delay task performance? Evidence from lesion and fMRI data. *J Int Neuropsychol Soc.*, 12 (2), 248-60.
- Duffy, S. N. Craddock, K. J., Abel, T., y Nguyen, P. V.** (2001). Environmental enrichment modifies the PKA-dependence of hippocampal LTP and improves hippocampus-dependent memory. *Learn Mem.*, 8 (1), 26-34.



- Duvarci, S., Nader, K., y LeDoux, J. E.** (2008). De novo mRNA synthesis is required for both consolidation and reconsolidation of fear memories in the amygdala. *Learn Mem.*, 15 (10), 747-55.
- Eichenbaum, H.** (2000). A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat. Neurosci. Rev.*, 1, 41-50.
- Eichenbaum, H. y Cohen, N.** (2001). *From conditioning to conscious recollection: Memory systems of the brain*. New York: Oxford University Press.
- Eldik, L. J. van, Ehrenfried, B., Jensen, R. A.** (1984). *Proceedings of the National Academy of Sciences* (pp. 6034-6038). USA 81.
- Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A. M., Nordborg, C., Peterson, D. A., y Gage, F. H.** (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat. Med.*, 4 (11), 1313-1317.
- Everitt, B. J. y Robbins, T. W.** (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature Neuroscience*, 8, 1481-89.
- Farmer, J., Zhao, X., Praag, H. van, Wodtke, K., Gage, F. H., y Christie, B. R.** (2004). Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-Dawley rats in vivo. *Neuroscience*, 124 (1), 71-79.
- Fanselow, M. S. y LeDoux, J. E.** (1999). Why we think plasticity underlying Pavlovian fear conditioning occurs in the basolateral amygdala. *Neuron.*, 23 (2), 229-32.
- Funahashi, S., Chafee, M. V., y Goldman-Rakic, P. S.** (1993). Prefrontal neuronal activity in rhesus monkeys performing a delayed anti-saccade task. *Nature.*, 365 (6448), 753-6.
- Gage, F. H.** (2000). Mammalian neural stem cells. *Science*, 287 (5457), 1433-1438.
- Gage, F. H.** (2004). Exercise increases hippocampal neurogenesis to high levels but does not improve spatial learning in mice bred for increased voluntary wheel running. *Behav. Neur.*, 117 (5), 1006-1016.
- Galvão, R. P., Garcia-Verdugo, J. M., y Alvarez-Buylla, A.** (2008). Brain-derived neurotrophic factor signaling does not stimulate subventricular zone neurogenesis in adult mice and rats. *J. Neurosci.*, 28 (50), 13368-13383.
- Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B., y Mangun, G. R.** (2008). *Cognitive Neuroscience*. Boston: W. W. Norton.
- Goldman, S. A.** (1998). Adult neurogenesis: from canaries to the clinic. *J. Neurobiol.*, 36 (2), 267-286.
- Goldman, S. A. y Nottebohm, F.** (1983). Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 80 (8), 2390-2394.
- Goldman, D., Oroszi, G., y Ducci, F.** (2005). The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nature Reviews Genetics*, 6, 521-32.

- Goto, Y. y Grace, A. A.** (2005). Dopamine-dependent interactions between limbic and prefrontal cortical plasticity in the nucleus accumbens: disruption by cocaine sensitization. *Neuron.*, 47, 255-266.
- Gottfried, J. A., O'Doherty, J., y Dolan, R. J.** (2003). Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science*, 301, 104-7.
- Griffin, W. S., Stanley, L. C., Ling, C., White, L., MacLeod, V., Perrot, L. J., White, C. L. III, y Araoz, C.** (1989). *Proceedings of the National Academy of Sciences* (pp. 7611-7615). USA 86.
- Harris, G. C., y Aston-Jones, G.** (2006). Arousal and reward: a dichotomy in orexin function. *Trends in Neuroscience*, 29, 571-577.
- Harris, G. C., Wimmer, M., y Aston-Jones, G.** (2005). A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature*, 437, 556-559.
- Havlicek, J., Roberts, S. C., y Flegr, J.** (2005). Women's preference for dominant male odour: effects of menstrual cycle and relationship status. *Biol. Lett.*, 1 (3), 256-9.
- Horvitz, J. C.** (2000). Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient nonreward events. *Neuroscience*, 96, 651-656.
- Hyman, S. E.** (2005). Addiction: a disease of learning and memory. *The American Journal of Psychiatry*, 162 (8), 1414-22.
- Hyman, S. E. y Malenka, R. C.** (2001). Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature Reviews Neuroscience*, (2), 695-703.
- Hyman, S. E., Malenka, R. C., y Nestler, E. J.** (2006). Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annual Review of Neuroscience*, 29, 565-598.
- Ito, R., Robbins, T. W., y Everitt, B. J.** (2004) Differential control over cocaine-seeking behavior by nucleus accumbens core and shell. *Nature Neuroscience*, 7 (4), 389-97.
- Jacob, S., McClintock, M. K., Zelano, B., y Ober, C.** (2002). Paternally inherited HLA alleles are associated with women's choice of male odor. *Nat. Genet.*, 30 (2), 175-9.
- Jensen, T. S., Genevke, I. K., Hyldebrandt, N., Pedersen, H., Petersen, H. D., y Weile, B.** (1982). Cerebral atrophy in young torture victims. *N. Engl. J. Med.*, 307 (21), 1341.
- Jones, S., Kornblum, J. L., y Kauer, J. A.** (2000). Amphetamine blocks long-term synaptic depression in the ventral tegmental area. *The Journal of Neuroscience*, 20, 5575-5580.
- Kalivas, P. W.** (2004). Glutamate systems in cocaine addiction. *Current Opinion in Pharmacology*, 4, 23-29.
- Kalivas, P. W., Volkow, N., y Seamans, J.** (2005). Unmanageable motivation in addiction: a pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. *Neuron.*, 45, 647-50.

- Kato, K., Kurobe, N., Suzuki, F., Morishita, R., Asano, T., Sato, T., e Inagaki, T.** (1991). *J. Mol. Neurosci.*, 3, 95-99.
- Kauer, J. A.** (2004). Learning mechanisms in addiction: synaptic plasticity in the ventral tegmental area as a result of exposure to drugs of abuse. *Annual Reviews of Physiology*, 66, 447-475.
- Kauer, J. A. y Malenka, R. C.** (2007). Synaptic plasticity and addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, (8) 844-858.
- Kelley, A. E.** (2004). Memory and addiction: shared neural circuitry and molecular mechanisms. *Neuron.*, 44, 161-179.
- Kelz, M. B. et al.** (1999). Expression of the transcription factor  $\Delta$ FosB in the brain controls sensitivity to cocaine. *Nature*, 401, 272-276.
- Kim, J. J., y Diamond, D. M.** (2002). The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat. Rev. Neur.* 3 (6), 453-62.
- Kempermann, G. y Gage, F. H.** (2002). Genetic influence on phenotypic differentiation in adult hippocampal neurogenesis. *Brain Res. Dev. Brain Res.*, 134 (1-2), 1-12.
- Kettenmann, H. y Ransom, B. R.** (1995). *Neuroglia* (pp. 335-384). Nueva York: Oxford University Press.
- Knowlton, B. J., Mangels, J. A., y Squire, L. R.** (1996). A neostriatal habit learning system in humans. *Science*, 273, 1399-401.
- Komura, Y., Tamura, R., Uwano, T., Nishijo, H., Kaga, K., y Ono, T.** (2001). Retrospective and prospective coding for predicted reward in the sensory thalamus. *Nature*, 412, 546-549.
- Kourrich, S., Rothwell, P., Klug, J., y Thomas, M.** (2007). Cocaine experience controls bidirectional synaptic plasticity in the nucleus accumbens. *The Journal of Neuroscience*, 27, 7921-7928.
- Kumar, A., Choi, K-H., Renthal, W., Tsankova, N. M., Theobald, D. E. H., et al.** (2005). Chromatin remodeling is a key mechanism underlying cocaine-induced plasticity in striatum. *Neuron.*, 48, 303-14.
- Landfield, P. W., McEwan, B. S., Sapolsky, R. M., y Meaney, M. J.** (1996). Hippocampal cell death. *Science*, 272 (5266), 1249-51
- Lanuza, E., Moncho-Bogani, J., y Ledoux, J. E.** (2008). Unconditioned stimulus pathways to the amygdala: effects of lesions of the posterior intralaminar thalamus on foot-shock-induced c-Fos expression in the subdivisions of the lateral amygdala. *Neuroscience.*, 155 (3), 959-68.
- LeDoux, J. E., Iwata, J., Cicchetti, P., y Reis, D. J.** (1988). Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. *J Neurosci.*, 8 (7), 2517-29.
- LeDoux, J. E., Cicchetti, P., Xagoraris, A., y Romanski, L. M.** (1990). The

- lateral amygdaloid nucleus: sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *J Neurosci.*, 10 (4), 1062-9.
- Lee, A. L., Ogle, W. O., y Sapolsky, R. M.** (2002). Stress and depression: possible links to neuron death in the hippocampus. *Bipolar Disord.*, 4 (2), 117-28.
- LeVay, S.** (1991). A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science*, 253 (5023), 1034-7
- Lie, D. C., Song, H., Colamarino, S. A., Ming, G. L., y Gage, F. H.** (2004). Neurogenesis in the adult brain: new strategies for central nervous system diseases. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 44, 399-421.
- Lim, D. A., Huang, Y. C., y Alvarez-Buylla, A.** (2007). The adult neural stem cell niche: lessons for future neural cell replacement strategies. *Neurosurg. Clin. N. Am.*, 18 (1), 81-92.
- Liu, Q. S., Pu, L., y Poo, M. M.** (2005) Repeated cocaine exposure in vivo facilitates LTP induction in midbrain dopamine neurons. *Nature*, 437, 1027-1031.
- Lois, C., García-Verdugo, J. M., y Alvarez-Buylla, A.** (1996). Chain migration of neuronal precursors. *Science*, 271(5251), 978-981.
- Lu, L., Dempsey, J., Liu, S. Y., Bossert, J. M., y Shaham, Y.** (2004). A single infusion of brain-derived neurotrophic factor into the ventral tegmental area induces long-lasting potentiation of cocaine seeking after withdrawal. *The Journal of Neuroscience*, 24, 1604-1611.
- Lupien, S., Lecours, A. R., Schwartz, G., Sharmam, S., Hauger, R. L., Meaney, M. J., y Nair, N. P.** (1996). Longitudinal study of basal cortisol levels in healthy elderly subjects: evidence for subgroups. *Neurobiol. Aging*, 17 (1), 95-105.
- Luskin, M. B.** (1993). Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone. *Neuron.*, 11 (1), 173-189.
- Lledo, P.-M., Grubb, M., y Alonso, M.** (2006). Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nat. Rev. Neurosci.*, 7, 179-193.
- Markakis, E. A., Palmer, T. D., Randolph-Moore, L., Rakic, P., y Gage, F. H.** (2004). Novel neuronal phenotypes from neural progenitor cells. *J. Neurosci.*, 24 (12), 2886-2897.
- Markgraf, C. G. y Kapp, B. S.** (1991). Lesions of the amygdaloid central nucleus block conditioned cardiac arrhythmias in the rabbit receiving digitalis. *J Auton Nerv Syst.*, 34 (1), 37-45.
- Martin, M., Chen, B. T., Hopf, F. W., Bowers, M. S., y Bonci, A.** (2006). Cocaine self-administration selectively abolishes LTD in the core of the nucleus accumbens. *Nature Neuroscience*, 9, 868-869.
- McCall, M. A., Gregg, R. G., Behringer, R. R., Brenner, M., Delaney, C. L., Galbreath, E. J., Zhang, C. L., Pearce, R. A., Chiu, S. Y., y Messing, A.**

- (1996). *Proceedings of the National Academy of Sciences* (pp. 6361-6366). USA 93.
- McEwen, B. S., Albeck, D., Cameron, H., Chao, H. M., Gould, E., Hastings, N., Kuroda, Y., Luine, V., Magariños, A., M., McKittrick, C. R., et al.** (1995). Stress and the brain: a paradoxical role for adrenal steroids. *Vitam Horm.*, 51, 371-402.
- McEwen, B. S. y Sapolsky, R. M.** (1995). Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol.*, 5 (2), 205-16.
- Mirzadeh, Z., Merkle, F. T., Soriano-Navarro, M., Garcia-Verdugo, J. M., y Alvarez-Buylla, A.** (2008). Neural stem cells confer unique pinwheel architecture to the ventricular surface in neurogenic regions of the adult brain. *Cell. Stem. Cell.*, 3 (3), 265-278.
- Montague, P. R., Hyman, S. E., y Cohen, J. D.** (2004). Computational roles for dopamine in behavioural control. *Nature*, 431, 760-67.
- Nugent, F. S., Penick, E. C., y Kauer, J. A.** (2007). Opioids block long-term potentiation of inhibitory synapses. *Nature*, 446, 1086-1090.
- Nutton, V.** (2002). Logic, learning, and experimental medicine. *Science*, 295, 800-1.
- Parri, R. y Crunelli, V.** (2007). Astrocytes target presynaptic NMDA receptors to give synapses a boost. *Nat. Neurosci.*, 10 (3), 271-3.
- Pawlowski, B. y Jasienska, G.** (2005). Women's preferences for sexual dimorphism in height depend on menstrual cycle phase and expected duration of relationship. *Biol Psychol.*, 70 (1), 38-43.
- Praag, H. van, Schinder, A. F., Christie, B. R., Toni, N., Palmer, T. D., y Gage, F. H.** (2002). Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature*, 415 (6875), 1030-1034.
- Pu, L., Liu, Q. S., y Poo, M. M.** (2006). BDNF-dependent synaptic sensitization in midbrain dopamine neurons after cocaine withdrawal. *Nature Neuroscience.*, 9, 605-607.
- Purves, D.** (2007). *Principles of Cognitive Neuroscience*. Boston: Sinauer Associates Inc.
- Ranganath, C. (2006). Working memory for visual objects: complementary roles of inferior temporal, medial temporal, and prefrontal cortex. *Neuroscience*, 139 (1), 277-89.
- Redolar, D.** (2008). *Cerebro y adicción*. Barcelona: Editorial UOC.
- Rhodes, J. S., Praag, H. van, Jeffrey, S., Girard, I., Mitchell, G. S., Garland, T. Jr., y Gage, F. H.** (2004). Exercise increases hippocampal neurogenesis to high levels but does not improve spatial learning in mice bred for increased voluntary wheel running. *Behav. Neurosci.*, 117 (5), 1006-1016. Erratum in: *Behav. Neurosci.*, 118 (2), 305.
- Robinson, T. E. y Kolb, B.** (2004). Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse. *Neuropharmacology*, 47, S33-S46.

- Rogan, M. T., Stäubli, U. V., y LeDoux, J. E.** (1997). Fear conditioning induces associative long-term potentiation in the amygdala. *Nature.*, 390 (6660), 604-7.
- Roosendaal, B., Phillips, R. G., Power, A. E., Brooke, S. M., Sapolsky, R. M., y McGaugh, J. L.** (2001). Memory retrieval impairment induced by hippocampal CA3 lesions is blocked by adrenocortical suppression. *Nat. Neurosci.*, 4 (12), 1169-71.
- Rushworth, M. F.** (2008). Intention, choice, and the medial frontal cortex. *Ann N Y Acad Sci.*, 1124, 181-207.
- Saal, D., Dong, Y., Bonci, A., y Malenka, R. C.** (2003). Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron.*, 37, 577-582.
- Sanai, N., Tramontin, A. D., Quiñones-Hinojosa, A., Barbaro, N. M., Gupta, N., Kunwar, S., Lawton, M. T., McDermott, M. W., Parsa, A. T., Manuel-García Verdugo, J., Berger, M. S., y Alvarez-Buylla, A.** (2004). Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration. *Nature*, 427 (6976), 740-744.
- Sandi, C.** (2004). Stress, cognitive impairment and cell adhesion molecules. *Nat. Rev. Neurosci.*, 5 (12), 917-30.
- Santos, P. S., Schinemann, J. A., Gabardo, J., y Bicalho, Mda. G.** (2005). New evidence that the MHC influences odor perception in humans: a study with 58 Southern Brazilian students. *Horm. Behav.*, 47 (4), 384-8.
- Sapolsky, R. M.** (2005). The influence of social hierarchy on primate health. *Science*, 308 (5722), 648-52.
- Sapolsky, R. M.** (2003). Stress and plasticity in the limbic system. *Neurochem. Res.*, 28 (11), 1735-42.
- Sapolsky, R. M.** (2001). Atrophy of the hippocampus in posttraumatic stress disorder: how and when? *Hippocampus*, 11 (2), 90-1.
- Sapolsky, R. M.** (2000). Stress hormones: good and bad. *Neurobiol Dis.*, 7 (5), 540-2.
- Sapolsky, R. M.** (2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry.*, 57 (10), 925-35.
- Sapolsky, R. M.** (1999). Glucocorticoids, stress, and their adverse neurological effects: relevance to aging. *Exp. Gerontol.*, 34 (6), 721-32.
- Sapolsky, R. M.** (1996). Why stress is bad for your brain. *Science.*, 273 (5276), 749-50. Sapolsky, R. M. (1996). Stress, Glucocorticoids, and Damage to the Nervous System: The Current State of Confusion. *Stress*, 1 (1), 1-19.
- Schacter, D. L.** (2001). The seven sins of memory. New York: Houghton Mifflin Company. Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 80, 1-27.
- Schultz, W.** (2000). Multiple reward signals in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 1, 199-207.

- Schultz, W., Apicella, P. y Ljungberg, T.** (1993). Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *The Journal of Neuroscience*, 13, 900-913.
- Schultz, W., Apicella, P., Scarnati, E., y Ljungberg, T.** (1992). Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *The Journal of Neuroscience*, 12, 4595-4610.
- Schultz, W., Dayan, P., y Montague, R. R.** (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275, 1593-1599.
- Schultz, W. y Dickinson, A.** (2000). Neuronal coding of prediction errors. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 473-500.
- Schultz, W. y Romo, R.** (1990). Dopamine neurons of the monkey midbrain: contingencies of responses to stimuli eliciting immediate behavioural reactions. *Journal of Neurophysiology*, 63, 607-624.
- Schramm-Sapota, N. L., Olsen, C. M., y Winder, D. G.** (2006). Cocaine self-administration reduces excitatory responses in the mouse nucleus accumbens shell. *Neuropsychopharmacology*, 31, 1444-1451.
- Shepherd, G. M.** (1991). *Foundations of the Neuron Doctrine*. New York: Oxford University Press.
- Scoville, W. B. y Milner, B.** (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 20, 11-21.
- Song, H. J., Stevens, C. F., y Gage, F. H.** (2002). Neural stem cells from adult hippocampus develop essential properties of functional CNS neurons. *Nat. Neurosci.*, 5 (5), 438-445.
- Song, H., Stevens, C. F., y Gage, F. H.** (2002). Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells. *Nature*, 417 (6884), 39-44.
- Suhonen, J. O., Peterson, D. A., Ray, J., y Gage, F. H.** (1996). Differentiation of adult hippocampus-derived progenitors into olfactory neurons in vivo. *Nature*, 383 (6601), 624-627.
- Sutton, M. A. et al.** (2003). Extinction-induced upregulation in AMPA receptors reduces cocaine-seeking behaviour. *Nature*, 421, 70-75.
- Swaney, W. T., Curley, J. P., Champagne, F. A., y Keverne, E. B.** (2008). The paternally expressed gene Peg3 regulates sexual experience-dependent preferences for estrous odors. *Behav Neurosci.*, 122 (5), 963-73.
- Swanson, L. W.** (2000). What is the brain? *Trends in Neurosciences*, 23, 519-27.
- Taupin, P. y Gage, F. H.** (2002). Adult neurogenesis and neural stem cells of the central nervous system in mammals. *J. Neurosci. Res.*, 69 (6), 745-749.
- Tsolaki, M., Kounti, F., y Karamavrou, S.** (2009). Severe Psychological Stress in Elderly Individuals: A Proposed Model of Neurodegeneration and Its Implications. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.*

- Tulving, E. y Schacter, D. L.** (1990). Priming and human memory systems. *Science*, 247, 301-6. Uno, H., Tarara, R., Else, J. G., Suleman, M. A., y Sapolsky, R. M. (1989). Hippocampal damage associated with prolonged and fatal stress in primates. *J. Neurosci.*, 9 (5), 1705-11.
- Van Stegeren, A. H.** (2009). Imaging stress effects on memory: a review of neuroimaging studies. *Can J Psychiatry.*, 54 (1), 16-27.
- Volterra, A. y Meldolesi, J.** (2005). Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues. *Nat Rev Neurosci.*, 6 (8), 626-40.
- Wegner, K. M., Kalbe, M., Kurtz, J., Reusch, T. B., y Milinski, M.** (2003). Parasite selection for immunogenetic optimality. *Science*, 301 (5638), 1343.
- Whalen, P. J. y Kapp, B. S.** (1991). Contributions of the amygdaloid central nucleus to the modulation of the nictitating membrane reflex in the rabbit. *Behav Neurosci.*, 105 (1), 141-53.
- Yamazaki, K. y Beauchamp, G. K.** (2007). Genetic basis for MHC-dependent mate choice. *Adv Genet.*, 59, 129-45.



