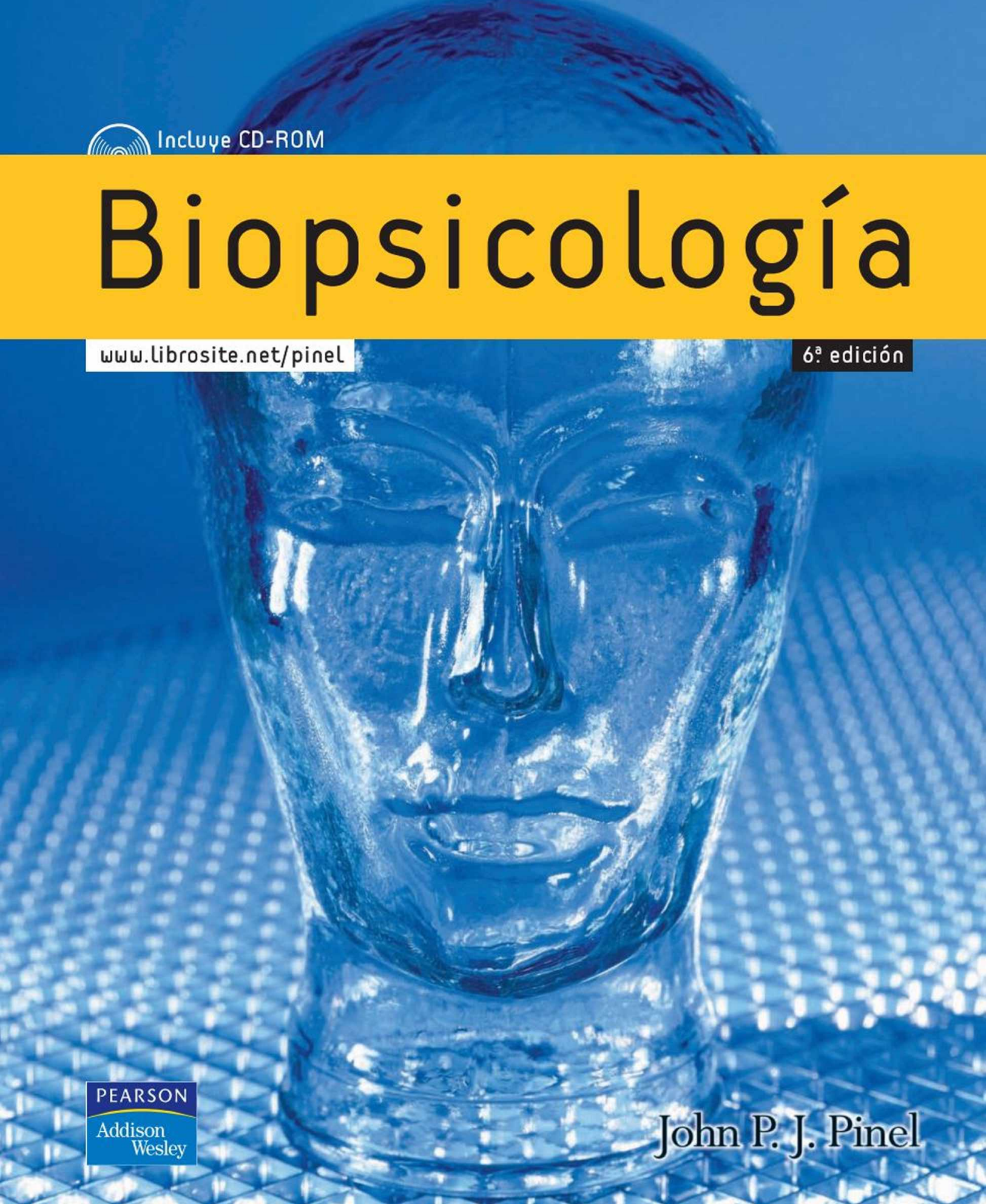
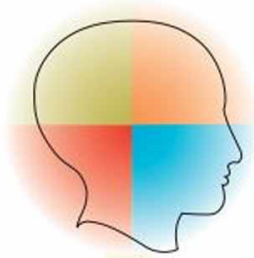
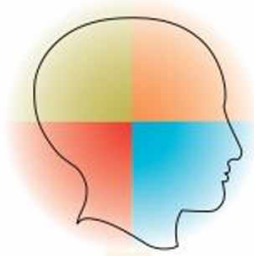

Incluye CD-ROM
Biopsicología
www.librosite.net/pinel
6ª edición
PEARSON
Addison
Wesley
John P. J. Pinel



Biopsicología

sexta edición



Biopsicología

John P. J. Pinel

Universidad de British Columbia

Traducción y revisión técnica

María José Ramos Platón

Profesora Titular de Psicobiología
Facultad de Psicología
Universidad Complutense de Madrid

Prólogo de Miguel Navarro García

Catedrático de Psicobiología
Facultad de Psicología
Universidad Complutense de Madrid

PEARSON Addison Wesley

Madrid • México • Santafé de Bogotá • Buenos Aires • Caracas • Lima • Montevideo
San Juan • San José • Santiago • São Paulo • Reading, Massachusetts • Harlow, England

Datos de catalogación bibliográfica

BIOPSICOLOGÍA
John P. J. Pinel

PEARSON EDUCACIÓN, S.A., Madrid, 2007

ISBN 13: 978-84-7829-100-7

Materia: Psicología, 159.9

Formato: 215 × 270 Páginas: 640

Todos los derechos reservados.
Queda prohibida, salvo excepción prevista en la Ley, cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública y transformación de esta obra sin contar con autorización de los titulares de propiedad intelectual. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual *(arts. 270 y sgts. Código Penal)*.

DERECHOS RESERVADOS
© 2007 por PEARSON EDUCACIÓN, S. A.
Ribera del Loira, 28
28042 Madrid (España)

BIOPSICOLOGÍA
John P. J. Pinel

ISBN 10: 84-7829-081-8
ISBN 13: 978-84-7829-081-9
Depósito Legal:

ADDISON WESLEY es un sello editorial autorizado de PEARSON EDUCACIÓN, S.A.

Authorized translation from the English language edition, entitled BIOPSYCHOLOGY, 6TH Edition by PINEL, JOHN P. J., published by Pearson Education Inc, publishing as Allyn & Bacon.

Equipo editorial:
Editor: Miguel Martín-Romo
Técnico editorial: Marta Caicoya

Equipo de producción:
Director: José A. Clares
Técnico: José A. Hernán

Diseño de cubierta: Equipo de diseño de Pearson Educación, S.A.

Composición: COPIBOOK, S.L.

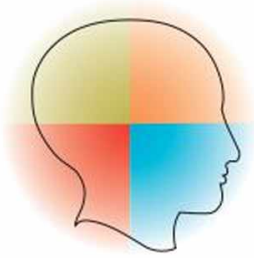
Impreso por:

IMPRESO EN ESPAÑA - PRINTED IN SPAIN



Este libro ha sido impreso con papel y tintas ecológicos

Para mi hija alemana,
Anja Egerer



Resumen del contenido

parte uno ¿Qué es la biopsicología?

1 **La biopsicología en tanto que neurociencia** 1
En cualquier caso, ¿qué es la biopsicología?

parte dos Fundamento de biopsicología

2 **Evolución, genética y experiencia** 21
Reflexiones acerca de la biología de la conducta

3 **Anatomía del sistema nervioso** 55
Sistemas, estructuras y células que componen nuestro sistema nervioso

4 **Conducción neural y transmisión sináptica** 83
Cómo las neuronas envían y reciben señales

5 **Métodos de investigación en biopsicología** 109
Entender lo que hacen los biopsicólogos

parte tres Sistemas sensitivos y motores

6 **El sistema visual** 141
Del ojo a la corteza cerebral

7 **Mecanismos de la percepción, la consciencia y la atención** 171
Cómo conocemos el mundo

8 **Sistema sensitivomotor** 205
Cómo hacemos lo que hacemos

parte cuatro Plasticidad cerebral

9 **Desarrollo del sistema nervioso** 235
Del óvulo fecundado a nosotros

10 **Daño cerebral y plasticidad neural** 257
¿Puede recuperarse el cerebro del daño?

11 **Aprendizaje, memoria y amnesia** 289
Cómo almacena información nuestro cerebro

parte cinco Biopsicología de la motivación

12 **Hambre, ingesta de alimentos y salud** 321
¿Por qué mucha gente come demasiado?

13 **Hormonas y sexo** 351
Qué hay de malo en la idea de que «los hombres son hombres y las mujeres son mujeres»

14 **Sueño, ensueños y ritmos circadianos** 381
¿Cuánto necesitamos dormir?

15 **Drogadicción y circuitos cerebrales de recompensa** 413
Sustancias químicas que interfieren en el placer

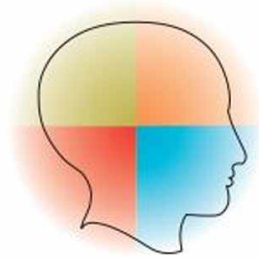
parte seis Trastornos de la cognición y la emoción

16 **Lateralización, lenguaje y cerebro escindido** 443
El cerebro izquierdo y el cerebro derecho del lenguaje

17 **Biopsicología de la emoción, el estrés y la salud** 475
Miedo, el lado oscuro de la emoción

18 **Biopsicología de los trastornos psiquiátricos** 501
El cerebro trastornado

Contenido



Prólogo xix
Prefacio xxi
Al estudiante xxix
Acerca del autor xxxi

parte uno
¿Qué es la biopsicología?

capítulo 1

La biopsicología en tanto que neurociencia 1
En cualquier caso, ¿qué es la biopsicología?
El caso de J. G., el hombre congelado en el tiempo 2
Cuatro temas principales en este libro 3
1.1 **¿Qué es la biopsicología?** 4
1.2 **¿Qué relación existe entre la biopsicología y otras disciplinas de la neurociencia?** 4
1.3 **¿Qué tipos de investigación caracterizan al enfoque biopsicológico?** 5
Sujetos humanos y animales 5
Estudios experimentales y no experimentales 6
Investigación básica y aplicada 8
1.4 **¿Cuáles son las ramas de la biopsicología?** 9
Psicología fisiológica 9
Psicofarmacología 9
Neuropsicología 9
El caso del Sr. R., el estudiante con daño cerebral que se decidió por Arquitectura 10
Psicofisiología 10
Neurociencia cognitiva 10
Psicología comparada 11
1.5 **Actividades convergentes: ¿cómo trabajan juntos los biopsicólogos?** 13
1.6 **Deducción científica: ¿cómo estudian los biopsicólogos el funcionamiento inobservable del cerebro?** 14
1.7 **Juicio crítico sobre las tesis biopsicológicas** 16
Caso 1: José y el toro 16
Caso 2: Becky, Moniz y la lobulotomía prefrontal 17
Revisión de los temas 19
Cuestiones para reflexionar 19
Palabras clave 20

parte dos
Fundamentos de biopsicología

capítulo 2

Evolución, genética y experiencia 21
Reflexiones acerca de la biología de la conducta
2.1 **Reflexiones acerca de la biología de la conducta: de las dicotomías a las relaciones e interacciones** 22
¿Es orgánico o psicógeno? 22
¿Es heredado o aprendido? 22
Inconvenientes de pensar en la biología de la conducta en términos de las dicotomías tradicionales 23
El caso del hombre que se cayó de la cama 24
El caso de los chimpancés y el espejo 24
El caso de la estudiante que reflexionaba 25
2.2 **Evolución humana** 27
Evolución y conducta 27
Desarrollo de la evolución humana 29
Reflexiones acerca de la evolución humana 32
Evolución del encéfalo humano 34
Psicología evolucionista: comprender los vínculos de apareamiento 35
2.3 **Fundamentos de genética** 37
Genética mendeliana 37
Cromosomas, reproducción y ligamiento 38
Cromosomas sexuales y rasgos ligados al sexo 41

Estructura del cromosoma y replicación 41
Código genético y expresión de los genes 42
ADN mitocondrial 43
Proyecto Genoma Humano: ¿y después qué? 43

2.4 **Evolución de la conducta: interacción de factores genéticos y experiencia 46**
Crianza selectiva de ratas «brillantes» y ratas «torpes» en el laberinto 46
Fenilcetonuria: un trastorno metabólico determinado por un único gen 48
Evolución del canto de los pájaros 49

2.5 **Genética de las diferencias psicológicas humanas 50**
Desarrollo de los individuos comparado con desarrollo de las diferencias entre individuos
Estudio Minnesota de gemelos criados por separado 51

Revisión de los temas 53
Cuestiones para reflexionar 53
Palabras clave 54

capítulo 3

Anatomía del sistema nervioso 55
Sistemas, estructuras y células que componen nuestro sistema nervioso

3.1 **Organización general del sistema nervioso 56**
Divisiones anatómicas del sistema nervioso 56
Meninges, ventrículos y líquido cefalorraquídeo 57
Barrera hematoencefálica 59

3.2 **Células del sistema nervioso 60**
Anatomía de las neuronas 60
Neurogliocitos: la mayoría olvidada 62

3.3 **Técnicas y orientaciones en neuroanatomía 64**
Técnicas neuroanatómicas 64
Orientaciones en el sistema nervioso de los vertebrados 66

3.4 **Médula espinal 68**

3.5 **Las cinco divisiones principales del encéfalo 69**

3.6 **Principales estructuras del encéfalo 70**
Mielencéfalo 70
Metencéfalo 71
Mesencéfalo 71
Diencéfalo 71
Telencéfalo 74

Revisión de los temas 80
Cuestiones para reflexionar 81
Palabras clave 81

capítulo 4

Conducción neural y transmisión sináptica 83
Cómo las neuronas envían y reciben señales

El lagarto, un caso de enfermedad de Parkinson 84

4.1 **Potencial de membrana de la neurona en reposo 84**
Registro del potencial de membrana 84
Potencial de membrana en reposo 85
Base iónica del potencial en reposo 85

4.2 **Generación y conducción de los potenciales postsinápticos 88**

4.3 **Integración de los potenciales postsinápticos y generación de los potenciales de acción 88**

4.4 **Conducción de los potenciales de acción 90**
Base iónica de los potenciales de acción 90
Períodos refractarios 92
Conducción axónica de los potenciales de acción 92
Conducción en los axones mielínicos 93
Velocidad de la conducción axónica 93
Conducción en las neuronas sin axón 94
Modelo de Hodgkin-Huxley y cambio en la consideración de la función dendrítica 94

4.5 **Transmisión sináptica: transmisión química de señales de una neurona a otra 94**
Estructura de las sinapsis 94
Síntesis, empaquetamiento y transporte de las moléculas neurotransmisoras 95
Liberación de las moléculas neurotransmisoras 96
Activación de los receptores por las moléculas neurotransmisoras 97
Recaptación, inactivación enzimática y reutilización 100
Función de la neuroglia y transmisión sináptica 100

4.6 **Sustancias transmisoras 101**
Aminoácidos 101
Monoaminas 101
Gases solubles 102
Acetilcolina 103

Neuropéptidos 103

4.7 **Farmacología de la transmisión sináptica 104**
Cómo influyen los fármacos en la transmisión sináptica 104
Psicofármacos: cinco ejemplos 104

Revisión de los temas 107

Cuestiones para reflexionar 108

Palabras clave 108

capítulo 5

Métodos de investigación en biopsicología 109
Entender lo que hacen los biopsicólogos

El irónico caso del profesor P. 110

PARTE 1: Métodos de estudio del sistema nervioso 111

5.1 **Métodos de visualización y estimulación del cerebro humano *in vivo* 111**
Rayos X de contraste 111
Tomografía computarizada de rayos X 111
Resonancia magnética nuclear 112
Tomografía por emisión de positrones 112
Resonancia magnética funcional 113
Magnetoencefalografía 114
Archivos de imágenes cerebrales 114
Estimulación magnética transcraneal 114

5.2 **Registro de la actividad psicofisiológica humana 115**
Electroencefalografía de superficie 116
Tensión muscular 118
Movimientos oculares 118
Conductibilidad de la piel 119
Actividad cardiovascular 119

5.3 **Métodos lesivos de investigación fisiológica 120**
Cirugía estereotáxica 120
Métodos de lesión 120
Estimulación eléctrica 123
Métodos lesivos de registro electrofisiológico 123

5.4 **Métodos de investigación farmacológicos 124**
Vías de administración de fármacos 124
Lesiones químicas selectivas 124
Medida de la actividad química del encéfalo 125
Localización de neurotransmisores y receptores en el encéfalo 126

5.5 **Ingeniería genética 127**
Técnicas de supresión de genes 127
Técnicas de sustitución de genes 129

PARTE 2: Métodos de investigación comportamental en biopsicología 128

5.6 **Evaluación neuropsicológica 128**
Planteamiento actual de la evaluación neuropsicológica 129
Pruebas de la batería neuropsicológica habitual 130
Pruebas de funciones neuropsicológicas específicas 131
Función del lóbulo frontal 132

5.7 **Métodos comportamentales de la neurociencia cognitiva 133**

5.8 **Modelos biopsicológicos de la conducta animal 134**
Modelos para la evaluación de conductas típicas de especie 134
Modelos de condicionamiento tradicionales 135
Modelos de aprendizaje animal seminaturales 135

Revisión de los temas 138

Cuestiones para reflexionar 138

Palabras clave 138

parte tres
Sistemas sensitivos y motores

capítulo 6

El sistema visual 141
Del ojo a la corteza cerebral

El caso de la Sra. R.: ilusiones de fortificación y el astrónomo 142

6.1 **La luz penetra en el ojo y llega a la retina 143**

6.2 **La retina y la conversión de la luz en señales neurales 145**
Visión de conos y bastones 147
Movimientos oculares 150
Transducción visual: conversión de la luz en señales neurales 150

6.3 **De la retina a la corteza visual primaria 153**
Organización retinotópica 154
Canales M y P 154

6.4 **Visión de contornos 155**
Inhibición lateral y aumento del contraste 155

Campos receptores de las neuronas visuales 157
Campos receptores: neuronas de la vía retino-geniculo-estriada 157
Campos receptores: células corticales simples 158
Campos receptores: células corticales complejas 158
Organización columnar de la corteza visual primaria 160
Teoría de la frecuencia espacial 162
Revisión del caso de la Sra. R. 164

6.5 Visión del color 164
Procesamiento componente y oponente 164
Constancia de color y teoría retinex **165**

Revisión de los temas 168
Cuestiones para reflexionar 169
Palabras clave 169

capítulo 7

Mecanismos de la percepción, la consciencia y la atención 171
Cómo conocemos el mundo

El caso del hombre que sólo podía ver una cosa a la vez 172

7.1 Principios de organización del sistema sensitivo 172
Organización jerárquica 172
El caso del hombre que confundió a su mujer con un sombrero 173
Separación funcional 174
Procesamiento paralelo 174
Modelo actual de la organización del sistema sensitivo 174

7.2 Mecanismos corticales de la visión 175
Escotomas: conclusión visual 176
El caso del psicólogo fisiológico que hacía desaparecer las caras 176
Escotomas: visión ciega 176
El caso de D. B., el hombre desconcertado por su propia visión ciega 177
Consciencia visual y actividad neural 177
Áreas funcionales de la corteza visual secundaria y de asociación *178*
Corrientes dorsal y ventral 179
El caso de D. F., la mujer que podía asir objetos que no era consciente de ver 181
El caso de A. T., la mujer que no podía asir con precisión objetos desconocidos que veía 181
Prosopagnosia 181
R. P., un caso típico de prosopagnosia 182
Áreas de la corriente ventral especializadas en el reconocimiento de categorías específicas de objetos 182
Conclusión intermedia 183

7.3 Audición 183
El oído 184
Del oído a la corteza auditiva primaria 184
Corteza auditiva primaria 186
Localización del sonido 186
Efectos del daño de la corteza auditiva 187

7.4 Somatestesia: tacto y dolor 188
Receptores cutáneos 188
Dermatomas 189
Las dos vías somatosensitivas ascendentes principales 189
Áreas corticales de la somatestesia 192
Efectos del daño de la corteza somatosensitiva primaria 193
Agnosias somatosensitivas 194
El caso de la tía B., que perdió la mitad de su cuerpo 194
Las paradojas del dolor 194
El caso de la Srta. C., la mujer que no sentía el dolor 194

7.5 Sentidos químicos: olfato y gusto 197
Sistema olfativo 197
Sistema gustativo 198
Daño cerebral y sentidos químicos 200

7.6 Atención selectiva 201
Revisión de los temas 203
Cuestiones para reflexionar 204
Palabras clave 204

capítulo 8

Sistema sensitivomotor 205
Cómo hacemos lo que hacemos

El caso de R., la hábil cajera 206

8.1 Tres principios de la función sensitivomotora 206
El sistema sensitivomotor está organizado jerárquicamente 206
El output motor está guiado por el input sensitivo 207
El caso de G. O., el hombre con demasiada poca retroalimentación 207

El aprendizaje cambia la naturaleza y el locus del control sensitivomotor 207
Un modelo general de la función del sistema sensitivomotor 208

8.2 **Corteza de asociación sensitivomotora 209**
Corteza de asociación parietal posterior 209
El caso de la Sra. S., la mujer que giraba en círculos 210
Corteza de asociación prefrontal dorsolateral 212

8.3 **Corteza motora secundaria 212**

8.4 **Corteza motora primaria 214**
B.: El mono que controlaba un robot con su mente 215

8.5 **Cerebelo y ganglios basales 216**
Cerebelo 216
Ganglios basales 217

8.6 **Vías motoras descendentes 218**
Fascículo corticoespinal dorsolateral y fascículo corticorrubroespinal dorsolateral 218
Fascículo corticoespinal ventromedial y fascículo cortico-tronco encefálico-espinal ventromedial 218
Comparación de las dos vías motoras dorsolaterales y las dos vías motoras ventromediales 219

8.7 **Circuitos medulares sensitivomotores 221**
Músculos 221
Órganos receptores de los tendones y músculos 223
Reflejo miotático 224
Reflejo de retirada 226
Inervación recíproca 226
Inhibición colateral recurrente 227
Andar: un complejo reflejo sensitivomotor 227

8.8 **Programas sensitivomotores centrales 228**
Los programas sensitivomotores centrales tienen capacidad de equivalencia motora 228
La información sensitiva que controla los programas sensitivomotores centrales no es necesariamente consciente 228
Los programas sensitivomotores centrales pueden desarrollarse sin práctica 229
La práctica puede originar programas sensitivomotores centrales 229
Neuroimagen cerebral funcional del aprendizaje sensitivomotor 230
Revisión del caso de R. 232

Revisión de los temas 232
Cuestiones para reflexionar 232
Palabras clave 233

parte cuatro
Plasticidad cerebral

capítulo 9

Desarrollo del sistema nervioso 235
Del óvulo fecundado a nosotros
El caso de G. 236

9.1 **Fases del desarrollo neural 236**
Inducción de la placa neural 236
Proliferación neuronal 237
Migración y agrupamiento 238
Crecimiento del axón y formación de sinapsis 240
Muerte neuronal y nueva disposición sináptica 244

9.2 **Desarrollo cerebral postnatal en bebés humanos 245**
Crecimiento postnatal del encéfalo humano 246
Desarrollo de la corteza prefrontal

9.3 **Efectos de la experiencia en el desarrollo inicial, mantenimiento y reorganización de los circuitos neurales 247**
Estudios iniciales de la experiencia y el desarrollo neural 247
Carácter competitivo de la experiencia y el desarrollo neural 247
Efectos de la experiencia sobre los mapas corticales sensitivos topográficos 248
Mecanismos por los que la experiencia puede influir en el desarrollo neural 249

9.4 **Plasticidad neural en adultos 249**
Neurogénesis en mamíferos adultos 249
Efectos de la experiencia sobre la reorganización de la corteza en adultos 250

9.5 **Trastornos del desarrollo neural: autismo y el síndrome de Williams 251**
Autismo 251
Algunos casos de eruditos asombrosos 252
Síndrome de Williams 254

Revisión de los temas 256
Cuestiones para reflexionar 256
Palabras clave 256

capítulo 10

Daño cerebral y plasticidad neural 257
¿Puede recuperarse el cerebro del daño?

El irónico caso del profesor P. 258

10.1 **Causas del daño cerebral** 259
Tumores cerebrales 259
Trastornos vasculares cerebrales 259
Traumatismo craneoencefálico cerrado 261
El caso de J. Q., ex boxeador 263
Infecciones del encéfalo 263
Neurotoxinas 264
Factores genéticos 264
Muerte celular programada 265

10.2 **Síndromes neuropsicológicos** 265
Epilepsia 265
La sutileza de las crisis parciales complejas: cuatro casos 267
Enfermedad de Parkinson 268
Corea de Huntington 268
Esclerosis múltiple 269
Enfermedad de Alzheimer 271

10.3 **Modelos animales de síndromes neuropsicológicos humanos** 273
Modelo de activación propagada de la epilepsia 273
Modelo del ratón transgénico de la enfermedad de Alzheimer 274
Modelo MPTP de la enfermedad de Parkinson 275
El caso de los adictos congelados 275

10.4 **Respuestas de plasticidad neural al daño del sistema nervioso: degeneración, regeneración, reorganización y recuperación** 276
Degeneración neuronal 276
Regeneración neuronal 276
Reorganización neuronal 279
Recuperación de la función tras daño cerebral 280

10.5 **Plasticidad neural y tratamiento del daño del sistema nervioso** 282
Reducir el daño cerebral bloqueando la degeneración neural 282
Activación de la recuperación del daño del SNC favoreciendo la regeneración 283
Activación de la recuperación del daño del SNC mediante trasplantes neurales 283
El caso de R. García d'Orta: el lagarto recibe un autotrasplante 284
Activación de la recuperación del daño del SNC mediante ejercicios de rehabilitación 285
Los casos de T. y F.: miembros fantasmas y Ramachandran 286

Revisión de los temas 287
Cuestiones para reflexionar 287
Palabras clave 288

capítulo 11

Aprendizaje, memoria y amnesia 289
Cómo almacena información nuestro cerebro

11.1 **Efectos amnésicos de la lobulectomía temporal medial bilateral** 290
El caso de H. M., el hombre que cambió el estudio de la memoria 290
Evaluación sistematizada de la amnesia anterógrada de H. M. 291
Contribuciones científicas del caso de H. M. 294
Amnesia del lóbulo temporal medial 294
Efectos de la isquemia cerebral sobre el hipocampo y la memoria 295
El caso de R. B., resultado de una torpe operación 295

11.2 **Amnesia en el síndrome de Korsakoff** 295
El caso de N. A.: hasta las narices 297

11.3 **Amnesia en la enfermedad de Alzheimer** 297

11.4 **Amnesia tras conmoción cerebral: signos de consolidación** 298
Amnesia postraumática 298
Gradientes de amnesia retrógrada y consolidación de la memoria 299
Reconsolidación 300
Hipocampo y consolidación 301

11.5 **Neuroanatomía de la memoria de reconocimiento de objetos** 302
Modelo de la amnesia de reconocimiento de objetos en monos: la prueba de no emparejamiento con la muestra demorado 302
Prueba de no emparejamiento con la muestra demorado para ratas 303
Base neuroanatómica de las anomalías de reconocimiento de objetos consecuentes a la lobulectomía temporal medial 304

11.6 **Hipocampo y memoria de localización espacial** 308
Las lesiones del hipocampo alteran la memoria espacial 308
Células de lugar en el hipocampo 308
Estudios comparativos sobre hipocampo y la memoria espacial 309
Teorías de la función del hipocampo 309

11.7 **¿Dónde se almacenan los recuerdos?** 310
Corteza temporal inferior 310
Amígdala 310
Corteza prefrontal 310
El caso de la cocinera que no podía cocinar *311*
Cerebelo y neoestriado 311

11.8 **Mecanismos sinápticos del aprendizaje y la memoria** 312
Potenciación a largo plazo 312
Producción de la PLP: aprendizaje 313
Mantenimiento y expresión de la PLP: almacenamiento y recuerdo 315
Variabilidad de la PLP 317

11.9 **Conclusión: amnesia infantil y el biopsicólogo que recordaba a H. M.** 317
El caso de R. M., el biopsicólogo que recordaba a H. M. *318*

Revisión de los temas 318

Cuestiones para reflexionar 319

Palabras clave 319

parte cinco
Biopsicología de la motivación

capítulo 12

Hambre, ingesta de alimentos y salud 321
¿Por qué mucha gente come demasiado?

El caso del hombre que olvidó no comer *322*

12.1 **Digestión y flujo de energía** 323

12.2 **Teorías sobre el hambre y la ingesta de alimentos: puntos de ajuste frente a incentivos positivos** 326
Supuesto del punto de ajuste 326
Teorías glucostática y lipostática del punto de ajuste del hambre y la ingesta de alimentos 326
Problemas de las teorías del punto de ajuste del hambre y la ingesta de alimentos 327
Perspectiva del incentivo positivo 328

12.3 **Factores que determinan qué, cuándo y cuánto comemos** 328
Factores que determinan qué comemos 329
Factores que influyen en cuándo comemos 329
Factores que influyen en cuánto comemos 330

12.4 **Investigaciones fisiológicas sobre el hambre y la saciedad** 333
Función de la glucemia en el hambre y la saciedad 333
Mito del hambre hipotalámica y los centros de saciedad 334
Función del tubo digestivo en la saciedad 336
Péptidos del hambre y la saciedad 337
Serotonina y saciedad 338

12.5 **Regulación del peso corporal: puntos de ajuste frente a puntos de equilibrio** 339
Supuestos del punto de ajuste respecto al peso corporal y la ingesta de alimentos 339
Puntos de ajuste y puntos de equilibrio en el control del peso 340

12.6 **Obesidad humana** 344
¿Por qué hay una epidemia de obesidad? 344
¿Por qué unas personas llegan a ser obesas mientras que otras no? 344
¿Por qué los programas de adelgazamiento por lo general son ineficaces? 345
Ratones mutantes obesos y leptina 346
El caso del bebé sin leptina *346*
La insulina: otra señal del tejido adiposo de retroalimentación negativa 347
Fármacos serotoninérgicos y tratamiento de la obesidad 347

12.7 **Anorexia nerviosa** 347
Anorexia y seguir dieta 348
Anorexia e incentivos positivos 348
El enigma de la anorexia 348
El caso de la estudiante con anorexia *349*

Revisión de los temas 350

Cuestiones para reflexionar 350

Palabras clave 350

capítulo 13

Hormonas y sexo 351
¿Qué hay de malo en la idea de que «los hombres son hombres y las mujeres son mujeres»?

Efectos de desarrollo y de activación de las hormonas sexuales 352

La idea «los hombres son hombres y las mujeres son mujeres» 352

13.1 El sistema neuroendocrino 352
Glándulas 352
Hormonas 352
Gónadas 353
Esteroides sexuales 354
Hormonas de la hipófisis 354
Los niveles de hormonas gonadales en las mujeres son cíclicos, en los hombres son estables 354
Control neural de la hipófisis 355
Control de la hipófisis anterior y posterior por el hipotálamo 355
Descubrimiento de las hormonas hipotalámicas liberadoras 356
Regulación de los niveles hormonales 357
Liberación pulsátil de hormonas 358
Modelo resumen de la regulación endocrina de las gonadas 358

13.2 Hormonas y desarrollo sexual 358
Hormonas fetales y desarrollo de los órganos reproductores 360
Diferencias sexuales en el cerebro 361
Hormonas perinatales y desarrollo comportamental 364
Pubertad: hormonas y desarrollo de caracteres sexuales secundarios 364

13.3 Tres casos de desarrollo sexual humano excepcional 366
El caso de A. S., la mujer que no lo era 366
El caso de la chica que se convirtió en un chico 367
El caso del gemelo que perdió su pene 368
¿La excepción confirma la regla? 369

13.4 Efectos de las hormonas gonadales en los adultos 369
Conducta relacionada con la reproducción masculina y testosterona 369
El caso del hombre que perdió y recobró su masculinidad 370
Conducta relacionada con la reproducción femenina y hormonas gonadales 371
Abuso de esteroides anabolizantes 372
Efectos neuroprotectores del estradiol 372

13.5 Mecanismos neurales de la conducta sexual 374
Diferencias estructurales entre el hipotálamo masculino y el femenino 374
Hipotálamo y conducta sexual masculina 375
Hipotálamo y conducta sexual femenina 376

13.6 Orientación sexual, hormonas y encéfalo 377
Orientación sexual y genes 377
Orientación sexual y hormonas tempranas 377
¿Qué desencadena el desarrollo de la atracción sexual? 377
¿Hay diferencias entre el cerebro de los homosexuales y el de los heterosexuales? 378
Transexualidad 378
Independencia de la orientación sexual y la identidad sexual 378

Revisión de los temas 379
Cuestiones para reflexionar 379
Palabras clave 380

capítulo 14

Sueños, ensueños y ritmos circadianos 381
¿Cuánto necesitamos dormir?
El caso de la mujer que no quería dormir 382

14.1 Sucesos fisiológicos y comportamentales durante el sueño 383
Las tres medidas psicofisiológicas habituales del sueño 383
Las cuatro fases EEG del sueño 383

14.2 Sueño REM y ensueños 385
Valoración de creencias frecuentes sobre los sueños 386
Interpretación de los sueños 386
Sueños lúcidos 387

14.3 ¿Por qué dormimos y por qué dormimos cuando lo hacemos? 387

14.4 Análisis comparativo del sueño 388

14.5 Ciclos circadianos del sueño 389
Ciclos circadianos de vigilia-sueño de curso libre 390
Desfase horario y cambio de turno de trabajo 391

14.6 Efectos de la privación de sueño 392
Experiencia personal de la privación de sueño: nota de advertencia 392
Dos casos clínicos clásicos de privación de sueño 392
El caso de los estudiantes privados de sueño 393
El caso de Randy Gardner 393
Estudios experimentales de privación de sueño en seres humanos 393
Estudios de privación de sueño en animales de laboratorio 394
Privación de sueño REM 395
La privación de sueño aumenta la eficiencia del sueño 396

14.7 Cuatro áreas del encéfalo implicadas en el sueño **398**
Dos áreas del hipotálamo implicadas en el sueño 398
El caso de Constantin Von Economo, el neurólogo perspicaz *398*
Sistema reticular activador y sueño 398
Núcleos reticulares del sueño REM 400

14.8 El reloj circadiano: mecanismos neurales y moleculares **401**
Localización del reloj circadiano en los núcleos supraquiasmáticos 401
Mecanismos de arrastre 401
Genética de los ritmos circadianos 402

14.9 Fármacos que afectan al sueño **403**
Fármacos hipnóticos 403
Fármacos antihipnóticos 404
Melatonina 404

14.10 Trastornos del sueño **405**
Insomnio 405
El Sr. B., el caso de insomnio iatrogénico *406*
Hipersomnia 407
Trastornos relacionados con el sueño REM 407
El caso del durmiente que atropelló en placaje *408*

14.11 Efectos de la reducción de sueño prolongada **408**
Reducción prolongada de sueño nocturno 408
Reducción prolongada de sueño mediante siestas 409
Reducción prolongada de sueño: un caso clínico personal 410
El caso del autor que redujo su sueño *410*

Revisión de los temas **411**
Cuestiones para reflexionar **412**
Palabras clave **412**

capítulo 15

Drogadicción y circuitos cerebrales de recompensa 413
Sustancias químicas que interfieren en el placer

15.1 Principios básicos de acción de las drogas **414**
Administración y absorción de las drogas 414
Entrada de las drogas en el sistema nervioso central 415
Mecanismos de acción de las drogas/fármacos 415
Metabolismo y eliminación de los fármacos 415
Tolerancia a las drogas 415
Efectos de la abstinencia y de la dependencia física de drogas 416
¿Qué es la adicción? 416

15.2 Papel del aprendizaje en la tolerancia a la abstinencia de droga **417**
Tolerancia contingente a la droga 417
Tolerancia condicionada a la droga 418
Efectos condicionados de la abstinencia 419
Reflexiones acerca del condicionamiento de drogas 420

15.3 Cinco drogas de consumo frecuente **421**
Tabaco 421
Alcohol 422
Mariguana 423
Cocaína y otros estimulantes 425
Opiáceos: heroína y morfina 427
Comparación de los riesgos del tabaco, el alcohol, la mariguana, la cocaína y la heroína 429
Los dilemas de las drogas: encontrar el equilibrio correcto 430

15.4 Teorías biopsicológicas de la adicción **432**
Enfoques de la dpendencia física y del incentivo positivo de la adicción 432
Causas de recaída 433

15.5 Autoestimulación cerebral y centros de recompensa cerebrales **433**
Características fundamentales de la autoestimulación cerebral 434
Sistema dopaminérgico mesotelencefálico y autoestimulación cerebral 435

15.6 Mecanismos neurales de la motivación y la adicción **436**
Dos métodos clave para determinar el refuerzo producido por las drogas 436
Primeras pruebas de la implicación de la dopamina en la drogadicción 437
El núcleo *accumbens* y la drogadicción 437
Apoyo de la implicación de la dopamina en la adicción: pruebas de neuroimagen de cerebros humanos 438
Dopamina, núcleo *accumbens* y adicción: enfoque actual 438

15.7 Un caso notorio de adicción **439**
El caso de Sigmund Freud *439*

Revisión de los temas **440**
Cuestiones para reflexionar **440**
Palabras clave **440**

parte seis
Trastornos de la cognición y la emoción

capítulo 16

Lateralización, lenguaje y cerebro escindido 443
El cerebro izquierdo y el cerebro derecho del lenguaje

16.1 **Lateralización cerebral de la función: introducción** 444
Afasia, apraxia y daño del hemisferio izquierdo 445
Pruebas de la lateralización cerebral 445
Lateralidad del habla y preferencia manual 446
Diferencias sexuales en lateralización cerebral 446

16.2 **Cerebro escindido** 447
El innovador experimento de Myers y Sperry 447
Comisurotomía en seres humanos con epilepsia 449
Pruebas de que los hemisferios de los pacientes con cerebro escindido funcionan independientemente 450
Señalización cruzada 451
Aprender dos cosas a la vez 451
La lente Z 452
Funcionamiento mental doble y conflicto en pacientes con cerebro escindido 453
El caso de P., el paciente con cerebro dividido atormentado por el conflicto *453*

16.3 **Diferencias entre el hemisferio izquierdo y el derecho** 453
Diferencias hemisféricas ligeramente sesgadas frente a diferencias hemisféricas de todo o nada 454
Algunos ejemplos de lateralización de la función 454
¿Qué está lateralizado, amplios grupos de capacidades o procesos cognitivos específicos? 456
Asimetrías neuroanatómicas del encéfalo 457
Teorías sobre la asimetría cerebral 459
El caso de W. L., el hombre que sufría afasia para el lenguaje de señas *459*
Evolución de la lateralización cerebral de la función 460

16.4 **Localización cortical del lenguaje: modelo de Wernicke-Geschwind** 460
Antecedentes históricos del modelo de Wernicke-Geschwind 461
Modelo de Wernicke-Geschwind 461

16.5 **Evaluación del modelo de Wernicke-Geschwind** 463
Efectos de las lesiones de diversas áreas de la corteza sobre las capacidades lingüísticas 464
Estimulación eléctrica de la corteza cerebral y localización del lenguaje 466
Estado actual del modelo de Wernicke-Geschwind 468

16.6 **Enfoque de la neurociencia cognitiva al lenguaje** 468
Neuroimagen funcional y lenguaje 469

16.7 **El enfoque de la neurociencia cognitiva y dislexia** 471
Dislexia del desarrollo: diversidad cultural y unidad biológica 471
Análisis de la neurociencia cognitiva de la lectura en voz alta: dislexia profunda y dislexia de superficie 472
El caso de N. I., la mujer que leía con el hemisferio derecho *473*

Revisión de los temas 473
Cuestiones para reflexionar 474
Palabras clave 474

capítulo 17

Biopsicología de la emoción, el estrés y la salud 475
Miedo, el lado oscuro de la emoción

17.1 **Biopsicología de la emoción: introducción** 476
Primeros avances en la investigación biopsicológica de la emoción 476
El chocante caso de Phineas Gage *476*
Un caso humano del síndrome de Klüver-Bucy *479*
Emociones y sistema neurovegetativo 480
Emociones y expresión facial 481

17.2 **Miedo, defensa y agresión** 484
Tipos de conductas agresivas y defensivas 484
Agresión y testosterona 486

17.3 **Estrés y salud** 486
Respuesta de estrés 486
Estrés y úlceras gástricas 488
Psiconeuroinmunología: estrés, sistema inmunitario y encéfalo 488
Experiencia temprana de estrés 491
Estrés e hipocampo 492

17.4 **Miedo condicionado** 493
Amígdala y miedo condicionado 493
Anatomía de la amígdala: comentario general 494
Miedo condicionado contextual e hipocampo 495

17.5 **Mecanismos neurales de la emoción en seres humanos** 495
Estructuras cerebrales específicas desempeñan funciones específicas en la emoción 495
El caso de S. P., la mujer que no podía sentir miedo *496*
El hemisferio derecho está más implicado que el izquierdo en la emoción humana *496*
Diferencias individuales en los mecanismos neurales de la emoción 497
El caso de Charles Whitman, el francotirador de la torre de Texas *498*

Revisión de los temas 499
Cuestiones para reflexionar 499
Palabras clave 500

capítulo 18

Biopsicología de los trastornos psiquiátricos 501
El cerebro trastornado

18.1 **Esquizofrenia** 502
El caso de Lena, la paciente con esquizofrenia catatónica *502*
¿Qué es la esquizofrenia? 503
Factores causales de la esquizofrenia 503
Descubrimiento de los primeros fármacos antipsicóticos 504
Teoría dopaminérgica de la esquizofrenia 504
Investigaciones actuales sobre la base neural de la esquizofrenia 506

18.2 **Trastornos afectivos: depresión y manía** 508
El caso de P. S., la viuda que lloraba *508*
Principales categorías de trastornos afectivos 509
Factores causales de los trastornos afectivos 509
Descubrimiento de los fármacos antidepresivos 510
Teorías sobre la depresión 511
Efectos antidepresivos de la privación de sueño 512
Patología cerebral y trastornos afectivos 512

18.3 **Trastornos de ansiedad** 512
El caso de M. R., la mujer que tenía miedo de salir de casa *513*
Cinco tipos de trastornos de ansiedad 513
Etiología de los trastornos de ansiedad 514
Tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad 514
Modelos animales de ansiedad 514
Bases neurales de los trastornos de ansiedad 514

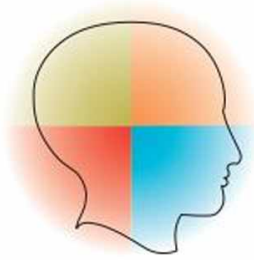
18.4 **Síndrome de Gilles de la Tourette** 515
El caso de R. G., el loco de remate *515*
¿Qué es el síndrome de Gilles de la Tourette? 516
Impedimentos para el estudio de la neuropatología del síndrome de Gilles de la Tourette 516
Mecanismos cerebrales del síndrome de Gilles de la Tourette 517
Tratamiento del síndrome de Gilles de la Tourette 517
El caso de P. H., el neurocientífico con síndrome de Gilles de la Tourette *517*

18.5 **Ensayos clínicos: elaboración de nuevos psicofármacos** 518
Ensayos clínicos: las tres fases 518
Aspectos polémicos de los ensayos clínicos 519
Efectividad de los ensayos clínicos 520
El caso de S. B., el estudiante de biopsicología que tomó el control *521*

Revisión de los temas 522
Cuestiones para reflexionar 522
Palabras clave 522

Epílogo 523
Apéndices 525
Glosario 533
Bibliografía 555
Créditos 593
Índice analítico 595

Prólogo a la sexta edición



El escaso tiempo transcurrido desde la primera edición de este libro, en el año 1999, hasta la sexta actual nos indica una magnífica perspectiva del ritmo acelerado en alcanzar una gran evidencia de acontecimientos en la investigación científica moderna. En menos de dos décadas el campo de la Psicobiología ha crecido espectacularmente en magnitud y profundidad.

El objetivo de este libro continúa siendo el de presentar los principios fundamentales de la Psicobiología como «...el estudio de la psicología a partir de términos y conœptos biológicos» mediante la explicación concisa y breve de los mecanismos implicados en los mismos, más que la mera presentación de datos y acontecimientos. El libro enfatiza cuatro aspectos importantes de la Psicobiología: perspectiva evolutiva, Neurociencia cognitiva, implicaciones clínicas, junto con una breve y oportuna reflexión crítica.

Se ha hecho una selección muy cuidada de los contenidos docentes con un lenguaje preciso, fácilmente comprensible y mediante una presentación muy pedagógica, con un excelente soporte ilustrativo de las figuras seleccionadas para dar apoyo al texto, además de un CD-ROM con animaciones, vídeos y la utilización de técnicas de laboratorio. Este manual está dirigido a estudiantes de psicología, medicina, biología, enfermería, farmacia y a otros profesionales de las ciencias de la salud.

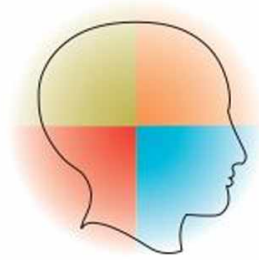
Los hechos más reseñables de la sexta edición del libro son: la claridad, actualización, y el que consigue un lenguaje directo evitando los formalismos y los términos academicistas, de modo que a lo largo del manual se aprecia el interés e importancia que tiene la Psicobiología para el estudio y explicación de la conducta basada en términos, métodos y conceptos de la Neurociencia.

Gran parte del éxito de la edición española se consigue por el extraordinario entusiasmo y esfuerzo de la Dra. M.ª José Ramos Platón en mostrar una cuidada traducción a nuestro idioma de la versión original inglesa del libro, mediante la cual se consigue una lectura fácil y atrayente que facilita el aprendizaje y la motivación al estudiante por estos contenidos, tan importantes para su formación científica y que consigue dar una buena base al estudiante para la comprensión de la fisiopatología de algunos síndromes neurocomportamentales y su fundamentación clínica.

Por todo lo anterior, espero que la sexta edición de este libro tenga en todos los lectores una impresión similar a la expuesta aquí.

MIGUEL NAVARRO GARCÍA
Catedrático de Psicobiología
Facultad de Psicología
Universidad Complutense de Madrid
Septiembre 2006

Prefacio



Bienvenido a la sexta y más reciente edición de *Biopsicología*. He pasado por cinco ediciones previas de este texto, pero nunca había estado tan ilusionado como lo estoy con ésta. Se asienta en la solidez de sus predecesoras pero también emprende nuevos pasos importantes: además de presentar temas de investigación vanguardistas, se centra en el factor humano de la biopsicología y promueve el aprendizaje interactivo.

Escribí la primera edición de *Biopsicología* como una clara y atractiva introducción a la teoría e investigación biopsicológica actual —y la sexta edición continúa desempeñando este cometido—. Está pensada para que se utilice como un libro de texto básico en cursos de uno o dos semestres de biopsicología —denominada de diversos modos: Biopsicología, Psicología Fisiológica, Cerebro y conducta, Psicobiología, Neurociencia comportamental o Neurobiología comportamental.

La característica que define a *Biopsicología* es su particular combinación de ciencia biopsicológica y discurso personal, dirigido al lector. Es éste un libro de texto «distinto a un libro de texto». En vez de presentar la biopsicología del modo habitual en ellos, entrelaza los aspectos fundamentales del campo con estudios de casos clínicos, temas sociales, repercusiones personales y anécdotas divertidas. Pretende ser un preceptor amigo que se dirige directamente al lector, relatándole con entusiasmo los nuevos avances en la ciencia biopsicológica.

La amistosa imagen que presenta *Biopsicología* es más que un mero reclamo publicitario. Creo que el lector encontrará que esta atractiva aproximación pedagógica del texto facilita adquirir y retener la información, proporcionando más biopsicología con menos esfuerzo y más deleite.

Características de la sexta edición

A continuación se analizan las principales características de las ediciones previas de *Biopsicología* que se han mantenido y reforzado en esta edición.

Énfasis en la conducta En algunos libros de texto de biopsicología la cobertura de neurofisiología, neuroquímica y neuroanatomía se menoscaba la cobertura de la investigación de la conducta. *Biopsicología* otorga un lugar preferencial a la conducta: subraya que la neurociencia es una labor de equipo y que la contribución particular de los biopsicólogos a esta labor es su conocimiento teórico y práctico de la conducta.

Amplia definición de la biopsicología La biopsicología es el estudio de la biología de la conducta. *Biopsicología* se centra en los mecanismos neurales de la conducta, pero también resalta los aspectos evolutivos y genéticos y la capacidad de adaptación de los procesos comportamentales.

Atención al método científico *Biopsicología* pone énfasis en importantes —aunque frecuentemente malentendidas— cuestiones referentes al método científico, incluyendo estas tres: (1) el método científico es un medio para responder preguntas que puede aplicarse tanto en la vida cotidiana como en el laboratorio; (2) el método científico es divertido —básicamente es el mismo método que emplean los detectives para resolver crímenes sin testigos— y (3) la mejor valoración en el momento actual de una teoría científica es que sea ampliamente aceptada —y no los informes de datos concluyentes.

Enfoque de integración *Biopsicología* no ha seguido una aproximación modular, proporcionando información biopsicológica en forma de una serie de módulos de breves temas independientes. La aproximación de *Biopsicología* es la de integrar datos. Compone un sólido entramado de investigación e ideas, entrelazando áreas temáticas relacionadas entre sí con datos de investigación en capítulos de extensión intermedia.

Énfasis en la aplicación personal y social Varios capítulos de *Biopsicología* —en particular los que versan sobre la ingesta de alimentos, sueño, sexo y drogadicción— conllevan evidentes mensajes personales y sociales. En estos capítulos se anima a los estudiantes a tener en cuenta la aplicación de las investigaciones biopsicológicas a sus vidas fuera del aula.

Ingenio y entusiasmo La mayoría de los laboratorios de biopsicología son lugares de entusiasmo, dedicación y buen humor. *Biopsicología* transmite estos importantes aspectos de la «vida biopsicológica».

Extraordinarias ilustraciones Las ilustraciones de *Biopsicología* son especiales. Esto se debe a que cada una ha sido pensada y meticulosamente diseñada por un equipo científico-artístico singularmente cualificado con el fin de aclarar y reforzar el texto: Pinel y su esposa, la artista Maggie Edwards.

Énfasis en el factor humano y clínico de la biopsicología *Biopsicología* ofrece numerosos estudios de casos clínicos, que se destacan en el texto. Estas historias, reales y sugerentes, estimulan el interés y permiten a los estudiantes aprender cómo se aplican los principios biopsicológicos a la vida real. Asimismo, las fotos que encabezan los capítulos acentúan la trascendencia personal y social de los principios biopsicológicos.

Énfasis en temas amplios *Biopsicología* prefiere un enfoque amplio de los temas antes que centrarse en los detalles. Mediante lengüetas distintivas se destacan cuatro temas especialmente importantes:



Con el fin de resaltar el «panorama general», se han seleccionado estos cuatro temas debido a su especial importancia. Al final de cada capítulo, una sección titulada *Revisión de los temas* resume concisamente todo lo que se ha presentado en él. Los cuatro temas sirven como excelentes cuestiones para asignar trabajos y formular preguntas de examen.

Características nuevas de la sexta edición

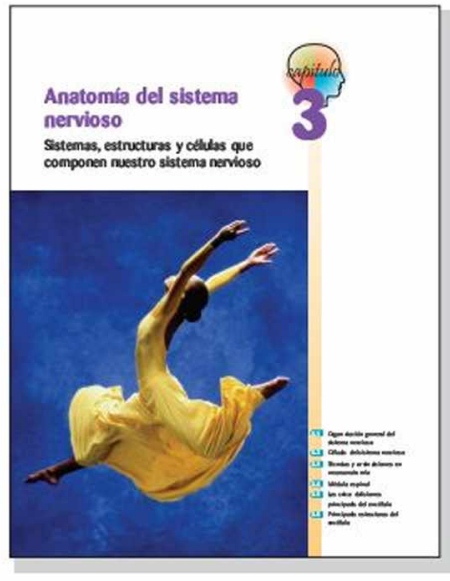
Esta edición de *Biopsicología* presenta tres peculiaridades nuevas y actualizadas. Todas están pensadas para hacer el texto más accesible a los estudiantes.

CD-ROM *Más allá del cerebro y la conducta* ampliado El CD-ROM que acompaña a *Biopsicología* se diferencia del CD que se incluye en la mayoría de los libros de texto en un aspecto importante: la mayoría del material de *Más allá del cerebro y la conducta* se ha diseñado específicamente para apoyar, ampliar y complementar a *Biopsicología*. El CD incluido en esta edición se ha ampliado notablemente: incluye varias animaciones nuevas, vídeos de laboratorios de investigación y debates con expertos sobre determinados temas biopsicológicos.

EN EL CD

Consulte el módulo *Ceguera al cambio*. Para poder apreciarla, la ceguera al cambio ha de experimentarse. Esto es algo que va a querer compartir con sus amigos.

Nuevas fotografías que encabezan los capítulos La mayor parte de los capítulos comienzan con nuevas fotografías sorprendentes. Cada una ha sido cuidadosamente seleccionada por el autor para generar el interés del estudiante y recalcar la orientación humana y comportamental de este texto.



Nuevo diseño interior Se han efectuado cambios importantes en el diseño y distribución de las páginas. Algunos son de tipo estético, pero hay uno que tiene importantes consecuencias pedagógicas. Muchas figuras se han recortado y se ha colocado el texto a su alrededor. Ambos cambios van dirigidos a reducir el espacio que ocupan las figuras y a facilitar que las figuras se sitúen más cerca de dónde se explican. Esta mejora hará mucho más fácil leer y estudiar *Biopsicología*.



Nueva cobertura de la sexta edición

La biopsicología sigue siendo uno de los campos científicos que progresa más rápidamente. Al igual que las ediciones previas, esta edición de *Biopsicología* se ha mantenido al tanto de los avances recientes; contiene 653 referencias a artículos que no estaban citados en la última edición. Estas adiciones han impuesto cambios en muchas partes del libro. Seguidamente se enumeran algunos de los principales cambios de contenido en la presente edición, organizados por capítulos.

Capítulo 2: evolución, genética y experiencia

- Descripción del descubrimiento de las «neuronas de cantidad» en el lóbulo parietal de los seres humanos, monos y gatos, ilustrando el enfoque comparativo.
- Nueva sección titulada «Proyecto Genoma Humano: ¿y después qué»?

Capítulo 3: anatomía del sistema nervioso

- Nueva sección titulada «Neurogliocitos: la mayoría olvidada».

Capítulo 4: Conducción neural y transmisión sináptica

- Descubrimiento reciente de que los potenciales de acción no se generan en el cono axónico sino en la parte adyacente del axón.
- Descubrimiento reciente de que hay pocos canales de Na^+ en los axones entre los nódulos de Ranvier.
- Hallazgo reciente de que los potenciales postsinápticos que se producen cerca de las terminaciones de las dendritas suelen ser de mayor amplitud que los que se producen en el cuerpo celular.
- Análisis de los nuevos datos sobre la reutilización de las vesículas.
- Posibles funciones de la conducción retrógrada de los potenciales de acción.
- Investigación reciente sobre las uniones intercelulares comunicantes.
- Explicación de los mecanismos del *Botox* [toxina botulínica].

Capítulo 5: métodos de investigación en biopsicología

- Descripción de los archivos de imágenes cerebrales.
- Análisis sistemático de los puntos débiles de la RMf.
- Análisis de la estimulación magnética transcraneal.
- Método de hebra complementaria para producir *knockouts* genéticos [mutaciones dirigidas]

Capítulo 7: mecanismos de la percepción, la consciencia y la atención

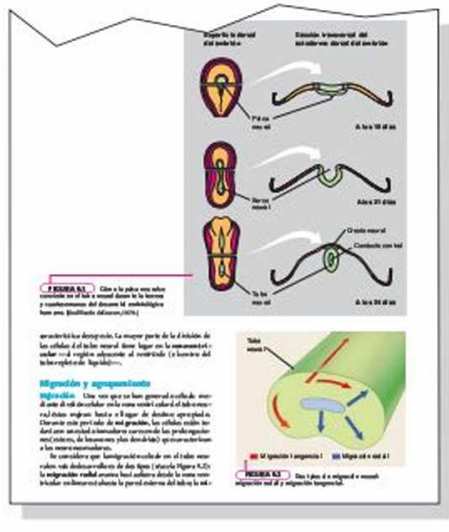
- Estudios de neuroimagen funcional sobre el reconocimiento facial en seres humanos y el área facial fusiforme.
- Nuevos descubrimientos sobre la distribución de la corteza auditiva humana.
- Informe reciente de que Penfield invirtió erróneamente la cara del homúnculo somatosensorial.
- Descubrimiento de otra área secundaria de corteza somatosensorial.
- La nueva regla «un receptor olfativo/una neurona».
- Descripción de la organización topográfica de los receptores olfativos.
- Análisis de la neurogénesis adulta de los receptores olfativos.

Capítulo 8: sistema sensitivomotor

- Aclaración de la diferencia entre negligencia contralateral egocéntrica y basada en el objeto.
- Énfasis en la importancia del lóbulo parietal posterior en el inicio del movimiento.
- Recientes descubrimientos acerca de las áreas de la corteza motora secundaria.
- Análisis de la negligencia contralateral y la percepción inconsciente.
- Estudio de nuevos casos de control mental de un robot por un mono.
- Papel del cerebelo en la sincronización.

Capítulo 9: desarrollo del sistema nervioso

- Análisis de la migración neural radial y tangencial.
- Comparación de la migración neuronal por cambio de localización en el soma y la mediada por neuroglia.



- Exposición actualizada de las teorías de crecimiento axónico certero.
- Análisis sistemático de las moléculas de orientación.
- Descripción corregida de la hipótesis del gradiente topográfico.
- Nuevos datos sobre el papel de los neurogliocitos en la sinaptogenésis.
- El tema de la «promiscuidad» en la sinaptogenésis.
- Análisis sistemático de las neurotrofinas.
- Examen de la heterogeneidad del autismo.

Capítulo 10: daño cerebral y plasticidad neural

- Depresión en tanto que síntoma de la enfermedad de Parkinson.
- Diferencias sexuales en la esclerosis múltiple.
- Nuevas observaciones sobre los intentos de encontrar tratamientos para la enfermedad de Alzheimer.
- Posibles contribuciones de la neurogénesis adulta a la recuperación de la función tras daño cerebral.
- Resultados del primer estudio con doble anonimato placebo-control del tratamiento de la enfermedad de Parkinson con trasplante de tejido.
- Nueva investigación sobre las células madre y el tratamiento de la lesión medular.

Capítulo 11: aprendizaje, memoria y amnesia

- Análisis del concepto de reconsolidación.
- Nueva cobertura de los mecanismos del mantenimiento y expresión de la PLP.
- Nueva sección sobre la variabilidad de la PLP.

Capítulo 12: hambre, ingesta de alimentos y salud

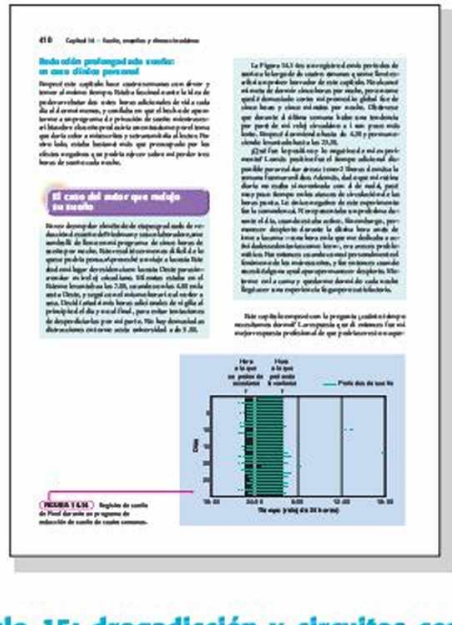
- Cobertura más sistemática de los péptidos de hambre y saciedad.
- Datos recientes de que las comidas dadas a víctimas de hambruna provocan anorexia.

Capítulo 13: hormonas y sexo

- Cobertura más sistemática de las diferencias sexuales en la estructura cerebral.
- Pruebas recientes de que los cromosomas sexuales tienen efectos sobre el desarrollo cerebral en los que no intervienen las hormonas sexuales.
- Descubrimiento de que las diferencias sexuales en el tamaño cerebral provienen de una mayor pérdida celular programada en las hembras.
- El reciente suicidio de «John», el famoso fruto de un cambio de sexo en la infancia.
- Análisis de los efectos neuroprotectores del estradiol.
- Pruebas de que las lesiones del núcleo ventromedial alteran en los machos la motivación para la conducta sexual.
- Hincapié en que la tendencia de la atracción sexual que siente una persona (varón o mujer) no es una cuestión de elección.
- Análisis de la transexualidad y el cambio de sexo.
- Independencia de la orientación sexual y la identidad sexual.

Capítulo 14: sueño, ensueños y ritmos circadianos

- Teoría del sueño REM «por defecto».
- Cobertura reorganizada de los mecanismos neurales del sueño.
- Observaciones clásicas de von Economo y los mecanismos neurales del sueño.
- Fotorreceptores circadianos recientemente descubiertos en la capa de células ganglionares de la retina.
- Reciente descubrimiento de que todas las células del organismo contienen mecanismos sincronizadores circadianos.
- Función de las orexinas en la narcolepsia y el sueño.
- Importante descubrimiento reciente de que las personas que duermen ocho horas o más por noche tienden a morir antes que las que duermen entre cinco y siete horas.



Capítulo 15: drogadicción y circuitos cerebrales de recompensa

- Mayor cobertura del síndrome alcohólico fetal.
- Análisis de los informes recientes de que la mariguana causa problemas de memoria.

- Estudios recientes que relacionan el MDMA [éxtasis] con el daño cerebral.
- Análisis de los tratamientos con metadona y buprenorfina de la adicción a los opiáceos.
- Nueva sección sobre las causas de recaída en casos de adicción.
- Estudios de neuroimagen en seres humanos que apoyan la implicación de la dopamina en la adicción.

Capítulo 16: lateralización, lenguaje y cerebro escindido

- Descripción del punto de vista actual, más complejo, sobre la implicación de la dopamina en la adicción.
- Preferencia manual y asimetría del área de la mano en el homúnculo motor.
- Lateralidad derecha en monos.
- La paradoja de que el hemisferio derecho se active durante el lenguaje y que las lesiones del hemisferio derecho no sean suficientes para alterar el lenguaje.
- Problemas sensoriales y motores de los disléxicos.

Capítulo 17: biopsicología de la emoción, el estrés y la salud

- Cómo afecta el estrés a la función inmunitaria —los sorprendentes resultados de un reciente metanálisis.
- Por qué la disminución de la función inmunitaria no se traduce necesariamente en un aumento de la enfermedad.
- Cobertura sistemática de los efectos del estrés temprano.
- Cobertura sistemática de los efectos del estrés sobre el hipocampo.
- Miedo condicionado en seres humanos durante pruebas de neuroimagen funcional.

Capítulo 18: biopsicología de los trastornos psiquiátricos

- La opinión actual de que la implicación de los receptores D_2 en la esquizofrenia no es toda la historia.
- Cobertura sistemática de la esquizofrenia y el daño cerebral.
- Análisis sistemático de los neurolépticos atípicos.
- Comparación de la eficacia de fármacos en el tratamiento de los trastornos afectivos.
- Patología cerebral y trastornos afectivos.
- Trastorno por estrés postraumático.
- Concepto de medicamentos sin interés comercial.

Ayudas para el aprendizaje

Biopsicología presenta varias características expresamente concebidas parar ayudar a los estudiantes a aprender y recordar los datos.

- **Palabras clave** en negrita —otros términos de menor importancia aparecen en cursiva.
- **Explore su cerebro**, ejercicios de prueba que se sitúan en los puntos de transición de los capítulos, donde los estudiantes pueden beneficiarse más de hacer una pausa para consolidar los datos precedentes antes de continuar.
- **Revisión de los temas**, secciones que sirven de conclusión de cada capítulo, resumiendo cómo los cuatro temas principales del libro han repercutido en ese tema en particular.
- **Cuestiones para reflexionar**, preguntas de análisis que retan a los estudiantes a pensar de modo crítico sobre la información presentada en el capítulo.
- **Apéndices**, que sirven de provechosas fuentes de información importante, la cual resulta demasiado pormenorizada para algunos estudiantes de biopsicología.

Material auxiliar en inglés disponible con *Biopsicología*

El CD-ROM *Más allá del cerebro y la conducta*

Gratis con cada nuevo libro de texto, el disco compacto titulado *Más allá del cerebro y la conducta* contiene muchas actividades y demostraciones ideadas para aumentar el interés de los estudiantes y animarles a relacionarse con la biopsicología de modo activo. Las notas al margen en *Biopsicología* remiten al estudiante a las partes del CD en los puntos apropiados de cada capítulo. Algunas de las características distintivas de *Más allá del cerebro y la conducta* incluyen:

- **Animaciones y otras demostraciones.** Una serie de demostraciones multimedia especialmente concebidas para este CD permiten a los estudiantes experimentar por sí mismos conceptos importantes del texto. Las nuevas figuras animadas se dedican a los campos receptores de las neuronas visuales, los clásicos experimentos de Sperry sobre rotación ocular y la anatomía de las neuronas.
- **Módulos neurales.** Diez módulos neurales animados procedentes del elogiado CD-ROM de fisiología interactivo A.D.A.M. (Benjamin/Cummings) ayuda a los estudiantes a entender los principios fisiológicos fundamentales. Mediante explicaciones por audio y exposiciones visuales, cada módulo da vida a un aspecto complejo de la biopsicología en la pantalla del ordenador del estudiante.
- *Vídeo clips.* En unos *vídeo clips*, Pinel se dirige personalmente a los estudiantes, transmitiéndoles su entusiasmo por la biopsicología —la mayoría de éstos se filmaron en su propia casa—. En otros, los estudiantes ven cómo funciona un laboratorio de inves-

tigación y escuchan de boca de conocidos biopsicólogos quién les dirige.

- **Cuestionarios de práctica.** En el CD los estudiantes encontrarán 15 preguntas de respuesta múltiple por capítulo, redactadas por el mismo Pinel. Estas pruebas de autoevaluación les ayudarán a preparar sus exámenes.
- **Fichas informáticas breves.** Los estudiantes pueden revisar las palabras clave correspondientes a cada capítulo y sus definiciones mediante prácticas fichas informáticas breves.

Banco de cuestionarios El banco de cuestionarios para esta edición de *Biopsicología* contiene más de 2.000 preguntas de respuesta múltiple. Con el fin de ayudar a los profesores a preparar sus exámenes, se ha evaluado la dificultad de cada pregunta —fácil (1), moderada (2) o difícil (3)—. Asimismo, cada pregunta se ha marcado con un tema y una página de referencia de modo que los profesores puedan escoger fácilmente preguntas para confeccionar a su gusto sus cuestionarios. Los autores de libros de texto rara vez preparan sus propios bancos de cuestionarios; el hecho de que Pinel se empeñe en preparar el suyo propio atestigua su calidad —y su compromiso en ayudar a los estudiantes a aprender.

Banco de cuestionarios computarizado Puede disponerse de esta versión computarizada del banco de cuestionarios con el programa informático *TestGen* «fácil de usar» de Tamarack, que permite a los profesores preparar exámenes, tanto para imprimir como para examinar por red y *online*. El banco de cuestionarios computarizado es válido para *Windows* y para *Macintosh*.

Manual para el profesor Preparado con gran habilidad por Michael Mana de la *Western Washington University*, el manual del profesor incluye útiles medios de enseñanza, entre ellos «*at-a-glance-grids*» [cuadrículas de una ojeada], actividades y presentaciones para el aula, anotaciones, apuntes de clase, sinopsis de los capítulos y otro valioso material para organizar la asignatura destinado tanto a profesores noveles como experimentados.

Presentación de *power-point* Michelle Pilati, del *Rio Hondo College*, ha elaborado un paquete en *PowerPoint* con resúmenes detallados de los puntos fundamentales de cada capítulo, basados en esquemas, gráficas, diagramas y otros medios visuales procedentes del libro de texto. `Conéctese con www.ablongmancom/catalog para descargar este material complementario para el profesor, directamente de su página original!

Juego de transparencias de psicología fisiológica de Allyn and Bacon, edición de 2005 Al escoger este libro de texto puede obtenerse un juego de 145 transparencias de acetato a todo color a través del representante de ventas local de Allyn and Bacon. El paquete de transparencias incluye imágenes de los principales textos de psicología fisiológica editado por Allyn and Bacon.

Guía del curso Esta sólida guía de estudio, escrita por Michael Mana de la *Western Washington University*, se ha y ampliado para la presente edición. Ofrece a los estudiantes un medio de aprendizaje rico y muy organizado. Cada capítulo de la guía de estudio incluye las siguientes secciones:

- «Antes de leer», contiene un breve resumen del capítulo y sus objetivos de aprendizaje.
- «Mientras se lee», ofrece una serie de demostraciones, preguntas de estudio de doble sentido, actividades y ejercicios.
- «Después de haber leído», consta de tres preguntas prácticas cortas y una prueba práctica global.
- «Cuando se ha acabado», presenta enlaces *web* para obtener más información y un crucigrama que utiliza los términos clave del texto.

***Website* vinculado** Enlazando el libro de texto con Internet, este *website* contiene fichas breves, objetivos de aprendizaje, enlaces web *log-on* y pruebas de práctica *online* para cada capítulo con el fin de ayudar a los estudiantes a revisar y retener los conceptos clave del texto. Visite este sitio en www.librosite.net/pinel.

Ficha de estudio de psicología fisiológica, © 2005 Las fichas de estudio de Allyn & Bacon/Longman, a todo color, asequibles y repletas de información útil facilitan el estudio, lo hacen más eficaz y más agradable. La información del curso se condensa en lo básico, ayudando a los estudiantes a llegar a dominar rápidamente los fundamentos, revisar un tema para comprenderlo, o preparar un examen.

Una introducción a todo color a la anatomía del encéfalo humano Este libro proporciona un medio fácil y ameno de aprender o revisar los fundamentos de la neuroanatomía humana mediante el elogiado método de colorear siguiendo las indicaciones.

Taller de vídeo para el CD-ROM de psicología fisiológica Este CD-ROM para estudiantes y profesores comprende más de 50 minutos de contenido relacionado con el curso de psicología fisiológica.

Taller de vídeo para la guía de enseñanza del profesor de psicología fisiológica con CD-ROM La guía de enseñanza para el profesor ofrece multitud de ideas para integrar el taller de vídeo en su curso, incluyendo resúmenes de cada *video clip*, actividades de clase, ejerci-

cios de redacción, inicios de debate, *correlation grids* [cuadrículas de relación], objetivos de aprendizaje y una clave de respuestas para la guía de aprendizaje para el estudiante. El contenido del CD-ROM y de la guía de aprendizaje para el estudiante se ha impreso también al final de la guía de enseñanza, `y le proporciona el programa completo en una fácil consulta!

Agradecimientos

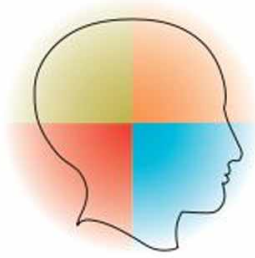
Yo escribí *Biopsicología*, pero la responsabilidad de los demás aspectos del manuscrito y la preparación del CD estuvo a cargo de Maggie Edwards —Maggie es una artista de talento y una escritora profesional, y es además mi pareja en la vida privada—. Le estoy agradecido por su estímulo y apoyo y por sus numerosas aportaciones a este libro. También le doy las gracias en nombre de los muchos estudiantes que se beneficiarán de su esfuerzo.

Allyn & Bacon ha hecho un trabajo digno de mención en la producción editorial de este libro. Compartían mi sueño sobre un libro de texto que se ajustara a los requisitos pedagógicos más exigentes, pero que asimismo fuera original, atractivo y ameno. Gracias a Bill Barke, Karon Bowers y otros directivos de Allyn and Bacon por haber confiado en *Biopsicología* y aportado el apoyo financiero y personal necesario para situarlo a la vanguardia de su campo. Le estoy especialmente agradecido a Erin Liedel por su ayuda en el desarrollo del libro, su apoyo moral y su buena voluntad al soportar nuestras excentricidades. Vaya también un reconocimiento especial para Michael Granger y Jane Hoover por coordinar la producción —un trabajo enormemente difícil y a menudo ingrato—. Jane fue también la correctora de estilo e hizo muchas mejoras en el texto y las ilustraciones, que han sido muy apreciadas. Y gracias a Cristina Vasuta por su ayuda al recopilar las referencias y el banco de cuestionarios.

Les agradezco a los siguientes profesores su colaboración revisando diversas ediciones de *Biopsicología*. Sus comentarios han contribuido sustancialmente a mejorar esta edición y su CD-ROM.

L. Joseph Acher, Baylor University
Michael Babcock, Montana State University-Bozeman
Carol Batt, Sacred Hearth University
Noel Jay Bean, Vassar College
Thomas Bennett, Colorado State University
Linda Brannon, McNeese State University
Peter Brunjes, University of Virginia
Michelle Butler, United States Air Force Academy
Donald Peter Cain, University of Western Ontario
Deborah A. Carroll, Southern Connecticut state University
John Conklin, Camosun College
Gregory Ervin, Brigham Young University
Robert B. Fisher, Ball State University
Allison Fox, University of Wollongong
Thomas Goettsche, SAS Institute, Inc.
Arnold M. Golub, California State University-Sacramento
Mary Gotch, Solano College
Kenneth Guttman, Citrus College
Melody Smith Harrington, St. Gregory's University
Theresa D. Hernandez, University of Colorado
Cindy Ellen Herzog, Frostburg State University
Peter Hickmott, University of California-Riverside
Tony Jelsma, Atlantic Baptist University
Roger Johnson, Ramapo College
John Jonides, University of Michigan
Maria J. Lavooy, University of Central Florida
Jon Kahane, Springfield College
Craig Kinsley, University of Richmond
Ora Kofman, Ben Gurion University of the Negev
Louis Koppel, Utah State University
Victoria Littlefield, Augsburg College
Linda Lockwood, Metropolitan State College of Denver
Charles Malsbury, Memorial University
Michael R. Markham, Florida Internacional University
Michael P. Matthews, Drury Collage
Lin Meyers, California State University-Stanislaus
Russ Morgan, Western Illinois University
Henry Morlock, SUNY-Plattsburg
Lauretta Park, Clemson University
Ted Parsons, University of Wisconsin-Platteville
Jim H. Patton, Baylor University
Edison Perdorno, Minnesota State University
Michael Peters, University of Guelph
Michelle Pilati, Rio Hondo College
David Robbins, Ohio Wesleyan University
Jeanne P. Ryan, SUNY-Plattsburgh
David Soderquist, University of North Carolina at Greensboro
Michael Stoloff, James Madison University
Dallas Treit, University of Alberta
Stuart Tousman, Rockford College
Dennis Vincenzi, University of Central Florida
Linda Walsh, University of Northern Iowa
Jon Williams, Kenyon College
David Yager, University of Maryland
H. P. Ziegler, Hunter College

Al estudiante



En la década de los 60 yo estaba, como se decía entonces, «deslumbrado» por una asignatura sobre biopsicología de la licenciatura. No podía imaginar nada más interesante que un campo científico dedicado a estudiar la relación entre los procesos psicológicos y el cerebro. Mi fascinación inicial desembocó en una larga carrera cono estudiante, investigador y profesor de ciencias biopsicológicas. *Biopsicología* representa mi intento de compartir esta fascinación con el lector.

He procurado hacer de *Biopsicología* un tipo de libro de texto distinto, un libro de texto que incluya explicaciones claras, concisas y bien estructuradas de los puntos principales pero también que suscite el interés de leerlo —un libro del que se pudiera sugerir un capítulo apropiado a un amigo o pariente interesado en el tema—. Para alcanzar este objetivo pensé en qué tipo de libro de texto me hubiera gustado cuando era estudiante y decidí inmediatamente evitar el formalismo severo y el estilo pesado de redacción de los libros de texto convencionales.

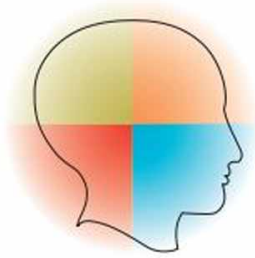
He querido que *Biopsicología* tuviera un estilo relajado y personal. Con el fin de lograrlo, cuando escribía he imaginado que el lector y yo estábamos charlando y que yo le hablaba —por lo general tomando algo— acerca de las cosas tan interesantes que están sucediendo en el campo de la biopsicología. Imaginar estas conversaciones evitó que mi modo de escribir derivara hacia los consabidos «libracos de texto» y nunca me permití olvidar que estaba escribiendo este libro para el lector: el estudiante.

Estuve especialmente emocionado, y un poco nervioso, ante la quinta edición [inglesa] de *Biopsicología* porque era la primera que se acompañaba de un CD. Me preocupaba en particular la reacción de los estudiantes ante las animaciones y los *video-clips* puesto que diseñarlos era una experiencia nueva para mi compañera, Maggie, y para mí. Sin embargo, el CD resultó tener un enorme éxito entre los estudiantes y, por lo tanto, se ha ampliado considerablemente en esta edición. Espero que al lector le guste el nuevo material. En lo que a mí respecta, nunca me repondré de la impresión de verme y oírme en la pantalla de mi ordenador.

Espero que el lector aprenda mucho con *Biopsicología* y que leerlo le provoque la misma sensación personal que escribirlo provocó en mí. Si lo desean, agradeceré sus comentarios y sugerencias. Puede contactar conmigo en la siguiente dirección: Department of Psychology, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada, V6T 1Z4, o a través del correo electrónico:

jpinel@psych.ubc.ca

Acerca del autor



John Pinel, el autor de *Biopsicología*, obtuvo su doctorado en la McGill University de Montréal. Trabajó una temporada en el *Institute of Technology* de Massachussets antes de acceder a su puesto actual en la *University of British Columbia*, en Vancouver. El profesor Pinel es un galardonado docente y autor de unas 200 publicaciones científicas. No obstante, cree que *Biopsicología* es su mayor logro profesional. «Tiene que ver con todo lo que me gusta de mi trabajo: los estudiantes, enseñar, escribir e investigar.»

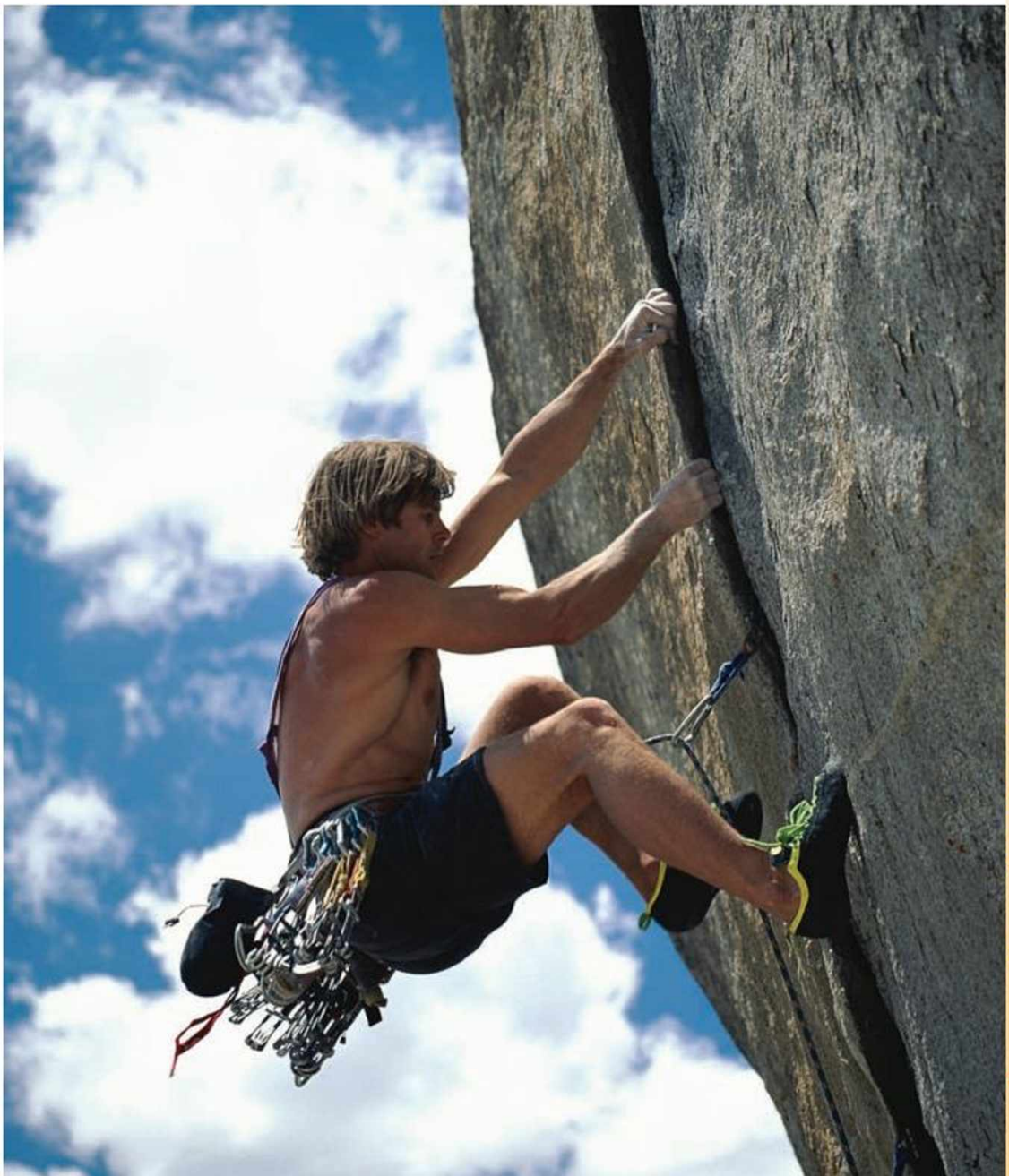
Cuando se le preguntó acerca de sus aficiones personales, el profesor Pinel habló con entusiasmo de su compañera, Maggie, y su hijo, Greg. La gran calidad de las ilustraciones de *Biopsicología* puede atribuirse en gran parte al esfuerzo y el talento de Maggie, que es una artista y una escritora profesional. Greg está ahora acabando su doctorado en la Facultad de Económicas de Londres, especializándose en programas pedagógicos y sociales para indígenas.

«La mayor parte del ejercicio que hago consiste en tocar y ensayar ritmos de tambor del África Occidental», dice Pinel. «Para una plena experiencia física y mental, no hay nada mejor que un poco de kpanlongo con mi amigo Kwasi Iruoje, experto en tambor nigeriano.» (No deje de ver el *video clip* «*The Beat Goes On*» en el CD-ROM *Beyond the Brain and Behavior* —gratis al comprar este libro de texto—.) «Una de las cosas que más me relajan y me ayudan a descansar es acariciar a nuestros gatos, Sambala y Rastaman.»

capítulo 1

La biopsicología en tanto que neurociencia

En cualquier caso, ¿qué es la biopsicología?



1.1 ¿Qué es la biopsicología?

1.2 ¿Qué relación existe entre la biopsicología y otras disciplinas de la neurociencia?

1.3 ¿Qué tipos de investigación caracterizan al enfoque biopsicológico?

1.4 ¿Cuáles son las ramas de la biopsicología?

1.5 Actividades convergentes: ¿cómo trabajan juntos los biopsicólogos?

1.6 Deducción científica: ¿cómo estudian los biopsicólogos el funcionamiento inobservable del cerebro?

1.7 Juicio crítico sobre las tesis biopsicológicas

El aspecto del cerebro humano dista mucho de ser admirable (*véase* la Figura 1.1). Es un trozo de tejido blando, arrugado, con forma de nuez, que pesa alrededor de 1,3 kg. Se parece más a algo que podríamos encontrar flotando en una playa que a una de las maravillas del mundo —lo cual es sin duda—. Pese a su desagradable aspecto externo, el cerebro humano es una asombrosamente intrincada red de **neuronas** (células que reciben y transmiten señales electroquímicas). Pensemos un momento en la complejidad de los circuitos neurales de nuestro cerebro. Reflexionemos sobre los 100.000 millones de neuronas desplegadas de modo complejo, los cerca de cien billones de conexiones entre ellas y la cantidad casi infinita de vías que pueden seguir las señales neurales a través de este laberinto.

EN EL CD

Consulte el módulo *Saludos del autor.* Pinel le da la bienvenida personalmente y explica un aspecto de la biopsicología que a menudo se pasa por alto y él ha incluido en este texto.

Considerando lo que puede hacer, no es de sorprender la complejidad del cerebro humano. Un órgano que es capaz de crear una *Mona Lisa,* un miembro artificial y un avión supersónico; de viajar a la luna y a las profundidades del mar, de apreciar lo maravilloso de una puesta de sol en los Alpes, de un recién nacido o de un salto mortal hacia atrás *tiene que* ser complejo. Paradójicamente, puede que la **neurociencia** (el estudio científico del sistema nervioso) resulte ser el reto final para el cerebro. ¿Tiene el cerebro la capacidad de comprender algo tan complejo como él mismo?

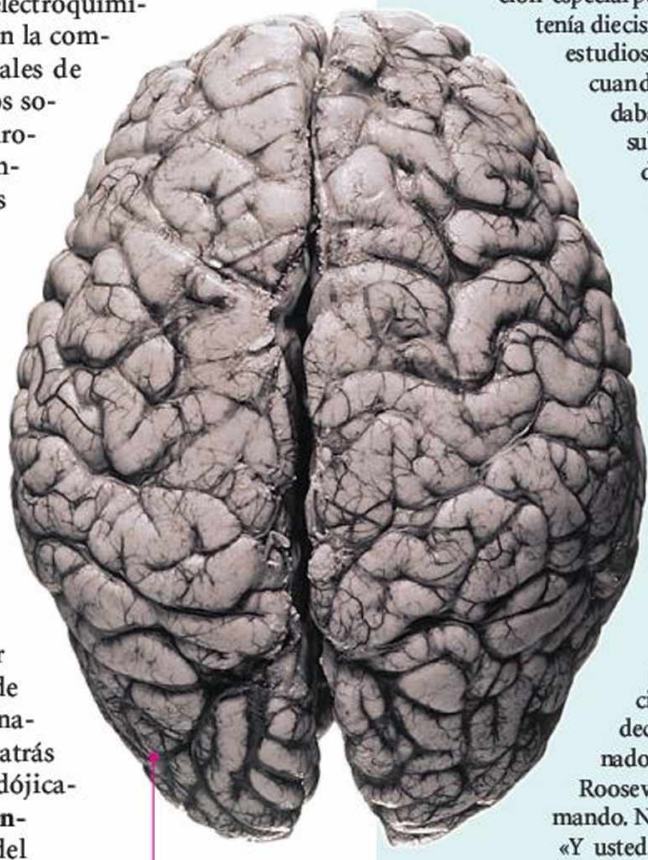


FIGURA 1.1
El encéfalo humano.

La neurociencia abarca varias disciplinas relacionadas entre sí. El objetivo principal de este capítulo es presentar una de ellas: la biopsicología. Cada uno de sus siete apartados define la biopsicología desde una perspectiva diferente.

Antes de adentrarnos en la materia de este capítulo, quisiera comentar dos cosas: (1) el caso de Jimmie G., que le dará a probar al lector las interesantes cosas que contiene, y (2) los temas principales de este libro.

El caso de J. G., el hombre congelado en el tiempo

[En 1975], J. G. era un hombre de aspecto distinguido, con una mata de pelo canoso rizado; un hombre atractivo y sano de cuarenta y nueve años de edad. Era alegre, simpático y afectuoso .

«Buenas, doctor» —dijo— «`Buenos días! ¿Me siento en esta silla?»... Habló de las casas donde había vivido su familia… Habló del colegio y su época de colegio, de los amigos que había tenido y de su inclinación especial por las matemáticas y las ciencias… tenía diecisiete años; acababa de terminar sus estudios en el instituto de bachillerato cuando fue reclutado en 1943... Se acordaba de los nombre de los distintos submarinos en los que había servido, de sus misiones, de dónde tenían su base, de los nombres de sus compañeros de tripulación... Pero por algún motivo sus recuerdos se detenían ahí.

…Me llamó mucho la atención el cambio de tiempo verbal en sus remembranzas cuando pasó de sus días de colegio a sus días en la marina. Había estado utilizando el pasado, pero ahora utilizaba el presente... De pronto me invadió una sospecha poco probable. «¿En que año estamos Sr. G.?» le pregunté, disimulando mi asombro con una actitud despreocupada. «En el cuarenta y cinco, hombre ¿Qué quiere usted decir?». Siguió hablando: «Hemos ganado la guerra; FDR [Franklin Delano Roosevelt] está muerto, Truman está al mando. Nos aguardan grandes tiempos».

«Y usted. Jimmie, ¿cuántos años tiene?»... «Bueno, creo que diecinueve, doctor. Cumpliré veinte en mi próximo cumpleaños.»

Viendo al hombre canoso que tenía delante, tuve un impulso que nunca me he perdonado…

«Tenga», le dije alcanzándole un espejo. «Mire el espejo y dígame qué ve…»

De repente empalideció y se sujetó a los lados de la silla. «`Jesús---!» murmuró. «¿Jesús, qué está pasando?, ¿qué me ha ocurrido?, ¿es una pesadilla?, ¿estoy loco?, ¿es una broma?» —y se puso loco de inquietud, aterrado.

…Me marché sigilosamente, llevándome el odioso espejo.

Dos minutos más tarde volví a entrar en la habitación… «`Hola doctor!» dijo. «`Buenos días! ¿Quería usted hablar conmigo? ¿Me siento en esta silla?» En su

expresión franca y abierta no había ninguna señal de reconocerme.

«¿No nos conocemos ya, Sr. G?», le pregunté con aire despreocupado.

«No, yo diría que no `Con la barba que tiene no le hubiera olvidado, doctor!».

...«¿Dónde cree que está usted?».

«Veo estas camas y estos pacientes por todas partes. Me parece una especie de hospital. ¿Pero qué demonios haría yo en un hospital —y con toda esta gente mayor, mucho mayor que yo...? Puede que yo *trabaje* aquí... Si no trabajo aquí, me han *metido* aquí. ¿Soy un paciente, estoy enfermo y no lo sé, doctor? Es una locura, es espeluznante...».

En las pruebas de inteligencia demostró una capacidad intelectual excelente. Tenía agilidad mental/Era rápido mentalmente, era observador y lógico y no tenía ninguna dificultad para resolver problemas y asuntos complejos (es decir, ninguna dificultad si se podían hacer con rapidez. Si se requería mucho tiempo olvidaba lo que estaba haciendo...).

Examinando a fondo su memoria encontré una extremada y sorprendente pérdida de memoria reciente —hasta el punto de que cualquier cosa que se le dijera o mostrara podía olvidarla en unos pocos segundos—. De modo que puse el reloj, la corbata y las gafas sobre la mesa, los tapé y le pedí que los recordara. Luego, después de charlar unos minutos, le pregunté qué era lo que había tapado. No recordaba ninguno de los objetos —de hecho, ni siquiera que yo le hubiese pedido que los recordase—. Repetí la prueba, esta vez pidiéndole que escribiera los nombres de los tres objetos: de nuevo lo olvidó y cuando le enseñé el papel en el que lo había escrito se quedó extrañado.

«¿Qué es esto?» le pregunté mostrándole una foto de una revista que yo sostenía.

«Es la luna», contestó.

«No, no lo es», le respondí. «Es una foto de la tierra tomada desde la luna».

«`Bromea usted, doctor! `Alguien tendría que haber llevado una cámara de fotos allí arriba!..., ¿Cómo demonios lo haría?»...

Empezaba a cansarse, y estaba algo irritable y ansioso, bajo la presión continua de lo absurdo y la contradicción, y de sus terribles consecuencias.... Y yo mismo estaba apesadumbrado por la emoción —aquello le rompía a uno el corazón... pensar en su vida perdida en el limbo, deshaciéndose—.

Es como si estuviera... confinado en un sólo momento de su existencia, rodeado de un foso... de olvido de todo lo que le rodea. Es un hombre sin pasado (ni futuro), atrapado en un momento que cambia constantemente, sin sentido.

(Reproducido con autorización de Simon & Schuster Adult Publishing Group de *The Man Who Mistook His Wife for a Hat and Other Clinical Tales* [El hombre que confundió a su mujer con un sombrero y otros relatos clínicos] por Oliver Sacks. Copyright © 1970, 1981, 1983, 1984, 1985 por Oliver Sacks.)

Recordemos a Jimmie G. Volveremos a encontrarnos con él otra vez, más adelante en este capítulo.

Cuatro temas principales en este libro

Aprenderemos muchas cosas nuevas en este libro —nuevos datos, conceptos, estructuras cerebrales y cosas por el estilo—. Pero lo más importante es que, dentro de muchos años, mucho después de que el lector haya olvidado la mayoría de estos datos, seguirá llevando consigo nuevos y productivos modos de pensar. He seleccionado cuatro nuevas ideas para hacer un hincapié especial en ellas: constituyen los cuatro temas principales de este libro.

Para ayudarle a prestar a estos temas la atención especial que merecen y para ayudarle a seguir su desarrollo a medida que avance en este libro, se han marcado las partes relevantes con lengüetas. A continuación se presentan los cuatro temas principales y las lengüetas que hacen referencia a ellos.

Reflexiones sobre la psicobiología Debido a que muchos temas biopsicológicos son tan interesantes (como ya se ha visto en el caso de Jimmie G.) y a menudo están relacionados con la vida diaria, se nos suministra una dieta continua de información y opiniones psicobiológicas —por televisión, periódicos, Internet, amigos, parientes, libros, profesores, etc.—. Uno de los principales objetivos de este libro es ayudar al lector a dar el paso de ser un consumidor pasivo de «publicidad» psicobiológica a ser un verdadero pensador crítico, una persona que no se cree todo lo que se dice sino que juzga si son razonables las diversas afirmaciones y evalúa su relación con sus propios criterios sociales y su estilo de vida. Para ayudar al lector a alcanzar esta meta, he marcado cada parte de este libro relacionada directamente con ello con la lengüeta «reflexionando sobre la biopsicología».

EN EL CD

Consulte el módulo *Temas de biopsicología.* Escuche a Pinel explicar cómo y por qué se han destacado para su conveniencia los temas de *Biopsicología.*

Reflexión crítica

Implicaciones clínicas Las consideraciones **clínicas** (que atañen a la enfermedad o el tratamiento) están entretejidas por todo el tejido de la psicobiología. Gran parte de lo que los biopsicólogos averiguan acerca del funcionamiento del encéfalo normal procede de estudios del encéfalo enfermo o lesionado, y, a la inversa, mucho de lo que descubren los biopsicólogos tiene importancia para el tratamiento de los trastornos cerebrales. Este libro se centra en la interacción entre las disfunciones cerebrales y la biopsicología, y cada ejemplo primordial de dicha interacción se destaca mediante la lengüeta «implicaciones clínicas».

Implicaciones clínicas

La perspectiva evolutiva Aunque nunca podrán determinarse con certeza los acontecimientos que llevaron a la evolución de la especie humana, reflexionar acerca de las presiones ambientales que probablemente guiaron la evolución de nuestros cerebros y nuestra conducta a menudo conduce a importantes explicaciones psicobiológicas. Este enfoque se denomina **perspectiva evolutiva**. Un aspecto importante de ésta es el *enfoque comparativo* (tratar de entender los fenómenos biológicos comparándolos en diferentes especies). A lo largo de este texto veremos que nosotros, los seres humanos, hemos aprendido mucho acerca de nosotros mismos estudiando las especies con las que estamos emparentados a través de la evolución. El enfoque evolutivo ha demostrado ser una de las piedras angulares de la indagación biopsicológica contemporánea. Cada exposición relacionada con la perspectiva evolutiva se señala con la lengüeta «perspectiva evolutiva».

Perspectiva evolutiva

Neurociencia cognitiva Los avances en cualquiera de los campos de la ciencia están impulsados en gran medida por la innovación tecnológica: el desarrollo de un nuevo y eficaz instrumento de investigación a menudo se sigue de una serie de descubrimientos. No hay mejor ejemplo de esto que la *neurociencia cognitiva*, un campo relativamente nuevo de la biopsicología que ha sido abastecido de combustible por el desarrollo de métodos de obtener imágenes de la actividad del cerebro humano *in vivo*. Valiéndose de estos métodos de neuroimagen funcional, los neurocientíficos cognitivos estudian las áreas del cerebro humano que se activan mientras el sujeto se dedica a determinados procesos *cognitivos* (concernientes al pensamiento), tales como memoria, atención y percepción. Cada exposición que implica este tipo de investigaciones se resalta con la lengüeta «neurociencia cognitiva».

Neurociencia cognitiva



1.1 ¿Qué es la biopsicología?

La **biopsicología** es el estudio científico de la biología de la conducta (*véase* Dewsbury, 1991). Algunos denominan este campo *psicobiología*, *biología comportamental* o *neurociencia comportamental*; pero yo prefiero el término *biopsicología*, porque indica un enfoque biológico del estudio de la psicología más que un enfoque psicológico del estudio de la biología: la *psicología* se sitúa en primer plano en este texto. La *psicología* es el estudio científico de la conducta, el estudio científico de todas las actividades manifiestas del organismo, así como de todos los procesos internos que supuestamente subyacen a estas actividades (p.ej., el aprendizaje, la memoria, la motivación, la percepción y la emoción).

El estudio de la biología de la conducta tiene una larga historia, pero la biopsicología no llegó a ser una disciplina neurocientífica importante hasta el siglo XX. Aunque no sea posible determinar la fecha exacta del nacimiento de la biopsicología, la publicación de *The Organization of Behavior* [La organización de la conducta] en 1949 por D. O. Hebb, desempeñó un papel clave en su surgimiento (*véanse* Brown y Milner, 2003; Milner, 1993; Milner y White, 1987). En su libro, Hebb desarrolló la primera teoría global sobre cómo la actividad cerebral puede producir fenómenos psicológicos complejos tales como las percepciones, las emociones, los pensamientos y los recuerdos. La teoría de Hebb hizo mucho por desacreditar la idea de que el funcionamiento psicológico es demasiado complejo como para tener sus raíces en la fisiología y la química del cerebro. Hebb basó su teoría en experimentos que implicaban tanto a seres humanos como a animales de laboratorio, en estudios de casos clínicos y en argumentos lógicos basados en sus perspicaces observaciones de la vida diaria. Este ecléctico enfoque se ha convertido en un sello distintivo de la indagación biopsicología. En comparación con la física, la química y la biología, la biopsicología es un bebé —un bebé sano que crece deprisa, pero un bebé al fin y al cabo—. En este libro el lector recogerá los frutos de la juventud de la biopsicología. Puesto que la biopsicología no tiene una larga y compleja historia, podrá introducirse directamente en las apasionantes investigaciones actuales.



1.2 ¿Qué relación existe entre la biopsicología y otras disciplinas de la neurociencia?

La neurociencia es un trabajo de equipo, y los biopsicólogos son miembros importantes de este equipo (*véanse* Albright, Kandel y Posner, 2000; Kandel y Squire, 2000). Este apartado del capítulo define aún más la biopsicología examinando su relación con otras disciplinas neurocientíficas.

Los biopsicólogos son neurocientíficos que contribuyen a su investigación con sus conocimientos acerca de la

conducta y de los métodos de investigación de la conducta. Lo que distingue su contribución a la neurociencia es su orientación y su experiencia en el estudio de la conducta. Podremos apreciar mejor la importancia de esta contribución si consideramos que, en última instancia, la finalidad del sistema nervioso es originar y controlar la conducta (*véanse* Doupe y Heisenberg, 2000; Grillner y Dickson, 2002).

La biopsicología es una disciplina que integra datos. Los biopsicólogos reúnen los conocimientos de otras disciplinas neurocientíficas y los aplican al estudio de la conducta. Algunas de las disciplinas de la neurociencia especialmente importantes para la biopsicología son las siguientes:

Neuroanatomía. Estudio de la estructura del sistema nervioso (*véase* el Capítulo 3).
Neuroquímica. Estudio de las bases químicas de la actividad neural (*véase* el Capítulo 4).
Neuroendocrinología. Estudio de las interacciones entre el sistema nervioso y el sistema endocrino (*veánse* los Capítulos 13 y 17).
Neuropatología. Estudio de los trastornos del sistema nervioso (*véase* el Capítulo 10).
Neurofarmacología. Estudio de los efectos de los fármacos sobre la actividad neural (*veánse* los Capítulos 4, 15 y 18).
Neurofisiología. Estudio de las funciones y la actividad del sistema nervioso (*véase* el Capítulo 4).



¿Qué tipos de investigación caracterizan al enfoque biopsicológico?

Aunque la biopsicología es sólo una de las muchas disciplinas que contribuyen a la neurociencia, ella misma es amplia y heterogénea. Los biopsicólogos estudian muchos fenómenos diferentes y enfocan sus investigaciones de muchos modos distintos. Con el fin de describir la investigación psicobiológica, este apartado analiza tres dimensiones principales en las que varían los enfoques de la investigación biopsicológica. Ésta puede implicar tanto sujetos humanos como no humanos, puede hacerse como experimentos formales o como estudios no experimentales, y puede ser básica o aplicada.

Sujetos humanos y animales

La investigación biopsicológica estudia tanto seres humanos como animales. Entre los no humanos, las ratas son los sujetos más habituales; sin embargo, los ratones, gatos, perros y primates también se estudian mucho.

Los seres humanos presentan varias ventajas sobre los otros animales como sujetos experimentales de investigaciones biopsicológicas: pueden seguir instrucciones, pueden comunicar sus experiencias subjetivas, y sus jaulas son más fáciles de limpiar. Por descontado que lo de las jaulas es una broma, pero esto sirve para llamar la atención sobre una ventaja que presentan los seres humanos sobre otras especies de sujetos experimentales: los seres humanos a menudo resultan más baratos. Puesto que sólo son admisibles las normas asistenciales de mayor calidad, los gastos de mantenimiento de un animal de laboratorio pueden ser prohibitivos, salvo para los investigadores mejor financiados.

Por supuesto, la mayor ventaja que ofrecen los seres humanos como sujetos en un campo destinado a comprender la complejidad de la función del cerebro humano es que tienen cerebros humanos. De hecho, el lector podría preguntarse por qué los biopsicólogos habrían de ocuparse de estudiar sujetos no humanos. La respuesta está en la continuidad evolutiva del encéfalo. Los encéfalos de los seres humanos difieren de los de otros mamíferos fundamentalmente en su tamaño global y en el grado de desarrollo cortical. En otras palabras, las diferencias entre los encéfalos de los seres humanos y los de especies relacionadas son más cuantitativas que cualitativas, y por lo tanto muchos de los principios de la función cerebral humana pueden deducirse del estudio de seres no humanos (p.ej., Nakahara *et al.*, 2002).

Perspectiva evolutiva

A la inversa, los animales presentan tres ventajas sobre los seres humanos como sujetos de investigación biopsicológica. La primera es que los encéfalos y la conducta de los animales son más sencillos que los de los seres humanos. De ahí que sea más probable que el estudio de las especies no humanas revele interacciones fundamentales entre el cerebro y la conducta. La segunda es que con frecuencia se llega a comprender algo a partir del **enfoque comparativo,** el estudio de los procesos biológicos mediante la comparación de especies diferentes. Por ejemplo, comparar la conducta de especies que no tienen corteza cerebral con la de las que la tienen puede proporcionar valiosas claves sobre la función cortical. La tercera es que se pueden llevar a cabo investigaciones con animales de laboratorio que, por razones éticas, no pueden hacerse con sujetos humanos. Esto no significa que el estudio de animales no esté regulado por un estricto código ético (*véase Institute of Laboratory Animal Resources,* 1996); sí lo está. No obstante, hay menos impedimentos éticos en el estudio de especies de laboratorio que en el estudio de seres humanos.

Según mi experiencia, la mayoría de los biopsicólogos demuestra un interés considerable por sus sujetos, sean o no de su propia especie; pero las cuestiones éticas no se dejan al criterio personal del investigador. Toda investigación biopsicológica, ya implique sujetos humanos o animales, se regula mediante comités independientes conforme a unas estrictas directrices éticas: «Los investigadores no pueden eludir el razonamiento de que si los animales que observamos son modelos admisibles de nuestras acciones más intrincadas, deben ser respetados al igual que respetaríamos nuestra propia sensibilidad» (Ulrich, 1991, p. 197).

Estudios experimentales y no experimentales

La investigación biopsicológica implica tanto estudios experimentales como no experimentales. Dos estudios no experimentales característicos son los estudios cuasiexperimentales y los estudios de casos clínicos.

Experimentos El experimento es el método que utilizan los científicos para indagar cuál es la causa de algo, y, como tal, es casi responsable por sí solo de nuestro estilo de vida moderno. Resulta extraño que un método capaz de tan compleja proeza sea en sí mismo tan simple. Para llevar a cabo un experimento con seres vivos, en primer lugar el investigador diseña dos o más condiciones experimentales en las cuales se evaluará a los sujetos. Por lo general, se examina a un grupo distinto de sujetos en cada condición (**diseño intersujetos**), pero a veces se puede examinar al mismo grupo de sujetos en cada condición (**diseño intrasujetos**). El investigador asigna los sujetos a las condiciones, aplica los tratamientos y mide los resultados de modo que sólo haya una diferencia relevante entre las condiciones que se están comparando. Esta diferencia entre las condiciones se denomina **variable independiente.** La variable que mide el investigador para evaluar el efecto de la variable independiente se llama **variable dependiente.**

¿Por qué es tan importante que entre las condiciones experimentales no haya otra diferencia más que la variable independiente? La razón es que cuando hay más de una diferencia que pueda afectar a la variable dependiente, es difícil determinar si ha sido la variable independiente o la diferencia no intencionada (llamada **variable extraña** [o de confusión]) lo que ha llevado a los efectos que se observan en la variable dependiente. Aunque desde un punto de vista conceptual el método experimental es simple, eliminar todas las variables extrañas puede ser bastante complicado. Al leer artículos de investigación se ha de estar siempre prevenido ante variables extrañas que puedan haber pasado inadvertidas para los propios investigadores.

Reflexión crítica

Un experimento realizado por Lester y Gorzalka (1988) pone de manifiesto cómo se desarrolla el método experimental. El experimento fue una demostración del **efecto Coolidge**. Éste consiste en el hecho de que cuando un macho copula y no puede continuar copulando con una determinada pareja sexual, a menudo puede seguir haciéndolo con una nueva pareja (*véase* la Figura 1.2). Antes de que su imaginación empiece a volar, ha de decirse que



FIGURA 1.2 El presidente Calvin Coodlige y la Sra. Grace Coodlige. Muchos estudiantes piensan que el efecto Coodlige recibe su nombre de un biopsicólogo llamado Coodlige. En realidad, se le llama así por el presidente Calvin Coodlige, del que se cuenta la siguiente historia. (Si la historia no es cierta, debería serlo.) Durante una visita a una granja avícola, la Sra. Coodlige preguntó al granjero cómo gestionaba su granja para producir tantos huevos con tan pocos gallos. Orgulloso de ello, el granjero repuso que sus gallos cumplían con su deber docenas de veces al día.

«Quizá podría explicárselo usted al Sr. Coodlige» contestó la primera dama en un tono intencionadamente alto.

El presidente llegó a oír el comentario y le preguntó al granjero: «¿Se vale cada gallo de la misma gallina cada vez?» «No», respondió el granjero, «cada gallo dispone de muchas gallinas».

«Quizá podría explicárselo usted a la Sra. Coodlige», replicó el presidente.

los sujetos del experimento de Lester y Gorzalka eran hámsters, no estudiantes del grupo de sujetos de universitarios.

Lester y Gorzalka arguyeron que el efecto Coolidge no se había demostrado en hembras porque en ellas es más difícil llevar a cabo experimentos bien controlados de este efecto — no porque las hembras no muestren el efecto Coolidge—. La confusión, según Lester y Gorzalka, proviene del hecho de que los machos de la mayoría de las especies de mamíferos se fatigan sexualmente antes que las hembras. Como consecuencia, los intentos de evaluar el efecto Coolidge en hembras con frecuencia se han confundido [variable extraña] debido al cansancio de los machos. Cuando en medio de la cópula se le facilita a una hembra una nueva pareja sexual, el aumento de su receptividad sexual podría ser un efecto Coolidge genuino, o bien una reacción al mayor vigor sexual del nuevo macho. Puesto que las hembras de los mamíferos por lo general manifiestan poca fatiga sexual, esta variable extraña no representa un problema grave para demostrar el efecto Coolidge en machos.

Lester y Gorzalka concibieron un ingenioso procedimiento para controlar esta variable extraña. Al mismo tiempo que un sujeto hembra copulaba con un macho (el macho conocido), el otro macho que se iba a utilizar en esta prueba (el macho desconocido) copulaba con otra hembra. Luego, se dejaba descansar a ambos machos mientras la hembra copulaba con un tercer macho. Por último, se sometía a la prueba a la hembra, ya fuera con el macho conocido o con el desconocido. La variable dependiente era el tiempo que la hembra mostraba **lordosis** (la postura de receptividad sexual de las hembras de roedores: espalda arqueada, flancos levantados y cola apartada) durante cada prueba sexual. Como se ilustra en la Figura 1.3, las hembras respondieron más enérgicamente a los machos desconocidos que a los conocidos durante la tercera prueba, pese a que tanto los conocidos como los desconocidos estaban fatigados por igual y montaban a las hembras con el mismo brío. Este experimento demuestra la importancia de un buen diseño experimental, así como una de las cuestiones tratadas en el Capítulo 13: que los machos y las hembras se parecen más entre sí de lo que la mayoría de la gente cree.

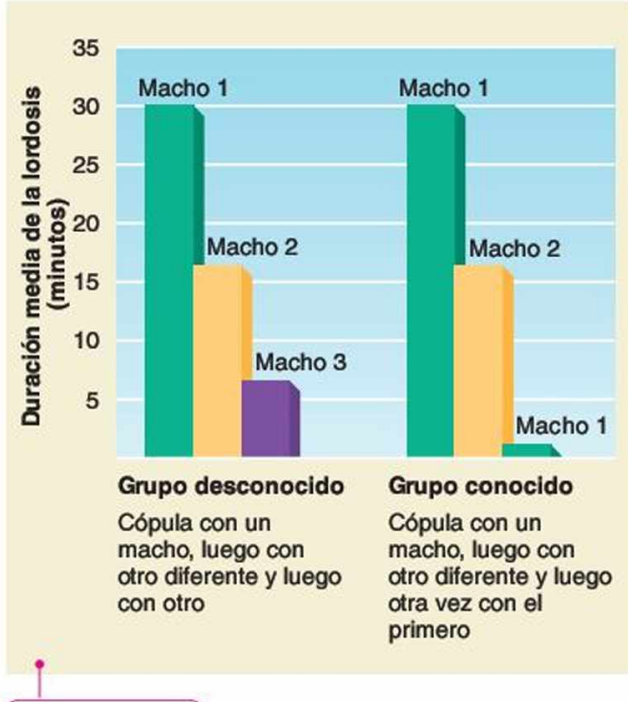


FIGURA 1.3 Diseño experimental y resultados de Lester y Gorzalka (1988).En la tercera prueba, los hámsters hembra fueron más receptivos sexualmente a los machos desconocidos que a los machos con los que habían copulado en la primera prueba.

Estudios cuasiexperimentales Los biopsicólogos no pueden aplicar el método experimental a todos los problemas que les interesan. Frecuentemente se dan impedimentos físicos o éticos que hacen imposible asignar sujetos a determinadas condiciones experimentales o aplicar las condiciones una vez que los sujetos han sido asignados a éstas. Por ejemplo, algunos experimentos acerca de las causas de daño cerebral en seres humanos que padecen alcoholismo no son factibles porque no resultaría ético asignar un sujeto a unas condiciones que implican años de consumo de alcohol. (Algunos se preocuparían más por la ética de asignar sujetos a unas condiciones de referencia que implican años de sobriedad.) En semejantes situaciones prohibitivas, los biopsicólogos a veces realizan **estudios cuasiexperimentales** —estudios de grupos de sujetos que en la vida real han estado expuestos a las condiciones que interesa estudiar—. Estos estudios parecen experimentos, pero no son verdaderos experimentos porque las posibles variables extrañas no se han controlado —por ejemplo, asignando al azar los sujetos a las condiciones experimentales—.

En un estudio cuasiexperimental, un equipo de investigadores comparó a 100 varones alcohólicos desintoxicados procedentes de un centro de desintoxicación alcohólica, con 50 varones abstemios de distinta procedencia (Acker *et al.*, 1984). El grupo de alcohólicos tuvo peor rendimiento en diversas pruebas de capacidad perceptiva, motora y cognitiva y su escáner cerebral puso de manifiesto extensas lesiones. Aunque este estudio cuasiexperimental parece un experimento, no lo es. Debido a que los sujetos decidieron por sí mismos en cual de los grupos estarían (en el de los que bebían alcohol o en el de los que no lo bebían), los investigadores no podían garantizar que la ingesta de alcohol fuera la única variable que diferenciaba a los dos grupos. ¿Podemos pensar en otras diferencias, aparte del alcohol, que razonablemente pudieran esperarse entre un grupo de alcohólicos y un grupo de abstemios? (diferencias que pudieran haber contri-

buido a las diferencias neuroanatómicas o intelectuales observadas entre ellos). Existen varias. Por ejemplo, los alcohólicos, como grupo, tienden a tener menos educación, ser más proclives a sufrir traumatismo craneal accidental, y es más probable que consuman otras drogas y que su alimentación sea mala. En consecuencia, los estudios cuasiexperimentales han revelado que los alcohólicos suelen sufrir más lesiones cerebrales que los abstemios, pero no han dicho por qué.

¿Se ha olvidado el lector de Jimmie G.? Fue el resultado de un prolongado consumo de alcohol.

Estudios de casos A los estudios que se centran en un solo caso o un solo sujeto se les llama **estudios de casos.** Ya que se centran en un único caso, suelen aportar una imagen más detallada que la que aportan un experimento o un estudio cuasiexperimental y son una excelente fuente de hipótesis que pueden examinarse. Sin embargo, todos los estudios de casos presentan un problema importante: su **capacidad de generalización** —el grado en que sus resultados pueden aplicarse a otros casos—. Debido a que los seres humanos difieren unos de otros tanto en función cerebral como en conducta, es importante mostrarse escéptico acerca de cualquier teoría psicobiológica basada únicamente en unos cuantos estudios de casos.

Investigación básica y aplicada

La investigación biopsicológica puede ser básica o aplicada. Los dos tipos de investigación se diferencian en varios sentidos, pero se distinguen menos por sus propias peculiaridades que por las motivaciones de quienes están implicados en llevarlas a cabo. La **investigación básica** está motivada básicamente por la curiosidad del investigador —se hace sólo con el propósito de adquirir conocimientos—. Por el contrario, la **investigación aplicada** es investigación encaminada a lograr algún beneficio directo para la humanidad.

Muchos científicos opinan que, a la larga, se demostrará que la investigación básica aporta más beneficios prácticos que la aplicada. Su punto de vista es que las aplicaciones derivan fácilmente de un conocimiento de los principios básicos, y que los intentos de pasar directamente a la aplicación sin haber adquirido antes un conocimiento básico tienen poca visión de futuro. Por descontado, un proyecto de investigación no ha de ser necesariamente básico o aplicado en su totalidad. Muchos programas de investigación contienen elementos de ambos enfoques.

Una diferencia importante entre la investigación básica y la aplicada es que la básica depende más de las vicisitudes de las medidas políticas, ya que a los políticos y los vo-

TABLA 1.1 Algunos de los premios Nobel concedidos por estudios relacionados con el sistema nervioso o la conducta

GANADOR DEL NOBEL	*FECHA*	*CONSECUCIÓN*
Iván Pávlov	1904	Investigación sobre la fisiología de la digestión
Camillo Golgi y Santiago Ramón y Cajal	1906	Investigación sobre la estructura del sistema nervioso
Charles Sherrington y Edgar Adrian	1932	Descubrimientos sobre las funciones de las neuronas
Henry Dale y Otto Loewi	1936	Descubrimientos sobre la transmisión de los impulsos nerviosos
Joseph Erlanger y Herbert Gasser	1944	Investigación sobre las funciones de fibras nerviosas aisladas
Walter Hess	1949	Investigación sobre la función del encéfalo en el control de la conducta
Egas Moniz	1949	Desarrollo de la lobulotomía prefrontal
Georg von Békésy	1961	Investigación sobre el sistema auditivo
John Eccles, Alan Hodgkin y Andrew Huxley	1963	Investigación sobre las bases iónicas de la transmisión neural
Ragnor Granit, Haldan Hartline y George Wald	1967	Investigación sobre la química y la fisiología de la visión
Bernard Katz, Ulf von Euler y Julius Axelrod	1970	Descubrimientos relacionados con la transmisión sináptica
Karl von Frisch, Konrad Lorenz y Nikolass Tinbergen	1973	Estudios sobre la conducta animal
Roger Guillemin y Andrew Schally	1977	Descubrimientos relacionados con la producción de hormonas en el cerebro
Herbert Simon	1979	Investigaciones sobre la cognición humana
Roger Sperry	1981	Investigación sobre las diferencias entre los hemisferios cerebrales
David Hubel y Torsten Wiesel	1981	Investigación sobre el procesamiento de la información en el sistema visual
Rita Levi-Montalcini y Stanley Cohen	1986	Descubrimiento y estudio de los factores de crecimiento nervioso y epidérmico
Erwin Neher y Bert Sakmann	1991	Investigación sobre los canales iónicos
Alfred Gilman y Martin Rodbell	1994	Descubrimiento de los receptores acoplados a la proteína G
Arvid Carlsson , Paul Greengard y Eric Kandel	2000	Descubrimientos relacionados con la transmisión sináptica

tantes les cuesta entender por qué ha de financiarse una investigación que no tiene un provecho inmediato. Si la decisión fuera suya, ¿estaría dispuesto a conceder cientos de miles de euros para financiar el estudio de las *neuronas motoras* (las neuronas que controlan los músculos) del calamar, el aprendizaje en ocas que acaban de salir del cascarón, la actividad de neuronas aisladas del sistema visual de los monos, las hormonas liberadas por el *hipotálamo* (una pequeña estructura neural en la base del cerebro) de los cerdos y las ovejas, o la función del *cuerpo calloso* (la amplia vía nerviosa que conecta la mitad izquierda y derecha, del encéfalo)? ¿Cuál de estos proyectos, si es que alguno, consideraría el lector que merece la pena financiar? Cada uno de estos proyectos aparentemente esotéricos, fue financiado y cada uno consiguió un premio Nobel para su autor.

En la Tabla 1.1 se citan algunos de los premios Nobel concedidos por investigaciones relacionadas con el cerebro y la conducta (*véase* Benjamin, 2003). La finalidad de este listado es que el lector pueda hacerse una idea general del reconocimiento oficial que han recibido las investigaciones sobre el cerebro y la conducta; no que tenga que aprendérselo de memoria. Más adelante en este capítulo se verá que el comité del Nobel no ha sido infalible a la hora de evaluar la ciencia.



¿Cuáles son las ramas de la biopsicología?

Tal como se acaba de explicar, los biopsicólogos realizan sus investigaciones de muchas maneras distintas. Los biopsicólogos que siguen el mismo enfoque en su investigación suelen publicarlas en las mismas revistas, acudir a las mismas reuniones científicas y pertenecer a las mismas sociedades científicas. Cada uno de los enfoques particulares de la biopsicología que han prosperado y se han desarrollado han logrado un amplio reconocimiento como ramas distintas de la investigación biopsicológica. El objetivo de este apartado del capítulo es que el lector comprenda mejor la biopsicología y su diversidad al describirle seis de sus principales ramas: (1) psicología fisiológica; (2) psicofarmacología; (3) neuropsicología; (4) psicofisiología, (5) neurociencia cognitiva, y (6) psicología comparada. Para simplificarlo, se presentan como aproximaciones distintas, pero se solapan en gran medida y muchos biopsicólogos siguen a menudo más de una aproximación.

Psicología fisiológica

La **psicología fisiológica** es la rama de la biopsicología que estudia los mecanismos neurales de la conducta interviniendo directamente en la actividad del encéfalo en experimentos controlados —los métodos de intervención en la actividad del encéfalo más frecuentes son los quirúrgicos y los eléctricos—. La psicología fisiológica casi siempre utiliza como sujetos de estudio a animales de laboratorio, ya que al enfocarse como manipulación directa del cerebro y experimentos controlados se excluye el uso de sujetos humanos en la mayoría de los casos. Existe también una tradición de investigación básica en psicología fisiológica; por lo general el énfasis se sitúa en la investigación que contribuye al desarrollo de teorías sobre el control neural de la conducta, más que en la investigación con una utilidad práctica inmediata.

Psicofarmacología

La **psicofarmacología** es similar a la psicología fisiológica, salvo que se centra en la manipulación de la actividad neural y la conducta mediante fármacos. De hecho, muchos de los primeros psicofarmacólogos eran sencillamente psicólogos fisiológicos que pasaron a la investigación farmacológica, y muchos de los psicofarmacólogos de hoy en día están muy identificados con ambos enfoques. Sin embargo, el estudio de los efectos de los fármacos sobre el cerebro y la conducta ha llegado a especializarse tanto que la psicofarmacología se considera una disciplina aparte.

Gran parte de la investigación en psicofarmacología es aplicada (*véase* Brady, 1993). Aunque los psicofarmacólogos utilizan a veces fármacos para estudiar los principios básicos de las interacción entre cerebro y conducta, muchos estudios psicofarmacológicos se destinan a descubrir fármacos (*véase* el Capítulo 18) o reducir la drogadicción (*véase* el Capítulo 15). Los psicofarmacólogos estudian los efectos de los fármacos en animales de laboratorio—y en seres humanos, si la ética de la condición experimental lo permite—.

Implicaciones clínicas

Neuropsicología

La **neuropsicología** es el estudio de los efectos psicológicos del daño cerebral en pacientes humanos. Es obvio que, por razones éticas, no se puede someter a sujetos humanos a procedimientos experimentales que hagan peligrar el funcionamiento normal del cerebro Por consiguiente, la neuropsicología se ocupa casi exclusivamente de estudios de casos clínicos y estudios cuasiexperimentales de pacientes con lesiones cerebrales resultantes de

una enfermedad, un accidente o una intervención de neurocirugía. La capa externa de los hemisferios cerebrales, la **corteza cerebral**, tiene una probabilidad mayor de resultar dañada por un accidente o por una intervención quirúrgica. Esta es una de las razones por las que la neuropsicología se ha centrado en esta importante parte del cerebro humano.

La neuropsicología es la más aplicada de las subdivisiones de la biopsicología. La evaluación neuropsicológica de pacientes humanos, incluso cuando forma parte de un plan de investigación básica, siempre se lleva a cabo pensando en que se beneficien de ello de alguna manera. Las pruebas neuropsicológicas facilitan el diagnóstico y así ayudan al médico residente a prescribir un tratamiento eficaz adecuado (*véase* Benton, 1994). También pueden servir de base importante para el cuidado y asistencia de los pacientes. Kolb y Whishaw (1990) describieron este tipo de aplicación.

Implicaciones clínicas

El caso del Sr. R., el estudiante con daño cerebral que se decidió por Arquitectura

El Sr. R. es un joven zurdo de 21 años que se golpeó la cabeza contra el salpicadero en un accidente de coche [...]. Antes del accidente, era un estudiante universitario brillante [...]. Sin embargo, un año después del accidente se había convertido en un estudiante mediocre, que tenía en especial problemas para superar sus exámenes de fin de curso.[...]. Nos fue remitido para una evaluación neuropsicológica, que puso de manifiesto varios datos interesantes.

En primer lugar, el Sr. R. formaba parte del aproximadamente un tercio de zurdos cuyas funciones lingüísticas se localizan en el hemisferio derecho más que en el izquierdo [...]. Además, aunque el Sr. R. tenía un CI [cociente intelectual] superior, su memoria verbal y velocidad de lectura sólo alcanzaban un nivel medio-bajo, lo cual no es nada frecuente en una persona de su inteligencia y nivel de educación. Estas anomalías indicaban que el lóbulo temporal derecho podía haberse dañado ligeramente en el accidente de coche, provocando un deterioro de sus capacidades lingüísticas. Basándonos en nuestras investigaciones neuropsicológicas pudimos recomendar al Sr. R. una profesión que no requiriese una alta capacidad de memoria verbal. y actualmente está estudiando la carrera de Arquitectura.

(De *Fundamentals of Human Neuropsychology*, 3.ª ed., por Bryan Kolb e Ian Whishaw, p. 128. Copyright © 1980, 1985, 1990 W. Freeman and Company. Reproducido con autorización.)

Psicofisiología

La **psicofisiología** es la rama de la biopsicología que estudia la relación entre la actividad fisiológica y los procesos psicológicos en sujetos humanos (Coles, 2003; Gratton y Fabiani, 2003). Dado que los sujetos de la investigación psicofisiológica son seres humanos, los procedimientos de registro psicofisiológico son característicamente no lesivos; esto es, la actividad fisiológica se registra en la superficie del cuerpo. La medida habitual de la actividad cerebral es el **electroencefalograma** (EEG) registrado en el cuero cabelludo. Otras medidas psicofisiológicas frecuentes son el registro de la tensión muscular, los movimientos oculares y varios índices de la actividad del sistema nervioso autónomo [o neurovegetativo] (p.ej., la frecuencia cardíaca, la tensión arterial, la dilatación de las pupilas y la conductibilidad eléctrica de la piel). El **sistema nervioso neurovegetativo** es la parte del sistema nervioso que regula el medio interno del organismo.

La mayor parte de las investigaciones psicofisiológicas se dirigen a conocer la fisiología de procesos psicológicos tales como la atención, la emoción y el procesamiento de la información; pero hay también una serie de interesantes aplicaciones clínicas del método psicofisiológico. Por ejemplo, los experimentos psicológicos han demostrado que los pacientes con esquizofrenia tienen problemas para seguir visualmente con facilidad un objeto en movimiento, como un péndulo (Avila *et al.*, 2003; Holzman, 2000; Hong *et al.*, 2003). (*véase* la Figura 1.4)

Implicaciones clínicas

Neurociencia cognitiva

La **neurociencia cognitiva** es la rama de la biopsicología más reciente, pero actualmente figura entre las más activas y apasionantes. Los neurocientíficos cognitivos estudian las bases neurales de la **cognición**, término que por lo general se refiere a los procesos intelectuales superiores, como son el pensamiento. la memoria, la atención y procesos de percepción complejos (*véase* Albright, Kandel y Posner, 2000; Cabeza y Kingston, 2002). Dado que se centra en la cognición, la mayor parte de las investigaciones sobre neurociencia cognitiva implica sujetos humanos; y a causa de que está enfocada en sujetos humanos, su método principal son los registros no lesivos en lugar de una intervención directa en el encéfalo.

Neurociencia cognitiva

El método primordial de la neurociencia cognitiva es la neuroimagen funcional del cerebro (imágenes que registran la actividad del cerebro humano *in vivo*; *véase* el Capítulo 5) mientras los sujetos se dedican a una actividad cognitiva determinada. Por ejemplo, en la Figura 1.5 se muestra cómo las áreas visuales de la

EN EL CD

Eche un vistazo al módulo *Visita a un laboratorio de neurociencia cognitiva.*

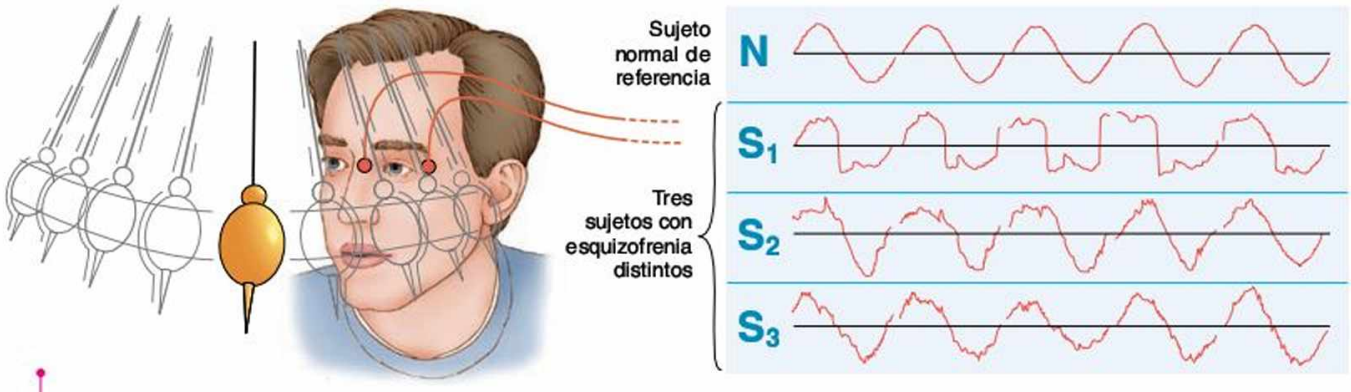


FIGURA 1.4 Tarea de seguimiento visual de un péndulo realizada por un sujeto normal de referencia (arriba) y por tres pacientes con esquizofrenia. (Adaptado de Iacono y Koenig, 1983.)

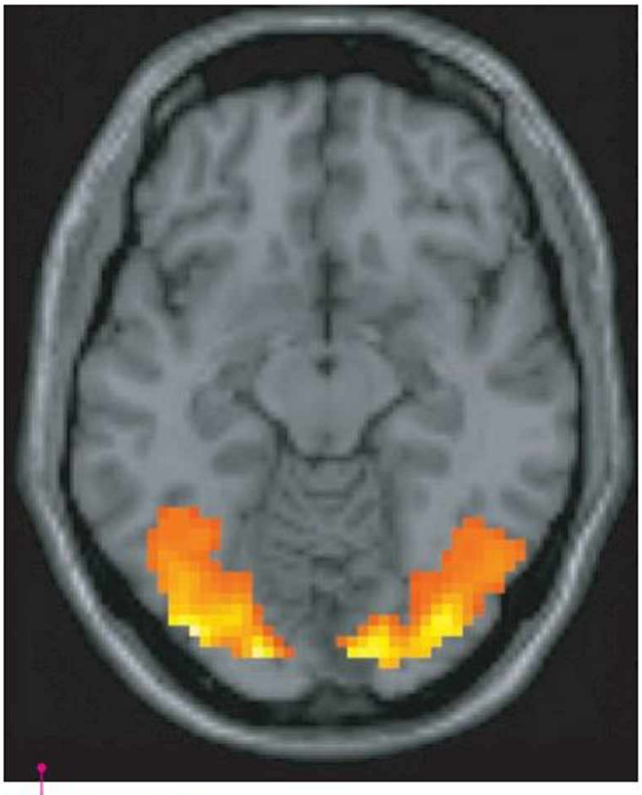


FIGURA 1.5 La neuroimagen funcional es el principal método de la neurociencia cognitiva. Esta imagen —tomada desde la parte superior de la cabeza con el sujeto acostado sobre la espalda— pone de manifiesto los lugares en los que hay un alto grado de actividad neural en una zona del encéfalo cuando el sujeto ve una luz centelleante. Las áreas en rojo y en amarillo indican altos niveles de actividad en la corteza visual en la región posterior del encéfalo. (Cortesía de Todd Handy, Departamento de Psicología, Universidad de British Columbia.)

corteza cerebral izquierda y derecha en la región posterior del encéfalo se activaron cuando el sujeto vio una luz centelleante.

Puesto que la teoría y los métodos y de la neurociencia cognitiva son tan complejos e interesantes para gente de tantos campos científicos (*véase* Cacioppo *et al.*, 2003; Ochsner y Lieberman, 2001), la mayor parte de la investigación en neurociencia cognitiva se asienta en una colaboración interdisciplinaria entre personas con diferentes tipos de formación. Por ejemplo, habitualmente contribuyen a este campo, además de los clásicos biopsicólogos, psicólogos cognitivos, expertos en informática y en matemáticas, y distintos tipos de neurocientíficos. La investigación en neurociencia cognitiva en ocasiones implica registros electrofisiológicos no lesivos, y a veces se centra en sujetos con patología cerebral; en estos casos las delimitaciones entre neurociencia cognitiva, psicofisiología y neuropsicología, respectivamente, son borrosas.

Psicología comparada

Aunque la mayoría de los biopsicólogos estudian los mecanismos neurales de la conducta, la biopsicología existe algo más. Como apuntó Dewsbury (1991):

> La «biología» en «biopsicología» debe incluir las aproximaciones al animal en su totalidad de la etología, la ecología, la evolución… así como lo último en métodos fisiológicos y en ideas científicas.… El «biopsicólogo completo» debe valerse de cualquier medio explicativo que pueda encontrarse con las técnicas fisiológicas contemporáneas, pero sin perder nunca de vista el problema que en un principio nos puso en marcha: la conducta integrada del organismo en su totalidad, adaptado y en funcionamiento. (p. 198)

Perspectiva evolutiva

La rama de la biopsicología que se ocupa de la biología de la conducta en general, más que específicamente de los mecanismos neurales de la conducta, es la **psicología comparada**. Quienes se dedican a la psicología comparada comparan la conducta de distintas especies a fin de



EXPLORE SU CEREBRO

Para comprobar si está preparado para pasar a la siguiente sección del capítulo, examine su cerebro rellenando cada uno de los siguientes espacios en blanco con el nombre de una de las seis especialidades de la biopsicología. Las respuestas correctas se dan en la parte inferior de la página. Antes de continuar, revise los datos relacionados con sus errores y omisiones.

1. Un biopsicólogo que estudia las alteraciones de memoria de pacientes humanos con daño cerebral es probable que se identifique con la especialidad de la biopsicología denominada _____.
2. A los psicólogos que estudian la relación entre fenómenos fisiológicos y procesos psicológicos registrando las señales fisiológicas en la superficie del cuerpo humano a menudo se les designa _____.
3. La investigación biopsicológica de los _____ implica frecuentemente la intervención directa en la actividad neural o su registro en animales de laboratorio mediante diversos métodos lesivos quirúrgicos, eléctricos y químicos.
4. La especialidad de la biopsicología que se centra en el estudio de los efectos de los fármacos en la conducta suele llamarse _____.
5. Aunque la _____ puede considerarse una especialidad de la biopsicología ya que se centra en las bases neurales de la cognición, es un campo de investigación conjunta interdisciplinario.
6. Los _____ son biopsicólogos que estudian la genética, evolución y la capacidad de adaptación de la conducta, a menudo siguiendo un enfoque comparativo.

TABLA 1.2 Las seis especialidades principales de la biopsicología con ejemplos de cómo han enfocado el estudio de la memoria

LAS SEIS ESPECIALIDADES DE LA BIOPSICOLOGÍA	*EJEMPLOS DE CÓMO LOS SEIS ENFOQUES HAN ABORDADO EL ESTUDIO DE LA MEMORIA*
Psicología Fisiológica: Estudio de los mecanismos neurales de la conducta mediante la intervención en la actividad del sistema nervioso de animales en experimentos controlados.	Los **psicólogos fisiológicos** han estudiado cómo contribuye el hipocampo a la memoria extirpándolo quirúrgicamente en ratas y evaluando luego la capacidad de éstas para realizar diversas tareas de memoria.
Psicofarmacología: estudio de los efectos de los fármacos sobre el cerebro y la conducta.	Los **psicofarmacólogos** han tratado de mejorar la memoria de pacientes con enfermedad de Alzheimer administrándoles fármacos que aumentan los niveles del neurotransmisor acetilcolina.
Neuropsicología: estudio de los efectos psicológicos del daño cerebral en pacientes humanos.	Los **neuropsicólogos** han demostrado que los pacientes con daño cerebral producido por el alcohol tienen una marcada dificultad para recordar los sucesos recientes.
Psicofisiología: estudio de la relación entre la actividad fisiológica y los procesos psicológicos en sujetos humanos mediante registros fisiológicos no lesivos.	Los **psicofisiólogos** han demostrado que ver una cara conocida provoca los cambios habituales en la actividad del sistema nervioso neurovegetativo incluso en pacientes con daño cerebral que dicen no reconocer una cara.
Neurociencia cognitiva: estudio de los mecanismos neurales de la cognición humana, empleando principalmente técnicas de neuroimagen funcional.	Los **neurocientíficos cognitivos** han utilizado tecnología de neuroimagen para observar los cambios que ocurren en diversas regiones del encéfalo mientras que voluntarios humanos realizan tareas de memoria.
Psicología comparada: estudio de la evolución, genética y capacidad de adaptación de la conducta, valiéndose principalmente del método comparativo.	Los **psicólogos comparativos** han demostrado que las especies de aves que esconden sus semillas suelen tener el hipocampo muy desarrollado, lo que confirma que éste está implicado en la memoria de lugar.

Respuestas a *Explore su cerebro:* (1) neuropsicología, (2) psicofisiólogos, (3) psicólogos fisiológicos, (4) psicofarmacología, (5) neurociencia cognitiva, (6) psicólogos comparativos.

comprender la evolución, genética y capacidad de adaptación de la conducta. Algunos de estos psicólogos estudian la conducta en el laboratorio, otros se dedican a la **investigación etológica** —el estudio de la conducta animal en su medio ambiente natural—.

Dado que dos importantes áreas de la investigación biopsicológica utilizan a menudo análisis comparativos, los he incluido como parte de la psicología comparada. Una de ellas es la *psicología evolucionista* (una subdivisión que se centra en comprender la conducta considerando sus probables orígenes evolucionistas —*véanse* Caporael, 2001; Duchaine, Cosmides y Tooby, 2001; Kenrick, 2001—). La otra es la *genética de la conducta* (el estudio de las influencias genéticas en la conducta —*véanse* Carson y Rothstein, 1999; Plomin *et al.*, 2002—).

Por si el lector lo ha olvidado, el objetivo de este apartado ha sido demostrar la diversidad de la biopsicología describiendo sus seis especialidades principales. Éstas se han resumido para el lector en la Tabla 1.2. En los capítulos posteriores aprenderemos más acerca de los progresos que se están llevando a cabo en cada uno de estos campos científicos.



Actividades convergentes: ¿cómo trabajan juntos los biopsicólogos?

Ya que ninguno de los seis enfoques de investigación biopsicológica está libre de limitaciones y debido a lo complejo que es el cerebro y su función en los procesos psicológicos, los principales problemas de la biopsicología rara vez se resuelven con un experimento determinado ni incluso con una serie de experimentos que sigan el mismo enfoque básico. Es más probable que se progrese cuando los distintos enfoques se centran en un problema determinado, de modo que los puntos fuertes de un enfoque compensen los puntos débiles de los otros. Esta aproximación combinada se denomina **actividad convergente.**

Consideremos, por ejemplo, los puntos fuertes y los puntos débiles relativos de la neuropsicología y de la psicología fisiológica en el estudio de los efectos psicológicos de las lesiones de la corteza cerebral en humanos. En este caso, el punto fuerte de la aproximación neuropsicológica es que se ocupa directamente de pacientes humanos; su punto débil es que al centrarse en pacientes humanos queda descartada la experimentación. Por el contrario, el punto fuerte de la aproximación de la psicología fisiológica reside en que puede aportar la solidez del método experimental y la tecnología neurocientífica para enfrentarse al problema mediante la investigación con animales; su punto débil es que la trascendencia de las investigaciones con animales de laboratorio a las alteraciones neuropsicológicas en seres humanos está siempre sujeta a debate. Está claro que estos dos enfoques se complementan bien; juntos pueden contestar preguntas que ninguno de los dos puede responder por separado.

Para ver cómo opera la actividad convergente, volvamos al caso de Jimmie G. El trastorno neuropsicológico que sufría Jimmie G. lo describió por primera vez S. S. Korsakoff, un médico ruso, a finales del siglo XIX y posteriormente llegó a conocerse como el **síndrome de Korsakoff.** El síntoma primordial del síndrome de Korsakoff es una grave pérdida de memoria, que resulta todavía más desgarradora (como hemos visto en el caso de Jimmie G.) por el hecho de que quienes lo padecen suelen conservar el resto de sus capacidades cognitivas. Como el síndrome de Korsakoff por lo general se da en alcohólicos, en un principio se pensó que era una consecuencia directa de los efectos tóxicos del alcohol sobre el cerebro. Esta conclusión resulta ser un buen ejemplo de lo poco recomendable que es basar conclusiones causales en estudios cuasiexperimentales. Investigaciones posteriores demostraron que el síndrome de Korsakoff se debe en gran parte al daño cerebral que asocia a una carencia de *tiamina* (vitamina B_1) (*véase* Heap *et al.*, 2002; Thomson, 2000).

Implicaciones clínicas

El primer dato a favor de la interpretación de la carencia de tiamina como causa del síndrome de Korsakoff vino del descubrimiento del síndrome en personas desnutridas que no consumían alcohol o sólo un poco. Experimentos en los que se compararon ratas con deficiencia de tiamina con ratas de grupos de referencia, en lo demás idénticas apoyaron aún más esta tesis. Las ratas con déficit de tiamina presentaron disminución de memoria y un tipo de daño cerebral similares a los observados en los seres humanos alcohólicos (*véanse* Mumby, Cameli y Glenn, 1999). Los alcohólicos a menudo llegan a padecer el síndrome de Korsakoff porque la mayor parte de su aporte calórico proviene del alcohol, que carece de vitaminas, y porque el alcohol interfiere con el metabolismo de la poca tiamina que consumen. No obstante, se ha demostrado que el alcohol acelera la progresión del daño cerebral en ratas con falta de tiamina, de modo que también puede ejercer un efecto tóxico directo sobre el cerebro (Zimitat *et al.*, 1990).

La cuestión central aquí (por si el lector lo ha olvidado) es que el progreso en biopsicología habitualmente deriva de actividades convergentes —en este caso, de la convergencia de estudios de casos neuropsicológicos, cuasiexperimentos con sujetos humanos y experimentos controlados con animales de laboratorio—. El punto fuerte

Reflexión crítica

de la biopsicología reside en la diversidad de sus métodos y enfoques. Esto significa que, al evaluar las tesis biopsicológicas, rara vez es suficiente considerar los resultados de un estudio o incluso de una cadena de experimentos que utilizan el mismo método o enfoque.

¿Qué ha hecho, pues, toda la investigación sobre el síndrome de Korsakoff por Jimmie G. y otros como él? Hoy en día se suele aconsejar a los alcohólicos que dejen de beber y se les trata con dosis masivas de tiamina. La tiamina frena el avance del daño cerebral y a menudo lleva a una ligera mejoría del estado del paciente; pero, por desgracia, el daño cerebral, una vez que se ha producido, en gran medida es permanente. En algunas partes del mundo se ha pensado en la posibilidad de enriquecer las bebidas alcohólicas con tiamina ¿Qué le parece al lector esta idea?



Dedución científica: ¿cómo estudian los biopsicólogos el funcionamiento inobservable del cerebro?

La deducción científica es el método fundamental de la biopsicología y de la mayoría de otras ciencias —es lo que hace que ser un científico sea divertido—. Este apartado aporta más información sobre el carácter de la biopsicología definiendo, ilustrando y examinando la deducción científica.

El método científico es un sistema para descubrir algo mediante una observación cuidadosa, pero muchos de los procesos que estudian los científicos no pueden observarse. Por ejemplo, los científicos usan métodos empíricos (de observación) para estudiar los períodos de glaciación, la gravedad, la evaporación, la electricidad y la fisión nuclear (ninguno de estos fenómenos puede observarse directamente; pueden observarse sus efectos pero no los procesos en sí mismos). En esto, la biopsicología no se diferencia de otras ciencias. Una de sus principales metas es determinar, mediante métodos empíricos, los procesos inobservables con los que el sistema nervioso controla la conducta.

El método empírico que utilizan los biopsicólogos y otros científicos para estudiar lo inobservable se denomina **deducción científica**. Los científicos calibran cuidadosamente los sucesos clave que pueden observar y luego emplean dichas medidas como base para deducir lógicamente el carácter de los sucesos que no pueden observar. Como un detective que recoge meticulosamente pistas con las que recrear un crimen sin testigos, un biopsicólogo reúne meticulosamente medidas significativas de la conducta y la actividad neural, con las que deducir el carácter de los procesos neurales que regulan la conducta. El hecho de que los mecanismos neurales de la conducta no puedan observarse directamente y tengan que estudiarse mediante deducción científica es lo que hace la investigación biopsicológica sea todo un reto —y, como se dijo antes, algo tan ameno—.

Para explicar la deducción científica, se ha seleccionado un proyecto de investigación en el que puede participar el lector. Haciendo unas cuantas sencillas observaciones sobre su propia capacidad visual en diferentes condiciones, podrá descubrir el principio mediante el que el cerebro traduce el movimiento de las imágenes en la retina en una percepción de movimiento (*véase* la Figura 1.6 en la página 15). Una peculiaridad del mecanismo resulta evidente de inmediato. Póngase la mano delante de la cara y mueva su imagen de un lado a otro de la retina moviendo los ojos, la mano o los ojos y la mano a la vez. Advertirá que sólo los movimientos de la imagen en la retina producidos por el movimiento de la mano se convierten en una percepción de movimiento; no así los movimientos de la imagen retiniana producidos por los movimientos oculares. Obviamente, debe haber una parte del cerebro que controla los movimientos de la imagen en la retina y resta del total aquellos movimientos de la imagen que producen los movimientos oculares, dejando que el resto se perciba como movimiento.

EN EL CD

Consulte el módulo *Percepción del movimiento*. Cuando proteja la tierra de una invasión intersideral, comprobará por sí mismo cómo el cerebro percibe el movimiento.

Ahora, tratemos de determinar la naturaleza de la información acerca de los movimientos oculares que utiliza el cerebro para percibir el movimiento *(véanse* Schlag y Schlag-Rey, 2002; Sommer y Wurtz, 2002). Intente hacer esto: cierre un ojo, luego gire el otro ojo ligeramente hacia arriba apretando suavemente el párpado inferior con el dedo índice. ¿Qué ve? Ve que todos los objetos que entran en su campo visual se mueven hacia abajo. ¿Por qué? Parece ser que el mecanismo cerebral responsable de la percepción del movimiento no tiene en cuenta el movimiento ocular en sí mismo. Sólo considera los movimientos oculares que se producen de modo activo debido a las señales neurales que van desde el cerebro hasta los músculos oculares, no los que se producen de forma pasiva por medios externos (esto es, por el dedo). Por lo tanto, cuando el ojo se movió de forma pasiva, el cerebro asumió que había permanecido quieto y atribuyó el movimiento de la imagen retiniana al movimiento del objeto en el campo visual.

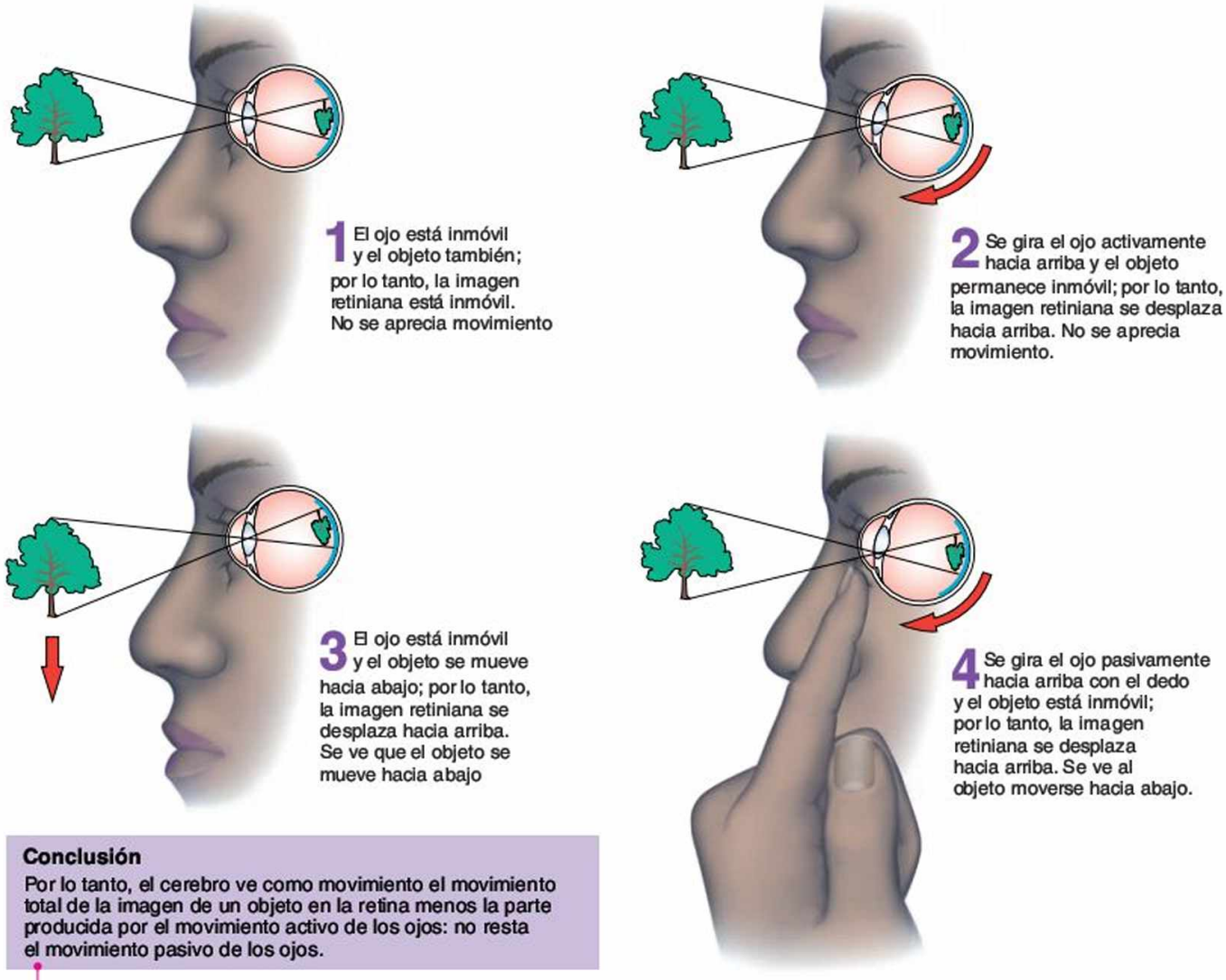


FIGURA 1.6 Percepción del movimiento en cuatro circunstancias diferentes.

Se puede engañar al sistema visual al contrario; en vez de que se muevan los ojos cuando no se han enviado señales activas a los músculos oculares, los ojos pueden mantenerse inmóviles pese al intento del cerebro de moverlos. Ya que este experimento implica que se paralicen los músculos oculares, el lector no puede participar en él. Hammond, Merton y Sutton (1956) inyectaron el principio activo del curare, una sustancia que paraliza con la que algunos nativos de Sudamérica empapan sus dardos, en los músculos oculares de su sujeto —que era el propio Merton—. ¿Qué cree el lector que vio Merton cuando intentó mover los ojos? Vio el mundo visual que no se mueve moviéndose en la misma dirección en la que él intentaba mover los ojos. Si un objeto visual se enfoca en una parte de la retina y permanece enfocado allí pese a que se hayan movido los ojos hacia la derecha, éste también tiene que haberse movido hacia la derecha. Por consiguiente, cuando Merton envió señales a sus músculos oculares para que movieran los ojos hacia la derecha, su cerebro asumió que el movimiento se había hecho y percibió objetos inmóviles como objetos moviéndose hacia la derecha.

Lo importante del ejemplo de los movimientos oculares es que los biopsicólogos —y también el lector— pueden averiguar muchas cosas acerca de la actividad cerebral sin observarla directamente. Comprender que la biopsicología, como la mayoría de las ciencias, se basa en la deducción científica, es una primera etapa crítica para desarrollar la capacidad de reflexionar sobre ello. Dicho sea de paso, un experimento que registró en monos las respuestas de las neuronas del sistema visual al movimiento activo y pasivo de las imágenes retinianas proporcionó pruebas claras precisamente del tipo de mecanismo de retroalimentación que aquí hemos deducido (Thiele *et al.*, 2002).

Reflexión crítica

1.7 Juicio crítico sobre las tesis biopsicológicas

Todos hemos escuchado o leído que sólo utilizamos una pequeña parte del cerebro, que es importante comer tres veces al día, que la inteligencia se hereda, que todo el mundo necesita al menos ocho horas de sueño diarias, que existe un gen responsable de la esquizofrenia, que la morfina es una droga especialmente peligrosa (una droga dura), que las enfermedades neurológicas ahora pueden curarse mediante ingeniería genética y que la homosexualidad se debe a una educación inadecuada —por citar sólo algunas de las afirmaciones sobre hechos biopsicológicos que han tenido mayor difusión—. Puede que el lector crea en algunas de estas afirmaciones. Pero, ¿son ciertas? ¿Cómo averiguarlo? Y si no son ciertas, ¿por qué algunos creen en ellas?

Como ya se ha dicho, uno de los principales objetivos de este libro es enseñar al lector a reflexionar de modo eficaz sobre la información biopsicológica. La finalidad de este último apartado del capítulo es que el lector empiece a desarrollar su *capacidad de pensamiento crítico*, la capacidad de evaluar tesis científicas identificando posibles omisiones o puntos débiles en las pruebas. Conforme a ello, el capítulo concluye con dos tesis que en un principio tuvieron amplia aceptación aunque posteriormente se vio que carecían de fundamento. Fíjense en que si se está atento, no hay que ser un experto para ver los puntos débiles.

Reflexión crítica

El primer paso para juzgar la validez de cualquier tesis científica es comprobar si la tesis y la investigación en que se basa se han publicado o no en una revista científica acreditada (Rensberger, 2000). El motivo es que, para ser publicado en una revista científica de prestigio, un artículo ha de ser primero revisado por especialistas en el campo —habitualmente, por tres o cuatro— quienes deciden si es de calidad. De hecho, las mejores revistas científicas sólo publican un pequeño porcentaje de los originales que se les envían. El lector debería mostrarse escéptico en particular ante las afirmaciones científicas que no han pasado por este proceso de revisión, pero, como está a punto de aprender, dicho proceso no garantiza que los artículos científicos estén libres de errores que han pasado desapercibidos.

El primero de los casos que se presentan a continuación trata de una teoría no publicada que se dio a conocer en gran parte a través de los nuevos medios de comunicación. El segundo se ocupa de un postulado que inicialmente fue apoyado por investigaciones publicadas. Dado que estos dos casos son parte de la historia de la biopsicología, tenemos la ventaja de una larga experiencia para evaluar lo que proclamaban.

Caso 1: José y el toro

José Delgado demostró ante un grupo de periodistas un nuevo y extraordinario procedimiento para controlar la agresividad. Delgado entró resueltamente en el ruedo de una plaza de toros llevando sólo una muleta roja y un pequeño transmisor de radio. Con el transmisor podía activar un dispositivo de estimulación cargado con pilas que había colocado previamente sobre los cuernos del otro habitante del ruedo. Cuando el toro enfurecido le embistió, Delgado tranquilamente activó el aparato de estimulación y envió una débil descarga de corriente eléctrica a un electrodo que se había implantado en el núcleo caudado, una estructura localizada en el interior del cerebro del toro. Éste inmediatamente cambió de dirección su embestida. Tras unas cuantas de estas embestidas interrumpidas, el toro se mantuvo dócil mientras Delgado se paseaba arrogante por el ruedo. Según Delgado, esta demostración estableció un significativo adelanto científico (el descubrimiento de un centro de mansedumbre en el caudado y el hecho de que la estimulación de dicha estructura podía suprimir la conducta agresiva, incluso en toros criados especialmente para ser fieros).

La conclusión de Delgado convenció a quienes asistieron a este suceso cuidadosamente organizado y a la mayoría de los millones de personas que posteriormente leyeron la noticia. Seguramente, si la estimulación del núcleo caudado pudo detener la embestida de un toro enfurecido, este núcleo ha de ser un centro de mansedumbre. Incluso se sugirió que la estimulación del caudado mediante electrodos implantados podría ser un tratamiento eficaz para pacientes con psicopatía. ¿Qué opina el lector?

Análisis del caso 1 Lo cierto es que la demostración de Delgado aportó poco o ningún apoyo a esta conclusión. Debería haber resultado obvio para cualquiera que no se hubiera dejado impresionar por lo incitante del acontecimiento de masas organizado por Delgado que la estimulación cerebral puede detener la embestida de un toro de muchos modos, la mayoría de los cuales son más sencillos o más directos, y por lo tanto más probables, que el que sugirió Delgado. Por ejemplo, puede que la estimulación sencillamente hiciera que el toro estuviera aturdido, mareado, con náuseas, adormecido o temporalmente ciego, más que no

agresivo; o que la estimulación le causara dolor. Es evidente que una observación que puede interpretarse de tantas maneras diferentes aporta poco apoyo a cualquier interpretación. Cuando existen varias interpretaciones posibles de una misma observación comportamental, la regla es dar prioridad a la más sencilla. Esta regla se conoce como el **canon de Morgan.** El siguiente comentario de Valenstein (1973) da una opinión razonada de la demostración de Delgado:

> En la actualidad no existe ninguna razón aceptable para creer que la estimulación tuviera un efecto directo sobre los impulsos agresivos del toro. El examen de la filmación pone de manifiesto que el toro dejó de embestir porque mientras recibía la estimulación se veía obligado a dar vueltas continuamente. Tras examinar la cinta, cualquier científico con experiencia en este campo sólo podría concluir que la estimulación había activado una vía neural que controla el movimiento. (p. 98)
>
> …Él [Delgado] parece sacar provecho de cada uno de los efectos particulares que por casualidad producen sus electrodos, y presenta pocos, si es que alguno, datos experimentales de que su impresión de la causa subyacente sea la correcta. (p. 103)
>
> …Su tendencia a las demostraciones espectaculares, si bien ambiguas, ha sido una constante fuente de material para aquellos que se benefician de exagerar la omnipotencia de la estimulación cerebral. (p. 99)

Caso 2: Becky , Moniz y la lobulotomía prefrontal

En 1949, el Dr. Egas Moniz fue galardonado con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por inventar la técnica de la **lobulotomía prefrontal** (un procedimiento quirúrgico en el que se seccionan las fibras que conectan los lóbulos prefrontales con el resto del cerebro) como tratamiento de la enfermedad mental. Los **lóbulos prefrontales** son las amplias áreas, derecha e izquierda, que se localizan en la parte más delantera del cerebro (*véase* la Figura 1.7). El descubrimiento de Moniz se basaba en un informe sobre Becky, una chimpancé que con frecuencia se disgustaba mucho cuando cometía un error al realizar una tarea recompensada con comida. Dejó de hacerlo después de que se le practicara una extensa *lesión bilateral* (un área dañada en ambos lados del cerebro) en los lóbulos prefrontales. Después de haberse enterado de este caso aislado en una reunión científica en 1935, Moniz convenció al neurocirujano Almeida Lima para intervenir quirúrgicamente a una serie de pacientes psiquiátricos. Lima seccionó seis grandes porciones de tejido prefrontal

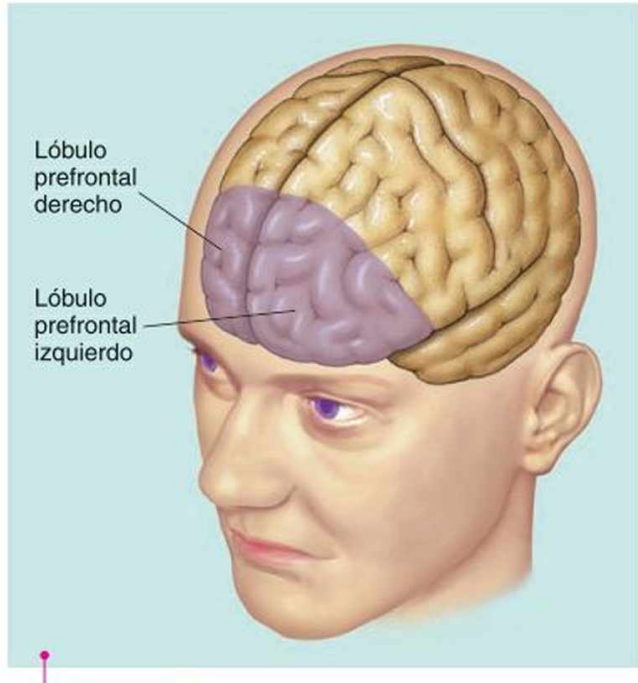


FIGURA 1.7 Los lóbulos prefrontales derecho e izquierdo, cuyas conexiones con el resto del encéfalo interrumpe la lobulotomía prefrontal.

con un instrumento quirúrgico llamado **leucotomo** (*véase* la Figura 1.8).

A raíz de las declaraciones de Moniz de que la cirugía prefrontal era una terapia eficaz y no tenía efectos indeseables significativos, proliferaron rápidamente distintos métodos de psicocirugía prefrontal (*véanse* O'Callaghan y Carroll, 1982; Valenstein, 1980, 1986). Uno de éstos fue la **lobulotomía transorbitaria**, que se ideó en Italia y luego se popularizó en Estados Unidos a finales de los años cuarenta gracias a Walter Freeman. Para llevarlo a cabo, se insertaba un instrumento similar a un punzón de hielo bajo el párpado, haciéndolo pasar a través de la órbita (la cuenca) del ojo con unos suaves golpes de martillo, y empujarlo hasta el lóbulo frontal, donde se movía hacia delante y atrás para cortar las conexiones entre el lóbulo prefrontal y el resto del cerebro (*véase* la Figura 1.9). Esta intervención a menudo se realizaba en el despacho del cirujano.

Análisis del caso 2 Por increíble que parezca, el programa de psicocirugía de Moniz en gran parte se basaba en la observación de un solo chimpancé en una sola situación, lo que demuestra que no se tuvo en cuenta en absoluto la diversidad del cerebro y de la conducta, tanto en una misma especie como entre distintas especies. Nunca debió iniciarse un programa

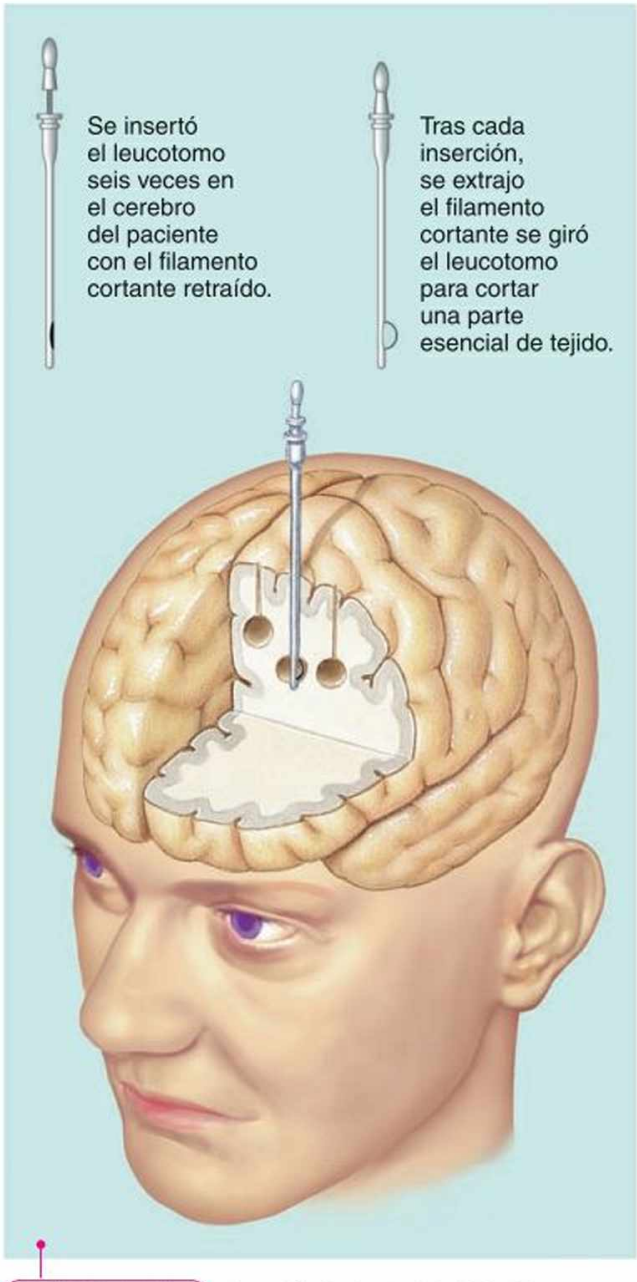


FIGURA 1.8 Procedimiento de lobulotomía prefrontal ideado por Moniz y Lima.

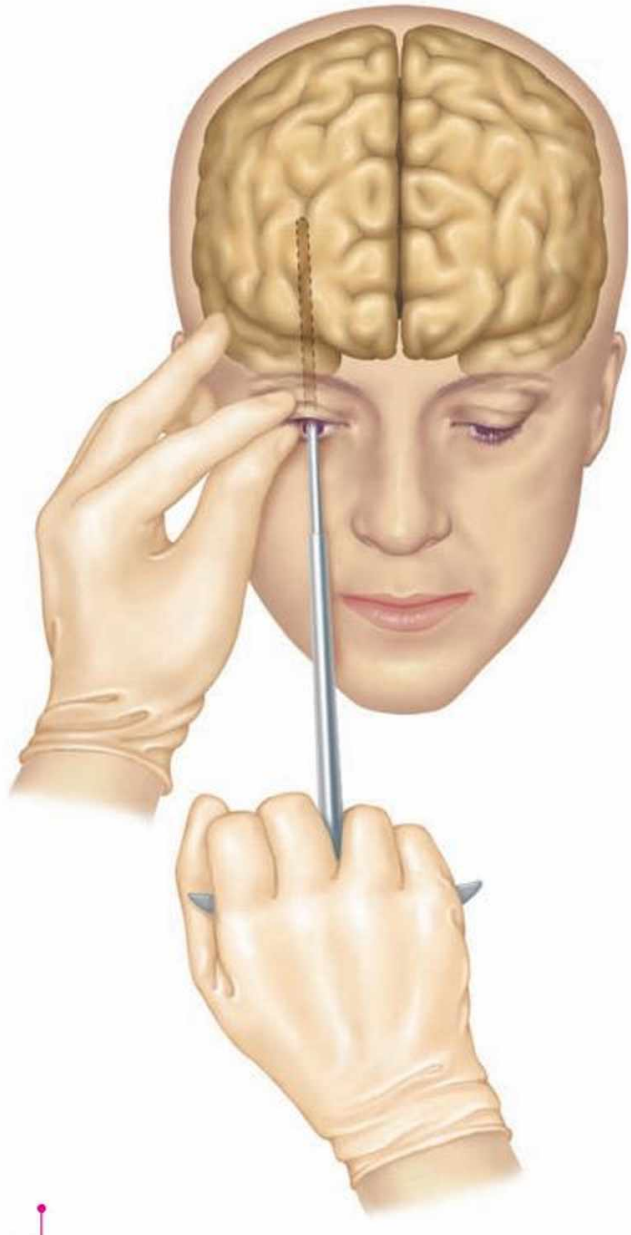


FIGURA 1.9 Procedimiento transorbitario para realizar la lobulotomía prefrontal.

de psicocirugía sin haber realizado antes una minuciosa evaluación de los efectos de la cirugía en una amplia muestra de sujetos de diversas especies de mamíferos no humanos.

El segundo fallo importante del caso científico de la psicocirugía fue el hecho de que Moniz y otros investigadores no evaluaran detenidamente las secuelas de la intervención quirúrgica en los primeros pacientes a quienes se les aplicó. Los primeros informes, a favor de la eficacia terapéutica de la operación, se basaron en las impresiones de los que eran menos objetivos, los médicos que habían recomendado la intervención y sus colegas. Con frecuencia se consideraba que los pacientes habían mejorado si eran más dóciles y no se puso mucho empeño en evaluar aspectos más importantes como su grado de equilibrio psicológico o en comprobar si sufrían efectos secundarios nocivos.

Con el tiempo se hizo evidente que la lobulotomía prefrontal tenía escasa eficacia terapéutica y que producía una amplia serie de efectos secundarios adver-

sos tales como amoralidad, imprevisión de las consecuencias de la propia conducta, falta de respuesta emocional, epilepsia e incontinencia urinaria. Esto llevó a que se abandonara la práctica de la lobulotomía prefrontal en muchas partes del mundo —pero no antes de que se hubiese lobulotomizado a más de 40.000 pacientes, sólo en Estados Unidos—. Aun así, la lobulotomía prefrontal se sigue realizando en algunos países.

Algunos consideran que seguir métodos científicos acreditados es un obstáculo innecesario en el camino de pacientes que buscan un tratamiento y de médicos que tratan de proporcionarlo. Sin embargo, las inesperadas consecuencias de la lobulotomía prefrontal deberían prevenirnos de abandonar la ciencia por los intereses personales. Sólo siguiendo las reglas de la ciencia pueden los científicos proteger la salud pública ante las falsas tesis científicas (Carroll, 1984).

Esta historia tiene un lúgubre epílogo: Moniz fue tiroteado por uno de sus pacientes. La bala se alojó en su columna vertebral, dejándole *parapléjico* (paralítico de cintura para abajo).

Revisión de los temas

En este capítulo se han plantado las semillas de los cuatro temas principales de este libro, pero el tema de la reflexión crítica acerca de la biopsicología ha sido el predominante.

Reflexión crítica

Hemos aprendido tres conceptos importantes que nos ayudarán a recapacitar sobre muchas tesis científicas: (1) el método experimental, (2) las operaciones convergentes, y (3) la deducción científica. Luego se nos han expuesto dos tesis biopsicológicas que tuvieron una amplia difusión, aun cuando las pruebas a su favor eran débiles, y hemos visto cómo funciona el juicio crítico cuando se identificaron los puntos débiles y se descartaron las tesis.

También hemos aprendido que los otros tres temas principales de este libro —las implicaciones clínicas, la perspectiva evolutiva y la neurociencia cognitiva— suelen asociarse con determinadas ramas de la biopsicología.

Implicaciones clínicas

Lo más frecuente es que las implicaciones clínicas surjan de la investigación neuropsicológica y psicofarmacológica; la perspectiva evolucionista es una característica que define a la psicología comparada; y, por supuesto, la investigación sobre neurociencia cognitiva contemporánea es un fruto del floreciente campo de la neurociencia cognitiva.

Perspectiva evolutiva

Neurociencia cognitiva

El lector está a punto de entrar a un mundo de increíbles descubrimientos y fascinantes ideas: el mundo de la biopsicología. Espero que su cerebro disfrute aprendiendo sobre sí mismo.

EN EL CD

Para lecturas relacionadas con el Capítulo 1, *véase* la copia impresa.

Cuestiones para reflexionar

1. Este capítulo nos explica en términos de conceptos generales qué es la biopsicología. Otro modo, quizá mejor, de definirla es describir lo que hacen los biopsicólogos. Pregunte a su profesor qué hizo para convertirse en biopsicólogo y en qué consiste su trabajo cotidiano. Creo que le sorprenderá. ¿Su profesor es predominantemente un psicólogo fisiológico, un psicofarmacólogo, un neuropsicólogo, un psicofisiólogo, un neurocientífico cognitivo o un psicólogo comparativo?
2. ¿Qué consideraciones éticas deben guiar la investigación biopsicológica con animales? ¿Cómo habrían de diferenciarse éstas de las que deben guiar la investigación biopsicológica con seres humanos?
3. Vista retrospectivamente, toda la historia de la lobulotomía prefrontal es escandaloso. ¿Cómo pudieron unos médicos, que por lo general son individuos inteligentes, cultos y dedicados a ayudar a sus pacientes, participar en una farsa semejante? ¿Cómo pudo alguien ganar un premio Nobel por idear un tipo de cirugía que, sólo en Estados Unidos, dejó más de 40.000 lisiados mentales? ¿Por qué sucedió esto? ¿Podría suceder hoy en día?

EN EL CD

¿Estudiando para un examen? Intente hacer los ejercicios de práctica del Capítulo 1.

Palabras clave

Actividad convergente, 13
Biopsicología, 4
Canon de Morgan, 17
Capacidad de generalización, 8
Clínica, 3
Cognición, 10
Corteza cerebral, 10
Deducción científica, 14
Diseño intersujetos, 6
Diseño intrasujetos, 6
Efecto Coolidge, 6
Electroencefalograma (EEG), 10
Enfoque comparativo, 5
Estudios de casos, 8
Estudios cuasiexperimentales, 7
Investigación aplicada, 8
Investigación básica, 8
Investigación etológica, 13
Leucotomo, 17
Lóbulos prefrontales, 17
Lobulotomía prefrontal, 17
Lobulotomía transorbitaria, 17
Lordosis, 7
Neuroanatomía, 5
Neurociencia, 2
Neurociencia cognitiva, 10
Neuroendocrinología, 5
Neurofarmacología, 5
Neurofisiología, 5
Neuronas, 2
Neuropatología, 5
Neuropsicología, 9
Neuroquímica, 5
Perspectiva evolutiva, 4
Psicofarmacología, 9
Psicofisiología, 10
Psicología comparada, 11
Psicología fisiológica, 9
Síndrome de Korsakoff, 13
Sistema nervioso neurovegetativo, 10
Variable dependiente, 6
Variable extraña, 6
Variable independiente, 6

EN EL CD

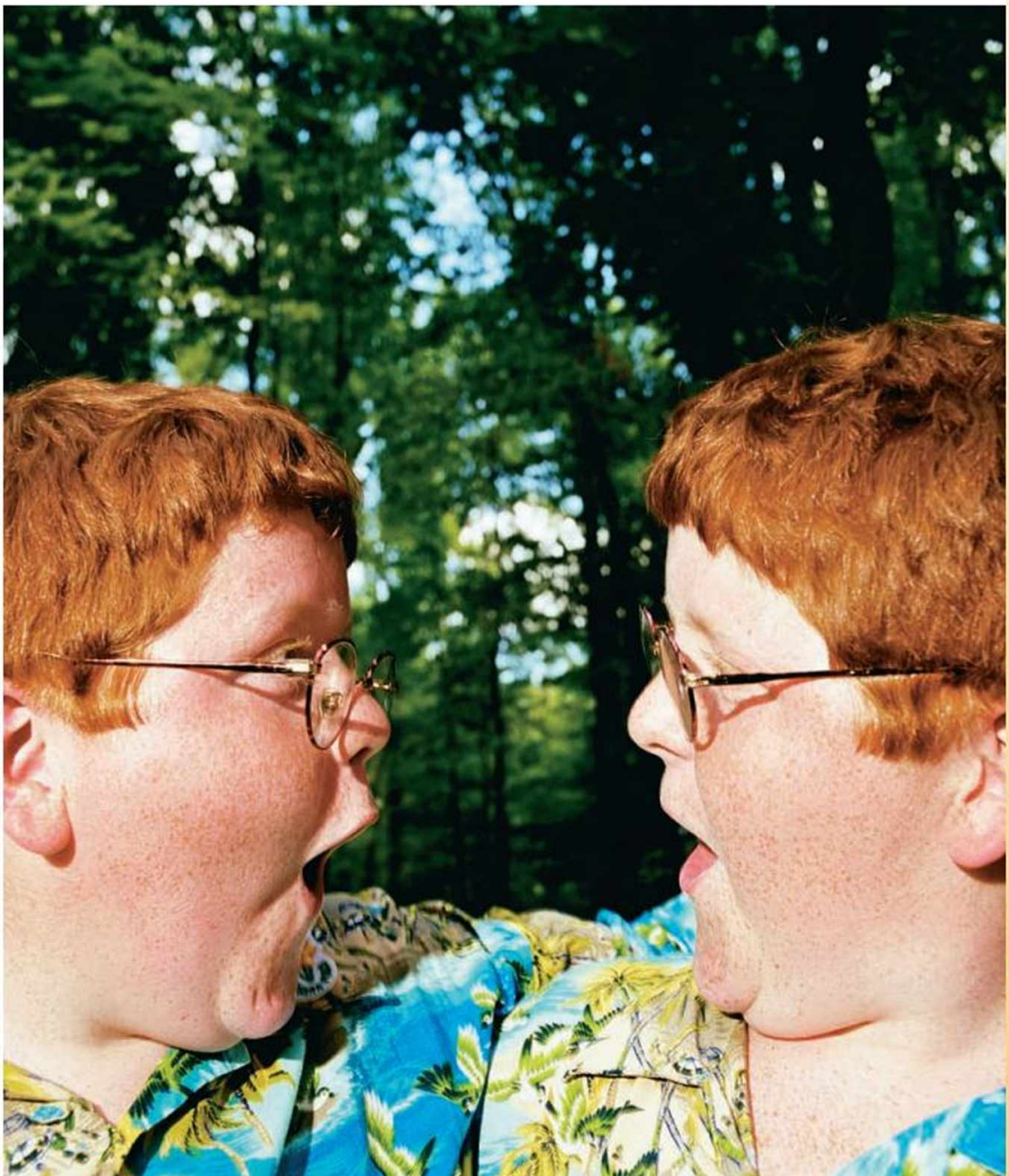
¿Necesita ayuda para estudiar las palabras clave de este capítulo? Revise las fichas informáticas breves del Capítulo 1.

capítulo

2

Evolución, genética y experiencia

Reflexiones acerca de la biología de la conducta



2.1 Reflexiones acerca de la biología de la conducta: de las dicotomías a las relaciones e interacciones

2.2 Evolución humana

2.3 Fundamentos de genética

2.4 Evolución de la conducta: interacción de factores genéticos y experiencia

2.5 Genética de las diferencias psicológicas humanas

Todos tendemos a pensar del modo que nos ha sido inculcado por nuestro ***Zeitgeist***[1], el clima intelectual general de nuestra cultura. Es por ello que este capítulo adquiere una especial importancia para el lector. Verá que es el producto intelectual de un *Zeitgeist* que suscita un modo de pensar sobre las bases biológicas de la conducta que no concuerda con los hechos. El objetivo principal de este capítulo es ayudarle a que su pensamiento acerca de la biología de la conducta esté en consonancia con la ciencia psicobiológica actual.



Reflexiones acerca de la biología de la conducta: de las dicotomías a las relaciones e interacciones

Tendemos a no prestar atención a las sutilezas, incoherencias y complejidades de nuestra existencia, y a pensar en términos de simples dicotomías, mutuamente excluyentes: verdadero-falso, bueno-malo, atractivo-poco atractivo, etc. Lo que atrae de esta forma de pensar es su simplicidad.

Hay dos tipos de preguntas que se suelen hacer sobre la conducta, las cuales son un ejemplo de la tendencia a pensar en ella en términos de dicotomías: (1) ¿Es orgánico o psicógeno? (2) ¿Es heredado o aprendido? Se ha comprobado que ambas preguntas no están bien orientadas; sin embargo, figuran entre las que se hacen con más frecuencia en clase de biopsicología. Por eso aquí insistimos en ello.

¿Es orgánico o psicógeno?

La idea de que los procesos humanos caen dentro de una de dos categorías, orgánico o psicógeno, surgió en el siglo XVII de un conflicto entre la ciencia y la Iglesia Católica. Durante gran parte de la historia de la civilización occidental, la verdad era aquello que la Iglesia decretaba como tal. Después, en torno al año 1400, las cosas empezaron a cambiar. Las hambrunas, plagas y ejércitos saqueadores que azotaron repetidamente Europa durante la Edad Media amainaron y el interés se volvió hacia el arte, el comercio y la erudición —este fue el período del *Renacimiento* (de 1400 a 1700)—. Algunos eruditos renacentistas no estuvieron conformes con seguir los dictados de la Iglesia; en vez de ello empezaron a estudiar los hechos directamente, observándolos, y así surgió la ciencia moderna.

Gran parte del conocimiento científico que se acumuló durante el Renacimiento estaba en desacuerdo con los dogmas de la Iglesia. Pero el prominente filósofo francés René Descartes resolvió el conflicto. Descartes (1596-1650) propuso una filosofía que, en cierto sentido, asignaba una parte del universo a la ciencia y otra a la Iglesia. Argumentó que el universo se compone de dos elementos: (1) la materia física, que se comporta conforme a las leyes de la naturaleza y por lo tanto es un objetivo de estudio apropiado para la investigación científica, y (2) la mente humana (el alma, el yo o el espíritu), que carece de sustancia física, controla la conducta humana, no obedece a leyes naturales y por lo tanto es el terreno apropiado de la Iglesia. Se asumió que el organismo humano, incluyendo el cerebro, era algo totalmente físico, al igual que lo eran los animales.

El **dualismo cartesiano,** como se llegó a conocer a la filosofía de Descartes, fue tolerado por la Iglesia Católica, y así la idea de que el cerebro humano y la mente son entidades distintas fue aceptada por una gran mayoría. Pese a que han transcurrido siglos de avances científicos, ha persistido hasta nuestros días. La mayor parte de las personas entienden ahora que la conducta humana tiene una base fisiológica, pero muchos siguen aferrados al postulado dualista de que hay una clase de actividad humana que de algún modo va más allá del cerebro humano (Searle, 2000).

¿Es heredado o aprendido?

La tendencia a pensar en términos dicotómicos se extiende al modo de pensar acerca del desarrollo de las capacidades comportamentales. Durante siglos, los eruditos han discutido si los humanos y otros animales heredan sus capacidades comportamentales o las adquieren mediante aprendizaje. Habitualmente se hace referencia a esta discusión como el **debate herencia-ambiente** [o naturaleza-crianza].

La mayor parte de los primeros psicólogos experimentales norteamericanos eran acérrimos defensores del factor medio ambiente (aprendizaje) en el debate herencia-ambiente (de Waal, 1999). Esta cita tan frecuente de John B. Watson, el padre del *conductismo*, es un ejemplo del grado de dicho convencimiento:

> No tenemos ninguna prueba auténtica de la herencia de los rasgos [comportamentales]. Tendría plena confianza en el pronóstico final favorable de un bebé sano, de buena constitución, educado con esmero, aunque descienda de una larga estirpe de pillos, asesinos ladrones y prostitutas. ¿Quién tiene alguna prueba de lo contrario?
>
> ... Denme una docena de niños sanos, de buena constitución, y mi propio mundo específico donde criarlos y les ga-

[1] Literalmente, espíritu de los tiempos *(N. del T.)*.

> rantizo que puedo tomar a cualquiera de ellos, al azar, y formarle para que llegue a ser un especialista en cualquier campo que yo elija: médico, abogado, artista, empresario o, sí, incluso mendigo o ladrón. (Watson, 1930, pp. 103-104)

Al mismo tiempo que la psicología experimental echaba raíces en Norteamérica, la **etología** (el estudio del comportamiento animal en el hábitat natural) se convertía en el enfoque dominante del estudio de la conducta en Europa. La etología europea, a diferencia de la psicología experimental norteamericana, se centró en el estudio de las **conductas instintivas** (conductas que presentan todos los miembros afines de una especie, incluso aunque parezca que no han tenido la posibilidad de aprenderlas) y resaltó el papel de lo innato, o los factores hereditarios, en el desarrollo de la conducta. Puesto que no parece que las conductas instintivas sean aprendidas, los primeros etólogos supusieron que eran por completo de carácter hereditario. Estaban equivocados, pero también lo estaban los primeros psicólogos experimentales.

Inconvenientes de pensar en la biología de la conducta en términos de las dicotomías tradicionales

La polémica orgánico frente a psicógeno y la de herencia frente a medio ambiente se basaban en modos de pensar incorrectos acerca de la biología de la conducta; un nuevo tipo de preguntas está dirigiendo el auge actual de la investigación biopsicológica (Churchland, 2002). ¿En qué consiste el error de estas antiguas formas de pensar sobre la biología de la conducta y cuál es el nuevo enfoque?

Reflexión crítica

La idea orgánico o psicógeno se encuentra con problemas No mucho después de que la Iglesia Católica autorizara oficialmente el dualismo mente-cerebro de Descartes, comenzó a ser atacado por la opinión pública.

> En 1747, Julien Offroy de la Mettrie publicó una nota anónima que escandalizó a Europa .... La Mettrie huyó a Berlín, donde se vio obligado a vivir en el exilio el resto de su vida. ¿Su delito? Había defendido que el pensamiento es un producto del cerebro —un agravio peligroso, para el modo de ver de sus coetáneos—. (Corsi, 1991, contraportada).

Hay dos tipos de pruebas en contra de la *idea orgánico o psicógeno* (psicógeno aquí se refiere a la suposición de que algunos aspectos de las funciones psicológicas humanas son tan complejos que no es posible que sean producto de un cerebro físico). El primer tipo está compuesto por las muchas evidencias de que incluso los cambios psicológicos más complejos (p.ej., cambios de la consciencia de sí mismo, de la memoria o de la emoción) pueden estar causados por lesiones o por estimulación de partes del cerebro (*véase* Kosslyn y Andersen, 1992). El segundo tipo de pruebas está compuesto por las numerosas evidencias de que algunas especies no humanas tienen capacidades que en un principio se suponía que eran estrictamente psicológicas y, por lo tanto, estrictamente humanas (*véanse* Clayton, Bussey y Dickinson, 2003; Hauser, 2000). Los dos casos siguientes ilustran estos dos clases de pruebas. Ambos tratan de la consciencia de sí mismo, que en gran medida se considera el sello distintivo de la mente humana (*véase* Damasio, 1999).

El primer caso es el de «el hombre que se cayó de la cama», escrito por Oliver Sacks (1985). Éste —el paciente, no Sacks— padecía **asomatognosia,** una falta de consciencia de partes del propio cuerpo. La asomatognosia, por lo general, afecta a la parte izquierda del cuerpo y suele deberse a una lesión del *lóbulo parietal derecho* (*véase* la Figura 2.1). El segundo caso describe la investigación de G. G. Gallup (1983) sobre la existencia de consciencia de sí mismo en los chimpancés (*véanse* Parker, Mitchell y Boccia, 1994 y la Figura 2.2).

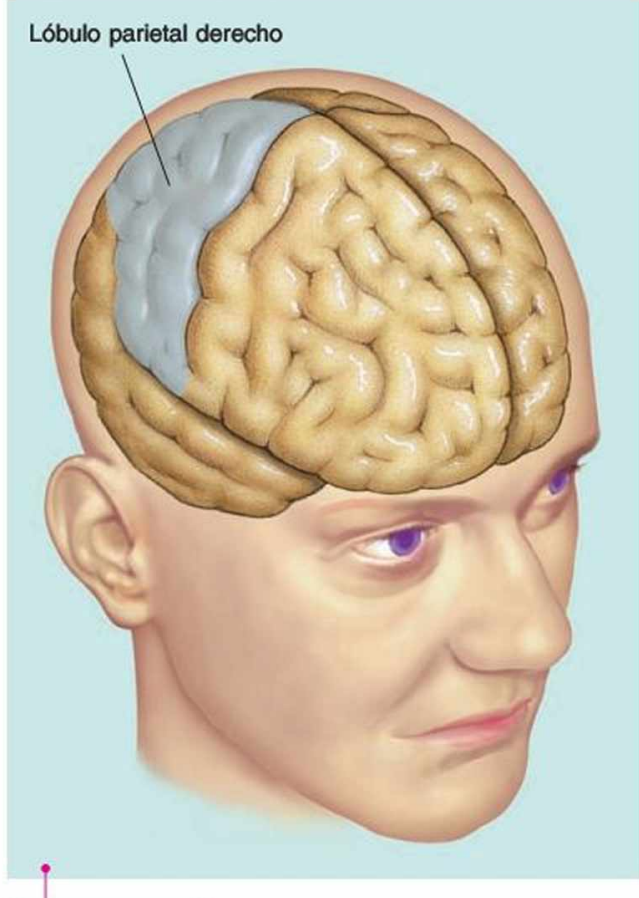


FIGURA 2.1 La asomatognosia suele deberse a una lesión del lóbulo parietal derecho.



FIGURA 2.2 Las reacciones de los chimpancés a su propia imagen indican que tienen conciencia de sí mismos. En esta foto se ve cómo reacciona el chimpancé ante una mancha de tinta roja brillante inodora que se le pintó en el arco de la ceja estando anestesiado. (Fotografía de Donna Bierschwale, cortesía del *New Iberia Research Center.*)

El caso del hombre que se cayó de la cama

Se sintió bien durante todo el día y se quedó dormido al anochecer. Cuando despertó también se sentía bien, hasta que se movió en la cama. Entonces encontró, como dijo, «la pierna de alguien» en la cama —`una *pierna humana amputada,* algo horrible!—. Al principio se quedó atónito, sentía asombro y repugnancia... [Luego] se le ocurrió algo... Estaba claro que una de las enfermeras... había robado una pierna de la sala de operaciones y la había metido bajo las sábanas de su cama para gastarle una broma... *Cuando la tiró fuera de la cama, por alguna razón él se fue detrás —y ahora la tenía pegada a él—.*

Implicaciones clínicas

«`Mire eso!», gritó... «¿Ha visto alguna vez algo tan horripilante, tan horrible?»...

«`Calma! le dije. `Tranquilo, no se preocupe!»

«¿...Por qué...?» dijo irritado, agresivo.

«Porque es *su* pierna», le contesté. «¿No reconoce su propia pierna?»...

...«`Ah, doctor!», dijo. «`Me está engañando! Usted está compinchado con esa enfermera...»

«Escuche», le dije. «Creo que usted no se encuentra bien. Por favor, déjenos llevarle de nuevo a la cama. Pero quiero hacerle una última pregunta. Si esto —esta cosa— *no* es su pierna izquierda... ¿entonces, dónde está su pierna izquierda?»

Una vez más se puso pálido —tan pálido que creí que iba a desmayarse—. «No lo sé», dijo. «No tengo ni idea. Ha desaparecido. Se ha ido. No la encuentro por ninguna parte.»

(Reproducido con autorización de Simon & Schuster Adult Publishing Group de *El hombre que confundió a su mujer con un sombrero y otros relatos clínicos, por Oliver* Sacks. Copyright» 1970, 1981, 1983, 1984, 1985 por Oliver Sacks).

El caso de los chimpancés y el espejo

Un organismo es consciente de sí mismo en la medida en que puede mostrarse capaz de convertirse en objeto de su propia atención... Una de los modos de comprobar la capacidad de un organismo de convertirse en objeto de su propia atención es enfrentarle a un espejo.

...Puse delante de un espejo uno por uno a una serie de chimpancés adolescentes, criados en grupo... Invariablemente, su primera reacción ante el espejo fue responder como si estuvieran viendo a otro chimpancé... Sin embargo, al cabo de unos dos días,... empezaron a usar el espejo para acicalarse y explorar partes de su cuerpo que nunca habían visto antes y, paulatinamente, empezaron a hacer pruebas con el reflejo de su imagen haciendo muecas, mirándose de arriba abajo y adoptando posturas extrañas, mientras seguían los resultados en el espejo...

De modo que, en un intento de aportar una prueba más convincente de que se reconocían a sí mismos, diseñé una prueba con menor grado de intromisión y más rigurosa... Se anestesió a los chimpancés... les pinté con cuidado por encima del arco de una ceja y la mitad superior de la oreja opuesta con una tinta de color rojo brillante, soluble en alcohol e inodora...

Cuando se recuperaron de la anestesia... se les volvió a situar delante del espejo como prueba determinante de reconocimiento de sí mismos. Al ver sus caras pintadas en el espejo, todos los chimpancés respondieron dirigiéndose reiteradamente a las marcas, intentando tocar y examinar las zonas marcadas de sus cejas y orejas al tiempo que observaban la imagen en el espejo. Además, dedicaron más del triple de tiempo a observar el espejo... Varios chimpancés hicieron también notables intentos de examinar visualmente estas marcas faciales y de oler los dedos con los que las habían tocado. Supongo que el lector reaccionaría de forma muy parecida si al despertarse una mañana viese motas rojas en su cara.

(De «Hacia una psicología comparada de la mente», por G. G. Gallup, Jr., *American Journal of Primatology* 2: 237-248, 1983.)

La idea herencia o medio ambiente se encuentra con problemas La historia de la idea herencia o medio ambiente puede resumirse parafraseando a Mark Twain: «Los informes de su muerte se han exagerado mucho». Cada vez que se ha desacreditado, ha vuelto a surgir en una forma algo modificada. En primer lugar, se comprobó que, además de la genética y el aprendizaje, hay otros factores que influyen en el desarrollo de la conducta. Se demostró que también influyen factores tales como el medio ambiente fetal, la alimentación, el estrés y la estimulación sensorial. Esto llevó a ampliar el concepto de medio ambiente de modo que incluyera una serie de factores relacionados con la experiencia, además del aprendizaje. De hecho, hizo que la dicotomía herencia o medio ambiente pasara de referirse a «factores genéticos o aprendizaje» a aludir a los «factores genéticos o la experiencia».

Luego se argumentó de modo convincente que la conducta siempre se desarrolla bajo el control conjunto de la herencia y del medio ambiente (*véanse* Johnston, 1987; Rutter, 1997), y no bajo el control de uno o de otro. Frente a este descubrimiento, muchos simplemente sustituyeron un tipo de ideología herencia o medio ambiente por otra similar. Dejaron de preguntarse: «¿Es genético o es resultado de la experiencia?» y empezaron a plantearse: «¿En qué medida es genético y en qué medida es resultado de la experiencia?»

Al igual que las primeras versiones de la pregunta herencia o ambiente, la versión de «cuánto es genético» y «cuánto es resultado de la experiencia» básicamente está mal planteada. El problema es que se basa en la premisa de que los factores genéticos y los relacionados con la experiencia [factores ambientales] se combinan de forma aditiva —que una capacidad comportamental, como la inteligencia, se genera combinando o mezclando tantas partes de genética y tantas de experiencia, en lugar de por la interacción de la genética y la experiencia—. Una vez que hayamos aprendido más sobre cómo interaccionan los factores genéticos y la experiencia, podremos apreciar mejor lo absurdo de esta suposición. Pero mientras tanto, permítaseme ilustrar su inconsistencia mediante una metáfora inmersa en una anécdota:

El caso de la estudiante que reflexionaba

Una de mis alumnas me contó que había leído que la inteligencia consiste en un tercio de genética y dos tercios de experiencia, y se preguntaba si eso era cierto. Debió quedarse extrañada cuando empecé mi respuesta describiendo una experiencia en los Alpes. «Estaba subiendo tranquilamente por la pendiente de una cima cuando oí un ruido inesperado. Delante de mí, dándome la espalda, había un hombre joven sentado al borde de un precipicio tocando un extraño instrumento musical. Me senté detrás de él sobre una gran roca a pleno sol, tomé mi almuerzo y compartí con él su experiencia. Luego me levanté y bajé de la cima, sin molestarle».

Reflexión crítica

Le plantee la siguiente pregunta a mi alumna: «¿Si yo pretendiera llegar a comprender mejor esta música, sería acertado empezar por preguntarme cuánto de ella provenía del músico y cuánto del instrumento?»

«Eso sería una tontería», dijo. «La música procede de ambos; no tiene sentido preguntarse cuánto proviene del músico y cuánto del instrumento. De alguna manera, la música es el resultado de la interacción entre ambos. Debería preguntarse acerca de la interacción».

«`Eso es!», dije. «Ahora comprendes porqué...»

«No me diga nada más», me interrumpió. «Comprendo lo que quiere decir. La inteligencia es el resultado de la interacción entre los genes y la experiencia, y no tiene sentido tratar de descubrir cuánto proviene de los genes y cuánto de la experiencia».

«Y esto puede aplicarse a cualquier otro rasgo comportamental», añadí.

Varios días después la alumna irrumpió en mi despacho, buscó en su bolso y sacó un objeto conocido. «Creo que éste es su misterioso instrumento musical», dijo. «Es una guaira[2] peruana». Ella tenía razón... una vez más.

La intención de esta metáfora, por si el lector lo ha olvidado, es poner de manifiesto por qué no tiene sentido tratar de comprender la interacción entre dos factores preguntándose cuánto contribuye cada factor. No habríamos de preguntarnos cuánto contribuye el músico y cuánto la guaira al sonido de la guaira; ni cuánto contribuye el agua y cuánto la temperatura a la evaporación; ni cuánto contribuye el macho y cuánto la hembra a la cópula. Del mismo modo, no deberíamos preguntarnos cuánto contribuyen los factores genéticos y cuánto los relacionados con la experiencia al desarrollo de la conducta. En cada caso, la respuesta está en conocer la naturaleza de la interacción (*véanse* Lederhendler y Schulkin, 2000; Newcombe, 2002; Rutter y Silberg, 2002). La importancia de pensar de este modo interactivo acerca del desarrollo le resultará evidente al lector en el Capítulo 9, que se centra en los mecanismos de desarrollo neural. De cualquier manera, por el momento le basta con comprender que las neuro-

[2] Guaira o zampoña: flauta peruana *(N. del T.)*.

nas se activan mucho antes de haberse desarrollado por completo y que el curso posterior de su desarrollo (p.ej., la cantidad de conexiones que establecen, o si sobreviven o no) depende en gran parte de su actividad, la cual está desencadenada en gran medida por las experiencias externas.

Un modelo de la biología de la conducta Hasta aquí en este apartado hemos examinado por qué se tiende a pensar acerca de la biología de la conducta en términos de dicotomías, y hemos visto algunas de las razones por las que este modo de pensar no es el adecuado. Revisemos ahora el modo de pensar sobre la biología de la conducta que han seguido muchos biopsicólogos (*véase* Kimble, 1989). Éste se ilustra en la Figura 2.3. Al igual que otras ideas notables, es sencilla y lógica. El modelo se reduce a la sencilla premisa de que toda conducta es resultado de la interacción entre tres factores: (1) la dotación genética del organismo, que es producto de su evolución; (2) su experiencia; y (3) su percepción de la situación actual. Examine detenidamente el lector este modelo y considere sus implicaciones.

Reflexión crítica

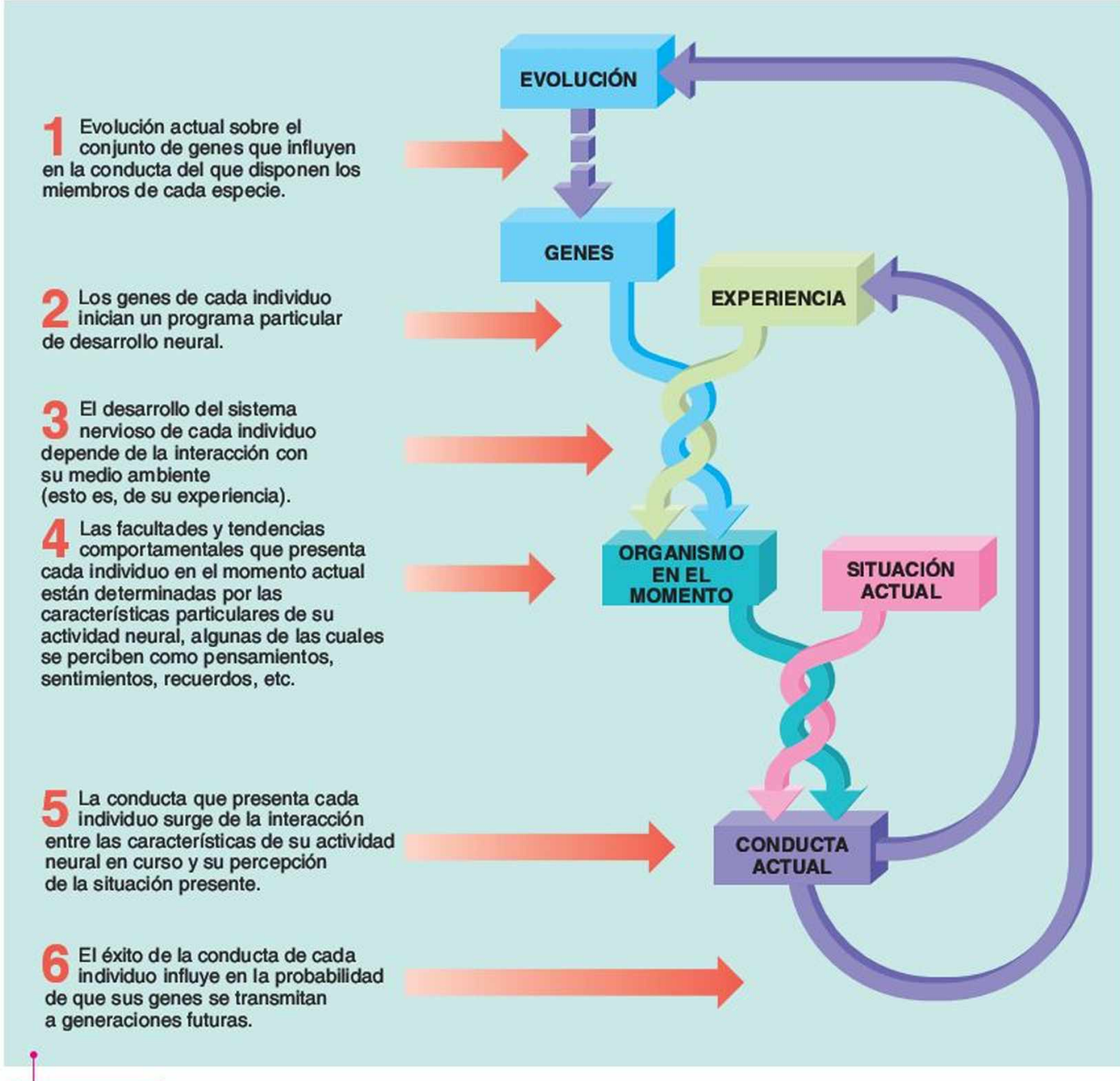


FIGURA 2.3 Esquema que ilustra la idea que tienen muchos biopsicólogos de la biología de la conducta.

Los tres apartados siguientes del presente capítulo versan sobre tres elementos de este modelo de conducta: la evolución, la genética y la experiencia en el desarrollo de la conducta. El apartado final se ocupa de la genética de las diferencias psicológicas.



Evolución humana

La biología moderna comenzó en 1859 con la publicación de la obra *Sobre el origen de las especies,* de Charles Darwin. En esta magnífica obra, Darwin describió su teoría de la evolución, —la teoría, por excelencia, que ha ejercido más influencia en las ciencias biológicas—. Darwin no fue el primero en sugerir que las especies **evolucionan** (sufren cambios graduales sistemáticamente) a partir de especies ya existentes, pero sí fue el primero que acumuló una gran cantidad de pruebas a favor de ello y el primero que apuntó cómo tiene lugar la evolución.

Darwin presentó tres tipos de datos para apoyar su afirmación de que las especies evolucionan: (1) documentó la evolución de los registros fósiles a través de estratos geológicos cada vez más recientes; (2) describió las sorprendentes semejanzas estructurales que existen entre las especies vivas (p.ej., la mano humana, el ala del pájaro y la garra del gato), las cuales sugerían que habían evolucionado a partir de antepasados comunes, y (3) señaló los cambios más importantes que se habían llevado a cabo en plantas y animales domésticos mediante programas de crianza selectiva. Sin embargo, la prueba más convincente de evolución procede de la observación directa del proceso evolutivo. Por ejemplo, Grant (1991) observó la evolución de los pinzones de las Islas Galápagos —una población estudiada por el propio Darwin— tras sólo una temporada de sequía. En la Figura 2.4 se representan estos cuatro tipos de pruebas.

Darwin defendió que la evolución ocurre mediante **selección natural.** Hizo notar que los miembros de cada especie varían considerablemente en su estructura, fisiología y conducta, y que los rasgos hereditarios que se asocian con índices elevados de supervivencia y de reproducción son los que tienen más probabilidad de transmitirse a las generaciones posteriores. Argumentó que la selección natural, cuando se repite generación tras generación, desemboca en la evolución de las especies mejor adaptadas para sobrevivir y reproducirse en sus respectivos nichos ecológicos. Darwin llamó a este proceso *selección natural,* con el fin de resaltar su similitud con las prácticas de crianza selectiva artificiales empleadas por los criadores de animales domésticos. Al igual que los criadores de caballos crían caballos más rápidos cruzando selectivamente los más rápidos de la reserva con la que cuentan, la naturaleza crea animales más aptos cruzando selectivamente los más aptos. La **aptitud,** en el sentido darwiniano, es la capacidad de un organismo para sobrevivir y contribuir con sus genes a la siguiente generación.

La teoría de la evolución se oponía a diversos puntos de vista dogmáticos arraigados en el *Zeitgeist* del siglo XIX, de modo que inicialmente se topó con obstáculos. Aunque todavía quedan vestigios de esta resistencia, prácticamente ninguno procede de quienes aceptan lo evidente (*véase* Mayr, 2000):

> No existe una oposición significativa en el ámbito de la ciencia biológica a la idea de evolución por selección natural. Ésta requiere lógicamente el principio de selección natural; aunque, por supuesto, hay quien ha argumentado que esto es una tautología más que una ley empírica... El desarrollo subsiguiente de relevantes nuevas áreas de la biología, como la genética y la bioquímica, no ha hecho más que reforzar la conclusión de Darwin de que los hechos convierten en «ineludible» la creencia en la teoría de la evolución por selección natural. (Daly y Wilson. 1983, p. 7).

Evolución y conducta

Algunas conductas desempeñan una función evidente en la evolución. Por ejemplo, la capacidad de encontrar comida, de esquivar a los depredadores o de defender a las propias crías obviamente aumentan la capacidad del animal para transmitir sus genes a generaciones posteriores.

Perspectiva evolutiva

Otras conductas desempeñan una función menos evidente, pero no menos importante (*véanse*, p.ej., Bergman *et al.*, 2003; Dunbar, 2003; Silk, Alberts y Altmann, 2003). Dos ejemplos de ello son la dominancia social y la conducta de cortejo.

Dominancia social Los machos de muchas especies establecen una *jerarquía de dominancia social* estable mediante combates con otros machos. En algunas especies, estos combates suelen entrañar lesiones físicas; en otras, entrañan fundamentalmente posturas y gestos amenazantes hasta que uno de los dos combatientes se echa atrás. El macho dominante normalmente gana los combates contra todos los otros machos del grupo; el macho número dos normalmente gana los combates contra los otros machos, excepto contra el dominante, y así sucesivamente en sentido descendente en la jerarquía. Una vez establecida la jerarquía, las hostilidades disminuyen, ya que los machos



FIGURA 2.4 Cuatro tipos de pruebas que apoyan la teoría de que las especies evolucionan.

de posición baja en el rango aprenden a evitar o a someterse rápidamente a los machos dominantes. Puesto que la mayor parte de las peleas tiene lugar entre machos que compiten por una posición alta en la jerarquía social, los machos de posición baja pelean poco; así pues, los niveles más bajos de la jerarquía por lo general sólo se reconocen con imprecisión.

¿Por qué la dominancia social es un factor importante en la evolución? Una razón es que, en algunas especies, los machos dominantes copulan más que los no dominantes, y por lo tanto son más eficaces en cuanto a transmitir sus características a las generaciones posteriores. McCann (1981) estudió el efecto de la dominancia social en la frecuencia con que copulaban 10 elefantes marinos machos que convivían en la misma playa de cría. La Figura 2.5 ilustra cómo estos enormes animales se desafían entre ellos, levantándose para ganar estatura y empujándose con el pecho. Normalmente, el más pequeño de los dos se echa atrás; si no lo hace, se entabla una feroz batalla con mordeduras en el cuello. McCann observó que el macho dominante consumaba alrededor del 37% de las cópulas durante el estudio, mientras que el infortunado número 10 de la jerarquía sólo el 1% (*véase* la Figura 2.5).

Otra razón por la que la dominancia social es un factor importante en la evolución es que, en ciertas especies, las hembras dominantes tienen más posibilidades de en-

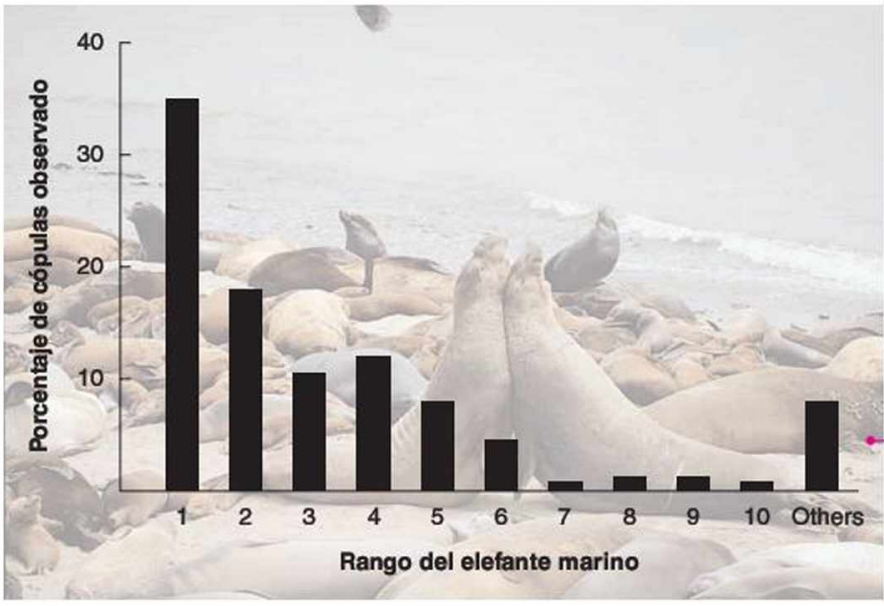


FIGURA 2.5 Dos enormes elefantes marinos machos se desafían uno a otro. El elefante marino macho dominante copula más frecuentemente que los que están más abajo en la jerarquía de dominio. (Adaptado de McCann, 1981.)

gendrar una descendencia más numerosa y más sana. Por ejemplo, Pusey, Williams y Goodall (1997) encontraron que los chimpancés hembra situados en las posiciones más altas de la jerarquía tenían más descendencia; y que ésta tenía una mayor probabilidad de llegar a la madurez sexual. Atribuyeron estas ventajas al hecho de que los chimpancés hembras de posiciones altas tenían más posibilidades de seguir teniendo acceso a zonas ricas en alimentos.

Conducta de cortejo En muchas especies, la cópula se precede de una compleja serie de señales de cortejo. El macho se acerca a la hembra y le da muestras de su interés. Su señal (que puede ser olfativa, visual, auditiva o táctil) puede provocar una señal por parte de la hembra, lo cual a su vez provoca otra respuesta del macho, y así sucesivamente hasta que sucede la cópula. Pero no es probable que ocurra la cópula si uno de los miembros de la pareja no reacciona adecuadamente a las señales del otro.

Se piensa que las señales de cortejo promueven la evolución de nuevas especies. Permítasenos explicarlo. Una **especie** es un grupo de organismos que desde el punto de vista reproductor están aislados de otros organismos; es decir, los miembros de una especie sólo pueden tener una descendencia fértil si se emparejan con miembros de la misma especie. Una nueva especie comienza a bifurcarse de otra ya existente cuando hay algún obstáculo que dificulte la reproducción entre una parte de la población de la especie existente y el resto de la especie (Peterson, Soberón y Sánchez Cordero, 1999). Una vez que se ha formado una barrera reproductora semejante, esta parte de la población evoluciona independientemente del resto de la especie hasta que la fecundación cruzada resulta imposible.

La barrera reproductora puede ser geográfica. Por ejemplo, unos cuantos pájaros pueden volar juntos a una isla desierta, donde muchas generaciones de su descendencia se reproducen entre ellos y evolucionan formando una especie aparte. Otra posibilidad —para volver al punto de partida—, es que la barrera reproductora sea comportamental. Algunos miembros de una especie pueden establecer pautas de cortejo diferentes, y éstas pueden crear una barrera reproductora entre ellos y el resto de sus **congéneres** (miembros de la misma especie).

Desarrollo de la evolución humana

Estudiando los registros fósiles y comparando las especies actuales, los seres humanos hemos mirado hacia atrás en el tiempo y hemos reunido las piezas de la historia de la evolución de nuestra especie —aunque todavía se siguen discutiendo algunos detalles—. En este apartado se resume la evolución humana, tal como se entiende hoy en día.

Evolución de los vertebrados Los organismos acuáticos multicelulares complejos aparecieron por primera vez en la tierra hace unos 600 millones de años (Vermeij, 1996). Unos 150 millones de años después evolucionaron los primeros cordados. Los **cordados** son animales con tronco nervioso dorsal (nervios de gran tamaño que discurren a lo largo del centro de la espalda o *dorso*); representan 1 de las 20 o más amplias categorías, o *tipos*, en que los zoólogos agrupan a las especies animales. Los primeros cordados con huesos vertebrales para proteger su tronco nervioso dorsal aparecieron unos 25 millones de años más tarde. Los huesos vertebrales se denominan *vértebras*, y los cordados que las poseen, **vertebrados.**

Los primeros vertebrados fueron peces óseos primitivos. Hoy en día existen siete clases de vertebrados: tres clases de peces, más los anfibios, los reptiles, las aves y los mamíferos.

Evolución de los anfibios Hace unos 410 millones de años, los primeros peces óseos se aventuraron fuera del agua. Los peces que pudieron sobrevivir en tierra durante cortos períodos de tiempo tenían dos grandes ventajas: podían escapar de las charcas de aguas estancadas a las aguas frescas vecinas, y podían beneficiarse de las fuentes de alimento terrestres. Las ventajas de la vida en tierra fueron tantas que la selección natural transformó las aletas y las branquias de los peces óseos en patas y pulmones respectivamente —y fue así como se desarrollaron los primeros **anfibios** hace unos 400 millones de años—. Los anfibios (p.ej., las ranas, los sapos y las salamandras) necesitan vivir en el agua durante su fase de larva; sólo los anfibios adultos pueden sobrevivir en tierra.

Evolución de los reptiles Hace unos 300 millones de años evolucionaron los reptiles (lagartos, serpientes y tortugas) a partir de los anfibios. Los reptiles fueron los primeros vertebrados que ponían huevos recubiertos de cáscara y que tenían el cuerpo cubierto de escamas secas. Estas dos adaptaciones redujeron el grado de dependencia de los reptiles respecto a los hábitat acuáticos. Un reptil no tiene que pasar las primeras etapas de su vida en el medio ambiente acuático de un estanque o un lago; en lugar de ello, las pasa en el ambiente acuoso de un huevo recubierto de cáscara. Y una vez que ha salido del cascarón, el reptil puede vivir lejos del agua ya que sus escamas secas reducen en gran medida la pérdida de agua a través de su piel permeable.

Evolución de los mamíferos Hace unos 180 millones de años, en plena era de los dinosaurios, surgió una nueva clase de vertebrados a partir de una línea de pequeños reptiles. Las hembras de esta nueva clase alimentaban a sus crías con la secreción de unas glándulas especiales llamadas *glándulas mamarias*, razón por la cual a los miembros de esta línea se les dio el nombre de **mamíferos.** Con el tiempo, los mamíferos dejaron de poner huevos; en lugar de ello las hembras gestaban sus crías en el medio ambiente líquido del interior de sus cuerpos hasta que estaban suficientemente maduras para nacer. El *ornitorrinco* es una especie superviviente de mamífero que pone huevos.

El hecho de pasar la primera etapa de la vida dentro de la madre resultó ser muy útil para sobrevivir; aportó la seguridad a largo plazo y la estabilidad ambiental necesarias para que se lleven a cabo los complejos procesos de desarrollo. Hoy en día, existen 14 órdenes diferentes de mamíferos. El orden al que pertenecemos nosotros es el de los **primates.** Los seres humanos —con nuestra humildad característica—, llamamos así a nuestro orden por el término latino *primus*, que significa «el primero» o «el más importante». Existen cinco familias de primates: prosimios, monos del Nuevo Mundo, monos del Viejo Mundo, simios y homínidos. En la Figura 2.6 aparecen ejemplos de estas cinco familias de primates.

Se cree que los *simios* (gibones, orangutanes, gorilas y chimpancés) evolucionaron a partir de una línea de monos del Viejo Mundo. Al igual que los monos del Viejo Mundo, los simios tienen brazos largos y pies prensiles especializados para desplazarse por los árboles; y tienen pulgares oponibles que no son lo suficientemente largos para resultar muy útiles en manipular objetos con precisión (*véase* la Figura 2.7 en la página 32). Sin embargo, al contrario que los monos del Viejo Mundo, los simios no tienen cola y pueden andar erguidos cortas distancias. Los chimpancés son los parientes vivos más próximos de los seres humanos: aproximadamente un 99% del material genético es idéntico en las dos especies (*véanse* O'Neill, Murphy y Gallagher, 1994).

Surgimiento del género humano La familia de los primates que incluye a los seres humanos es la de los **homínidos.** Simplificando, esta familia se compone de dos géneros: *Australopithecus y Homo (Homo erectus* y *Homo sapiens).* No obstante, los seres humanos *(Homo sapiens)* son la única especie de homínidos supervivientes. La *taxonomía* (clasificación) de la especie humana se ilustra en la Figura 2.8 en la página 32.

Los fósiles y las pruebas genéticas de la evolución humana son en la actualidad tema de extenso debate entre expertos (*véanse* Cann, 2001; Wong, 2003). Sin embargo, la mayoría opina que los australopitecos evolucionaron hace unos seis millones de años en África a partir de una línea de simios *(australo* significa «del sur» *y pithecus,* «simio»). Se cree que varias especies de *Australopithecus* vagaron por las llanuras de África durante unos cinco millones de años antes de llegar a extinguirse (*véase* Tattersall y Matternes, 2000). Los australopitecos medían sólo 1,3 metros y tenían encéfalos pequeños; pero el análisis de los huesos de su pelvis y de sus piernas indica que su postura era erguida como la nuestra. Cualquier duda sobre su postura erguida se disipó ante el descubrimiento de las huellas fosilizadas que se muestran en la Figura 2.9 en la página 32 (Agnews y Demas, 1998).

Se cree que la primera especie *Homo* evolucionó a partir de una especie de *Australopithecus* hace unos dos millones de años (Wood y Collard, 1999). La característica más distintiva de la originaria especie *Homo* era su gran cavidad cerebral (de aproximadamente 850 cm^3), mayor que la del *Australopihtecus* (unos 500 cm^3) pero menor que la de los seres humanos modernos (unos 1.330 cm^3). La originaria especie *Homo* utilizaba fuego y herramientas (*véase*



FIGURA 2.6 Ejemplos de cinco familias de primates diferentes.

Ambrose, 2001), coexistió en África con varias especies de *Australopithecus* durante aproximadamente medio millón de años hasta que éstos se extinguieron, y empezaron a emigrar en gran número de África hacia Europa y Asia hace 1,7 millones de años (*véase* Vekua *et al.*, 2002).

Unos 200.000 años atrás (Pääbo, 1995), la primitiva especie *Homo* fue reemplazada gradualmente en el registro fósil por los seres humanos modernos *(Homo sapiens)*. A pesar de que los tres atributos primordiales de los seres humanos —encéfalo grande, posición erguida y manos libres con pulgares oponibles— se han manifestado durante cientos de miles de años, extrañamente la mayoría de los logros humanos son recientes. La producción artística (p.ej., las pinturas rupestres y las tallas) no apareció hasta hace unos 40.000 años, la ganadería y la agricultura no se establecieron hasta hace unos 10.000 años (*véase* p.ej., Denham *et al.*, 2003), y la escritura no se inventó hasta hace unos 3.500 años.



FIGURA 2.7 Comparación de los pies y manos de un ser humano y un primate.



FIGURA 2.8 Taxonomía de la especie humana.



FIGURA 2.9 Huellas fosilizadas de homínidos Australopithecus que atravesaron a zancadas las cenizas volcánicas africanas hace unos 3,6 millones de años. Dejaron un rastro de 70 metros. Eran dos adultos y un niño; el niño a menudo caminaba sobre las huellas de los adultos.

Reflexiones acerca de la evolución humana

En la Figura 2.10 se representan las principales ramas de la evolución de los vertebrados. Al examinarla, hay que considerar la evolución en perspectiva y tener en cuenta los ocho puntos siguientes, con frecuencia malinterpretados, sobre la evolución:

Reflexión crítica

1. El proceso evolutivo no avanza en una única línea. Aunque se suele pensar en una «escalera» o escala evolutiva, sería mucho más adecuado emplear la metáfora de un denso arbusto.

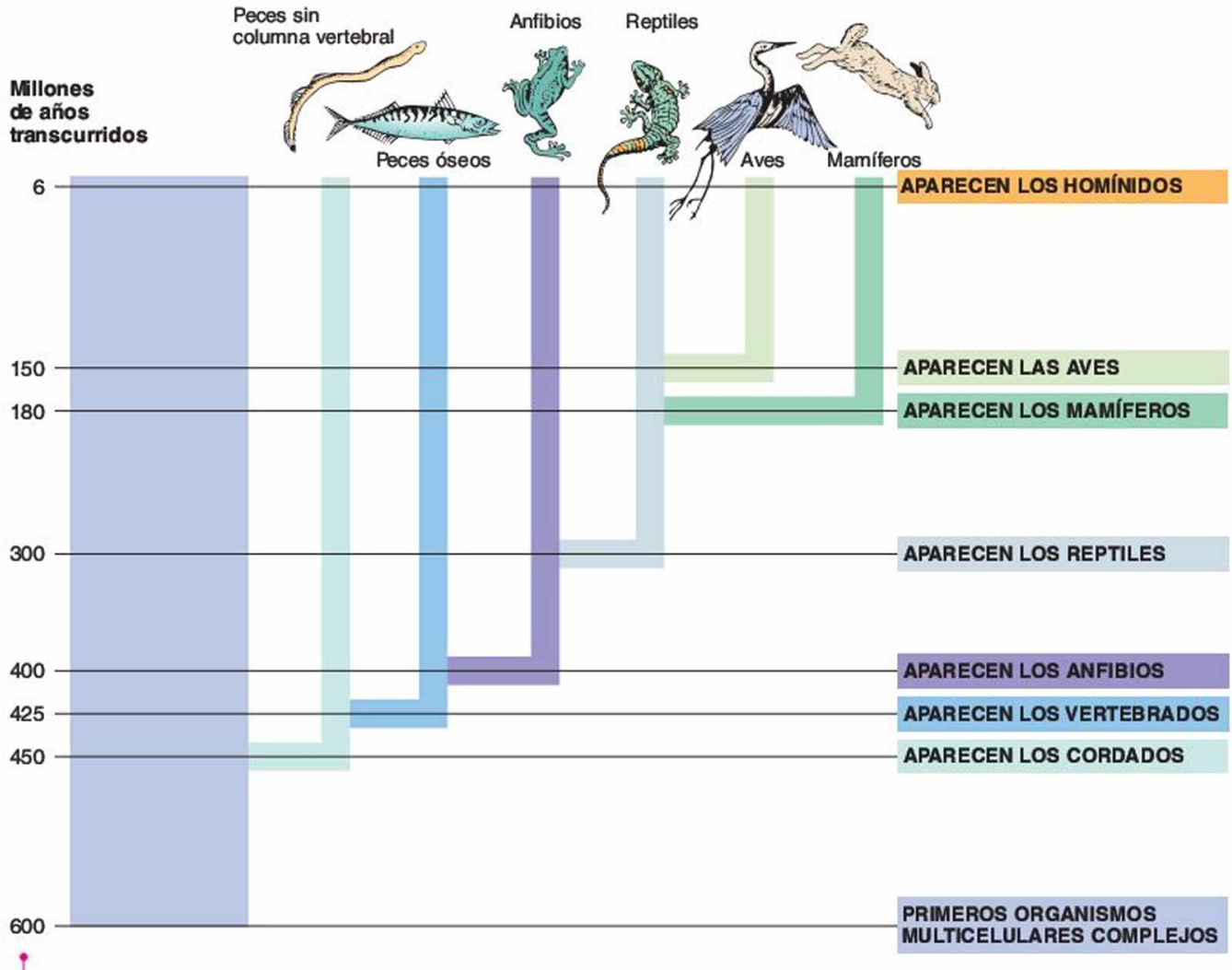


FIGURA 2.10 Evolución de los vertebrados.

2. Los seres humanos tenemos pocos motivos para reclamar la supremacía evolutiva. Somos la última especie superviviente de una familia (la de los homínidos) que ha existido tan sólo durante un momento fugaz del tiempo de la evolución.
3. La evolución no siempre se desarrolla lenta y gradualmente. Cambios repentinos del entorno pueden desencadenar rápidos cambios evolutivos (es decir, en unas cuantas generaciones) (*véase* Becker, 2002) o por mutaciones genéticas adaptativas *(véase* Elena, Cooper y Lenski, 1996). Si la evolución humana ocurrió de forma gradual o de forma repentina sigue siendo motivo de intenso debate entre los *paleontólogos* (los que estudian científicamente los fósiles) —*véase* Kerr (1996)—. Más o menos al mismo tiempo que los homínidos evolucionaban, hubo un repentino enfriamiento de la tierra que llevó a una disminución de las selvas y un aumento de los pastizales en África. Puede que esto acelerara la evolución humana.
4. Pocos frutos de la evolución han sobrevivido hasta nuestros días —sólo han perdurado las puntas del arbusto evolutivo—. Menos del uno por ciento de las especies conocidas existe todavía.
5. La evolución no progresa hacia una perfección predeterminada —la evolución es un diablillo, no un arquitecto—. Los aumentos de la capacidad de adaptación se dan mediante cambios en programas de desarrollo existentes; y los resultados, aunque representan mejoras en su contexto ambiental particular, nunca son un diseño perfecto (*véase* Nesse y Williams, 1998). Por ejemplo, el hecho de que el esperma de mamífero no se desarrolle eficazmente a la temperatura corporal llevó a la evolución del escroto —el cual no es precisamente una solución perfecta para un problema de diseño—.

6. No todas las conductas ni las estructuras existentes son adaptativas. A menudo la evolución ocurre mediante cambios en los programas de desarrollo que desembocan en varias características relacionadas, de las cuales puede que sólo una sea adaptativa —los productos secundarios incidentales evolutivos que no contribuyen a la adaptación se denominan ***spandrels***[3]—. Asimismo, las conductas y estructuras que en un momento fueron adaptativas pueden llegar a ser no adaptativas, o incluso desadaptativas, si cambia el medio ambiente. El ombligo del ser humano es un *spandrel*: no tiene una función adaptativa y no es más que un subproducto del cordón umbilical.
7. No todas las características adaptativas existentes evolucionaron para desempeñar su función actual. Algunas características, llamadas **exaptaciones**, evolucionaron para cumplir una función y más tarde fueron reclutadas para realizar otra (Buss *et al.*, 1998; Tattersall, 2001). Por ejemplo, las alas de los pájaros son exaptaciones —se trata de extremidades que en un principio evolucionaron con el fin de servir para caminar—.
8. El hecho de que haya semejanzas entre las especies no significa necesariamente que éstas tengan un origen evolutivo común. A las estructuras que son similares porque tienen un origen evolutivo común se llaman **homólogas**; a las que son similares pero no tienen un origen evolutivo común se denominan **análogas**. Las semejanzas entre estructuras análogas son el resultado de la **evolución convergente**, la evolución en especies no relacionadas de soluciones similares para los mismos requerimientos ambientales. Decidir si una semejanza estructural es análoga u homóloga depende de un cuidadoso análisis de la semejanza. Por ejemplo, el ala de un pájaro y el brazo de un ser humano tienen en común su estructura esquelética básica subyacente, lo cual sugiere un antepasado común (*véase* Burke y Feduccia, 1997); por lo contrario, el ala de un pájaro y el ala de una abeja tienen pocas semejanzas estructurales, aunque desempeñan la misma función.

Evolución del encéfalo humano

Los primeros estudios sobre el encéfalo humano se centraron en su tamaño. Estos estudios estaban motivados por la idea de que existe una estrecha relación entre el tamaño del encéfalo y la capacidad intelectual; supuesto que rápidamente se encontró con dos problemas. En primer lugar, se ha demostrado que los seres humanos modernos, a quienes los seres humanos modernos consideran las más inteligentes de las criaturas, no son los que tienen el encéfalo más grande. Con encéfalos que pesan aproximadamente 1.350 gramos, los seres humanos se sitúan muy por debajo de las ballenas y los elefantes, cuyos encéfalos pesan entre 5.000 y 8.000 gramos (Harvey y Krebs, 1990). En segundo lugar, se ha encontrado que el tamaño del encéfalo de intelectuales célebres (p.ej., Einstein) era común y corriente, en verdad no parejo al de su gigantesco intelecto. Ahora resulta obvio que, a pesar de que los encéfalos de los seres humanos adultos sanos varían considerablemente de tamaño —entre unos 1.000 y 2.000 gramos—, no hay una relación clara entre el tamaño cerebral y la inteligencia.

Un problema evidente al relacionar el tamaño del encéfalo con la inteligencia es el hecho de que los animales más grandes suelen tener encéfalos más grandes, supuestamente porque los cuerpos más grandes necesitan más tejido cerebral para controlarlos y regularlos. Así pues, el hecho de que los hombres más grandes por lo general tengan encéfalos más grandes que los hombres pequeños, de que los hombres suelan tener encéfalos más grandes que las mujeres, y de que los elefantes tengan encéfalos más grandes que los seres humanos no indica algo concreto sobre la inteligencia relativa de estas poblaciones. Este problema llevó a proponer que el peso del encéfalo, expresado como porcentaje del peso total del cuerpo, podría ser una medida más fiable de la capacidad intelectual. Esta medida permite a los seres humanos (con un 2,33%) recuperar su legítima posición por delante de los elefantes (con un 0,2%), pero también permite que tanto los seres humanos como los elefantes sean superados por el gigante intelectual del reino animal, la musaraña (con un 3,33%).

Un modo más razonable de abordar el estudio de la evolución cerebral ha sido comparar la evolución de diferentes regiones cerebrales (Finlay y Darlington, 1995; Killacky, 1995). Por ejemplo, ha sido útil considerar por separado la evolución del **tronco del encéfalo** y la del **cerebro** (entendiendo aquí por éste, los hemisferios cerebrales). En términos generales, el tronco del encéfalo regula actividades reflejas que son decisivas para la supervivencia (p.ej., la frecuencia cardíaca, la respiración y la glucemia), mientras que el cerebro está implicado en procesos adaptativos más complejos tales como el aprendizaje, la percepción y la motivación.

La Figura 2.11 es una representación esquemática del tamaño relativo del tronco del encéfalo y del cerebro en varias especies que son descendientes vivas de especies a partir de las cuales han evolucionado los seres humanos. En ésta figura se destacan tres aspectos importantes de la evolución del encéfalo humano. El primero es que ha

[3] En biología evolutiva, *spandrel*, término introducido por Lewontin y Gould (1979) en su crítica a las teorías de adaptación de los sociobiólogos; podría traducirse al castellano como «enjuta»: espacio entre los arcos que sostienen una bóveda al que se le atribuye una función secundaria *(N. del T.)*.

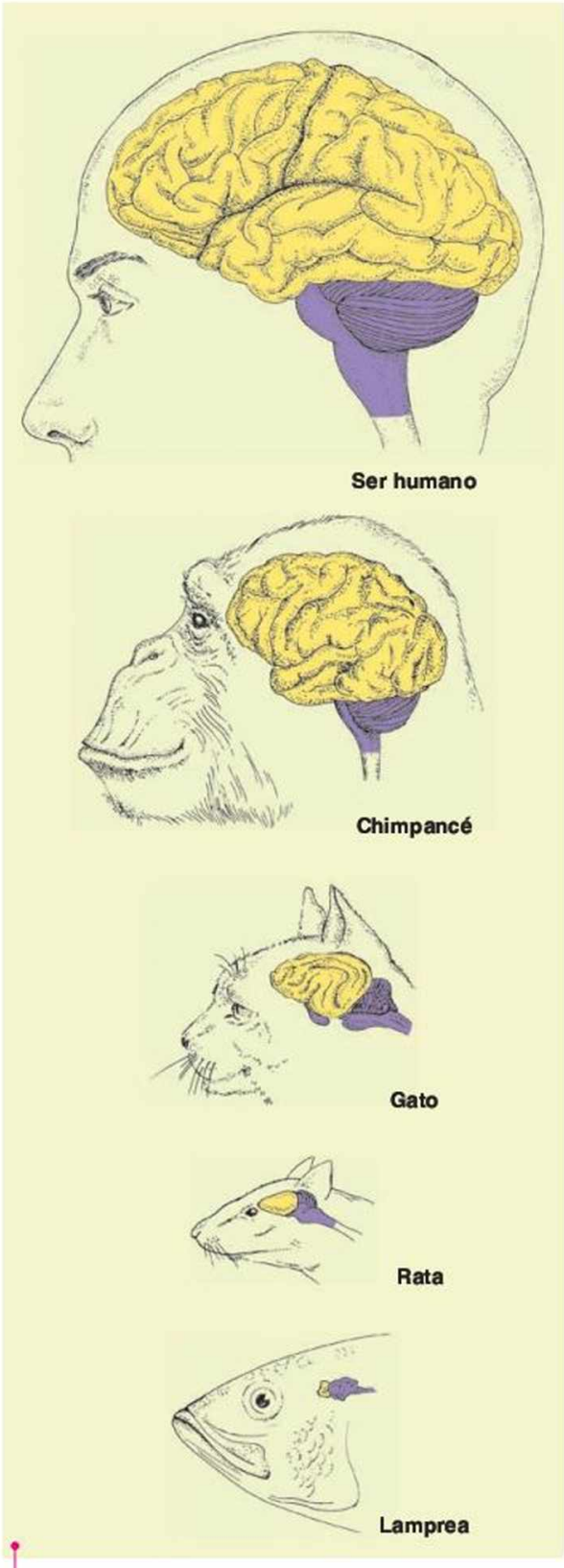


FIGURA 2.11 Encéfalos de animales de diferente edad evolutiva. El cerebro se representa en beige y el tronco del encéfalo en azul.

aumentado de tamaño a lo largo de la evolución; el segundo, que la mayor parte del aumento de tamaño concierne al cerebro; y el tercero, que ha habido un incremento en la cantidad de **circunvoluciones** —pliegues de la superficie cerebral—, lo cual ha aumentado considerablemente el volumen de la corteza cerebral (la capa más externa del tejido cerebral).

Sin embargo, las semejanzas entre los encéfalos de distintas especies relacionadas son más significativas que las diferencias. Todos los encéfalos están compuestos por neuronas, y las estructuras neurales que forman el encéfalo de una especie casi siempre pueden encontrarse en los encéfalos de especies relacionadas. Por ejemplo, en la *corteza parietal* de los seres humanos, de los monos y de los gatos se han encontrado neuronas que responden a la cantidad de objetos que hay en una muestra de ellos, independientemente de cuáles sean los objetos (*véanse* Dehaene, 2002; Nieder, Freedman y Miller, 2002).

Psicología evolucionista: comprender los vínculos de apareamiento

Perspectiva evolutiva

Muchos psicólogos han adoptado el enfoque evolucionista. Por supuesto, un nuevo campo de la psicología, al que se ha llamado *psicología evolucionista*[4], se ha constituido en torno suyo. La psicología evolucionista trata de entender la conducta humana considerando las presiones que llevaron a su evolución. Parte del trabajo más interesante y controvertido en este campo se ha centrado en preguntas acerca de las diferencias sexuales en la elección de pareja, preguntas que quizá el lector esté planteándose en su propia vida (*véase* Geary, 1999).

En la mayoría de las especies, el apareamiento es totalmente promiscuo. La promiscuidad es un plan de apareamiento en el que los miembros de ambos sexos copulan indiscriminadamente con muchas parejas diferentes durante cada período de apareamiento. Aunque este tipo de cópula indiscriminada es el modo predominante de reproducción (*véase* Small, 1992), los machos y las hembras de algunas especies establecen *vínculos de apareamiento* (relaciones de apareamiento duraderas) con miembros del otro sexo.

La mayoría de los mamíferos tienden a establecer vínculos de apareamiento. ¿Por qué? Una influyente teoría, propuesta originalmente por Trivers (1972), atribuye la evolución del establecimiento de estos vínculos en los mamíferos al hecho de que sus hembras paren una cantidad relativamente pequeña de crías indefensas y que se

[4] La disciplina de psicología evolucionista (*evolutionary psychology*), a diferencia de la que en español se denomina psicología evolutiva (*developmental psychology*), busca comprender la conducta del ser humano desde el enfoque de la biología evolutiva. Puede considerarse una versión moderna de la sociobiología *(N. del T.)*.

desarrollan lentamente. Como resultado, para los mamíferos macho resulta adaptativo permanecer con las hembras que portan su descendencia y favorecer que ésta se desarrolle satisfactoriamente. Un mamífero macho que se comporta así, tiene más posibilidades de traspasar sus características hereditarias a las generaciones venideras. Por consiguiente, la selección natural ha promovido la evolución en los mamíferos macho de la tendencia a vincularse con las hembras con las que han copulado. De igual modo, existe una presión de selección sobre los mamiferos hembra para comportarse de manera que induzca a los machos a vincularse con ellas, ya que esto aumenta sus posibilidades de transmitir sus propias características hereditarias a las generaciones futuras. En muchas especies, los vínculos de apareamiento duran toda la vida.

El modelo de vínculo de apareamiento más prevalente entre los mamíferos es la **poligamia**, un arreglo en el que un macho establece vínculos de apareamiento con más de una hembra. ¿Cómo evolucionó la poligamia en tantas especies de mamíferos? Las pruebas sugieren que evolucionó como el sistema predominante de apareamiento en los mamíferos porque los mamíferos hembra hacían una contribución mucho mayor que los machos a la crianza de su prole (Trivers, 1972). En los mamíferos, las madres llevan a sus crías en desarrollo en el interior de sus cuerpos, a veces durante muchos meses, y luego les amamantan y cuidan de ellos después de que hayan nacido. Por lo contrario, los padres de los mamíferos a menudo no contribuyen a la reproducción más que con el esperma. Una de las principales consecuencias de esta disposición parental unilateral es que las hembras de los mamíferos sólo pueden tener unos cuantos descendientes durante su vida, mientras que los machos pueden engendrar muchos descendientes.

Ya que cada mamífero hembra sólo puede tener unos cuantos descendientes, tiene que asegurarse de que sus características hereditarias van a transmitirse a futuras generaciones en la cantidad suficiente. En particular, es importante que se aparee con machos especialmente aptos. Aparearse con machos aptos aumenta la posibilidad de que su descendencia sea apta y pase sus genes, junto con los de su pareja, a la siguiente generación; también aumenta la probabilidad de que, por pequeño que sea el apoyo parental que su descendencia reciba del padre, será eficaz. Así pues, según la teoría actual, la tendencia a establecer vínculos de apareamiento sólo con los machos más aptos evolucionó en las hembras de muchas especies de mamíferos. Por lo contrario, dado que los mamíferos macho pueden engendrar tantos descendientes, ha habido poca presión evolutiva sobre ellos para que sean selectivos en su apareamiento —los machos de la mayoría de las especies de mamíferos establecerán vínculos de apareamiento con tantas hembras como puedan—. La consecuencia inevitable del apareamiento selectivo de los mamíferos hembra y del apareamiento no selectivo de los mamíferos macho es la poligamia (*véase* la Figura 2.12).

La prueba más sólida a favor de la teoría que la poligamia evoluciona cuando las hembras contribuyen más que los machos a la reproducción procede de los estudios de **poliandria**. Ésta es un plan de apareamiento en el cual una hembra establece vínculos de apareamiento con más de un macho. La poliandria no se da en los mamíferos, sólo ocurre en especies en las que la contribución de los machos a la reproducción es mayor que la de las hembras. Por ejemplo, en una especie que se ajusta a la poliandria, el caballito de mar, la hembra deposita sus huevos en la bolsa del macho, él las fertiliza y las lleva consigo hasta que han madurado lo suficiente para valerse por sí mismas (*véase* Daly y Wilson, 1983.

La opinión actual es que tanto el aumento de talla corporal como la tendencia a entablar peleas evolucionaron en los machos de los mamíferos porque las hembras de los mamíferos tienden a ser más selectivas en su vínculo reproductor. Debido a la selectividad de las hembras, la competitividad entre los machos por las parejas para reproducirse se hace violenta, y sólo los contendientes que ganan transmiten sus genes. Por lo contrario, las hembras de la mayoría de las especies tienen pocos problemas en encontrar una pareja para reproducirse.

Aunque la mayoría de los mamíferos son polígamos, el 3% de las especies de mamíferos, incluidos los seres humanos, son básicamente monógamos. La **monogamia** es un modelo de vínculo de apareamiento en el que se establecen vínculos duraderos entre un macho y una hembra. A pesar de que la monogamia es el sistema de vínculo de apareamiento más frecuente en los seres humanos, es importante recordar que no es el sistema predominante en los mamíferos.



FIGURA 2.12 Los caballos, al igual que la mayoría de los animales, son polígamos. El semental se reproduce con todas las yeguas de la manada en virtud de sus victorias sobre otros machos.

Se piensa que la monogamia ha evolucionado en las especies de mamíferos en las que cada hembra puede producir más crías, o crías más aptas, si tiene una ayuda no dividida (*véase* Dewsbury, 1998). En tales especies, cualquier cambio en la conducta de la hembra que anime a un macho a unirse exclusivamente con ella incrementaría la probabilidad de que sus características hereditarias se transmitan a generaciones ulteriores. Un cambio conductual semejante es que cada hembra mantenga a otras hembras en edad de procreación lejos de su pareja. Esta estrategia es particularmente eficaz si una hembra no copula con un macho hasta que éste haya permanecido con ella durante un cierto tiempo. Una vez que hubo evolucionado esta pauta de conducta en las hembras de determinadas especies, la estrategia óptima de apareamiento en los machos cambiaría. Le sería difícil al macho unirse con muchas hembras, y la mejor oportunidad para el macho de tener una descendencia apta numerosa sería unirse con una hembra apta y dedicarle a ella y su descendencia la mayor parte de su esfuerzo reproductor. Por supuesto, en una relación monógama, es importante que los machos escojan hembras fértiles y que las hembras escojan machos que las protejan eficazmente a ellas y a su descendencia.

Conviene no perder de vista el hecho de que la importancia de la psicología evolucionista no reside en las muchas teorías que ha generado. Es fácil especular sobre cómo ha evolucionado una determinada conducta humana sin haber refutado nunca una teoría, ya que no se puede saber con certeza cómo ha evolucionado una conducta existente. Las buenas teorías sobre la evolución comportamental incorporan predicciones sobre las conductas que ocurren, de modo que las predicciones —y por lo tanto las teorías— puedan examinarse. Las teorías que no pueden someterse a prueba son poco útiles.

Reflexión crítica

La precedente teoría evolucionista de elección de pareja es una teoría que ha llevado a muchas predicciones sobre aspectos actuales de la elección de pareja en seres humanos. Buss (1992) ha confirmado varias de ellas; (1) Los hombres de la mayoría de las culturas valoran la juventud y el atractivo (ambos son índices de fertilidad) en sus parejas más de lo que lo hacen las mujeres; en contraposición, las mujeres valoran el poder y la capacidad de ingresos económicos más que los hombres. (2) El atractivo físico es lo que mejor predice qué mujeres se unirán con hombres de alto nivel profesional. (3) La principal estrategia de las mujeres para atraer a una pareja es aumentar su atractivo físico; la de los hombres, hacer alarde de su poder y sus recursos. (4) Los hombres son más propensos que las mujeres a ser adúlteros.

El anterior análisis de la psicología evolucionista —y otros similares— hace posible entender tres puntos clave. Primero, ilustra la capacidad del análisis evolucionista para procurar entendimiento de incluso los procesos psicológicos más complejos. Segundo, destaca que los seres humanos somos el resultado de unos 600 millones de años de adaptación. Y tercero, subraya el hecho de que los seres humanos estamos relacionados con todas las demás especies animales —en algunos casos, más estrechamente de lo que nos gustaría— (*véanse* Dess y Chapman, 1998; Whiten y Boesch, 2001).

Incluso nuestras esperanzas y deseos más íntimos son producto de la evolución. Es de suma importancia, sin embargo, tener en cuenta que las tendencias comportamentales que ha impreso la evolución existen en los seres humanos sin que esto requiera que lo comprendamos o incluso que seamos conscientes de ello; y que todas las tendencias hereditarias son moduladas por la experiencia (*véase* Eagly y Word, 1999). Pensémoslo.

Reflexión crítica



Fundamentos de genética

Darwin no comprendió dos de los hechos clave en los que estaba basada su teoría de la evolución. No comprendió por qué los congéneres se diferencian unos de otros, ni cómo se transmiten de padres a hijos las características anatómicas, fisiológicas y comportamentales. Mientras Darwin cavilaba sobre estas cuestiones, en sus archivos había un manuscrito sin leer en el que estaban las respuestas. Le había sido enviado por un desconocido monje agustino, Gregor Mendel. Desafortunadamente para Darwin (1809-1882) y para Mendel (1822-1884), la trascendencia de las investigaciones de Mendel no se reconoció hasta la primera parte del siglo XX, mucho tiempo después de la muerte de ambos.

Genética mendeliana

Mendel estudió los mecanismos de la herencia en las plantas del guisante. Al diseñar sus experimentos, tomó dos sabias decisiones. Decidió estudiar los rasgos dicotómicos y decidió asimismo comenzar sus experimentos cruzando los descendientes de líneas reproductoras puras. Los **rasgos dicotómicos** son los que ocurren de una manera o de otra, pero nunca en combinación. Por ejemplo, el color de la semilla es un rasgo dicotómico de la planta del guisante: cada una tiene semillas o bien marrones o bien blancas. Las **líneas reproductoras puras** son líneas de reproducción en las que los miembros que se han cruzado siempre produ-

cen una descendencia con el mismo rasgo (p.ej., semillas marrones), generación tras generación.

En uno de sus primeros experimentos, Mendel estudió la herencia del color de la semilla: marrón o blanco. Empezó por cruzar la descendencia de una planta del guisante que procedía de una línea pura de semillas marrones con la de otra que procedía de una línea pura de semillas blancas. Toda la descendencia de este cruce tenía semillas marrones. A continuación, Mendel cruzó a estos descendientes de primera generación con los de otra y encontró que aproximadamente las tres cuartas partes de la segunda generación resultante tenían semillas marrones y aproximadamente un cuarto tenía semillas blancas. Mendel repitió este experimento varias veces con diversos pares de rasgos dicotómicos de la planta del guisante, obteniendo siempre el mismo resultado. Uno de los rasgos, al que Mendel llamó **rasgo dominante,** se manifestó en todos los descendientes de la primera generación; el otro rasgo, denominado por Mendel **rasgo recesivo,** se manifestó en alrededor de una cuarta parte de la descendencia de segunda generación. Mendel habría obtenido resultados similares si hubiera llevado a cabo este experimento con líneas reproductoras puras de seres humanos con ojos marrones (rasgo dominante) y con ojos azules (rasgo recesivo).

El resultado del experimento de Mendel era contrario a la premisa central en la que se habían basado todas las ideas acerca de la herencia: que la descendencia hereda los rasgos de sus progenitores. De alguna manera, el rasgo recesivo (semillas blancas) se traspasó a una cuarta parte de la segunda generación de las plantas del guisante a través de la primera generación, que no tenía este rasgo. Se alude a los rasgos que manifiesta un individuo como su **fenotipo;** a los que puede traspasar a su descendencia mediante su material genético, como su **genotipo.**

Mendel discurrió una teoría para explicar sus resultados. Ésta implicaba cuatro ideas. En primer lugar, Mendel propuso que existen dos tipos de factores hereditarios para cada rasgo dicotómico —por ejemplo, que un factor de semilla marrón y un factor de semilla blanca controlan el color de la semilla—. Hoy en día llamamos **gen** a cada factor hereditario. En segundo lugar, Mendel apuntó que cada organismo posee dos genes para cada uno de sus rasgos dicotómicos; por ejemplo, cada guisante posee ya sea dos genes de semilla marrón, ya dos genes de semilla blanca, ya uno de cada. Los dos genes que controlan el mismo rasgo se llaman **alelos.** Se dice que los organismos que tienen dos genes idénticos para un rasgo son **homocigóticos** en cuanto a ese rasgo; mientras que aquellos con dos genes diferentes para un rasgo son **heterocigóticos** en cuanto a dicho rasgo. En tercer lugar, Mendel sugirió que uno de los dos tipos de genes de cada rasgo dicotómico domina al otro en los organismos heterocigóticos. Por ejemplo, los guisantes con un gen de semilla marrón y un gen de semilla blanca tienen siempre semillas marrones porque el gen de semilla marrón es dominante sobre el de semilla blanca. Y en cuarto lugar, Mendel defendió que en lo referente a cada rasgo los organismos heredan al azar uno de los dos factores de su «padre» y uno de los dos factores de su «madre». En la Figura 2.13 se ilustra cómo la teoría de Mendel explica los resultados de su experimento sobre la herencia del color de la semilla del guisante.

Cromosomas, reproducción y ligamiento

Hasta principios del siglo XX no pudieron localizarse los genes dentro de los **cromosomas** —estructuras filiformes en el *núcleo* de la célula—. Los cromosomas se hallan por parejas, y cada especie tiene un número característico de pares de cromosomas en cada una de las células de su cuerpo; los seres humanos tenemos 23 pares. Los dos genes (alelos) que controlan cada rasgo se sitúan en el mismo *locus*, uno en cada cromosoma de un par determinado.

El proceso de división celular que produce **gametos** (los óvulos y los espermatozoides) se llama **meiosis** —*véase* Sluder y McCollum (2000)—. Durante la meiosis, los cromosomas se dividen y un cromosoma de cada par se dirige a cada uno de los dos gametos resultantes de la división. En consecuencia, cada gameto tiene sólo la mitad del número habitual de cromosomas (23 en los seres humanos); y cuando un espermatozoide y un óvulo se fusionan durante la fertilización (*véase* la Figura 2.14) se forma un **cigoto** —un óvulo fertilizado— con la dotación completa de cromosomas. Todas las demás divisiones de las células somáticas tienen lugar mediante **mitosis.** El número de cromosomas se duplica justo antes de la división mitótica, de modo que, cuando tiene lugar la división, las dos células hijas acaban por tener la dotación cromosómica completa. En la Figura 2.15, página 39, se representan la meiosis, la fertilización y la mitosis.

EN EL CD

Consulte el módulo *Mitosis* para ver cómo opera este tipo de división celular.

La meiosis explica gran parte de la diversidad genética dentro de cada especie. En los seres humanos, por ejemplo, cada división meiótica produce dos gametos. Cada gameto contiene 1 cromosoma de cada uno de los 23 pares presentes en las células somáticas. Puesto que cada uno de los 23 pares se distribuye al azar entre los dos gametos, cada ser humano puede producir gametos con 2^{23} (8.388.608) combinaciones diferentes de cromosomas.

A principios del siglo XX, Morgan y sus colaboradores (1915) realizaron el primer estudio exhaustivo sobre **ligamiento.** Encontraron que existen cuatro grupos distintos de genes en la mosca de la fruta. Si una de estas moscas heredaba de un progenitor el gen para un rasgo perteneciente a un grupo, tenía una mayor probabilidad (más del 0,5) de heredar genes de otros rasgos procedentes del grupo del mismo progenitor. Dado que las moscas de la

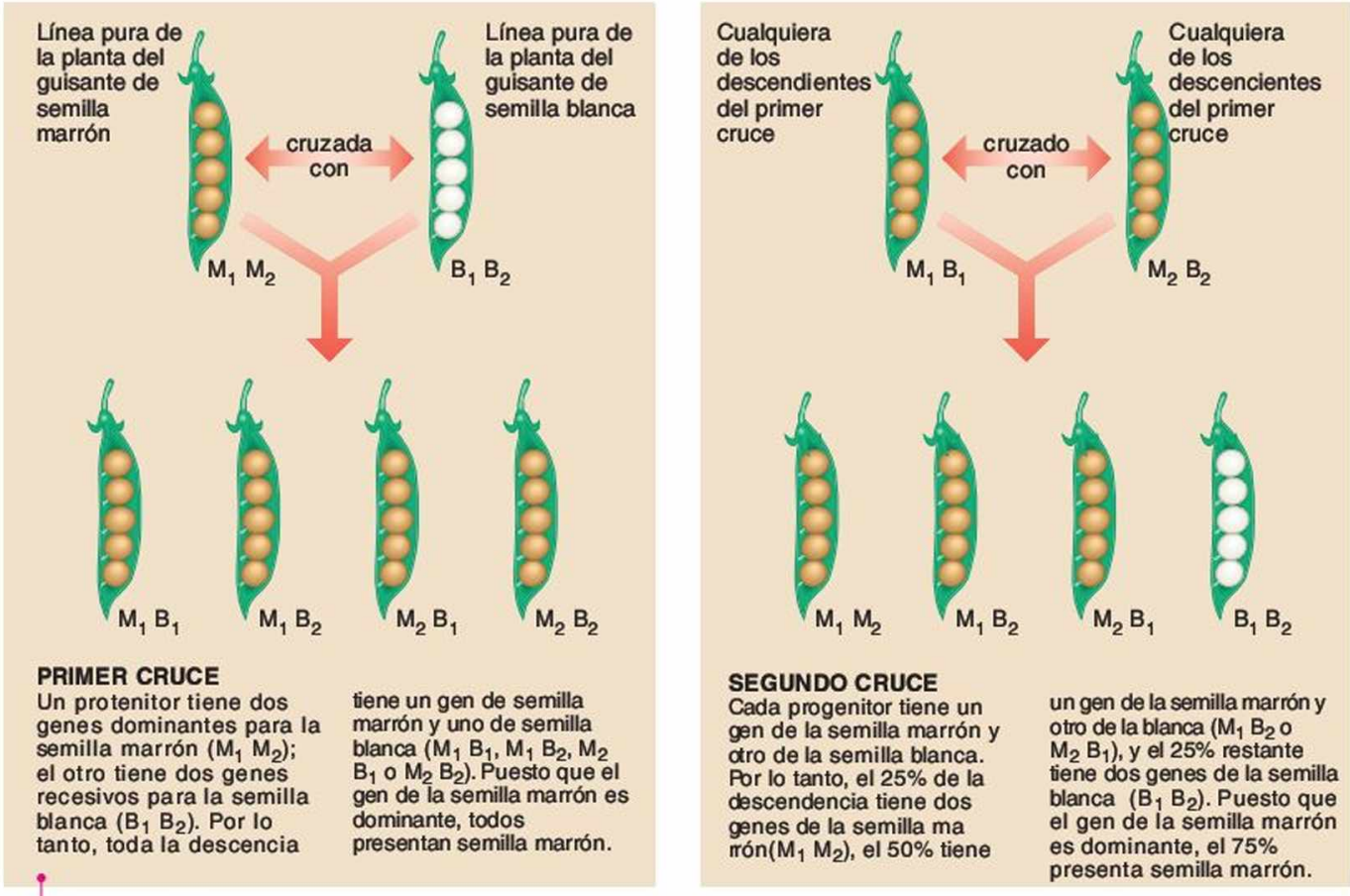


FIGURA 2.13 Cómo explica la teoría de Mendel los resultados de su experimento sobre la herencia del color de la semilla en las plantas del guisante.

fruta tienen cuatro pares de cromosomas, Morgan y colaboradores concluyeron que entre rasgos que están codificados en el mismo cromosoma se da ligamiento. Estaban en lo cierto: se ha encontrado que, en cada especie en que se ha examinado el ligamiento, la cantidad de grupos de rasgos ligados es equivalente al número de pares de cromosomas.

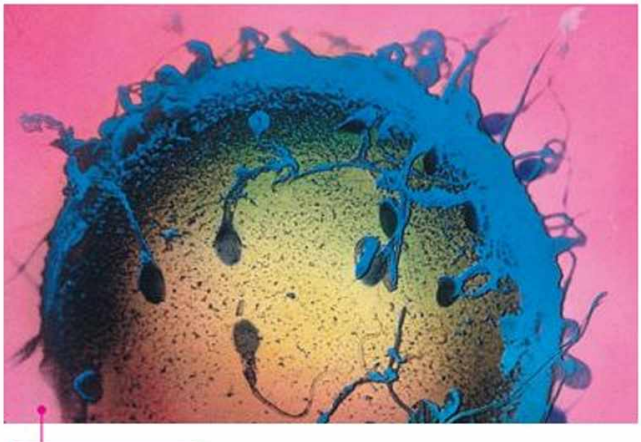


FIGURA 2.14 Durante la fertilización los espermatozoides se unen a la superficie de un óvulo; sólo uno entrará en el óvulo y lo fertilizará.

Si los genes se transmiten de generación en generación mediante los cromosomas, ¿por qué no se heredan siempre juntos los genes que están en un mismo cromosoma? El ligamiento entre los pares de genes de un único cromosoma varía de ser casi total (cerca del 1,0) a darse casi por azar (justo por encima del 0,5) [ligamiento parcial].

Morgan y sus colaboradores propusieron que el **entrecruzamiento genético** aporta la solución al problema del ligamiento parcial. En la Figura 2.16, página 39, se muestra cómo opera el entrecruzamiento. Durante la primera fase de la meiosis, una vez que se han replicado los cromosomas, éstos se alinean por pares. Luego habitualmente se entrecruzan entre ellos en puntos aleatorios, se parten en los puntos de contacto y se intercambian segmentos. En consecuencia, los padres rara vez transmiten grupos intactos de genes cromosómicos a sus hijos. Cada uno de nuestros gametos contiene cromosomas que son combinaciones ensambladas únicas de cromosomas, heredadas de nuestra madre y nuestro padre.

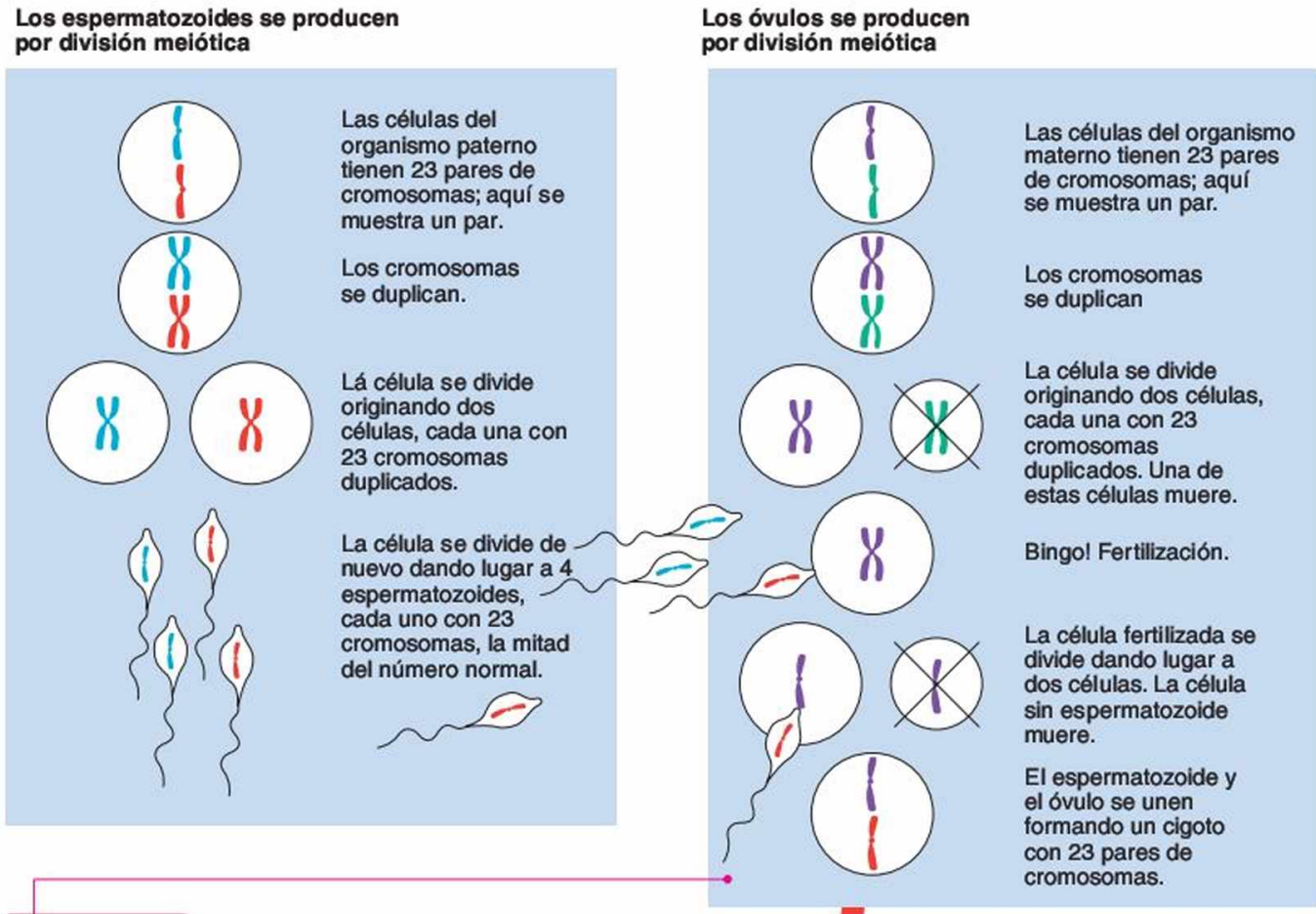


FIGURA 2.15 División celular meiótica, fertilización y división celular mitótica.



FIGURA 2.16 Entrecruzamiento genético.

El fenómeno del entrecruzamiento es importante por dos motivos. Primero, al asegurar que los cromosomas no pasan intactos de generación en generación, los entrecruzamientos aumentan la diversidad de la especie. En cierto sentido, el entrecruzamiento reordena la baraja genética antes de que los cromosomas se distribuyan aleatoriamente a la siguiente generación. Segundo, el estudio de los entrecruzamientos fue el primer medio que tuvieron los genetistas para construir **mapas genéticos**. Como cada entrecruzamiento ocurre en un punto aleatorio a lo largo del cromosoma, el grado de ligamiento entre dos genes indica lo cerca que están uno de otro. No suele darse entrecruzamiento entre genes adyacentes; sin embargo, es frecuente entre genes que se localizan en los extremos opuestos de un cromosoma.

Cromosomas sexuales y rasgos ligados al sexo

Existe una excepción a la regla de que los cromosomas siempre se encuentran por pares homólogos o idénticos. Esta excepción es la de los **cromosomas sexuales**, el par de cromosomas que determina el sexo de un individuo. Hay dos tipos de cromosomas sexuales, X e Y; y los dos tienen un aspecto diferente y contienen genes diferentes. En los mamíferos, las hembras poseen dos cromosomas X y los machos, un cromosoma X y un cromosoma Y. Los rasgos sobre los que influyen los genes de los cromosomas sexuales se denominan **rasgos ligados al sexo.** Prácticamente todos los rasgos ligados al sexo están controlados por genes del cromosoma X, ya que el cromosoma Y es pequeño y contiene pocos genes (*véase* Jegalian y Lahn, 2001).

Los rasgos controlados por genes del cromosoma X se dan con más frecuencia en un sexo que en otro. Si el rasgo es dominante, se da con más frecuencia en las hembras. Éstas tienen el doble de posibilidades de heredar el gen dominante porque tienen el doble de cromosomas X. En contraposición, los rasgos recesivos ligados al sexo se presentan más frecuentemente en los machos. Esto se debe a que los rasgos recesivos ligados al sexo sólo se manifiestan en hembras que poseen dos de los genes recesivos —uno en cada uno de sus cromosomas X—, mientras que los rasgos se manifiestan en todos los machos que poseen el gen ya que éstos sólo tienen un cromosoma X. El ejemplo clásico de un rasgo recesivo ligado al sexo es el daltonismo. Debido a que el gen del daltonismo es bastante infrecuente, las hembras casi nunca heredan dos de ellos y, por lo tanto, casi nunca presentan el trastorno. Por lo contrario, todos los machos que poseen un gen del daltonismo lo padecen.

Estructura del cromosoma y replicación

Cada cromosoma es una molécula de **ácido desoxirribonucleico (ADN),** formada por dos hebras. Cada hebra es una secuencia de **nucleótidos** adheridos a una cadena de *fosfato y desoxirribosa.* Existen cuatro nucleótidos: *adenina, timina, guanina y citosina.* La secuencia de estos nucleótidos en cada cromosoma es lo que constituye el código genético —así como la secuencia de letras constituye el código de nuestro lenguaje—.

Las dos hebras que componen cada cromosoma están enrolladas una alrededor de otra y unidas por la fuerza de atracción entre la adenina y la timina, y entre la guanina y la citosina. Este tipo de unión específica tiene una consecuencia importante: las dos hebras que componen cada cromosoma se complementan perfectamente una a otra. Por ejemplo, la secuencia de adenina, guanina, timina, citosina y guanina de una hebra está siempre adherida a la secuencia complementaria de timina, citosina, adenina, guanina y citosina de la otra. En la Figura 2.17 se ilustra la estructura del ADN.

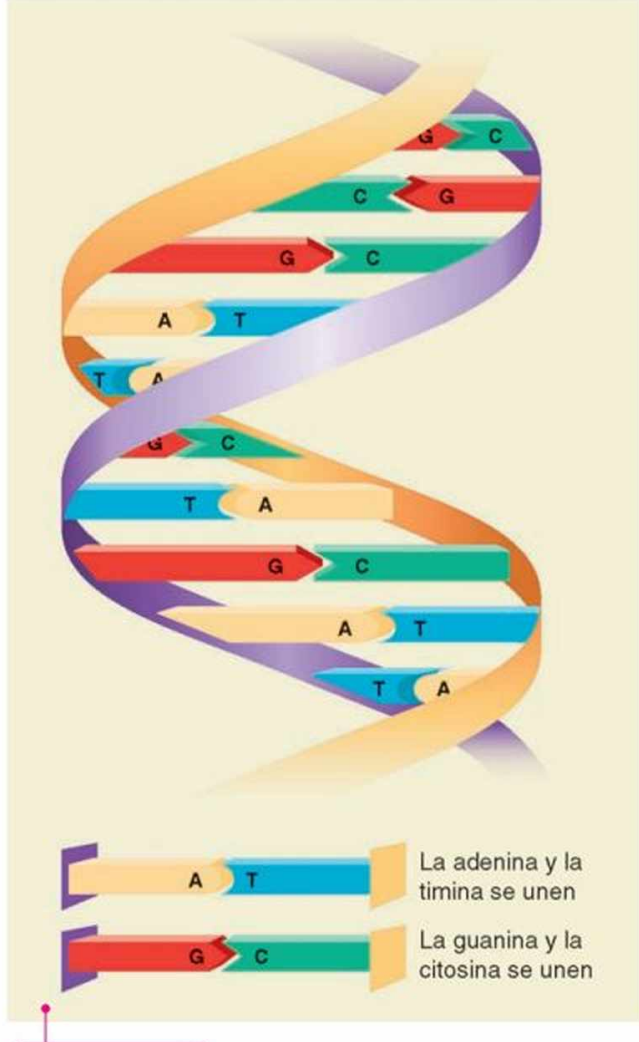


FIGURA 2.17 Ilustración esquemática de la estructura de una molécula de ADN. Adviértase la unión complementaria de los nucleótidos: timina con adenina y guanina con citosina.

La **replicación** es un proceso clave en la molécula de ADN. De no existir, no sería posible la división mitótica de la célula. La Figura 2.18 explica cómo se cree que ocurre la replicación del ADN (*véase* Losick y Shapiro, 1998). Las dos hebras de ADN empiezan a desenrollarse. A continuación, los nucleótidos de cada una de las hebras que han quedado expuestos atraen a los nucleótidos complementarios que están libres en el líquido del núcleo. Así, cuando hayan acabado de desenrollarse, se habrán producido dos moléculas de ADN de doble hebra, cada una de ellas idéntica a la original.

La replicación cromosómica no siempre procede conforme al plan establecido, puede haber errores. A veces, éstos son graves. Por ejemplo, los pacientes con *síndrome de Down*, que estudiaremos en el Capítulo 10, tienen un cromosoma de más en cada célula. Pero es más frecuente que los errores en la duplicación consistan en **mutaciones** —alteraciones fortuitas en genes específicos—. En la mayoría de los casos, las mutaciones desaparecen del conjunto de genes tras pocas generaciones debido a que los organismos que las heredan son menos aptos. No obstante, en contadas ocasiones, las mutaciones aumentan la aptitud y contribuyen así a una rápida evolución.

Código genético y expresión de los genes

Existen distintos tipos de genes. Los mejor conocidos son los **genes estructurales** —genes que contienen la información necesaria para la síntesis de una única pro-

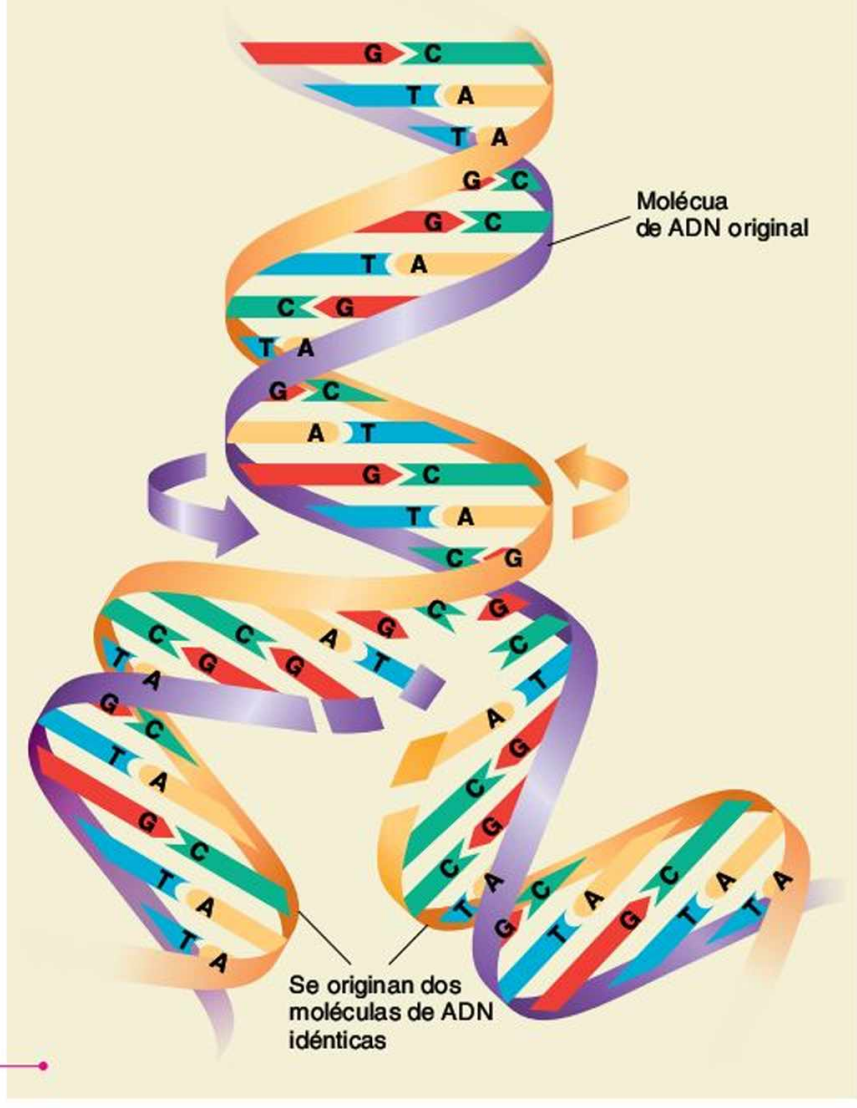


FIGURA 2.18 Replicación del ADN. A medida que se desenrollan las dos hebras de la molécula de ADN original, los nucleótidos de cada hebra atraen nucleótidos complementarios libres. Una vez que se han desenrollado totalmente, se habrán creado dos moléculas de ADN, cada una idéntica a la primera.

teína—. Las **proteínas** son largas cadenas de **aminoácidos;** controlan la actividad fisiológica de las células y son componentes importantes de la estructura celular. Todas las células del organismo (es decir, las del cerebro, las del pelo y las de los huesos) contienen exactamente los mismos genes estructurales. ¿Cómo se desarrollan, entonces, distintos tipos de células? La respuesta reside en una compleja categoría de genes, a menudo llamados **genes operadores.**

Cada gen operador controla un gen estructural o un grupo de genes estructurales relacionados. Su función consiste en determinar si cada uno de sus genes estructurales han de iniciar o no la síntesis de una proteína (esto es, si el gen estructural se *expresará* o no) y en qué medida.

El control de la **expresión genética** mediante genes operadores es un proceso importante ya que determina cómo se va a desarrollar una célula y cómo funcionará una vez que haya madurado. Los genes operadores son como interruptores, y al igual que los interruptores, pueden regularse de dos modos. Algunos están normalmente desactivados [«apagados»] y son regulados por **proteínas de unión del ADN** [o proteínas reguladoras ligantes de ADN] que los activan [«encienden»]; otros suelen estar activados y son regulados por proteínas de unión del ADN que aumentan, disminuyen o inhiben su actividad. Muchas de estas proteínas están bajo el influjo de señales que la célula recibe de su medio (*véase* Darnell, 1997). Éste es pues —por si aún no se le ha ocurrido al lector— el principal mecanismo mediante el cual interacciona la experiencia con los genes para influir sobre el desarrollo.

El proceso de expresión de un gen estructural se representa en la Figura 2.19, página 44. Primero, el pequeño segmento del cromosoma que contiene el gen estructural se desenrolla y este segmento de la hebra del ADN sirve como plantilla para la transcripción de una corta hebra de **ácido ribonucleico (ARN).** El ARN es semejante al ADN, excepto en que contiene el nucleótido uracilo en vez de timina, y una cadena compuesta por fosfato y ribosa en vez de por fosfato y desoxirribosa. La hebra de ARN transcrita recibe el nombre de **ARN mensajero** debido a que transporta el código genético desde el núcleo de la célula. Una vez que ha salido del núcleo, el ARN mensajero se une a uno de los muchos **ribosomas** del *citoplasma* celular (el líquido traslúcido que hay dentro de la célula). El ribosoma entonces se desplaza a lo largo de la hebra de ARN mensajero, traduciendo el código genético a medida que avanza.

Cada uno de los grupos de tres nucleótidos consecutivos que hay a lo largo de la hebra de ARN mensajero se llama **codón.** Cada codón informa al ribosoma acerca de cuál de los 20 tipos distintos de aminoácidos debe agregar a la proteína que se está construyendo; por ejemplo, la secuencia guanina-guanina-adenina informa al ribosoma de que debe añadir el aminoácido glicina. Cada tipo de aminoácido es transportado al ribosoma por moléculas de **ARN de transferencia;** cuando el ribosoma lee un codón, atrae una molécula de ARN de transferencia que se une al aminoácido apropiado. El ribosoma lee codón tras codón y añade aminoácido tras aminoácido, hasta que llega a un codón que le dice que se ha acabado de fabricar la proteína, momento el que cual se libera dicha proteína al citoplasma. Por lo tanto, el proceso de expresión genética implica dos fases: la *transcripción* del código de la secuencia de nucleótidos del ADN en un código de la secuencia de nucleótidos del ARN, y la *traducción* de esta última en una secuencia de aminoácidos.

ADN mitocondrial

Hasta ahora, sólo hemos estudiado el ADN que compone los cromosomas del núcleo de la célula. Puede que el lector tenga la impresión de que todo el ADN está en el núcleo. No es así. Las mitocondrias celulares también contienen ADN (*ADN mitocondrial*). Las **mitocondrias** son estructuras que generan energía y se localizan en el citoplasma de la célula. Todos los genes mitocondriales se heredan de la madre.

El ADN mitocondrial interesa mucho a los científicos por dos motivos. El primero es que varios trastornos se deben en parte a una mutación del ADN mitocondrial. El segundo es que como las mutaciones parecen desarrollarse en el ADN mitocondrial a un ritmo relativamente constante, el ADN mitocondrial puede utilizarse como un reloj evolutivo (*véase* Kaessmann y Pääbo, 2002). Los análisis de las mutaciones del ADN mitocondrial han confirmado los datos paleontológicos de que los homínidos evolucionaron en África y se extendieron por la tierra (Wallace, 1997). (*Véase* la Figura 2.20 en la página 45.)

Perspectiva evolutiva

Proyecto Genoma Humano: ¿y después qué?

Podría decirse que el proyecto científico más ambicioso de todos los tiempos se inició en 1990. Conocido como el **Proyecto Genoma Humano,** consiste en una colaboración de estructura abierta entre los principales centros de investigación y equipos investigadores independientes de varios países. El objetivo de esta colaboración fue elaborar un mapa de los tres mil millones de nucleótidos que componen los cromosomas humanos. Esta ambiciosa tarea se finalizó en el año 2001 con la publicación simultánea del primer borrador del genoma humano en *Nature* y en *Science*, dos de las revistas científicas más prestigiosas.

Quizá lo más sorprendente del genoma humano es la relativamente pequeña cantidad de genes que incluye —sólo una fracción de los nucleótidos del genoma humano forman parte de los genes clásicos que codifican

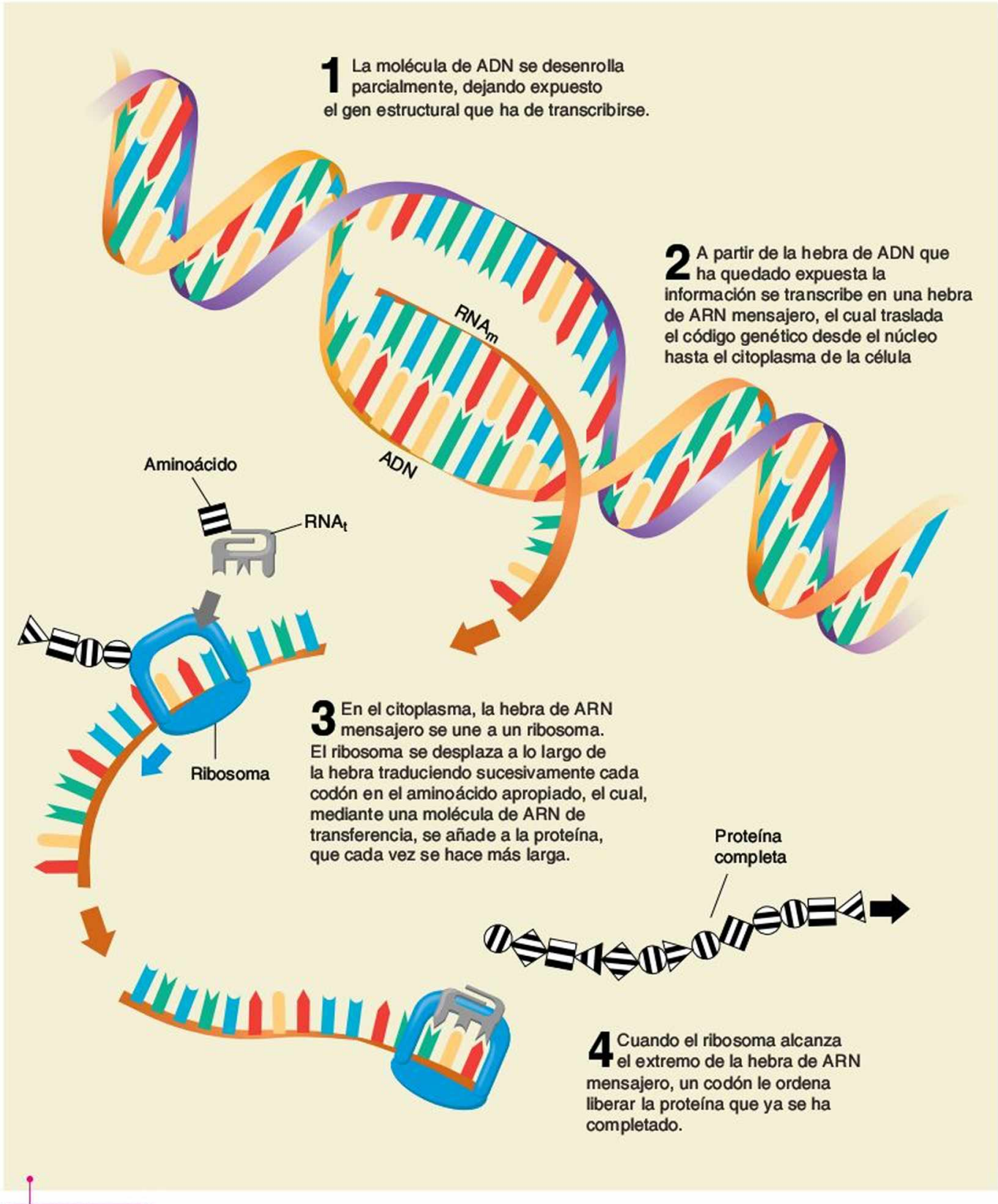


FIGURA 2.19 Expresión de un gen. A la transcripción de un segmento de ADN en una hebra complementaria de ARN mensajero le sigue la traducción de la hebra de ARN mensajero en una proteína.

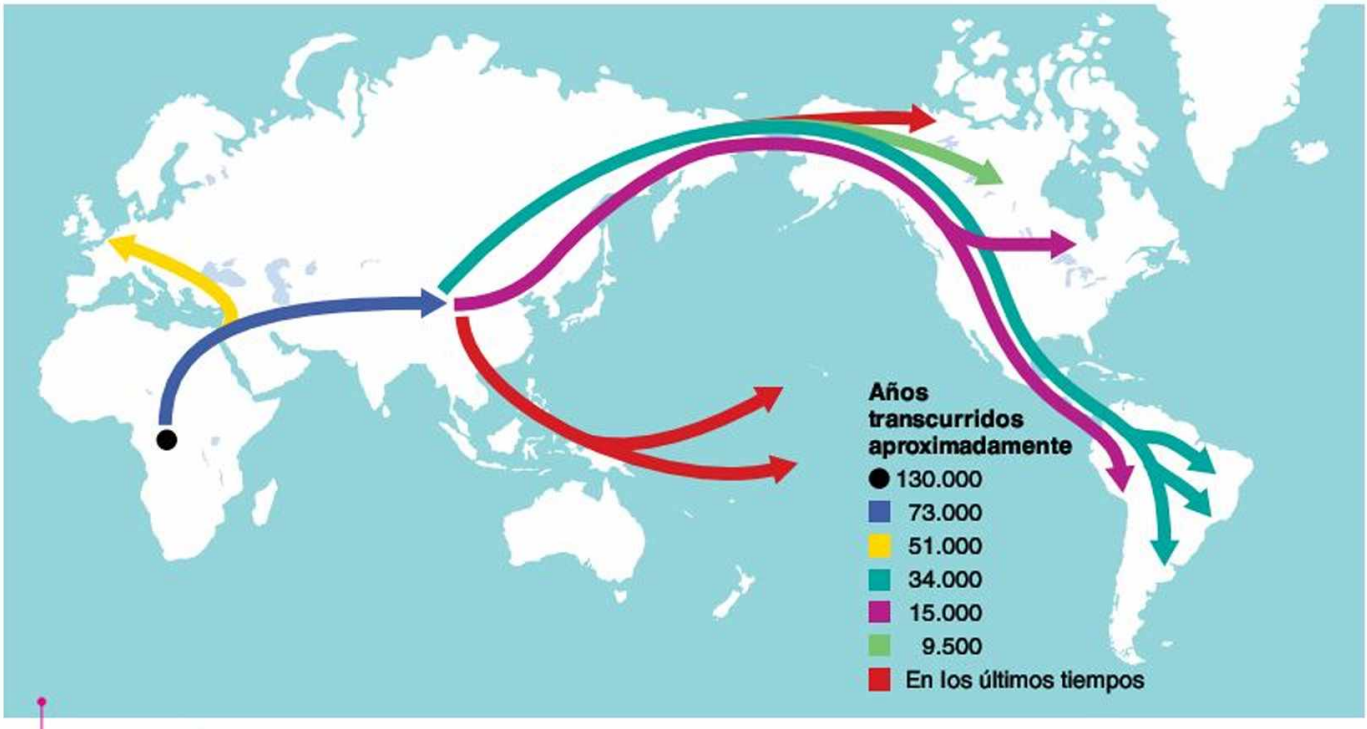


FIGURA 2.20 El análisis del ADN mitocondrial indica que los homínidos evolucionaron en África y se extendieron por la tierra en una serie de migraciones. (Adaptado de Wallace, 1997.)

proteinas—. En la actualidad se estima que la cantidad total de estos genes clásicos oscila en torno a los 34.000, sólo aproximadamente la mitad de los del genoma del ratón y sólo tres veces más de los del genoma de la mosca de la fruta. La función de los numerosos nucleótidos que no están implicados en la síntesis de proteínas sigue siendo un misterio.

La relativamente pequeña cantidad de genes humanos indica que la complejidad humana se debe a una cantidad relativamente pequeña de cambios genéticos y que la complejidad biológica evoluciona más mediante mejoras en la expresión genética que mediante un aumento de la cantidad de genes (Claverie, 2001). Esto nos traerá todo un nuevo cúmulo de enigmas biológicos y cuestiones filosóficas (Pääbo, 2001).

Reflexión crítica

Muchos sobreestiman hasta qué punto el haber descifrado el genoma humano contribuirá al conocimiento del desarrollo humano. Es un gran paso, pero aún estamos muy lejos de la meta final: saber cómo contribuyen los factores genéticos a la conducta humana, en toda su complejidad y multiplicidad.

De manera que, ahora que contamos con un bosquejo del genoma humano, ¿qué viene después? La investigación sobre el genoma actualmente se centra en cinco importantes líneas de estudio (*véase* Plomin y McGuffin, 2003). En primer lugar, se está intentando identificar los genomas de más especies; esta investigación avanza rápidamente y nos proporcionará un contexto comparativo para interpretar los datos humanos. En segundo lugar, las investigaciones previas se ha centrado en partes del genoma humano que son comunes a todos los seres humanos; ahora, el interés va desplazándose a las muchas variaciones que se dan entre los seres humanos. En tercer lugar, se están determinando las diferencias en las pautas de expresión genética del cuerpo humano. En cuarto lugar, se está identificando la proteína que codifica cada gen humano. Y en quinto lugar, se está averiguando la función de cada proteína que codifica un gen.

Aunque alcanzar estos cinco objetivos será un logro asombroso, conseguirlo seguirá estando aún lejos de la meta final. Llegar a saber cómo influyen los genes en el desarrollo de la conducta humana requerirá saber cómo los productos de tantos genes interactúan entre sí y con la experiencia —pensando que cada atributo comportamental está controlado por un único gen es un gran, pero frecuente, error (*véase* Kosik, 2003) —. Hace unos cuantos años, yo hubiera asegurado que alcanzar semejante conocimiento es algo imposible, pero ahora, tras haberse identificado el genoma humano, no estoy seguro. ¿Qué opina el lector?

Reflexión crítica



EXPLORE SU CEREBRO

Éste es un buen momento para que haga una pausa con el fin de explorar su cerebro y ver si está preparado para seguir adelante. Rellene las siguientes casillas en blanco escogiendo el término más apropiado de las tres primeras secciones del capítulo.

Las respuestas correctas se dan en la parte inferior de la página. Antes de seguir adelante, revise los datos relacionados con sus errores y omisiones.

1. Quienes destacan la importancia de _____ en la controversia herencia-medio ambiente sostienen que toda conducta es aprendida.
2. La idea «orgánico o psicógeno» se reconoció oficialmente en el siglo XVII cuando la Iglesia Católica autorizó el _____.
3. En la teoría de Darwin, el término _____ se refiere a la capacidad de un organismo para sobrevivir y tener un gran número de descendientes fértiles.
4. Una _____ es un grupo de organismos aislados desde el punto de vista reproductor.
5. Se piensa que los mamíferos evolucionaron a partir de los _____ hace unos 180 millones de años.
6. Existen cinco familias diferentes de primates: prosimios, monos del Nuevo Mundo, monos del Viejo Mundo, _____ y _____.
7. Los _____ son los parientes evolutivos vivos más próximos de los seres humanos: tienen aproximadamente un 99% de material genético en común.
8. Los primeros homínidos fueron los _____.
9. Los rasgos que manifiesta un organismo constituyen su _____; los rasgos que puede transmitir a su descendencia a través de su material genético constituyen su _____.
10. El grado de _____ entre dos genes indica lo cerca que están en un cromosoma.
11. Cada gen estructural contiene la información para producir una única _____.
12. Los genes estructurales pueden ser activados o desactivados por genes _____.
13. El esfuerzo de investigación internacional a gran escala para cartografiar los cromosomas humanos se ha llamado Proyecto _____.



2.4 Evolución de la conducta: interacción de factores genéticos y experiencia

En esta sección del capítulo se presentan tres ejemplos clásicos de cómo interaccionan los factores genéticos y la experiencia para regir la ontogenia de la conducta (la **ontogenia** es el desarrollo del individuo a lo largo de su vida; en contraposición, la **filogenia** es el desarrollo evolutivo de la especie a lo largo del tiempo). Estos tres ejemplos han ejercido una influencia especialmente importante al modelar los puntos de vista actuales del desarrollo ontogenético del comportamiento. En cada ejemplo, el lector podrá comprobar que dicho desarrollo es el resultado de una interacción entre los genes-y la experiencia.

Crianza selectiva de ratas «brillantes» y ratas «torpes» en el laberinto

Ya se ha visto en este capítulo que la mayoría de los primeros psicólogos asumieron que, en gran medida, la conducta se desarrolla gracias al aprendizaje. Tryon (1934) desacreditó esta idea demostrando que los rasgos conductuales pueden seleccionarse mediante crianza selectiva.

Tryon centró sus experimentos acerca de la crianza selectiva en la conducta en que se habían centrado los primeros psicólogos al estudiar el aprendizaje: cómo recorren un laberinto las ratas de laboratorio. Empezó por entrenar a un gran grupo heterogéneo de ratas de laboratorio en recorrer un laberinto complejo; las ratas recibían comida como recompensa cuando alcanzaban la meta. Luego apareó las hembras y los machos que entraban con menor frecuencia en los brazos equivocados del laberinto durante el entrenamiento —ratas a las que llamó *brillantes en el laberinto*—.Y emparejó entre sí las hembras y los machos que entraban con más frecuencia en los brazos equivocados del laberinto durante el entrenamiento —ratas a las que llamó *torpes en el laberinto*—.

Respuestas a *Explore su cerebro:* (1) el medio ambiente, (2) dualismo cartesiano, (3) aptitud, (4) especie, (5) reptiles, (6) simios, hominidos, (7) chimpancés, (8) australopitecos, (9) fenotipo, genotipo, (10) ligamiento, (11) proteína, (12) operadores, (13) Genoma Humano.

Cuando las crías de las ratas brillantes y las de las torpes en el laberinto se hicieron adultas, se evaluó su rendimiento en el aprendizaje del laberinto. Entonces, se cruzó entre sí a las más brillantes y a las más torpes. Este procedimiento de crianza selectiva se aplicó a 21 generaciones (y aún pueden conseguirse hoy en día descendientes de las cepas originales que utilizó Tryon). Al cabo de ocho generaciones, el rendimiento en el aprendizaje del laberinto de las dos líneas de ratas apenas se solapaba. Salvo unas cuantas excepciones, las peores de la línea de ratas brillantes en el laberinto cometieron menos errores que las mejores de la línea de ratas torpes (*véase* la Figura 2.21).

Para controlar la posibilidad de que el buen rendimiento en recorrer el laberinto se transmitiera de algún modo de los progenitores a la descendencia a través del aprendizaje, Tryon se sirvió de un *procedimiento de referencia de adopción cruzada:* Examinó a la descendencia brillante en el laberinto que había sido criada por progenitores torpes en el laberinto, y a la descendencia torpe en el laberinto que había sido criada por progenitores brillantes en el laberinto. No obstante, los descendientes de las ratas brillantes cometieron pocos errores aunque hubiesen sido criados por ratas torpes en el laberinto y los de las ratas torpes cometieron muchos a pesar de haber sido criados por ratas brillantes.

Desde los experimentos fundamentales de Tryon sobre crianza selectiva, se han generado selectivamente muchos rasgos comportamentales. De hecho, parece ser que puede generarse de manera selectiva cualquier rasgo comportamental mensurable que varíe entre los miembros de una especie.

Un aspecto general de gran importancia que han puesto de manifiesto los estudios de crianza selectiva es que la crianza selectiva basada en un rasgo comportamental por lo general lleva consigo muchos otros rasgos comportamentales. Esto indica que el rasgo de conducta utilizado como criterio para la crianza selectiva no es el único sobre el que influyen los genes que ha aislado esta crianza. De hecho, Searle (1949) comparó el rendimiento de ratas brillantes y ratas torpes en el laberinto en 30 pruebas conductuales diferentes y encontró que diferían en muchas de ellas; el conjunto de diferencias sugería que las ratas brillantes en el laberinto aprendían mejor a recorrer el laberinto no por que fueran más inteligentes, sino porque eran menos emocionales.

Los estudios de crianza selectiva han demostrado que los genes influyen en el desarrollo de la conducta. Esta conclusión no implica en modo alguno que la experiencia no lo haga. Cooper y Zubek (1958) hicieron posible entender este punto en un estudio clásico de ratas brillantes

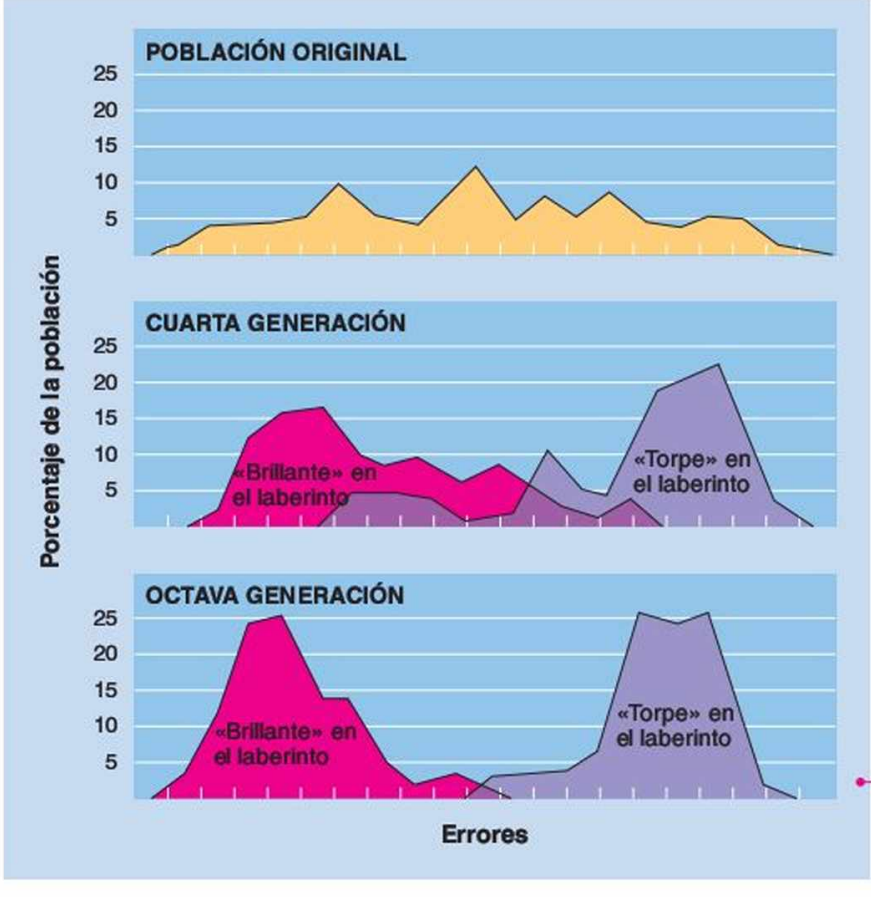


FIGURA 2.21 Crianza selectiva por Tryon (1934) de cepas de ratas con ejecución brillante o torpe en el laberinto.

y ratas torpes en el laberinto. Los investigadores criaron los dos tipos de ratas en uno de dos ambientes: (1) un ambiente con pocos estímulos [«empobrecido»] (a saber, una jaula de barrotes metálicos desprovista de estímulos), o (2) un ambiente rico en estímulos [«enriquecido»] (una jaula abastecida con túneles, rampas, dispositivos visuales y otros objetos destinados a estimular el interés). Cuando las ratas torpes en el laberinto llegaron a ser adultas tuvieron un número de errores significativamente más alto que las ratas brillantes si habían sido criadas en el ambiente empobrecido (*véase* la Figura 2.22). Al parecer, la crianza en un ambiente enriquecido en las primeras etapas de vida puede hacer que se superen los efectos negativos de unos genes desfavorables. En efecto, las ratas criadas en ambientes enriquecidos desarrollan una corteza cerebral más gruesa que las criadas en ambientes empobrecidos (Bennett *et al.*, 1964); al parecer, estas diferencias en el desarrollo cortical inducidas por la experiencia están mediadas por cambios en la expresión genética (Rampon *et al.*, 2000).

Fenilcetonuria: un trastorno metabólico determinado por un único gen

A menudo es más fácil comprender los aspectos genéticos de un trastorno de conducta que los de la conducta normal. La razón es que hay muchos genes que influyen en el desarrollo de un rasgo conductual normal, pero con frecuencia basta con que exista un solo gen anómalo para desbaratar todo. Un buen ejemplo de ello es el trastorno neurológico denominado **fenilcetonuria (FCU).**

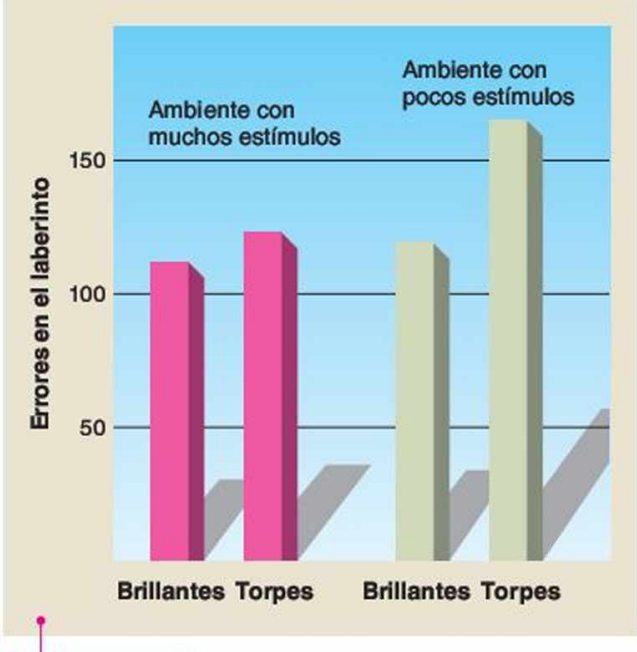


FIGURA 2.22 Las ratas «torpes» en el laberinto no tuvieron un número de errores significativamente mayor que las ratas «brillantes» si ambos grupos habían sido criados en un ambiente con muchos estímulos. (Adaptado de Cooper y Zubeck, 1958.)

La FCU fue descubierta en 1934 cuando un dentista noruego, Asbjörn Fölling, percibió un olor peculiar en la orina de sus dos hijos retrasados mentales. Supuso, acertadamente, que el olor estaba relacionado con el trastorno que padecían e hizo analizar la orina. Se hallaron altos niveles de **ácido fenilpirúvico** en las muestras de orina de ambos. Alentado por su descubrimiento, Fölling encontró otros niños con retraso mental con niveles de ácido fenilpirúvico en orina anormalmente elevados y concluyó que este subgrupo de niños retrasados sufrían la misma alteración. Además de retraso mental, los síntomas de la FCU incluyen vómitos, hiperactividad, marcada irritabilidad y daño cerebral (Antshel y Waisbren, 2003; Sener, 2003).

Implicaciones clínicas

El patrón de transmisión de la FCU a través del árbol genealógico de los individuos afectados indica que se transmite mediante la mutación de un único gen. Alrededor de 1 de cada 100 descendientes de europeos son portadores del gen FCU pero, debido a que dicho gen es recesivo, la FCU sólo se manifiesta en los individuos homocigóticos (los que heredan un gen FCU tanto del padre como de la madre). En Estados Unidos, 1 de cada 10.000 niños blancos nace con FCU; la incidencia es mucho más baja en los niños descendientes de africanos.

La bioquímica de la FCU resultó ser relativamente sencilla. Los individuos homocigóticos en cuanto a la FCU carecen de *fenilalanina hidroxilasa*, enzima necesaria para la conversión del aminoácido *fenilalanina* en *tirosina*. En consecuencia, la fenilalanina se acumula en el organismo; y los niveles de *dopamina*, un neurotransmisor que normalmente se sintetiza a partir de la tirosina, son bajos. El resultado es un desarrollo cerebral anómalo.

Al igual que otros rasgos comportamentales, los síntomas de la FCU son el resultado de la interacción entre factores genéticos y factores ambientales: entre el gen de la FCU y la dieta. Consecuentemente, en la mayoría de los hospitales con técnicas actuales es habitual que se analice la sangre de los recién nacidos para detectar niveles altos de fenilalanina. Si el nivel es elevado, se somete al niño de inmediato a una dieta con bajo contenido de fenilalanina; esta dieta reduce la cantidad de fenilalanina en sangre, así como la probabilidad de que se produzca retraso mental —sin embargo, no previene que se produzcan alteraciones cognitivas leves (Huijbregts *et al.*, 2002)—. Es de suma importancia cuándo se inicia el tratamiento. La dieta pobre en fenilalanina no reduce significativamente el riesgo de retraso mental en homocigóticos para la FCU si no se inicia en las primeras semanas de vida. Por lo contrario, la restricción de fenilalanina en la dieta habitualmente se reduce al final de la infancia, con escasas consecuencias adversas

notorias. La etapa del desarrollo, por lo general una edad temprana, durante la cual una experiencia determinada ha de ocurrir para que tenga un efecto importante sobre el desarrollo de un rasgo, es el **período sensible** [o de susceptibilidad] a ese rasgo.

Evolución del canto de los pájaros

En primavera, los trinos de los pájaros cantores macho amenazan a los congéneres macho intrusos y atraen a las posibles parejas (Mennill, Ratcliffe y Boag, 2002). Los machos de cada especie tienen cantos parecidos que pueden distinguirse fácilmente de los de otras especies, y pueden reconocerse dialectos locales en cada especie (*véase* Ball y Hulse, 1998).

Los estudios del desarrollo ontogenético del canto de los pájaros sugieren que esta conducta se desarrolla en dos fases (*véase* Mooney, 1999). La primera, llamada **fase sensorial,** comienza varios días después de que el pajarillo salga del cascarón. Aunque éste no canta durante dicha fase, graba en su memoria los cantos de los adultos que escucha —por lo general, cantados por sus parientes macho—, que más adelante guiarán el desarrollo de su propio canto. Los jóvenes macho de muchas especies de pájaros cantores están dotados genéticamente para aprender los cantos de su propia especie durante la fase sensorial. No pueden aprender fácilmente los cantos de otras especies, ni los de su propia especie si no los escuchan durante la fase sensorial. Los machos que no escuchan los cantos de su propia especie en una etapa temprana de su vida pueden desarrollar la capacidad de cantar más adelante, pero es probable que su canto sea muy anómalo, con sólo unas cuantas características reconocibles de los cantos de los pájaros maduros de su especie.

La segunda fase del desarrollo del canto del pájaro, la **fase sensitivomotriz,** empieza cuando los machos jóvenes empiezan a gorjear «subcantos» (los cantos inmaduros de las aves jóvenes), habitualmente cuando tienen unos cuantos meses. Durante esta fase, las vocalizaciones inconexas de los subcantos se van refinando poco a poco hasta que se asemejan a los trinos de los que antes fueron sus maestros adultos. Para que se desarrolle el canto durante la fase sensitivomotriz se requiere una retroalimentación auditiva: a no ser que los pájaros jóvenes puedan escuchar su propio canto, sus «subcantos» no se convertirán en trinos adultos (Troyer y Bottjer, 2001). Sin embargo, una vez que el canto adulto estable ha cristalizado, los pájaros cantores son mucho menos dependientes de la escucha para producir un canto normal; los efectos perjudiciales de la sordera sobre el canto adulto suelen ser menos graves, y se requieren varios meses para que se lleven a cabo por completo (Lombardino y Nottebohm, 2000).

A la hora de retener en la memoria los cantos adultos cristalizados iniciales, existen dos pautas frecuentes de conducta entre las especies de pájaros cantores. La mayoría de las especies cantoras, como los tan estudiados pinzones cebra y los gorriones de corona blanca son *aprendices con límite de edad;* en estas especies, una vez que el canto adulto ha cristalizado permanece invariable durante toda su vida. Por lo contrario, determinadas especies son *aprendices sin plazo definido*: pueden añadir nuevos cantos a su repertorio a lo largo de toda su vida. Por ejemplo, cuando termina cada época de celo los canarios macho vuelven a pasar de un período de canto estable a uno de canto plástico —un período durante el que pueden incorporar nuevos cantos para la próxima época de celo—. En la Figura 2.23 se representan los pinzones cebra macho *(aprendices con límite de edad)* y los canarios macho *(aprendices sin plazo definido).*

La Figura 2.24 es una versión simplificada del circuito neural que controla el canto en el canario. Consta de elementos principales: la vía motora descendente y la vía prosencefálica anterior. La *vía motora descendente* procede del centro vocal superior, localizado en cada lado del cerebro, llega hasta la siringe (glotis) homolateral, e interviene en la producción del canto. La *vía del prosencéfalo anterior* participa en el aprendizaje del canto (Doupe, 1993; Vicario, 1991).

El circuito del canto en los canarios destaca por cuatro aspectos (*véase* Mooney, 1999). Primero, la *vía motora descendente* izquierda desempeña una función más importante en el canto que la derecha (lo que reproduce la superioridad del hemisferio izquierdo en el control del lenguaje en los seres humanos). Segundo, el centro vocal superior es cuatro veces más grande en los canarios macho que en los canarios hembra (*véase* MacDougall-Shackleton y Ball, 1999). Tercero, cada primavera, cuando el macho



FIGURA 2.23 Los estudios sobre el desarrollo del canto de los pájaros utilizan habitualmente como sujetos pinzones cebra macho (aprendices con límite de edad) y canarios macho (aprendices sin plazo definido). (Ilustración amablemente aportada por *Trends in Neuroscience;* fotografía original de Arturo Álvarez Buylla.)

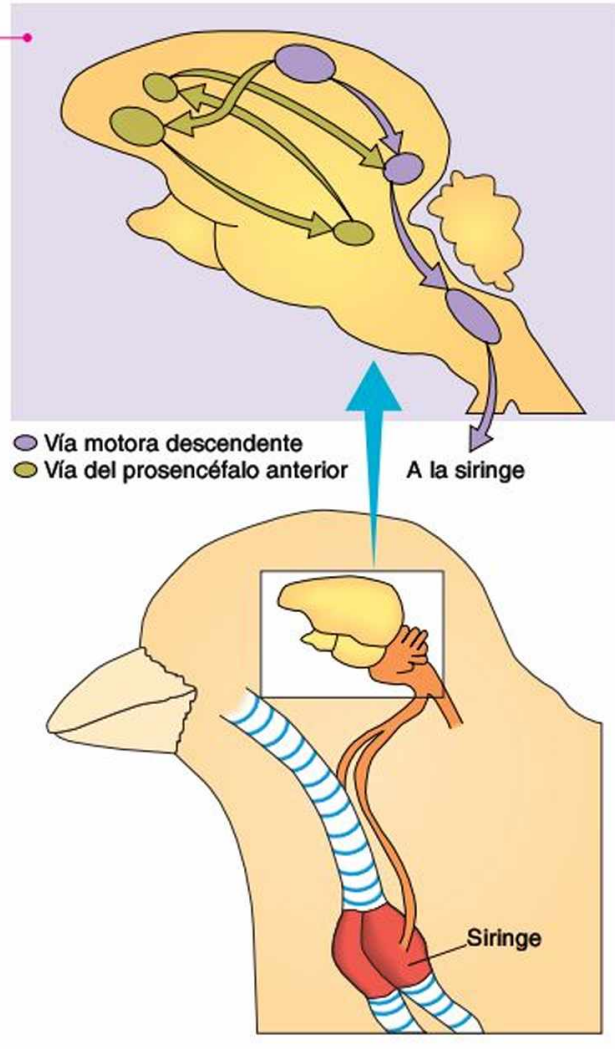


FIGURA 2.24 Circuito neural que media la producción y el aprendizaje del canto en el canario macho.

prepara su nuevo repertorio de cantos para seducir durante el verano, las estructuras cerebrales de control del canto duplican su tamaño, y no vuelven a reducirse hasta el otoño; este estallido primaveral de crecimiento cerebral y de canto está desencadenado por el aumento del nivel de testosterona, provocado por la progresiva cantidad de luz durante el día (Tramontin y Brenowitz, 2000). Y cuarto, el aumento estacional del tamaño de las estructuras cerebrales que controlan el canto se debe a una proliferación de nuevas neuronas, no a que aumente el tamaño de las ya existentes (Tramontin, Hartman y Brenowitz, 2000) —este descubrimiento fue uno de los primeros ejemplos que se encontraron de que existe *neurogénesis* (proliferación de nuevas neuronas) en los adultos.

2.5 Genética de las diferencias psicológicas humanas

Este capítulo se ha centrado en tres aspectos: la evolución humana, la genética y la interacción de la genética y la experiencia en el desarrollo ontogenético de los rasgos psicológicos. Los tres aspectos convergen en una pregunta fundamental: ¿por qué somos como somos? El lector ha aprendido que cada uno de nosotros es el resultado de la interacción entre los genes y la experiencia, y que los efectos de los genes y de la experiencia sobre el desarrollo del individuo son inseparables —recuérdese la metáfora del montañero amante de la música y la guaira peruana—. Dado que a lo largo del capítulo he insistido en dichos puntos en cada oportunidad, estoy seguro de que el lector ahora ya los tendrá en cuenta. No obstante, los planteo una última vez ya que el apartado final de este capítulo se centra en un tema evolutivo que es básicamente distinto de los que hemos estado examinando.

Desarrollo de los individuos comparado con desarrollo de las diferencias entre individuos

Hasta aquí, este capítulo se ha ocupado del desarrollo de los individuos. El resto del capítulo trata del desarrollo de las diferencias entre los individuos. En el desarrollo del individuo, los efectos de los genes y los de la experiencia no pueden separarse. En el desarrollo de las diferencias entre individuos, sí pueden separarse. Esta distinción es sumamente importante, pero a muchos les desconcierta. Retomemos la metáfora del montañero y la guaira para explicarlo.

La música que suena cuando un músico determinado toca la guaira es resultado de la interacción entre el músico y la guaira, y no tiene sentido preguntarse en qué pro-

porción la música se debe al músico y en qué proporción se debe a la guaira. Sin embargo, si evaluáramos cómo interpretan la guaira una amplia muestra de individuos, podríamos estimar estadísticamente el grado en el que las diferencias entre ellos respecto a la calidad de su música se ha debido a diferencias entre los propios músicos en contraposición a diferencias entre sus instrumentos. Por ejemplo, si seleccionamos al azar 100 peruanos y les hacemos a cada uno de ellos una prueba de calidad profesional de interpretación de guaira, probablemente hallaremos que la mayor parte de la variabilidad en la calidad de la música proviene de diferencias entre los individuos, al ser algunos intérpretes expertos y otros no haber tocado nunca antes. Del mismo modo, los investigadores pueden seleccionar un grupo de sujetos y preguntarse qué parte de la variabilidad entre ellos en determinado atributos (p.ej., la inteligencia) proviene de diferencias genéticas en contraposición a diferencias de experiencia.

Reflexión crítica

Para determinar la contribución relativa de los genes y de la experiencia al desarrollo de diferencias en los atributos psicológicos, los genetistas de la conducta estudian individuos con un grado de semejanza genética conocida. Por ejemplo, a menudo comparan **gemelos univitelinos** (gemelos monocigóticos [también llamados a veces gemelos idénticos]), los cuales se han desarrollado a partir del mismo cigoto y, por lo tanto, son genéticamente idénticos; con **gemelos bivitelinos** (gemelos dicigóticos [también llamados a veces gemelos fraternales]), que se han desarrollado a partir de dos cigotos y, por lo tanto, no tienen más semejanzas entre ellos que cualquier par de hermanos. Los estudios sobre parejas de gemelos univitelinos y bivitelinos que han sido criados por separado durante su infancia al haber sido adoptados aportan mucha información sobre la contribución relativa de la genética y de la experiencia al desarrollo de las diferencias psicológicas humanas. El más amplio de éstos es el Estudio Minnesota de gemelos criados por separado (*véase* Bouchard y Pedersen, 1998).

EN EL CD

Consulte el módulo *Estudios de gemelos* para conocer las investigaciones sobre gemelos.

Estudio Minnesota de gemelos criados por separado

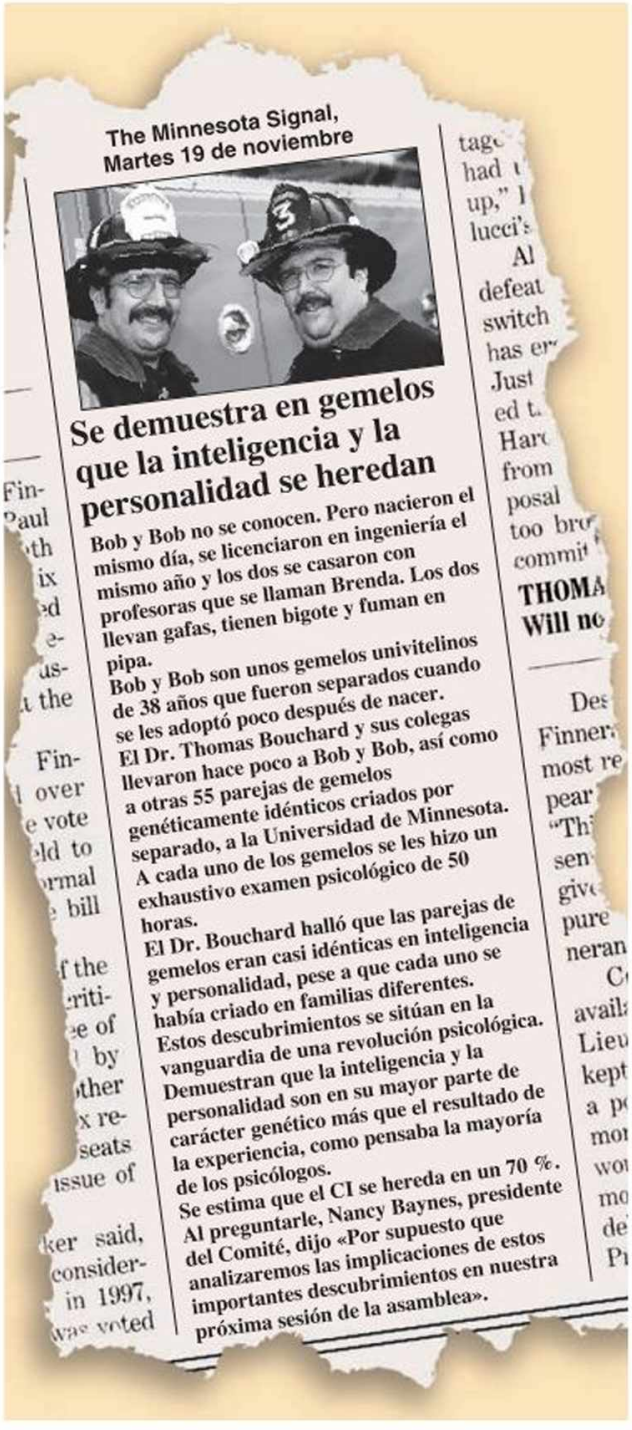
En este estudio participaron 59 parejas de gemelos univitelinos y 47 parejas de gemelos bivitelinos que habían sido criados por separado, así como la misma cantidad de parejas de gemelos univitelinos y bivitelinos que habían sido criados juntos. Su edad estaba comprendida entre los 19 y los 68 años. Se llevó a los gemelos a la Universidad de Minnesota para someterles a unas 50 horas de pruebas, centradas en evaluar su nivel de inteligencia y su personalidad. ¿Se probaría que los gemelos univitelinos adultos criados por separado son semejantes porque son genéticamente idénticos, o que son diferentes porque han sido criados en entornos familiares distintos?

Los resultados del estudio de Minnesota de gemelos criados por separado demostraron ser extraordinariamente consistentes —tanto en cuanto a consistencia interna, entre las diversas dimensiones cognitivas y de personalidad que se estudiaron; como a consistencia externa, con respecto a los hallazgos de otros estudios similares—. En líneas generales, se comprobó que los gemelos univitelinos adultos eran bastante más similares entre sí en todas las dimensiones psicológicas de lo que lo eran los gemelos bivitelinos adultos, ya hubiesen sido criados o no los dos gemelos de la pareja en el mismo entorno familiar (*véase* Turkheimer, 2000). El atributo psicológico más estudiado de los gemelos ha sido el nivel de inteligencia general (evaluado mediante la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler); la Figura 2.25 ilustra la tendencia general de los datos que se han encontrado (*véase* Bouchard, 1998).

Los resultados del estudio Minnesota han sido muy divulgados en la prensa popular. Desafortunadamente, con frecuencia se ha tergiversado el significado de los resultados. En ocasiones, la distorsión de los datos científicos por parte de la prensa popular no tiene importancia —al menos, no mucha—. Éste no es uno de esos casos. Las falsas creencias de la gente acerca de los orígenes de la inteligencia y la personalidad humanas a menudo se traducen en actitudes y costumbres de discriminación social. El siguiente recorte de prensa ilustra cómo se han distorsionado ante el público los resultados del estudio Minnesota.

Esta noticia puede inducir a error de cuatro maneras. Al lector no debería costarle trabajo descubrir la primera: está imbuida de la idea herencia o ambiente y de todos los conceptos erróneos asociados. En segundo lugar, al centrarse en las semejanzas entre Bob y Bob, la noticia da la impresión de que ambos (y las otras parejas de gemelos univitelinos criados por separado) son idénticos en el plano cognitivo. No lo son. Es fácil elaborar una lista de semejanzas entre dos personas si se les hace un número suficiente de preguntas y no se tienen en cuenta las diferencias entre ellos. En tercer lugar, la historia produce la impresión de que los resultados del estudio Minnesota son revolucionarios. Al contrario, la importancia del estudio Minnesota reside principalmente en que representa una confirmación especialmente rigurosa de los resultados de estudios de adopción previos. En cuarto lugar, y lo que es más importante, la noticia da la falsa impresión de que los resultados del estudio Minnesota hacen alguna aportación general interesante sobre la contribución relativa de los genes y de la experiencia al desarrollo de la inteligencia y de la personalidad de los individuos. No lo hacen, ni lo hacen los resultados de ningún otro estudio de adop-

Reflexión crítica



The Minnesota Signal,
Martes 19 de noviembre

Se demuestra en gemelos que la inteligencia y la personalidad se heredan

Bob y Bob no se conocen. Pero nacieron el mismo día, se licenciaron en ingeniería el mismo año y los dos se casaron con profesoras que se llaman Brenda. Los dos llevan gafas, tienen bigote y fuman en pipa.

Bob y Bob son unos gemelos univitelinos de 38 años que fueron separados cuando se les adoptó poco después de nacer.

El Dr. Thomas Bouchard y sus colegas llevaron hace poco a Bob y Bob, así como a otras 55 parejas de gemelos genéticamente idénticos criados por separado, a la Universidad de Minnesota. A cada uno de los gemelos se les hizo un exhaustivo examen psicológico de 50 horas.

El Dr. Bouchard halló que las parejas de gemelos eran casi idénticas en inteligencia y personalidad, pese a que cada uno se había criado en familias diferentes.

Estos descubrimientos se sitúan en la vanguardia de una revolución psicológica. Demuestran que la inteligencia y la personalidad son en su mayor parte de carácter genético más que el resultado de la experiencia, como pensaba la mayoría de los psicólogos.

Se estima que el CI se hereda en un 70 %.

Al preguntarle, Nancy Baynes, presidente del Comité, dijo «Por supuesto que analizaremos las implicaciones de estos importantes descubrimientos en nuestra próxima sesión de la asamblea».

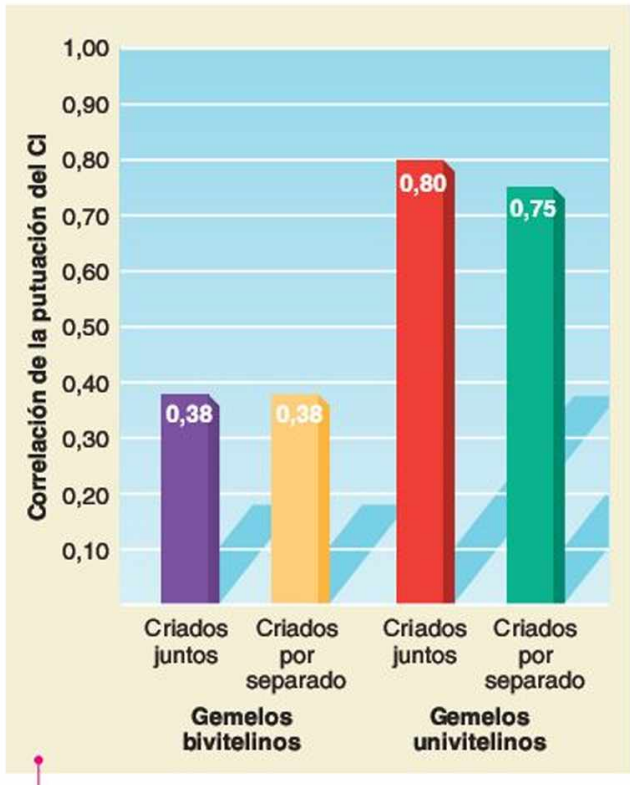


FIGURA 2.25 Correlaciones entre el cociente de inteligencia (CI) de gemelos univitelinos y bivitelinos, criados juntos o por separado.

ción. Es cierto que Bouchard y sus colaboradores determinaron que la heredabilidad del cociente de inteligencia es de 0,70, pero no concluyeron que éste fuera de carácter genético en un 70%. Un **cálculo de heredabilidad** no se refiere al desarrollo del individuo; es una apreciación numérica aproximada de la proporción de variabilidad que presenta un rasgo concreto en un estudio concreto, como resultado de la variabilidad genética en dicho estudio (*véase* Plomin y De Fries, 1998). Así pues, un cálculo de heredabilidad nos informa de la contribución de las diferencias genéticas a las diferencias fenotípicas entre sujetos; no dice nada acerca de la contribución relativa de los genes y de la experiencia al desarrollo de los individuos.

El concepto de cálculo de heredabilidad puede resultar bastante confuso. Sugiero que el lector se detenga un momento y piense detenidamente en la definición. El ejemplo de la guaira puede ayudarle.

La trascendencia de un estudio sobre el cálculo de heredabilidad depende de la cantidad de variabilidad genética y ambiental a partir del cual se ha calculado, y no puede aplicarse a otro tipo de situaciones. Por ejemplo, en el estudio Minnesota la variabilidad ambiental era relativamente baja. Todos los sujetos habían sido criados en países industrializados (p.ej., Gran Bretaña, Canadá y Estados Unidos) por padres que cumplían los estrictos criterios requeridos para la adopción. En consecuencia, la mayor parte de la variabilidad en inteligencia y personalidad de los sujetos se debía a una variabilidad genética. Si los gemelos hubiesen sido adoptados por separado por la realeza europea, bosquimanos africanos, gitanos húngaros, estrellas del *rap* de Los Ángeles, ejecutivos publicitarios londinenses y oficiales militares argentinos, el índice de heredabilidad del cociente de inteligencia [CI] y de per-

sonalidad resultante hubiera sido probablemente más bajo. Bouchard y colaboradores insisten en ello en sus publicaciones. Por el momento, los estudios de crianza selectiva de animales de laboratorio y los estudios sobre gemelos en seres humanos no han revelado diferencias psicológicas que no tuvieran un componente genético significativo —incluso en gemelos de más de 80 años (Dick y Rose, 2002; McGuffin, Riley y Plomin, 2001)—. De hecho, a medida que crecen entre la infancia y la adolescencia los niños adoptados se van pareciendo cada vez más a sus padres biológicos en cuanto a capacidad cognitiva (Plomin *et al.*, 1997).

Una cuestión, que frecuentemente se pasa por alto, acerca de la importancia de los factores genéticos en el desarrollo de las diferencias psicológicas entre seres humanos es que las diferencias genéticas inducen diferencias psicológicas al influir sobre la experiencia (*véase* Plomin y Neiderhiser, 1992). Al principio esta afirmación resulta sorprendente, ya que estamos acostumbrados a pensar en los genes y en la experiencia como influencias evolutivas independientes. Sin embargo, en la actualidad existen muchas pruebas de que los individuos con una dotación genética similar tienden a buscar ambientes y experiencias similares. Por ejemplo, los individuos cuya dotación genética les inclina a la agresividad son más propensos a implicarse en actividades agresivas (por ejemplo, fútbol o luchas competitivas), y estas experiencias contribuyen al desarrollo de tendencias agresivas.

Antes de acabar este capítulo, tengo un estudio más que presentar, uno de Turkheimer y colaboradores (2003). Espero que el lector se tome tiempo para reflexionar sobre sus implicaciones. Sus hallazgos desafían de un modo tan sencillo y convincente la confusa idea sobre la interpretación del cálculo de heredabilidad que considerarlos agudizará sin duda su ingenio. Thurkheimer y sus colegas estudiaron la heredabilidad del CI en una muestra de gemelos de 7 años. A diferencia de otros estudios que se han expuesto en el presente capítulo, éste se centró en la heredabilidad del CI en función del nivel socioeconómico. Sorprendentemente, el cálculo de heredabilidad del CI entre los gemelos más pobres de la muestra se situó en torno a 0, mientras que entre los gemelos adinerados estuvo cerca del 1,00. ¿Qué opina el lector sobre estos datos y sus implicaciones respecto a la política social?

Revisión de los temas

Este capítulo nos ha introducido en temas de evolución, genética y desarrollo, pero su punto de convergencia era pensar con claridad acerca de la biología de la conducta. No es de extrañar pues que de los cuatro temas principales de este libro se le haya dedicado más atención al de reflexionar acerca de la biopsicología. En este capítulo se han escogido varias cuestiones biopsicológicas en las que tiende a haber una marcada confusión de ideas y se ha tratado de convencer al lector de que existen maneras más acertadas de enfocarlos. Con las lengüetas de «reflexión crítica» sobre la biopsicología se han señalado las partes de este capitulo donde se le anima a agudizar su ingenio sobre la dicotomía orgánico o psicógeno, el debate herencia o ambiente, la evolución humana, las implicaciones biopsicológicas del Proyecto Genoma Humano, así como los aspectos genéticos de las diferencias psicológicas entre seres humanos.

Reflexión crítica

Asimismo, este capítulo se ha ocupado de dos de los otros temas de este libro, los cuales se han marcado con la lengüeta correspondiente. La perspectiva evolutiva se ha explicado mediante la investigación comparativa de la consciencia de sí mismos en chimpancés, la tentativa de entender la elección de pareja en seres humanos y la utilización del ADN mitocondrial para estudiar la evolución humana. El tema de las implicaciones clínicas se ha ilustrado con el caso del hombre que se cayó de la cama y el análisis de la fenilcetonuria (FCU).

Perspectiva evolutiva

Implicaciones clínicas

EN EL CD

Para lecturas relacionadas con el Capítulo 2, *véase* la copia impresa.

Cuestiones para reflexionar

1. El punto de vista herencia o ambiente sobre la inteligencia se ha utilizado a veces como excusa para la discriminación racial. ¿Cómo podría emplearse el enfoque interaccionista, tan defendido en este capítulo, como base para argumentar en contra de estas costumbres discriminatoria?

2. Imagine que es profesor de biopsicología. Uno de sus alumnos le pregunta si la depresión es algo orgánico o psicógeno. ¿Qué le diría?
3. La genética moderna puede prevenir la tragedia de una vida predestinada por la herencia; ahora se pueden examinar los embriones para detectar determinadas enfermedades genéticas. Pero ¿qué constituye una enfermedad?, ¿deberían utilizarse las pruebas genéticas para escoger las características de un niño? De ser así, ¿qué características?
4. En el año 2030, una importante compañía exige que todos sus eventuales empleados se hagan una prueba genética. A raíz de ello, algunos pierden su trabajo y otros no son aceptados por la compañía de seguro médico. Discútase.
5. Discuta la frase: «Todos los hombres somos iguales».

EN EL CD

¿Estudiando para un examen? Intente hacer los ejercicios de práctica del Capítulo 2.

Palabras clave

Ácido desoxirribonucleico (ADN), 41
Ácido fenilpirúvico, 48
Ácido ribonucleico (ARN), 43
Alelos, 38
Aminoácidos, 43
Análogo, 34
Anfibios, 30
Aptitud, 27
ARN mensajero, 43
ARN de transferencia, 43
Asomatognosia, 23
Cálculo de heredabilidad, 52
Cerebro, 34
Cigoto, 38
Circunvoluciones, 35
Codón, 43
Conductas instintivas, 23
Congéneres, 29
Cordados, 29
Cromosomas, 38
Cromosomas sexuales, 41
Debate herencia-ambiente, 22
Dualismo cartesiano, 22
Entrecruzamiento genético, 39
Especie, 29
Etología, 23
Evolución convergente, 34
Evolucionar, 27
Exaptación, 34
Expresión genética, 43
Fase sensitivomotriz, 49
Fase sensorial, 49
Fenilcetonuria (FCU), 48
Fenotipo, 38
Filogenia, 46
Gametos, 38
Gemelos bivitelinos, 51
Gemelos univitelinos, 51
Gen, 38
Genes estructurales, 42
Genes operadores, 43
Genotipo, 38
Heterocigótico, 38
Homínidos, 30
Homocigótico, 38
Homólogo, 34
Ligamiento, 38
Líneas reproductoras puras, 37
Mamíferos, 30
Mapas genéticos, 41
Meiosis, 38
Mitocondrias, 43
Mitosis, 38
Monogamia, 36
Mutaciones, 42
Nucleótidos, 41
Ontogenia, 46
Período sensible, 49
Poliandria, 36
Poligamia, 36
Primates, 30
Proteínas, 43
Proteínas de unión del ADN, 43
Proyecto Genoma Humano, 43
Rasgo dominante, 38
Rasgo recesivo, 38
Rasgos dicotómicos, 37
Rasgos ligados al sexo, 41
Replicación, 42
Ribosomas, 43
Selección natural, 27
Spandrels [enjutas], 34
Tronco del encéfalo, 34
Vertebrados, 29
Zeitgeist, 22

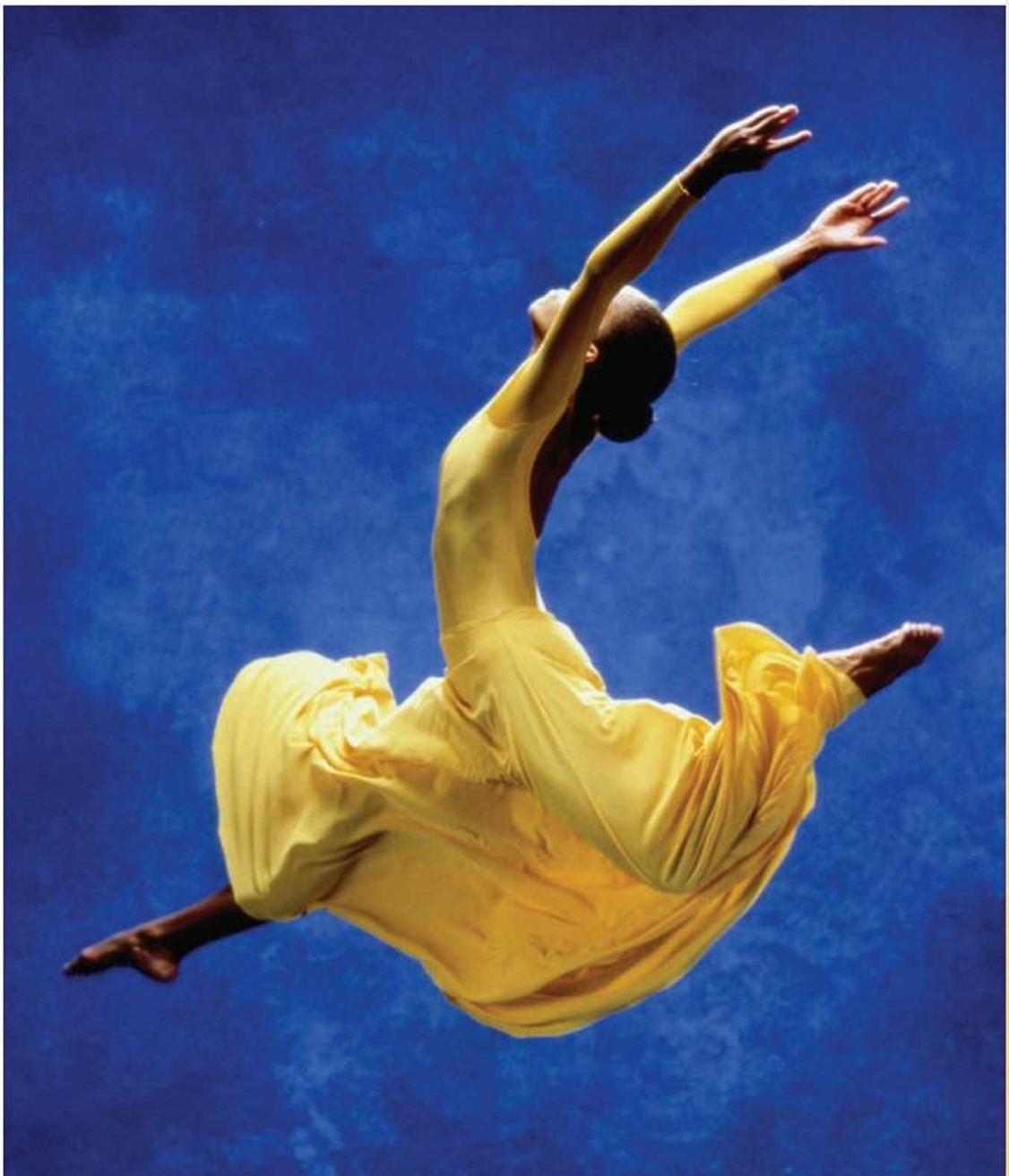
EN EL CD

¿Necesita ayuda para estudiar las palabras clave de este capítulo? Revise las fichas informáticas breves del Capítulo 2.

capítulo 3

Anatomía del sistema nervioso

Sistemas, estructuras y células que componen nuestro sistema nervioso



3.1 Organización general del sistema nervioso
3.2 Células del sistema nervioso
3.3 Técnicas y orientaciones en neuroanatomía
3.4 Médula espinal
3.5 Las cinco divisiones principales del encéfalo
3.6 Principales estructuras del encéfalo

Para comprender cómo funciona el cerebro, lo primero que se requiere es comprender qué es el cerebro —conocer los nombres y la localización de sus estructuras principales y cómo se conectan entre sí—. Este capítulo inicia al lector en estos aspectos fundamentales de la anatomía cerebral.

Antes de comenzarlo, quisiera disculparme por la falta de previsión que mostraron los primeros neuroanatomistas al elegir los nombres de las estructuras neuroanatómicas —pero, ¿cómo hubieran podido anticipar que el latín y el griego, los idiomas de las personas instruidas en su época, ya no serían obligatoriamente moneda de uso corriente en los ámbitos universitarios de nuestros días?—. Para ayudar al lector, se da el significado lateral [etimológico] de muchos de los términos neuroanatómicos; y se ha hecho este capítulo lo más corto posible, abarcando sólo las estructuras más importantes. Aun así, no se puede negar que aprender sus nombres y su localización le requerirá un esfuerzo considerable.



3.1 Organización general del sistema nervioso

Divisiones anatómicas del sistema nervioso

El sistema nervioso de los vertebrados está compuesto por dos divisiones: el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico (*véase* la Figura 3.1). En términos generales, el **sistema nervioso central (SNC)** es la parte del sistema nervioso que se localiza dentro del cráneo y la columna vertebral; el **sistema nervioso periférico (SNP)** es la parte que se sitúa fuera del cráneo y de la columna vertebral.

El sistema nervioso central consta de dos partes: el encéfalo[1] y la médula espinal. El *encéfalo* es la parte del SNC que se localiza dentro del cráneo. La *médula espinal* es la parte que se sitúa en el interior de la columna.

El sistema nervioso periférico consta asimismo de dos partes: el sistema nervioso somático y el sistema nervioso neurovegetativo [también llamado con frecuencia, neurovegetativo]. El **sistema nervioso somático (SNS)** es la parte del SNP que se relaciona con el medio ambiente externo. Está formado por **nervios aferentes,** que transmiten las señales sensitivas[2] desde la piel, los músculos esqueléticos, las articulaciones, los ojos, los oídos, etc., hacia el sistema nervioso central; y los **nervios eferentes,** que

EN EL CD

En el módulo *Sistema nervioso* pueden revisarse las diferencias entre las ramas eferentes de las divisiones somática y neurovegetativa del SNP. Préstese atención en particular a los diferentes neurotransmisores que utilizan estas dos divisiones.

FIGURA 3.1 Sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico (SNP) del ser humano. El SNC se representa en rojo y el SNP en amarillo. Adviértase que incluso las porciones de los nervios que están dentro de la médula espinal se consideran parte del SNP.

[1] El término inglés *brain* se refiere a lo que en español se denomina encéfalo aunque, coloquialmente, se utilice el término cerebro como sinónimo. Estrictamente hablando, el cerebro consiste en los niveles superiores del encéfalo —telencéfalo y diencéfalo— *(N. del T.)*.

[2] En la traducción de este libro, el término «sensitivo» se emplea para referirse a lo que concierne a la sensibilidad en general; mientras que «sensorial» alude a lo relacionado con los órganos de los sentidos *(N. del T.)*.

conducen las señales motoras desde el sistema nervioso central hasta los músculos esqueléticos. El **sistema nervioso neurovegetativo** [o autónomo (**SNA**)] es la parte del sistema nervioso periférico que regula el medio ambiente interno del organismo. Está formado por nervios aferentes, que llevan las señales sensitivas desde los órganos internos al SNC, y de nervios eferentes, que conducen las señales motoras desde el SNC hasta los órganos internos. El lector no confundirá los términos *aferente y eferente* si recuerda las numerosas palabras que implican la idea de ir hacia algo que empiezan por *a* (p.ej., avanzar, aproximarse, arribar) y las muchas que aluden a alejarse y empiezan por *e* (p.ej., embarcar, escaparse).

El sistema nervioso neurovegetativo tiene dos tipos de nervios eferentes: simpáticos y parasimpáticos. Los **nervios simpáticos** son los nervios motores neurovegetativos que proyectan desde el SNC hasta la zona *lumbar* (zona inferior de la espalda) y la *torácica* (zona del tórax o pecho) de la médula espinal. Los **nervios parasimpáticos** son los nervios motores neurovegetativos que proyectan desde el encéfalo y la región *sacra* (zona más baja de la espalda) de la médula espinal. (*Véase* el Apéndice I.) (Pídale a su profesor que le especifique hasta qué punto somos responsables del material de los apéndices.) Todos los nervios simpáticos y parasimpáticos son vías neurales de «dos fases»: Las neuronas simpáticas y parasimpáticas proyectan desde el SNC y recorren sólo una parte del trayecto hasta el órgano de actuación (llamado a veces órgano «diana») antes de establecer *sinapsis* con otras neuronas (neuronas de la segunda fase), las cuales transmiten la señal el resto del camino. No obstante, los sistemas simpático y parasimpático se diferencian en que las neuronas simpáticas que surgen del SNC establecen contacto sináptico con neuronas de segunda fase a una distancia considerable de su órgano de actuación, mientras que las neuronas parasimpáticas que surgen del SNC contactan cerca de su órgano de actuación con neuronas de segunda fase, de corto recorrido (*véase* el Apéndice I).

El enfoque tradicional de las funciones respectivas de los sistemas simpático y parasimpático destaca tres principios fundamentales: (1) que los nervios simpáticos estimulan, organizan y movilizan los recursos energéticos ante situaciones de emergencia; mientras que los nervios parasimpáticos actúan conservando la energía; (2) que cada órgano de actuación neurovegetativo recibe un *input*[3] simpático y parasimpático opuesto, por lo que su actividad está controlada por el nivel relativo de actividad simpática y parasimpática; y (3) que los cambios simpáticos indican activación psicológica, mientras que los cambios parasimpáticos indican descanso psicológico. Aunque estos principios en general son correctos, se dan excepciones significativas en cada uno de ellos (*véanse* Blessing, 1997; Hugdahl, 1996) —*véase* el Apéndice II.

La mayor parte de los nervios del sistema nervioso periférico surgen de la médula espinal, pero hay 12 pares de excepciones: los 12 **pares** de **nervios craneales,** que surgen del encéfalo. Se les numera de modo secuencial, desde la parte de delante hacia la de atrás. Los pares craneales incluyen nervios puramente sensitivos, tales como el nervio olfativo (I par) y el nervio óptico (II par), pero la mayoría contienen tanto fibras sensitivas como fibras motoras. El nervio vago (X par) es el de mayor longitud; engloba fibras sensitivas y motoras que van hasta el intestino y proceden de él. Los 12 pares craneales y sus órganos de actuación se representan en el Apéndice III; sus funciones se enumeran en el Apéndice IV. Las fibras motoras neurovegetativas de los pares craneales son parasimpáticas.

Los neurólogos frecuentemente examinan las funciones de los diversos pares craneales a fin de basar sus diagnósticos. Ya que las funciones y la localización de los pares craneales son específicas, la alteración de las funciones de un determinado par craneal proporciona una pista excelente sobre la localización y extensión de un tumor y de otros tipos de patología cerebral.

Implicaciones clínicas

En la Figura 3.2 se resumen las principales divisiones del sistema nervioso. Repárese en que el sistema nervioso es un «sistema de pares».

Meninges, ventrículos y líquido cefalorraquídeo

El encéfalo y la médula espinal (el SNC) son los órganos más protegidos del cuerpo. Están recubiertos por huesos y envueltos por tres membranas protectoras, las tres **meninges.** La *meninge* externa es una resistente membrana, llamada **duramadre.** En la cara interna de la duramadre está la fina **membrana aracnoides** (membrana con forma de tela de araña). Por debajo de la membrana aracnoides se encuentra el llamado **espacio subaracnoideo,** que contiene numerosos vasos sanguíneos de gran tamaño y líquido cefalorraquídeo; y luego la meninge interna, la delicada **piamadre,** que está adherida a la superficie del SNC.

El **líquido cefalorraquídeo (LCR)** también protege al SNC; llena el espacio subaracnoideo, el conducto central de la médula espinal y los ventrículos cerebrales. El **conducto central del epéndimo** es un pequeño conducto que se extiende a lo largo de la médula espinal. Los **ventrículos cerebrales** son cuatro grandes cavidades dentro del encéfalo: los dos ventrículos laterales, el tercer ventrículo y el cuarto ventrículo (*véase* la Figura 3.3). El espacio subaracnoideo, el conducto central ependimario y los ventrículos cerebrales están interconectados por una serie de orificios, formando así una única cisterna.

[1] Aferencias o entrada de información *(N. del T.)*.

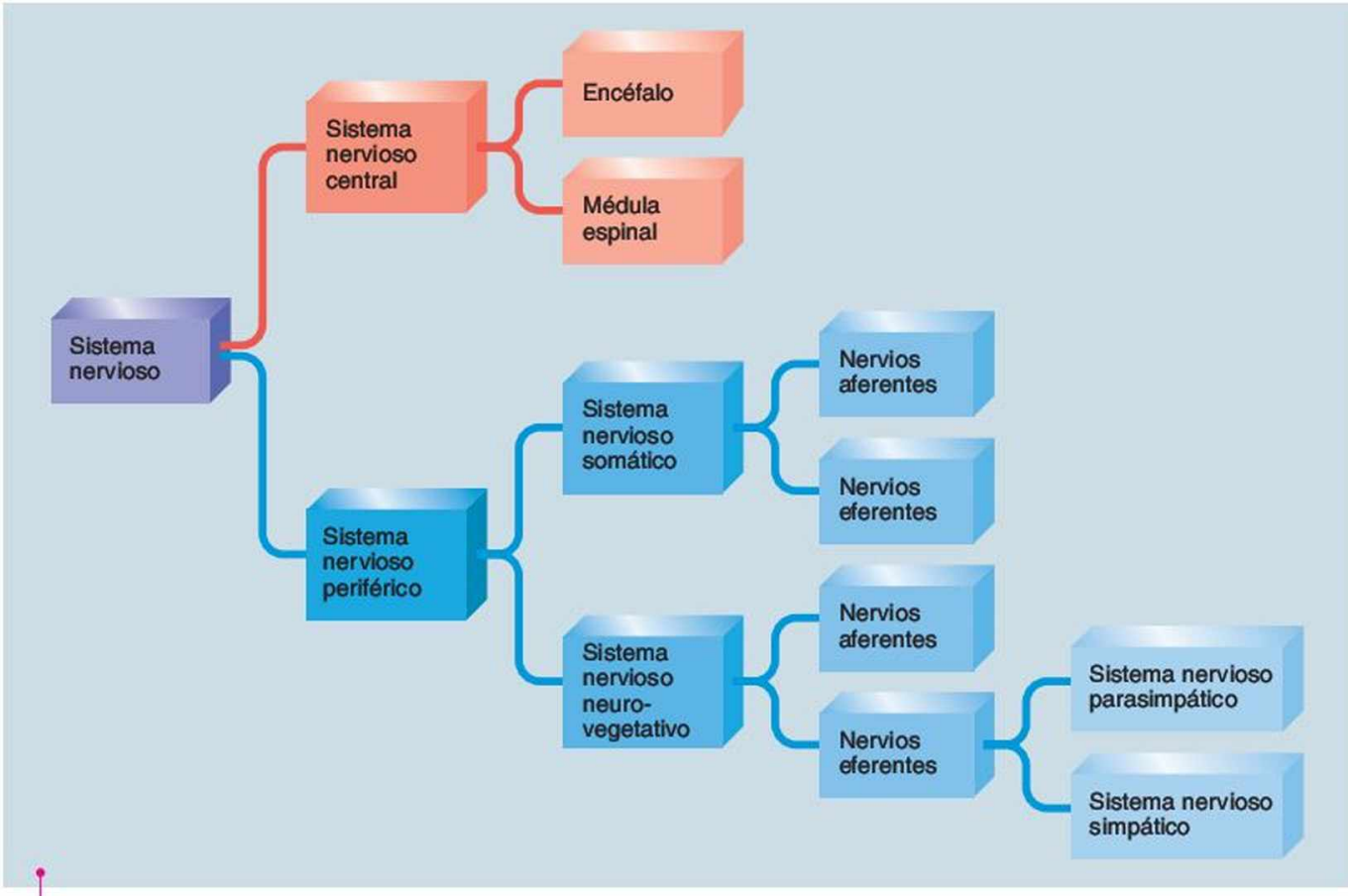


FIGURA 3.2 Principales divisiones del sistema nervioso.

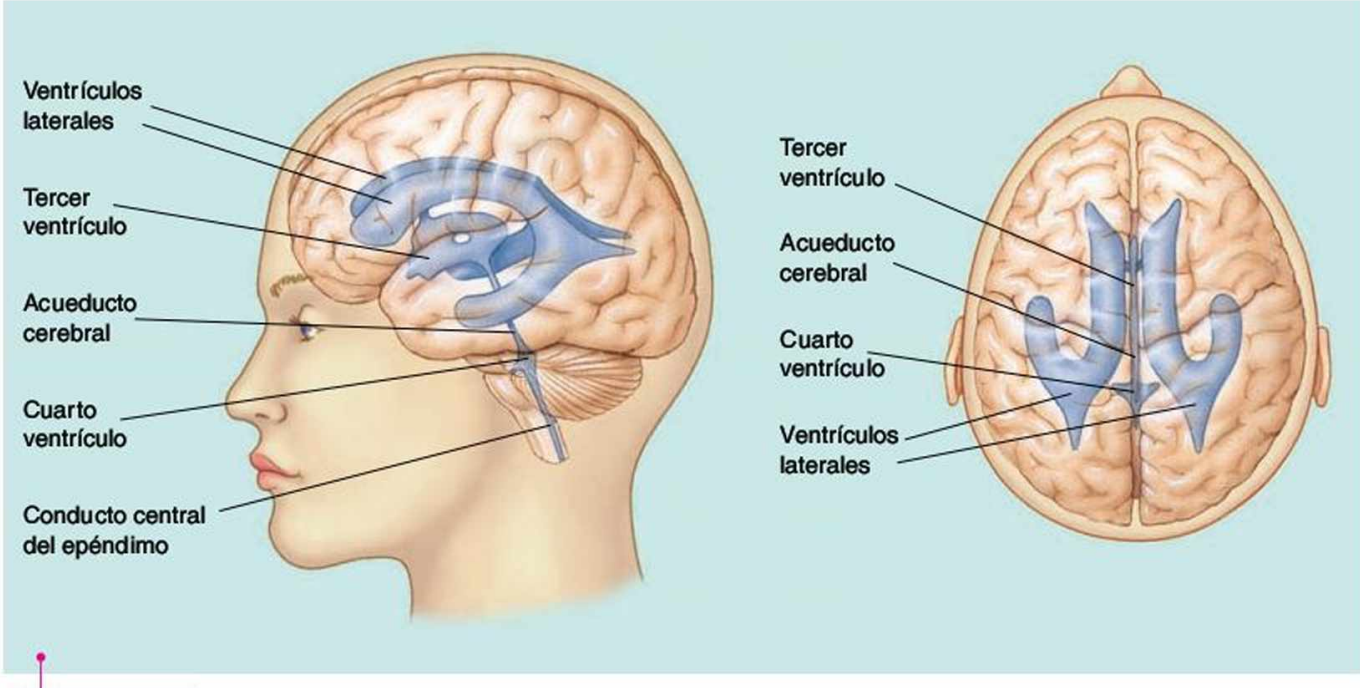


FIGURA 3.3 Ventrículos cerebrales.

El líquido cefalorraquídeo sostiene y amortigua al cerebro. Estas dos funciones son muy evidentes en pacientes a quienes se les ha extraído líquido cefalorraquídeo: sufren agudos dolores de cabeza y sienten punzadas de dolor cada vez que mueven la cabeza.

El líquido cefalorraquídeo es producido continuamente por el **plexo coroideo** —una red de capilares (pequeños vasos sanguíneos) que sobresalen de la cubierta piamadre y se proyectan en los ventrículos—- El exceso de líquido cefalorraquídeo es absorbido constantemente del espacio subaracnoideo hasta amplias cavidades repletas de sangre, los *senos durales*, que se extienden por la duramadre y vierten su contenido en las grandes venas yugulares del cuello. En la Figura 3.4 se representa cómo se absorbe el líquido cefalorraquídeo del espacio subaracnoideo y se vierte en los grandes senos que se distribuyen a lo largo de la parte superior del cerebro entre los dos hemisferios cerebrales.

Hay ocasiones en las que el flujo de líquido cefalorraquídeo está bloqueado por un tumor cercano a alguno de los estrechos conductos que unen los ventrículos —por ejemplo, cerca del *acueducto cerebral*, el cual conecta el tercer y el cuarto ventrículo—. Como resultado de ello, la acumulación de líquido en el interior de los ventrículos hace que se dilaten las paredes ventriculares, y por lo tanto todo el encéfalo, lo que provoca un cuadro clínico denominado *hidrocefalia* (agua en la cabeza). La hidrocefalia se trata drenando el exceso de líquido de los ventrículos; así se intenta eliminar la obstrucción.

Implicaciones clínicas

Barrera hematoencefálica

El encéfalo es un órgano electroquímico delicadamente afinado cuya función puede alterarse gravemente debido a la introducción de ciertas sustancias químicas. Por fortuna, hay un mecanismo que impide el paso de muchas sustancias tóxicas desde la sangre al encéfalo: la **barrera hematoencefálica.** Esta barrera es una de las consecuencias de la estructura propia de los vasos sanguíneos cerebrales. En el resto del organismo, las células que componen las paredes de los vasos sanguíneos están laxamente unidas, de manera que la mayoría de las moléculas pasan fácilmente a su través al tejido circundante. En el encéfalo, sin embargo, las células de las paredes de los vasos sanguíneos están compactamente unidas, formando una barrera que frena el paso de muchas moléculas —en particular, de proteínas y otras moléculas de gran tamaño—. El grado en que los psicofármacos influyen en los procesos psicológicos depende de la facilidad con la que atraviesen la barrera hematoencefálica.

La barrera hematoencefálica no impide el paso de todas las moléculas grandes. Algunas de ellas que son esenciales para el normal funcionamiento del cerebro (p.ej., la glucosa) son transportadas de modo activo a través de las paredes de los vasos sanguíneos. Además, en algunas zonas del encéfalo estas paredes permiten el paso de ciertas moléculas grandes; por ejemplo, las hormonas sexuales, que tienen dificultad para penetrar en ciertas partes del encéfalo, ingresan con facilidad en las regiones cerebrales implicadas en la conducta sexual.

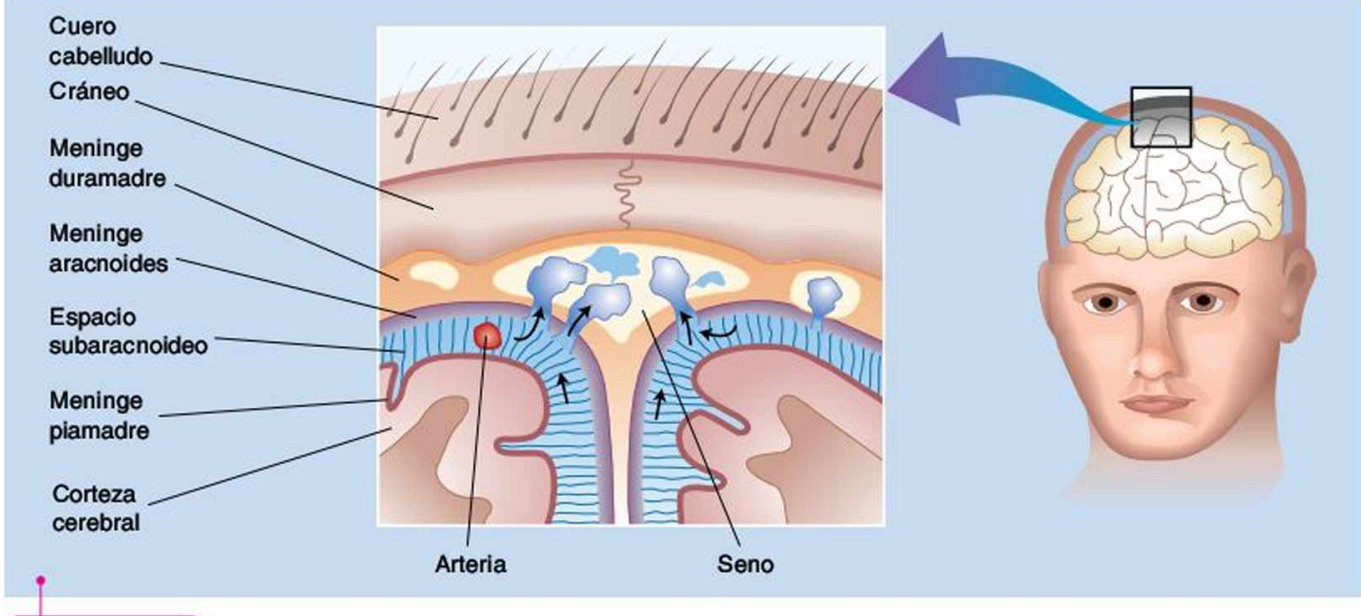


FIGURA 3.4 Absorción del líquido cefalorraquídeo desde el espacio subaracnoideo (en azul) a un seno principal. Obsérvense las tres meninges.

3.2 Células del sistema nervioso

La mayoría de las células del sistema nervioso son de dos tipos básicamente diferentes: neuronas y neurogliocitos. En los dos subapartados siguientes se examina su anatomía.

Anatomía de las neuronas

Las neuronas son células especializadas en recibir, conducir y transmitir señales electroquímicas. Presentan una sorprendente diversidad de formas y tamaños (*véanse* Maccaferri y Lacaille, 2003; Mott y Dingledine, 2003; Silberberg, Gupta y Markram, 2002); pero muchas son similares a las que se ilustran en las Figuras 3.5 y 3.6.

Anatomía externa de las neuronas En la Figura 3.5 se ilustran los principales rasgos distintivos externos de un tipo de neuronas. Para comodidad del lector, en la ilustración se incluye la definición de cada estructura.

Anatomía interna de las neuronas La Figura 3.6 es una representación de los principales rasgos distintivos internos de un tipo de neuronas. También aquí se ha incluido en ella la definición de cada estructura.

EN EL CD

¿Necesita ayuda para entender la anatomía de las neuronas? Consulte el módulo *Aprender los elementos externos de una neurona.*

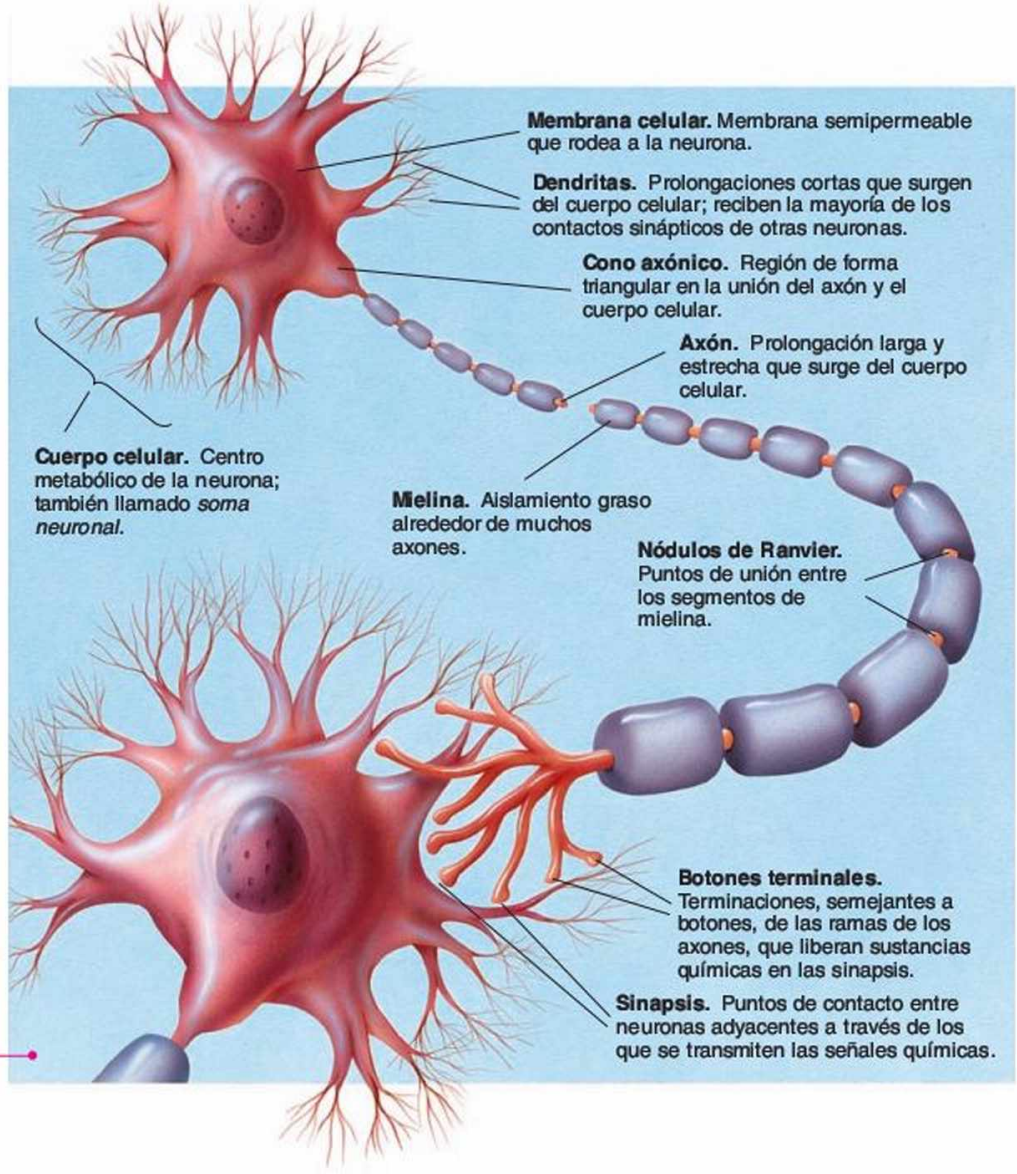


FIGURA 3.5 Principales rasgos distintivos externos de una neurona típica.

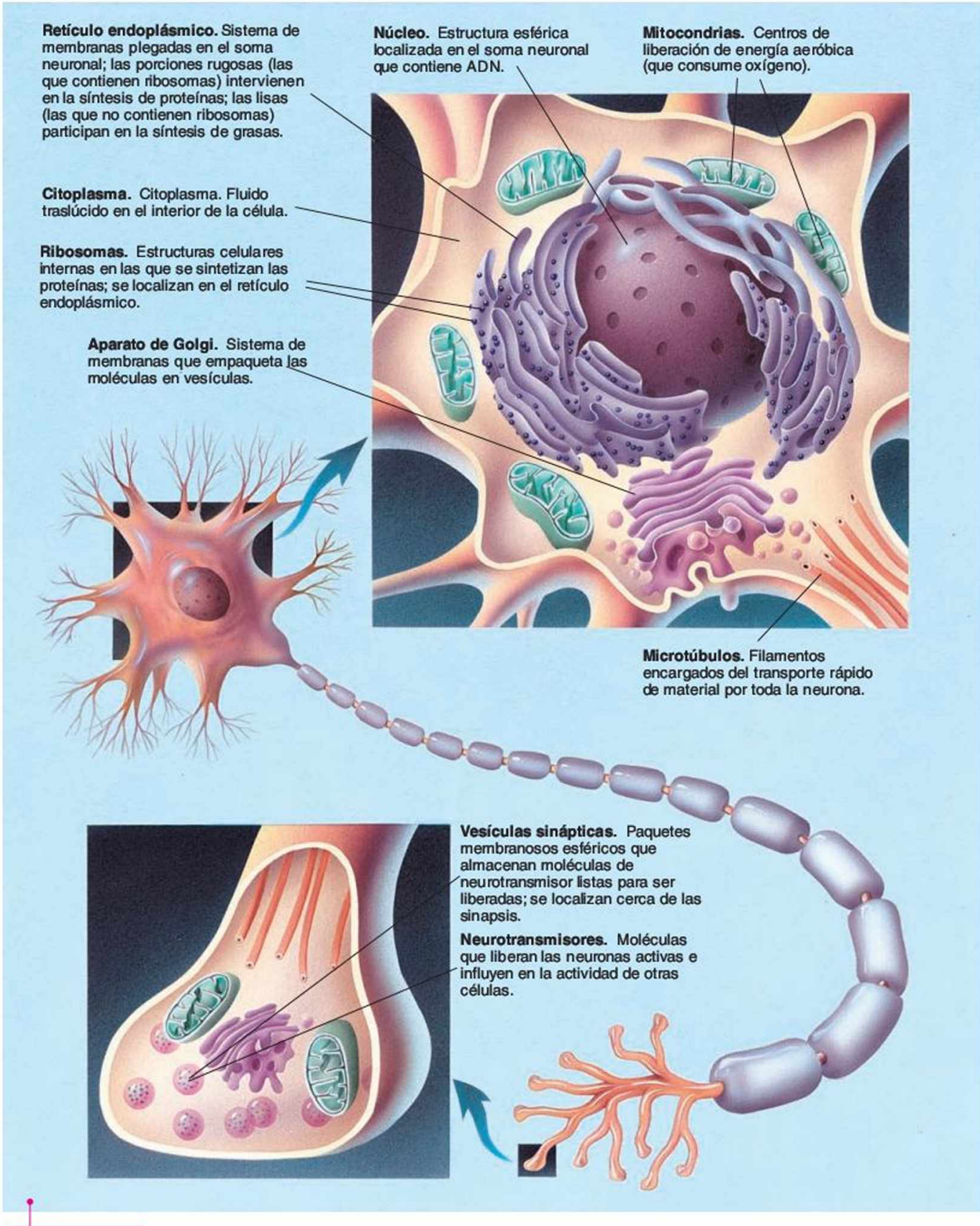


FIGURA 3.6 Principales rasgos distintivos internos de una neurona típica.

Membrana celular de la neurona La membrana celular de la neurona está formada por una *doble capa lipídica.*—dos capas de moléculas grasas (*véase* la Figura 3.7)—. Insertadas en esta doble capa lipídica se encuentran numerosas moléculas proteicas que constituyen la base de muchas de las propiedades funcionales de la membrana celular. Algunas proteínas de membrana son *proteínas del canal,* a través de las cuales pueden pasar determinadas moléculas. Otras son *proteínas señal,* que transmiten una señal al interior de la neurona cuando moléculas específicas se unen a ellas en la superficie externa de la membrana.

Tipos de neuronas En la Figura 3.8 se muestra un modo de clasificar las neuronas que se basas en la cantidad de procesos (es decir, proyecciones [o prolongaciones]) que surgen de su cuerpo celular. Una neurona que tiene más de dos procesos se denomina **neurona multipolar;** la mayoría de las neuronas son multipolares. Una neurona con un proceso se denomina **neurona unipolar,** y una neurona con dos procesos se clasifica como **neurona bipolar.** Las neuronas con axones cortos, o sin axón, se llaman **interneuronas;** su función consiste en integrar la actividad neural que ocurre dentro de una única estructura cerebral, no en transmitir señales de una estructura a otra.

En términos generales, existen dos tipos de estructuras neurales macroscópicas en el sistema nervioso: las formadas primordialmente por cuerpos celulares y las formadas primordialmente por axones. A las agrupaciones de cuerpos celulares en el sistema nervioso central se les llama **núcleos,** y en el sistema nervioso periférico, **ganglios.** (Obsérvese que el término *núcleo* tiene dos significados neuroanatómicos distintos: se refiere a una estructura dentro del cuerpo celular de la neurona y a un grupo de cuerpos celulares en el SNC.) En el sistema nervioso central, a los conjuntos de axones se les denomina **fascículos** [o haces] y en el sistema periférico, **nervios.**

Neurogliocitos: la mayoría olvidada

Las neuronas no son las únicas células que existen en el sistema nervioso; las otras se llaman **neurogliocitos** [o células gliales]. Éstas últimas superan en número a las neuronas en una proporción de diez a uno.

Existen cuatro tipos de neurogliocitos (Fields y Stevens-Graham, 2002). Los **oligodendrocitos** son un tipo de neurogliocitos. Emiten prolongaciones que se enrollan en torno a los axones de algunas de las neuronas del sistema nervioso central. Estas prolongaciones son ricas en *mielina,* una sustancia grasa aislante; y la vaina de mielina que forman aumenta la velocidad y eficacia de la conducción axónica. Una función similar es llevada a cabo en el sistema nervioso periférico por las **células de Schwann,** un segundo tipo de neurogliocitos. Los oligodendrocitos y las células de Schwann se representan en la Figura 3.9. Obsérvese que

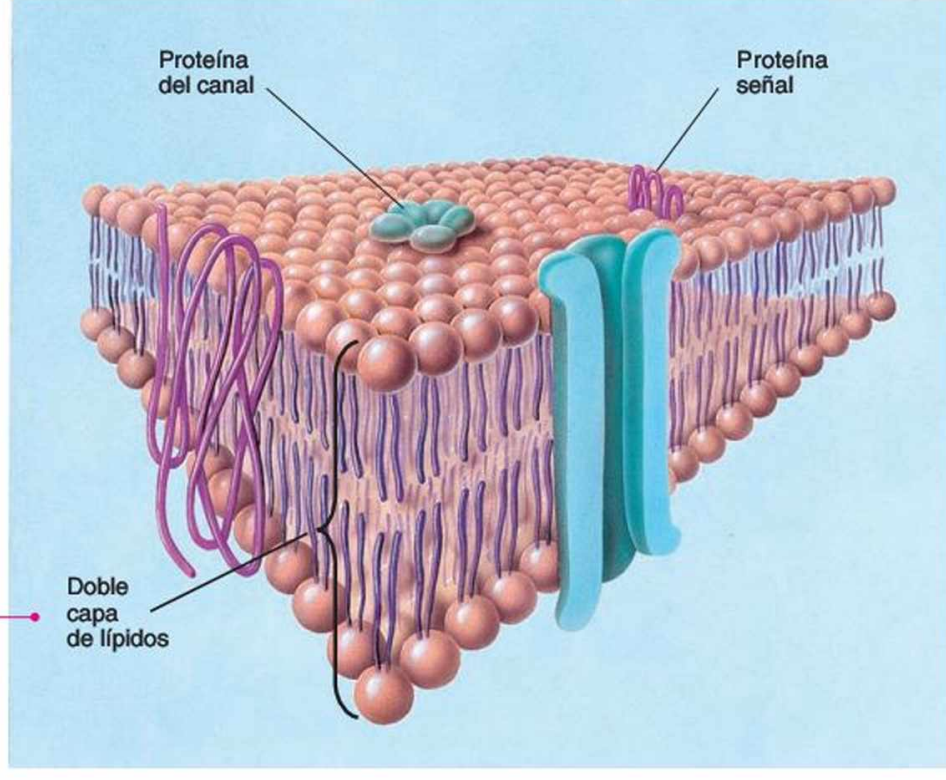


FIGURA 3.7 La membrana celular es una doble capa de lípidos con proteínas señal y proteínas del canal insertadas en ella.

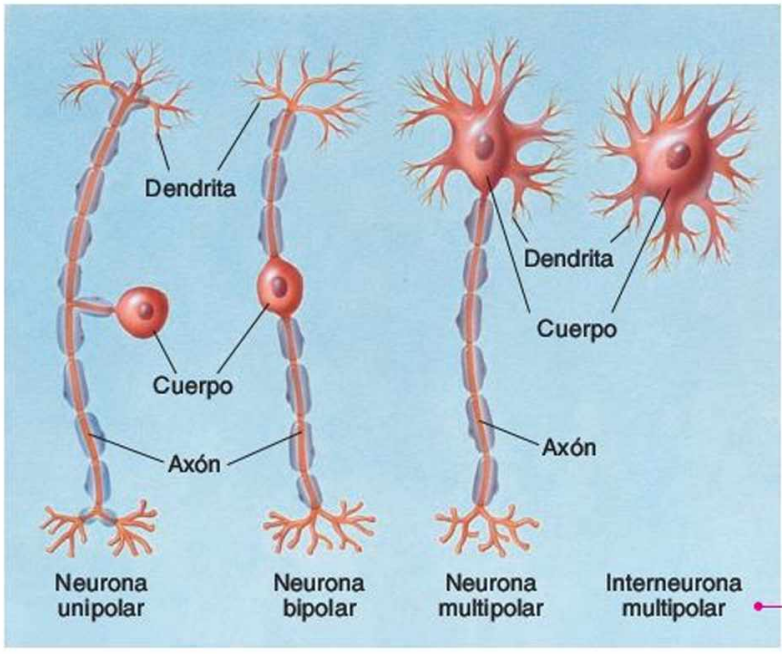


FIGURA 3.8 Neurona unipolar, neurona bipolar, neurona multipolar e interneurona.

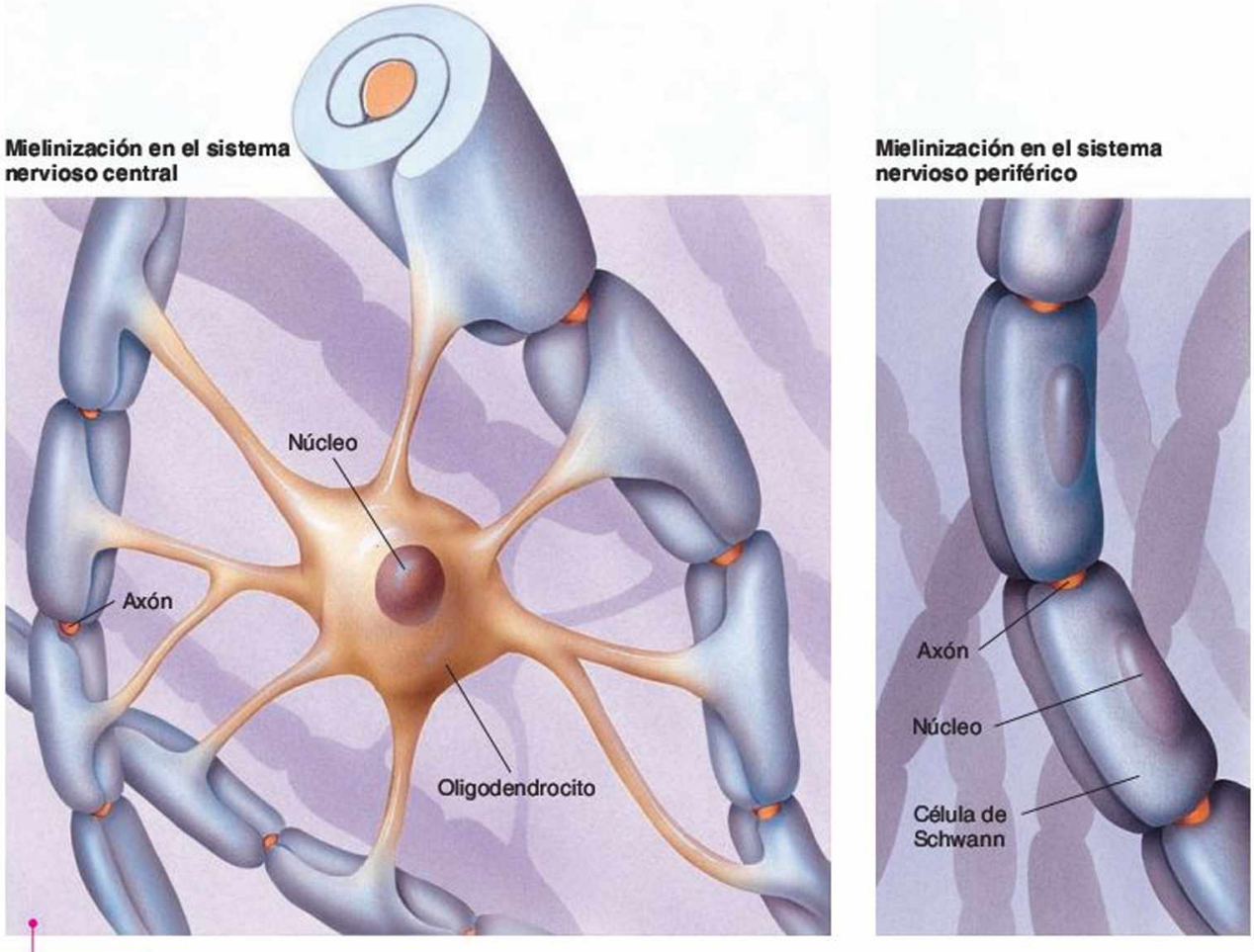


FIGURA 3.9 Mielinización de los axones del SNC por un oligodendrocito y mielinización de los axones del SNP por células de Schwann.

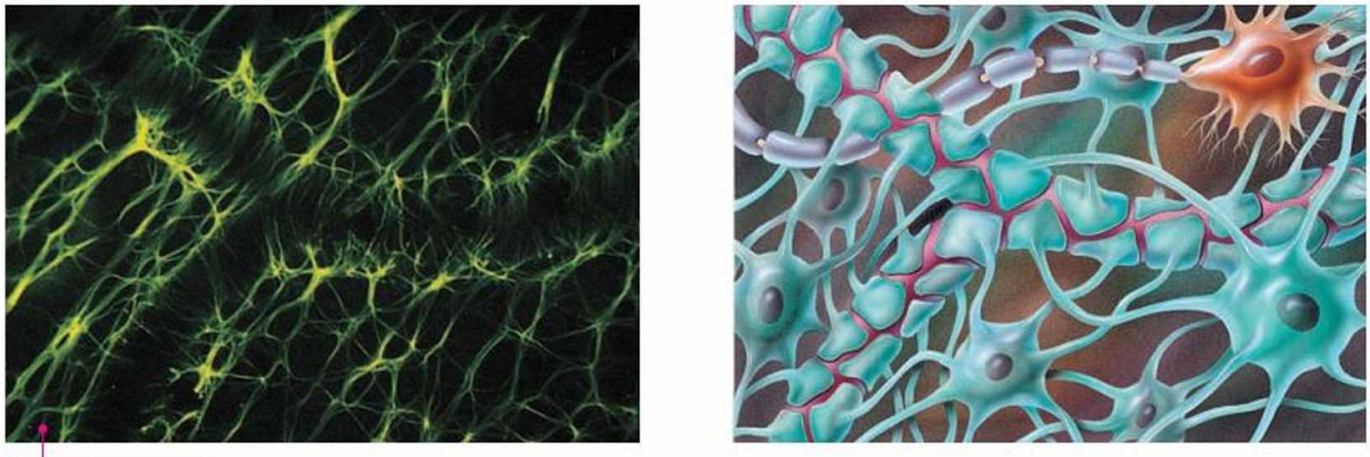


FIGURA 3.10 Los astrocitos tienen afinidad por los vasos sanguíneos y forman una matriz que da soporte a las neuronas. En la fotografía de la izquierda se ve una sección de tejido cerebral teñida con una tinción para neurogliocitos; los canales sin teñir son vasos sanguíneos. La imagen derecha es una representación tridimensional de la izquierda, mostrando cómo los pies de los astrocitos recubren los vasos sanguíneos y contactan con las neuronas. Compárense los dos recuadros. (Fotografía por cortesía de T. Chan-Ling.)

cada célula de Schwann constituye un segmento de mielina, mientras que cada oligodendrocito aporta varios segmentos de mielina, a menudo a más de un axón. Otra diferencia importante entre las células de Schwann y los oligodendrocitos es que sólo las primeras pueden guiar el proceso de *regeneración* (volver a crecer) de los axones tras una lesión. Esta es la razón de que la regeneración axónica eficaz en el sistema nervioso de los mamíferos únicamente se dé en el SNP.

Un tercer tipo de neurogliocitos son los **astrocitos.** Son los más grandes de los neurogliocitos y se les llama así porque tienen forma de estrella (*astro* significa «estrella»). Las prolongaciones con forma de brazos de algunos astrocitos recubren la superficie de los vasos sanguíneos que recorren el cerebro y también establecen contacto con los cuerpos celulares de las neuronas (*véase* la Figura 3.10). Estos astrocitos específicos intervienen en el paso de sustancias químicas desde la sangre a las neuronas del SNC, pero otros astrocitos realizan una serie de funciones diferentes.

Y un cuarto tipo de neurogliocitos son los **microgliocitos.** Éstos responden a las lesiones o a las enfermedades absorbiendo los desechos celulares y desencadenando las respuestas inflamatorias.

Durante décadas se ha supuesto que la función de los neurogliocitos era simplemente la de proporcionar soporte a las neuronas —aportándoles sustancias nutritivas, limpiando los desechos y formando un entramado para mantener ensamblados los circuitos neurales— (*glía* significa «pegamento»). Pero este limitado punto de vista sobre la función de los neurogliocitos está desapareciendo rápidamente. En los últimos años se ha demostrado que participan en la transmisión de señales, enviando señales a las neuronas y recibiendo señales de ellas; y también que controlan el establecimiento y mantenimiento de sinapsis entre neuronas; asimismo se ha comprobado que intervienen en los circuitos neurogliales (Haydon, 2001) Ahora que esta primera oleada de descubrimientos ha centrado la atención de los neurocientíficos en los neurogliocitos, la apreciación de su papel en la función del sistema nervioso aumentará rápidamente. Estos subestimados actores están pasando a ocupar el centro de la escena.



Técnicas y orientaciones en neuroanatomía

En este apartado del capítulo se describen, en primer lugar, unas cuantas de las técnicas neuroanatómicas más frecuentemente utilizadas. Luego, se explica el sistema de orientaciones que usan los neuroanatomistas para describir la localización de las estructuras en el sistema nervioso de los vertebrados.

Técnicas neuroanatómicas

El principal problema para visibilizar las neuronas no es lo diminutas que son. El principal problema es que las neuronas están tan compactamente empaquetadas, y sus axones y dendritas entrelazados de un modo tan complejo que

mirar a través del microscopio una sección de tejido neural sin preparar no revela casi nada acerca de él. La clave del estudio de la neuroanatomía está en preparar el tejido neural de distintos modos, cada uno de los cuales permite ver claramente un aspecto diferente de la estructura neuronal; y luego combinar los conocimientos obtenidos de cada una de las preparaciones. Vamos a explicar esto mediante las siguientes técnicas neuroanatómicas.

Tinción de Golgi Una de las mayores bendiciones que le sucedió a la neurociencia en sus primeros años fue que Camilo Golgi, un médico italiano, descubriera accidentalmente a principios de 1870 la llamada **tinción de Golgi.** Golgi estaba intentando teñir las meninges, mediante la exposición de una sección de tejido neural a dicromato potásico y nitrato de plata, cuando observó algo asombroso. Por alguna razón desconocida, el cromato de plata generado por la reacción química de las dos sustancias que Golgi estaba utilizando penetró en unas cuantas neuronas de cada una de las láminas de tejido y tiñó por completo de negro cada una de estas neuronas. Este descubrimiento hizo posible ver neuronas individuales por primera vez, aunque sólo su contorno (*véase* la Figura 3.11). Las tinciones que tiñen absolutamente todas las neuronas de una lámina no revelan su estructura, ya que éstas están unidas de un modo muy compacto.



FIGURA 3.11 Tejido neural teñido con el método de Golgi. Debido a que sólo unas cuantas neuronas absorben la tinción, se puede apreciar claramente su contorno pero sus estructuras internas no pueden verse. Por lo general, en una sola preparación sólo se consigue ver parte de una neurona. (Ed Reschke © Peter Arnold, Inc.)

Tinción de Nissl Aunque la tinción de Golgi permite ver con toda claridad el contorno de las pocas neuronas que absorben el tinte, no aporta ninguna indicación acerca de la cantidad de neuronas que hay en un área ni del carácter de su estructura interna. El primer procedimiento de tinción neural para superar estos inconvenientes fue la **tinción de Nissl,** método desarrollado por Franz Nissl —un psiquiatra alemán— en la década de 1880. La sustancia que se utiliza más frecuentemente siguiendo el método de Nissl es violeta de cresilo. Ésta y otras tinciones de Nissl penetran en todas las células de una sección, pero de hecho sólo se unen a las estructuras de los cuerpos celulares de las neuronas. Así, se puede estimar la cantidad de cuerpos celulares que hay en una zona contando el número de puntos teñidos con sustancia de Nissl. La Figura 3.12 es una fotografía de una lámina de tejido cerebral teñida con

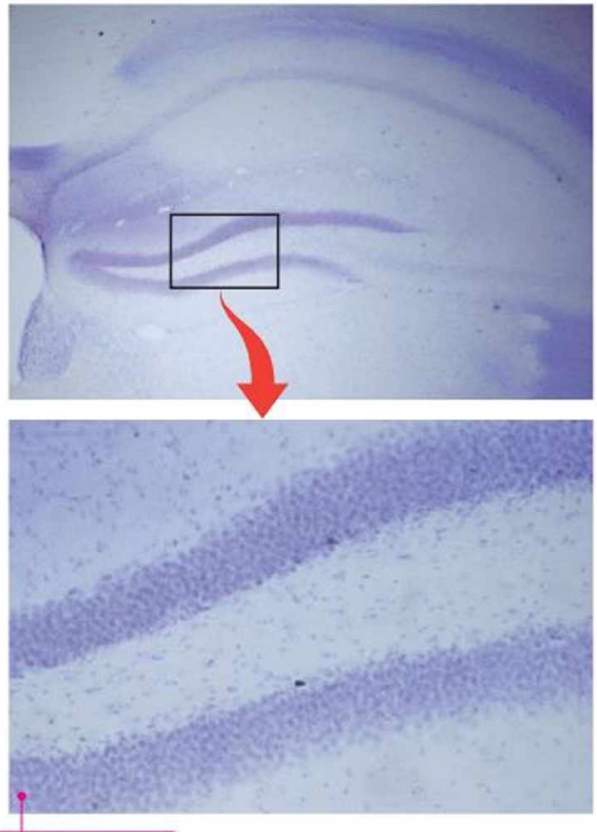


FIGURA 3.12 Tinción de Nissl. Aquí se presenta una sección coronal del hipocampo de rata, teñida con sustancia de Nissl, con dos niveles de amplificación para ejemplificar dos aplicaciones de la tinción de Nissl. Con poca amplificación (recuadro superior), la tinción de Nissl proporciona una indicación macroscópica de la estructura cerebral al teñir selectivamente grupos de somas neurales (en este caso, las capas del hipocampo). Con más amplificación (recuadro inferior), se pueden distinguir somas neurales individuales y, por lo tanto, contar la cantidad de neuronas en diversas áreas. (Cortesía de mis buenos amigos Carl Ernst y Brian Christie, Department of Psychology, University of British Columbia.)

violeta de cresilo. Obsérvese que sólo las capas compuestas principalmente por cuerpos celulares neuronales están densamente teñidas.

Microscopia electrónica Una técnica neuroanatómica que aporta información detallada sobre los pormenores de la estructura neuronal es la **microscopía electrónica**. Dada la naturaleza de la luz, el límite de aumentos de la microscopía óptica es de unos 1.500, nivel de aumento insuficiente para revelar los sutiles detalles anatómicos de las neuronas. Se pueden obtener más detalles recubriendo delgadas láminas de tejido neural con una sustancia que absorba electrones, la cual es asimilada por las distintas partes de la neuronas en distinto grado, y pasando luego un haz de electrones a través del tejido para impresionar una placa fotográfica. El resultado es una *microfotografía electrónica* que pone de manifiesto con todo detalle los pormenores de la estructura de las neuronas (*véase* la Figura 4.10). Un *microscopio electrónico de barrido* proporciona microfotografías electrónicas espectaculares, en tres dimensiones (*véase* la Figura 3.13), pero no puede conseguir tantos aumentos como un microscopio electrónico convencional.

Técnicas neuroanatómicas de marcado Estas técnicas son de dos tipos: métodos de marcado anterógrado (hacia delante) y métodos de marcado retrógrado (hacia atrás). Los *métodos de marcado anterógrado* los emplea un investigador cuando quiere marcar las vías de los axones que emergen de cuerpos celulares localizados en una determinada región. El investigador inyecta en el área una de las diversas sustancias químicas que normalmente se utilizan para el marcado anterógrado —sustancias que son absorbidas por los cuerpos celulares y luego transportadas hacia delante a lo largo de los axones hasta los botones terminales—. Después de unos cuantos días, se extrae el encéfalo y se corta en secciones. Las secciones son tratadas entonces para revelar la localización de la sustancia química inyectada. Los *métodos de marcado retrógrado* funcionan a la inversa: se aplican cuando el investigador busca marcar las vías de los axones que llegan a una región determinada. El investigador inyecta en la región una o varias de las sustancias químicas que habitualmente se utilizan para el marcado retrógrado —sustancias que son absorbidas por los botones terminales y luego transportadas hacia atrás a lo largo de los axones hasta los cuerpos celulares. Tras unos días, se extrae el cerebro y se corta en finas láminas. Las secciones se tratan entonces para poner de manifiesto la localización de las sustancias inyectadas.

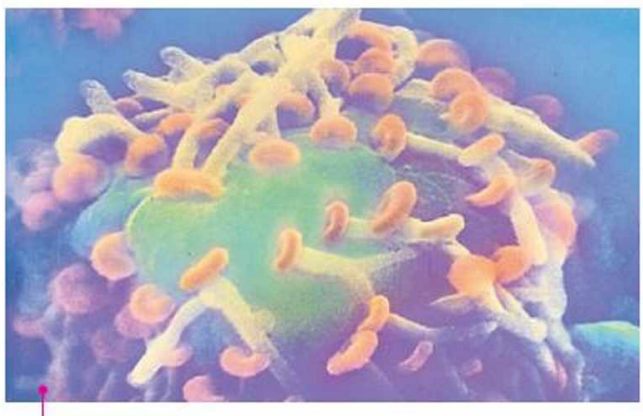


FIGURA 3.13 Microfotografía electrónica de barrido reforzada con color del cuerpo celular de una neurona (en verde), tachonado de botones terminales (en naranja). Cada neurona recibe numerosos contactos sinápticos. (Cortesía de Jerold J. M. Chun, M. D.; Ph. D.)

Orientaciones en el sistema nervioso de los vertebrados

Le sería difícil al lector adquirir un conocimiento de la distribución de una ciudad desconocida sin un sistema de coordenadas de dirección: Norte-Sur, Este-Oeste. Lo mismo pasa con el sistema nervioso. Así pues, antes de iniciarle en la localización de las principales estructuras del sistema nervioso, se describirá el sistema tridimensional de coordenadas de dirección que utilizan los neuronatomistas.

Las direcciones en el sistema nervioso de los vertebrados se describen haciendo referencia a la orientación de la médula espinal. Este sistema es sencillo en la mayoría de los vertebrados, como se indica en la Figura 3.14. El sistema nervioso de los vertebrados tiene tres ejes: anterior-posterior, dorsal-ventral y medial-lateral. Primero, **anterior** significa hacia el extremo de la nariz (el extremo anterior) y **posterior** significa hacia el extremo de la cola (el extremo posterior). A estas mismas direcciones en ocasiones se les llama *rostral* y *caudal,* respectivamente. Segundo, **dorsal** significa hacia la superficie de la espalda o la parte superior de la cabeza (la superficie dorsal), y **ventral** significa hacia la superficie del pecho o la parte inferior de la cabeza (la superficie ventral). Y tercero, **medial** significa hacia la línea media del cuerpo y **lateral,** lejos de la línea media, hacia las zonas laterales del cuerpo.

Los seres humanos vinimos a complicar este simple triple eje (anterior-posterior, dorsal-ventral y medial-lateral) al empeñarnos en caminar sobre nuestras patas traseras. Esto cambia la orientación de nuestros hemisferios cerebrales respecto a nuestra médula espinal y nuestro tronco cerebral.

El lector puede evitarse muchas confusiones si recuerda que el sistema de direcciones neuroanatómicas en los vertebrados se adaptó para utilizarse en seres humanos de modo que los términos empleados para describir la posición de diversas superficies del cuerpo son las mismas en los seres humanos que en los vertebrados más representativos, los que no tienen una postura erguida. Repárese, en

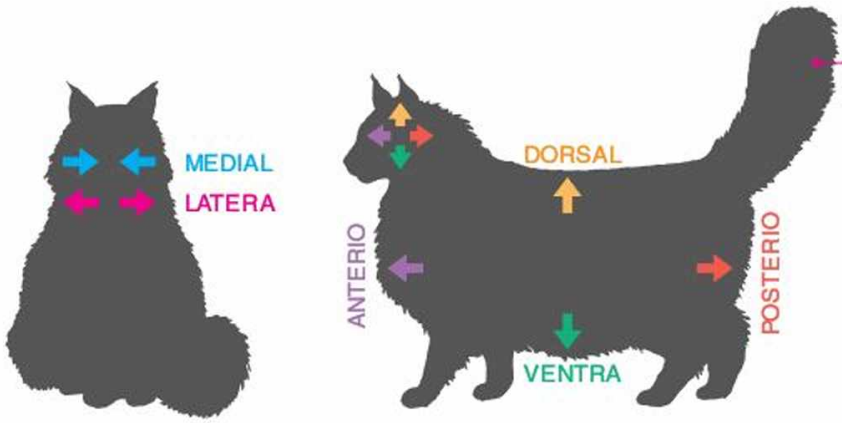


FIGURA 3.14 Orientaciones anatómicas en vertebrados representativos, mis gatos Sambala y Rastaman.

particular, en que la parte superior de la cabeza humana y la espalda del cuerpo humano se califican ambos de *dorsal,* aun cuando están en direcciones distintas; y que la parte inferior de la cabeza humana, así como la parte delantera, reciben el nombre de *ventral,* aunque están igualmente en direcciones distintas (*véase* la Figura 3.15). Para soslayar esta complicación, a menudo se emplean los términos **superior** e **inferior** para referirse a la parte superior y la parte inferior, respectivamente, de la cabeza de los primates.

En las páginas siguientes el lector verá esquemas de secciones (láminas) del encéfalo cortado en uno de tres planos diferentes (**secciones horizontales, secciones frontales** (también llamadas *coronales*) y **secciones sagitales.** Estos tres planos se ilustran en la Figura 3.16. Un corte que desciende por el centro del encéfalo, entre los dos hemisferios, se denomina *sección sagital media.* Uno que corta en ángulo recto cualquier estructura larga y estrecha, como la médula espinal o un nervio, se llama **sección transversal.**

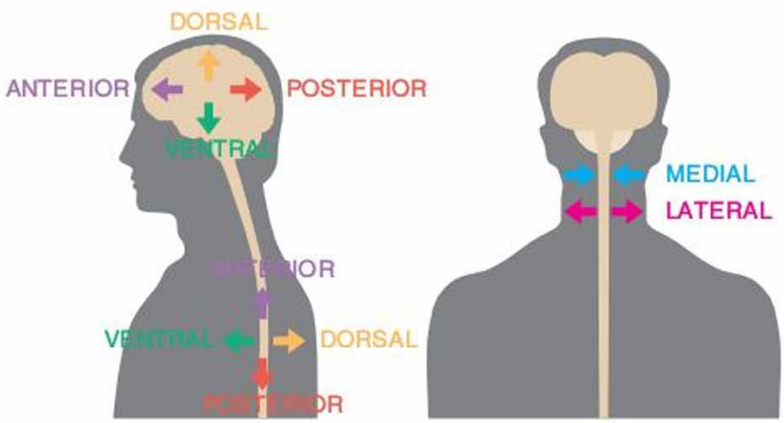


FIGURA 3.15 Orientaciones anatómicas en el ser humano. Repárese en que la orientación en los hemisferios cerebrales se ha girado 90° respecto a los de la médula espinal y el tronco del encéfalo debido a la inusitada posición erguida de los seres humanos.

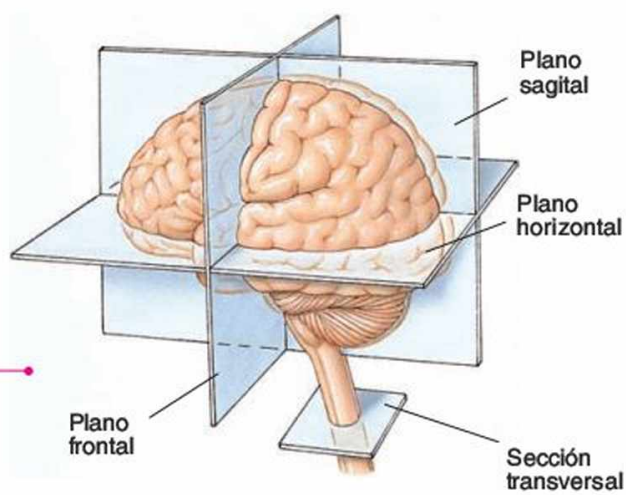


FIGURA 3.16 Planos horizontal, frontal (coronal) y sagital en el encéfalo humano y una sección transversal de la médula espinal humana.

3.4 Médula espinal

En los tres primeros apartados de este capítulo el lector ha aprendido las divisiones del sistema nervioso, las células que lo componen y algunas de las técnicas neuroanatómicas que se utilizan para estudiarlo. Este apartado inicia su ascenso por el SNC humano comenzando por la médula espinal. Los dos últimos apartados del capítulo se centran en el cerebro.

Cuando se hace una sección transversal, resulta evidente que la médula espinal contiene dos zonas diferentes (*véase* la Figura 3.17): una zona interna formada por sustancia gris con forma de H, rodeada por una zona de sustancia blanca. En su mayor parte, la *sustancia gris* está compuesta por cuerpos celulares e interneuronas amielínicas; mientras que la *sustancia blanca* lo está por axones mielínicos. (Es la mielina lo que le da a la sustancia blanca su brillo blanco satinado.) Los dos brazos dorsales de la sustancia gris de la médula se designan **astas dorsales** y los dos brazos ventrales, **astas ventrales.**

Pares de *nervios raquídeos* están unidos a la médula espinal, uno a la izquierda y otro a la derecha, en 31 niveles diferentes de la médula. Cada uno de los 62 nervios raquídeos se divide cerca de la médula (*véase* la Figura 3.17), y sus axones se unen a la médula espinal a través de dos raíces: la *raíz dorsal* o la *raíz ventral.*

Todos los axones que componen la raíz dorsal, ya sean somáticos o neurovegetativos, proceden de neuronas sensitivas unipolares (aferentes); sus cuerpos celulares se agrupan justo fuera de la médula, formando los *ganglios de la raíz dorsal.* Muchos de sus terminales sinápticos se encuentran en las astas dorsales de la sustancia gris medular (*véase* la Figura 3.18). En contraposición, los axones que forman la raíz ventral vienen de neuronas motoras multipolares (eferentes), cuyos cuerpos celulares se localizan en las astas ventrales. Las neuronas que forman parte del sistema nervioso somático proyectan a músculos esqueléticos; las que pertenecen al sistema nervioso neurovegetativo proyectan a ganglios, donde establecen sinapsis con neuronas que, a su vez, proyectan a órganos internos (corazón, estómago, hígado, etc.). (*Véase* el Apéndice I.)

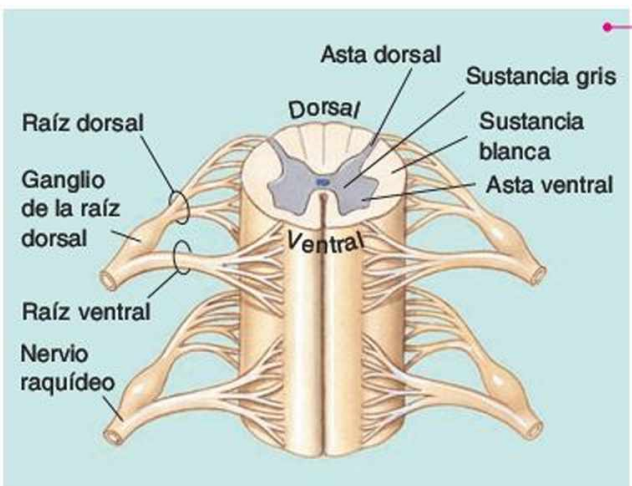


FIGURA 3.17 Raíces dorsal y ventral de la médula espinal.

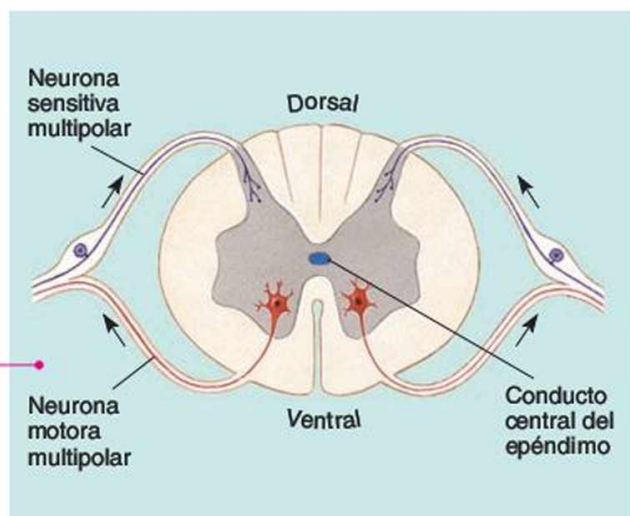
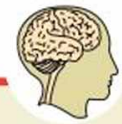


FIGURA 3.18 Esquema de una sección transversal de la médula espinal.



EXPLORE SU CEREBRO

Este es un buen momento para que el lector haga una pausa con el fin de examinar su cerebro. ¿Está preparado para seguir adelante con las estructuras del encéfalo y la médula espinal? Examine su grado de comprensión de los apartados precedentes de este capitulo uniendo con una línea el término de la columna de la izquierda y la frase apropiada de la columna derecha. Las respuestas correctas se presentan en la parte inferior de esta página. Antes de seguir adelante, revise los datos relacionados con sus errores y omisiones.

1. Sistema nervioso neurovegetativo	a. Paquetes de moléculas neurotransmisoras
2. Acueducto cerebral	b. SNP menos sistema nervioso somático
3. Cono axónico	c. Conecta el tercer ventrículo con el cuarto
4. Dorsal	d. Tiñe los cuerpos celulares
5. Membrana celular	e. Parte superior de la cabeza de los vertebrados
6. Pares craneales	f. Meninge externa
7. Superior o dorsal	g. Entre el cuerpo celular y el axón
8. Cuerpo celular	h. Contiene el núcleo de una neurona
9. Vesículas sinápticas	i. Olfativo, óptico y vago
10. Oligodendrocitos	j. Axones mielinizados del SNC
11. Nissl	k. Una sección descendente a través del centro del encéfalo
12. Duramadre	l. Parte superior de la cabeza de los primates
13. Sección sagital media	m. Tiñe el contorno de las neuronas
14. Golgi	n. Doble capa lipídica



3.5 Las cinco divisiones principales del encéfalo

Un paso importante para aprender a vivir en una ciudad desconocida es aprender los nombres y la situación de sus principales barrios o distritos. Quienes disponen de esa información fácilmente pueden comunicar a otros, en términos generales, la localización de cualquier punto en la ciudad. En gran parte por la misma razón, en este apartado se le presentan al lector los cinco «barrios», o divisiones, del encéfalo

Para comprender por qué se considera que el encéfalo se divide en cinco partes, se necesita conocer las primeras fases de su desarrollo (*véase* Swanson, 2000). En el embrión de los vertebrados, el tejido que finalmente se transforma en el SNC puede verse como un tubo repleto de líquido (*véase* la Figura 3.19). Los primeros indicios de un cerebro en vías de desarrollo son tres ensanchamientos que aparecen en el extremo anterior de este tubo. Estas tres cámaras con el tiempo formarán el *prosencéfalo, mesencéfalo* y *rombencéfalo* del individuo adulto.

Antes del nacimiento, los tres ensanchamientos iniciales del tubo neural se convierten en cinco (*véase* la Figura 3.19). Esto ocurre debido a que la cámara del prosencéfalo da lugar a otras dos diferentes, y lo mismo sucede con la del rombencéfalo. Desde el plano anterior al posterior, los cinco ensanchamientos que forman el encéfalo en desarrollo son: el *telencéfalo,* el *diencéfalo,* el *mesencéfalo* (o cerebro medio), el *metencéfalo* y el *mielencéfalo* (*encéfalo* significa «dentro de la cabeza»). Estos finalmente se diferencian en las cinco divisiones del encéfalo adulto. Cuando era estudiante, para recordar su orden me ayudaba de esta regla mnemotécnica: el *t*elencéfalo se sitúa en el *t*ope superior y las otras cuatro divisiones se asientan debajo suyo, por orden alfabético.

La localización del telencéfalo, diencéfalo, mesencéfalo, metencéfalo y mielencéfalo en el cerebro humano adulto se representa en la Figura 3.20. Adviértase que en los seres humanos, al igual que en otros vertebrados superiores, el telencéfalo (los *hemisferios cerebrales* izquierdo y derecho) es el que experimenta el mayor grado de evolución durante el desarrollo. A las otras cuatro partes del encéfalo a menudo se les denomina, en conjunto, el **tronco del encéfalo,** —el tronco sobre el que se asientan los hemisferios cerebrales—. Al mielencéfalo se le suele designar *bulbo raquídeo.*

Respuestas a *Explore su cerebro:* (1) b, (2) c, (3) g, (4) e, (5) n, (6) i, (7) l, (8) h, (9) a, (10) j, (11) d, (12) f, (13) k, (14) m.

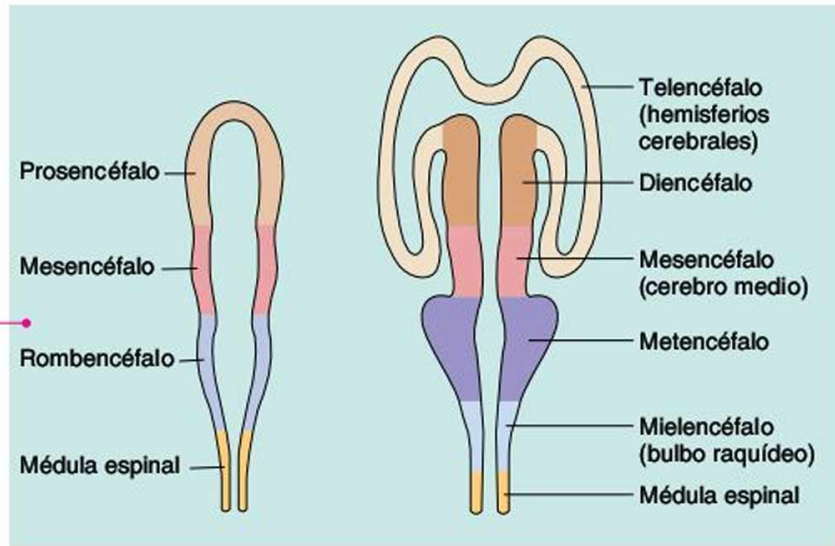


FIGURA 3.19 Primeras fases del desarrollo del encéfalo de mamífero, ilustrado en secciones horizontales esquemáticas. Compárese con el encéfalo humano adulto de la Figura 3.20.

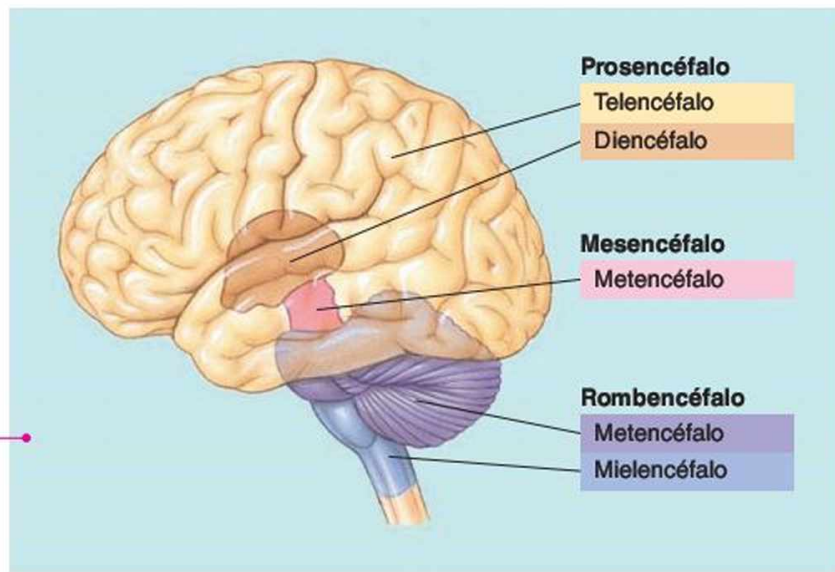


FIGURA 3.20 Divisiones del encéfalo humano adulto.

3.6 Principales estructuras del encéfalo

Ahora que el lector conoce las cinco divisiones principales del encéfalo, es el momento de que sepa cuáles son sus principales estructuras. Este apartado del capítulo empieza su revisión de las estructuras cerebrales por el mielencéfalo, luego asciende a través de las otras divisiones hasta el telencéfalo. Las estructuras cerebrales marcadas en negrita que presentan y se definen en este apartado no están incluidas en la lista de palabras clave al final del capítulo. En lugar de ello, se enumeran conforme a su localización en la Figura 3.30, página 79.

Un recordatorio antes de ahondar en la anatomía cerebral: las coordenadas de dirección son las mismas para el tronco del encéfalo que para la médula espinal, pero están rotadas 90° respecto al prosencéfalo.

Mielencéfalo

No es de sorprender que el **mielencéfalo** (o **bulbo raquídeo**), la división más posterior del encéfalo, esté compuesto en gran medida por fascículos que trasmiten señales entre

el resto del encéfalo y el cuerpo. Desde el punto de vista psicológico, una parte interesante del mielencéfalo es la **formación reticular** (*véase* la Figura 3.21). Se trata de una compleja red compuesta por unos 100 núcleos diminutos, que ocupa la parte central del tronco encefálico desde el límite posterior del mielencéfalo hasta el extremo anterior del mesencéfalo. Se le llama así porque parece una red (*retículo* significa «pequeña red»). En ocasiones, a la formación reticular se le denomina *sistema reticular activador,* ya que parece que algunas de sus partes intervienen en la activación [*arousal*]. No obstante, los diversos núcleos de la formación reticular están implicados en una serie de funciones —induyendo el sueño, la atención, el movimiento, el mantenimiento del tono muscular y varios reflejos cardíacos, circulatorios y respiratorios. Según esto, referirse a este conjunto de núcleos como a un sistema puede llevar a error.

Metencéfalo

El **metencéfalo,** así como el mielencéfalo, alberga múltiples fascículos ascendentes y descendentes, y también parte de la formación reticular. Dichas estructuras forman una prominencia, conocida como **protuberancia** [o puente], sobre la superficie ventral del tronco cerebral. La protuberancia es una de las principales partes del metencéfalo; la otra es el cerebelo (pequeño cerebro) —*véase* la Figura 3.21—. El **cerebelo** es la estructura, grande y lobulada, que se sitúa sobre la superficie dorsal del tronco del encéfalo. Es una estructura sensitivomotriz de gran importancia: una lesión del cerebelo anula la capacidad de controlar con precisión los movimientos y adaptarlos a los cambios de circunstancias. No obstante, el hecho de que las lesiones cerebelosas también produzcan una serie de alteraciones cognitivas sugiere que las funciones del cerebelo no se restringen al control sensitivomotor.

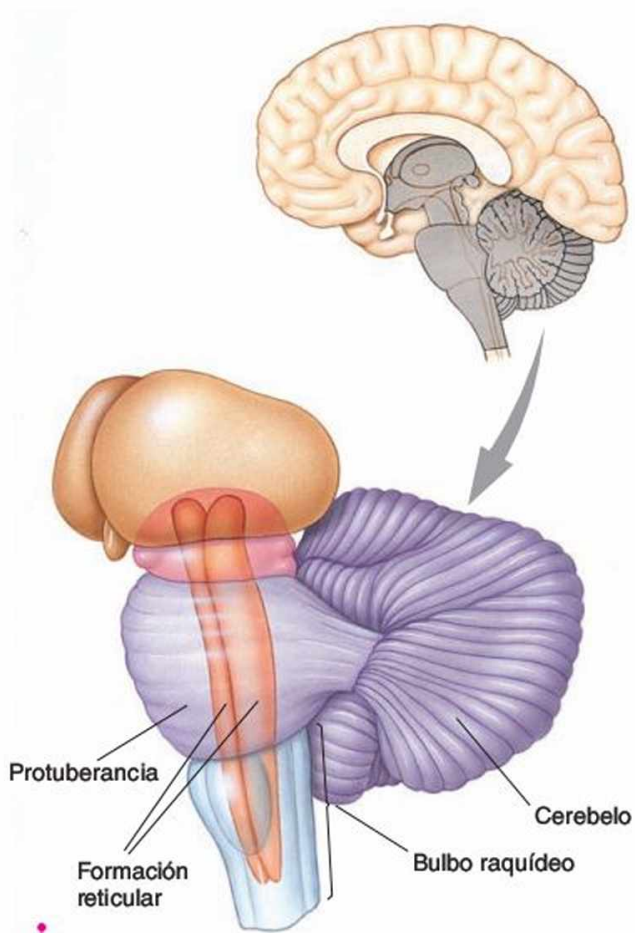


FIGURA 3.21 Estructuras del mielencéfalo (bulbo raquídeo) y del metencéfalo humanos.

Mesencéfalo

El **mesencéfalo,** al igual que el metencéfalo, consta de dos partes. Estas son el téctum y el tegmentum (*véase* la Figura 3.22 en la página 72). El **téctum** (techo) es la zona dorsal del mesencéfalo. En los mamíferos, incluye dos pares de prominencias: los *tubérculos cuadrigéminos* (pequeñas colinas). El par posterior, al que se llama **tubérculos cuadrigéminos inferiores,** tiene una función auditiva; el par anterior, al que se denomina **tubérculos cuadrigéminos superiores,** tiene una función visual. En los vertebrados inferiores, la función del téctum es íntegramente visual, por lo que se conoce como *téctum óptico.*

El **tegmentum** es la división del mesencéfalo ventral al téctum. Además de la formación reticular y de los fascículos que lo atraviesan, el tegmentum contiene tres estructuras «coloreadas» que interesan mucho a los biopsicólogos: la sustancia gris periacueductal, la sustancia negra y el núcleo rojo (*véase* la Figura 3.22). La **sustancia gris periacueductal** es la sustancia gris que se localiza en torno al **acueducto cerebral,** el conducto que comunica el tercer ventrículo con el cuarto. Resulta de especial interés debido a que interviene como mediador de los efectos analgésicos (de reducción del dolor) de los fármacos opioides. Ambos, la **sustancia negra** y el **núcleo rojo,** son componentes importantes del sistema sensitivomotor.

Diencéfalo

El **diencéfalo** contiene dos estructuras: el tálamo y el hipotálamo (*véase* la Figura 3.23 en la página 72). El **tálamo** es la gran estructura, compuesta por dos lóbulos [o partes], que constituye la porción superior del tronco encefálico. Cada lóbulo se asienta a uno de los lados del tercer ventrículo, y los dos están unidos por la **masa intermedia,** que atraviesa el ventrículo. En la superficie del tálamo se pueden observar *láminas* (capas) blancas, formadas por axones mielinizados.

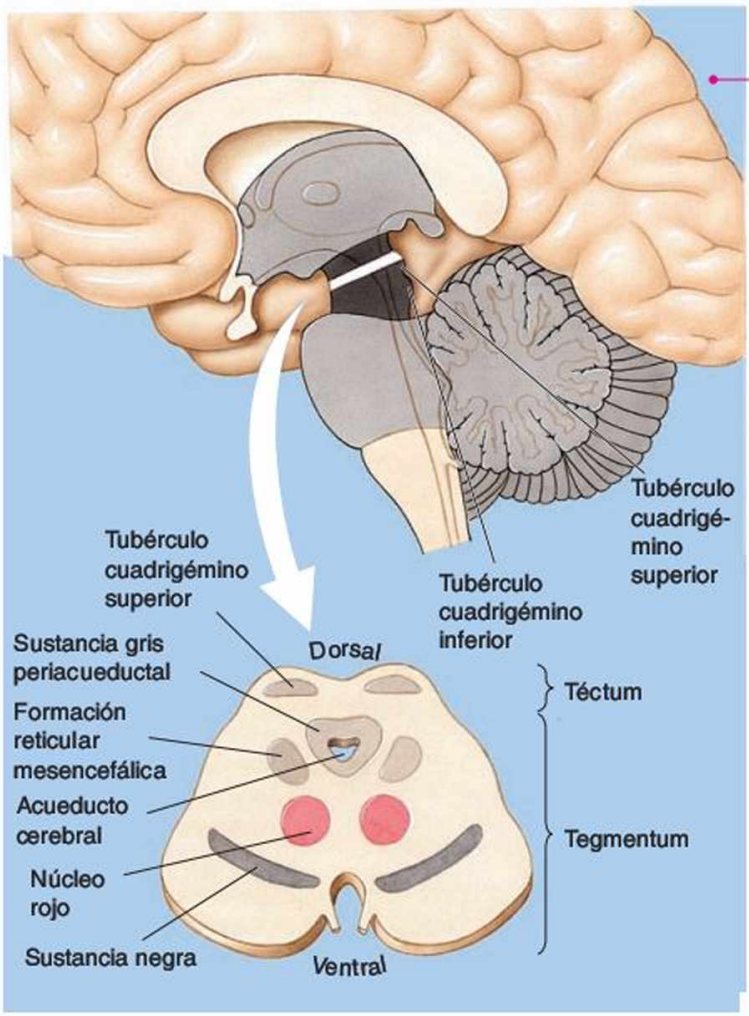


FIGURA 3.22 Mesencéfalo (cerebro medio) humano.

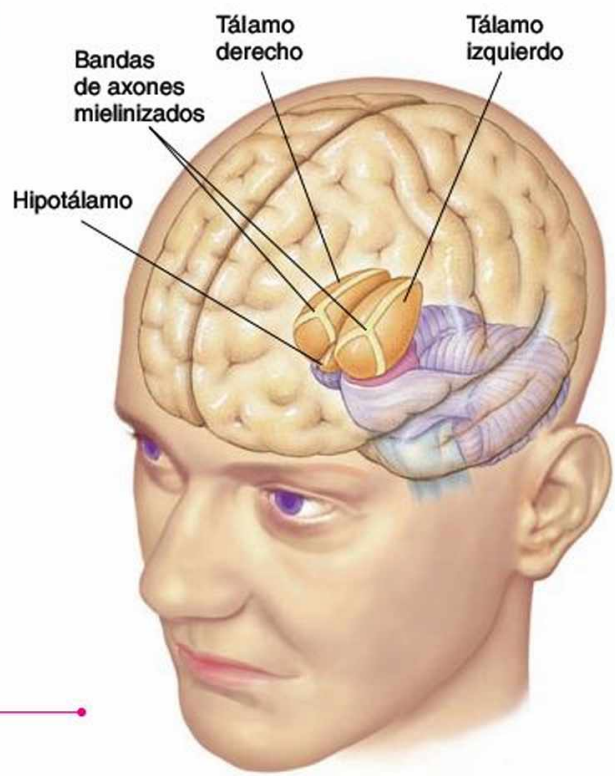


FIGURA 3.23 Diencéfalo humano.

El tálamo incluye muchos pares diferentes de núcleos, la mayoría de los cuales proyectan a la corteza. Algunos son *núcleos de relevo sensorial* —núcleos que reciben señales de los receptores sensitivos, las procesan y luego las transmiten a las zonas apropiadas de la corteza sensitiva—. Por ejemplo, los **núcleos geniculados laterales,** los **núcleos geniculados mediales** y **los núcleos ventrales posteriores** son importantes centros de relevo de los sistemas visual, auditivo y somatosensitivo, respectivamente. La organización del tálamo se presenta en el Apéndice V.

El **hipotálamo** se localiza justo debajo del tálamo anterior (*hipo* significa «debajo») —*véase* la Figura 3.24—. Representa un papel importante en el control de varias conductas de motivación. Hasta cierto punto, ejerce sus efectos regulando la liberación de hormonas por parte de la **hipófisis,** que pende del hipotálamo en la superficie ventral del cerebro. El significado literal de *hipófisis* es «glándula mucosa». Se descubrió en estado gelatinoso tras la nariz de un cadáver sin embalsamar, y erróneamente se asumió que era la principal fuente del moco nasal.

Además de la hipófisis, en la cara inferior del hipotálamo pueden verse otras dos estructuras: el quiasma óptico y los cuerpos mamilares (*véase* la Figura 3.24). El **quiasma óptico** es el punto en el que convergen los *nervios ópticos,* procedentes de cada ojo. Su forma de X se debe a que algunos axones del nervio óptico **decusan** (cruzan

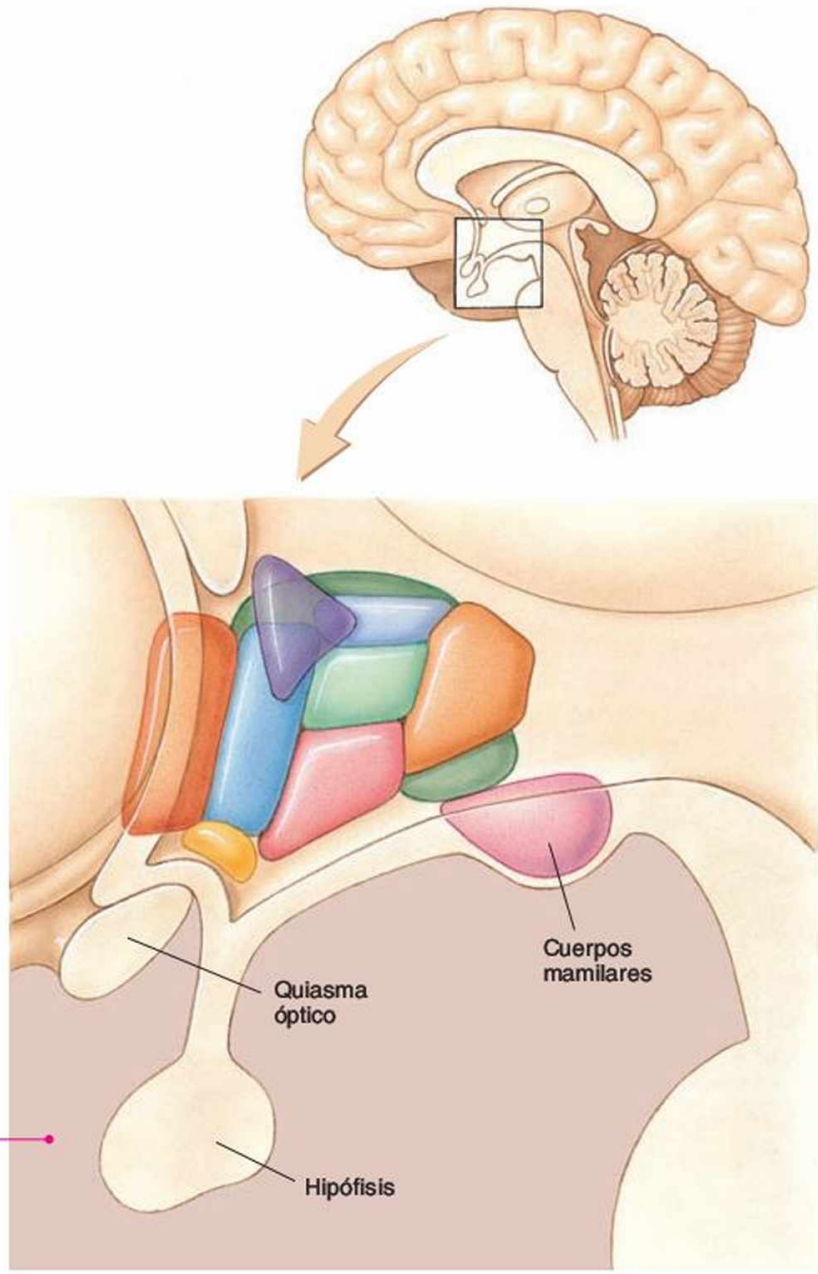


FIGURA 3.24 Hipotálamo humano (en color) con relación al quiasma óptico y a la hipófisis.

al lado opuesto del cerebro) a través del quiasma óptico. A las fibras que decusan se les llama **contralaterales** (pasan de un lado del cuerpo al otro) y a las que no decusan, homolaterales[4] (permanecen en el mismo lado del cuerpo). Los **cuerpos mamilares,** que a menudo se consideran parte del hipotálamo, son un par de núcleos esféricos que se sitúan en la cara inferior del hipotálamo, justo detrás de la hipófisis. Los cuerpos mamilares y los otros núcleos del hipotálamo se ilustran en el Apéndice VI.

Telencéfalo

El **telencéfalo,** la mayor de las divisiones del encéfalo humano, media sus funciones más complejas. Inicia el movimiento voluntario, interpreta la información sensitiva y media procesos cognitivos complejos tales como aprender, hablar y solucionar problemas.

Corteza cerebral Los hemisferios cerebrales están cubiertos por una capa de tejido llamada **corteza cerebral.** En los seres humanos, la corteza cerebral está muy plegada (arrugada) —*véase* la Figura 3.25—. Estas *circunvoluciones* hacen que aumente la cantidad de corteza cerebral sin que aumente el volumen cerebral total. No todos los mamíferos tienen una corteza con circunvoluciones; la mayoría de ellos son *lisencéfalos* (con un encéfalo liso). Antes se pensaba que la cantidad y el tamaño de las circunvoluciones determinaban la capacidad intelectual de una especie; sin embargo, parece ser que estos atributos se relacionan más con el tamaño corporal. Todos los mamíferos grandes tienen una corteza cerebral muy plegada.

Las grandes hendiduras de una corteza plegada se denominan **cisuras,** y las pequeñas, *surcos.* Las prominencias entre las cisuras y los surcos se llaman **circunvoluciones.** En la Figura 3.25, resulta evidente que los hemisferios cerebrales están casi completamente separados por la máyor de las cisuras: la **cisura longitudinal.** Los hemisferios cerebrales están conectados directamente por unas pocas vías que atraviesan la cisura longitudinal. Estas vías que comunican los hemisferios reciben el nombre de **comisuras cerebrales.** La comisura cerebral más grande es el **cuerpo calloso,** que puede verse claramente en la Figura 3.25.

Como indica la Figura 3.26, las dos delimitaciones principales en la cara lateral de cada hemisferio son la **cisura central** y la **cisura lateral.** Estas cisuras dividen parcialmente cada hemisferio en cuatro lóbulos: el **lóbulo frontal,** el **lóbulo parietal,** el **lóbulo temporal** y el **lóbulo occipital.** Entre las circunvoluciones más grandes figuran la **circunvolución precentral,** que contiene la corteza motora; la **circunvolución poscentral,** que abarca la corteza somatosensitiva (sensibilidad corporal), y la **circunvolución superior temporal,** que incluye la corteza auditiva. La función de la corteza occipital es enteramente visual.

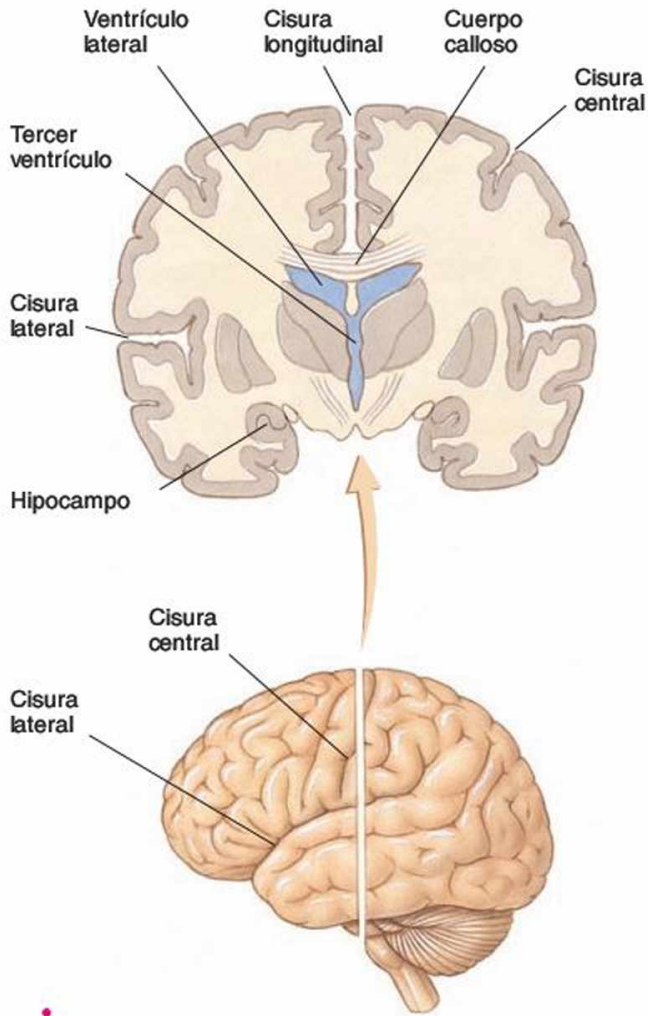


FIGURA 3.25 Principales cisuras de los hemisferios cerebrales en el ser humano.

Alrededor del noventa por ciento de la corteza cerebral humana es **neocorteza** (corteza nueva); es decir: corteza formada por seis capas, de evolución relativamente reciente (Northcutt y Kaas, 1995). Tradicionalmente, las capas de la neocorteza se numeran de I a VI, empezando por la superficie. En la Figura 3.27, página 76, se muestran dos secciones adyacentes de neocorteza. Una de ellas se ha teñido con sustancia de Nissl para poner de manifiesto la cantidad de cuerpos celulares y su forma; la otra se ha teñido con tinción de Golgi para que se pueda apreciar el contorno de un pequeño porcentaje de sus neuronas.

En las secciones que se presentan en la Figura 3.27 pueden verse tres importantes características de la anatomía neocortical. En primer lugar, resulta obvio que hay dos tipos básicamente diferentes de neuronas corticales: piramidales (con forma de pirámide) y estrelladas (con forma

[4] Aunque con frecuencia se utilice el término ipsilateral *(N. del T.)*.

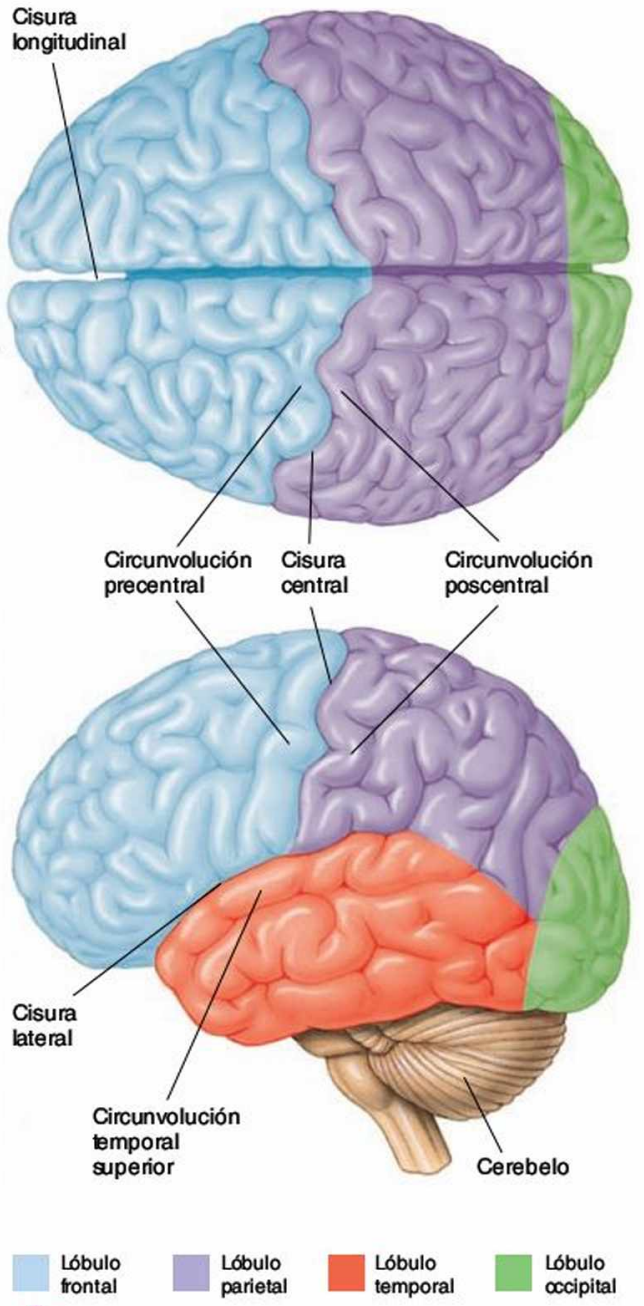


FIGURA 3.26 Lóbulos de los hemisferios cerebrales.

de estrella). Las **células piramidales** son grandes neuronas multipolares, con un cuerpo celular en forma de pirámide, una gruesa dendrita, llamada *dendrita apical*, que se extiende directamente desde el ápice de la pirámide a la superficie de la corteza, y un axón muy largo. En contraposición, las **células estrelladas** son pequeñas interneuronas (neuronas con axón corto o sin axón), en forma de estrella. En segundo lugar, resulta evidente que las seis capas de la neocorteza se diferencian en cuanto al tamaño y la densidad de cuerpos celulares, así como en la proporción relativa de cuerpos celulares estrellados y piramidales que contienen. En tercer lugar, puede apreciarse que muchas dendritas y axones largos atraviesan la neocorteza en sentido vertical (esto es, en ángulo recto respecto a las capas corticales). Este flujo vertical de información es la base de la **organización columnar** de la neocorteza: las neuronas de una determinada columna vertical de la neocorteza suelen formar un minicircuito, el cual lleva a cabo una función particular (Laughlin y Sejnowski, 2003).

Una cuarta característica importante de la anatomía neocortical no puede verse en la Figura 3.27: aunque toda la neocorteza consta de seis capas, las capas varían de un área a otra (Brown y Bowman, 2002; Passingham, Stephan y Kotter, 2002). Por ejemplo, ya que las células estrelladas de la capa IV están especializadas en recibir señales sensitivas del tálamo, esta capa está muy desarrollada en las áreas de la corteza sensitiva. A la inversa, como las células piramidales de la capa V conducen señales desde la neocorteza al tronco del encéfalo y la médula espinal, la capa V tiene un grosor considerable en las áreas de la corteza motora.

El **hipocampo** es una zona primordial de la corteza que no es neocorteza —sólo tiene tres capas—. El hipocampo se encuentra en la línea media de la corteza cerebral, donde ésta se repliega sobre sí misma en el lóbulo temporal medial (*véase* la Figura 3.25). Este pliegue da lugar a una forma que, en corte transversal, recuerda en algo a un caballito de mar (*hipocampo* significa «caballito de mar»).

El sistema límbico y los ganglios basales Aunque gran parte de la región subcortical del telencéfalo está ocupada por axones que proyectan a y desde la neocorteza, existen varios grandes grupos nucleares subcorticales. A algunos de ellos se les considera parte, bien del *sistema límbico*, o bien del *sistema motor de los ganglios basales*. El término *sistema* puede inducir a error en este contexto; el nivel de certidumbre que implica no está garantizado. No está del todo claro qué hacen exactamente estos hipotéticos sistemas, qué estructuras han de incluirse en ellos exactamente, ni siquiera si es apropiado considerarlos un sistema unitario. Sin embargo, si no se toman en sentido literal, los conceptos de *sistema límbico* y de *sistema motor de los ganglios basales* proporcionan una forma útil de conceptuar la organización de la región subcortical.

El **sistema límbico** es un circuito de estructuras de la línea media que rodean el tálamo (*límbico* significa «anillo»). Participa en la regulación de las conductas motivadas —que incluyen las cuatro F [en inglés] de la motivación: huir («*fleeing*»), comer («*feeding*») luchar («*fighting*») y tener sexo («*sexual behavior*»). (Esta broma es tan vieja como la biopsicología, pero es buena.) Además de otras estructuras ya mencionadas aquí (p.ej., los cuer-

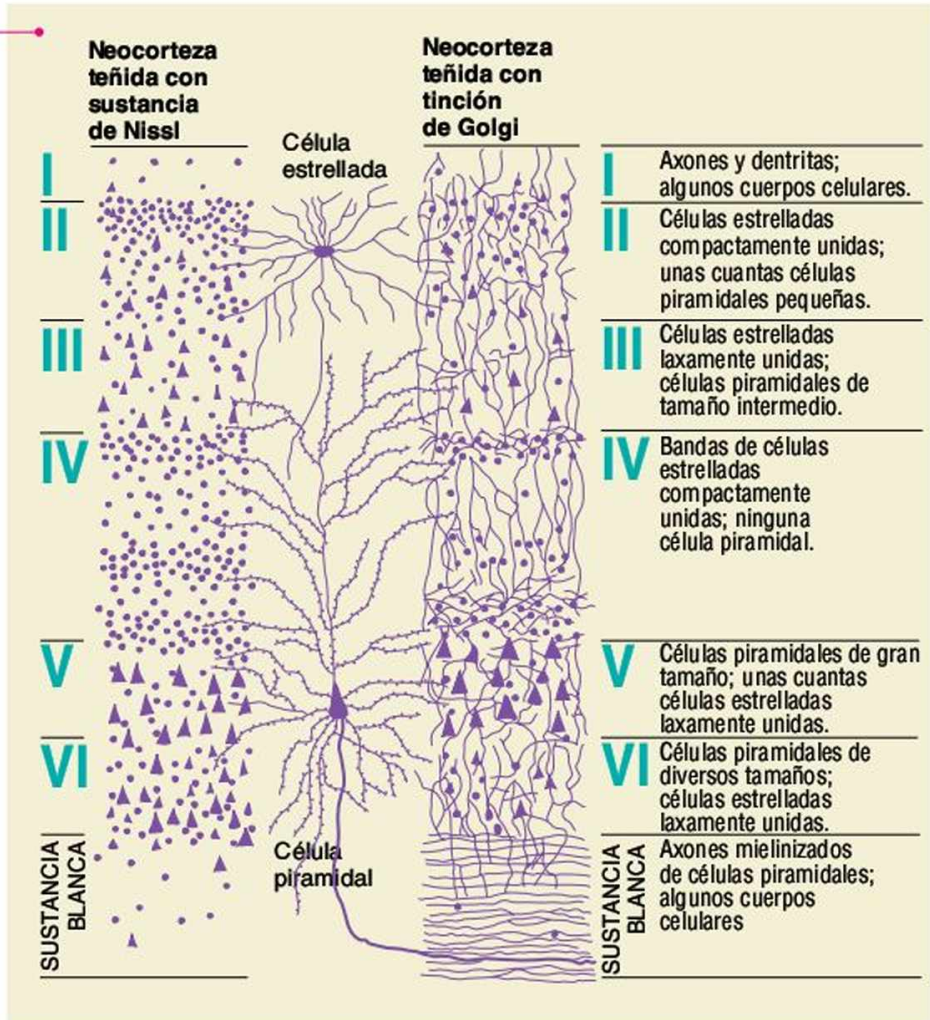


FIGURA 3.27 Las seis capas de la neocorteza cerebral (Modificado de Rakic, 1979).

pos mamilares y el hipocampo, las principales estructuras del sistema límbico incluyen a la amígdala, el trígono cerebral, la corteza cingulada y el *septum pellucidum*.

Comenzaremos a trazar el circuito límbico (*véase* la Figura 3.28) por la **amígdala** —un núcleo con forma de almendra localizado en el polo anterior del lóbulo temporal (*amígdala* significa «almendra») (*véase* Swanson y Petrovich, 1998)—. Posterior a la amígdala está el hipocampo, que atraviesa el lóbulo temporal medio bajo el tálamo. A continuación vienen la **corteza cingulada** y el **trígono cerebral.** La corteza cingulada es una amplia región de la neocorteza de la **circunvolución del cíngulo** (o del cuerpo calloso) en la cara medial de los hemisferios cerebrales, justo en el plano superior del cuerpo calloso. Rodea a la superficie dorsal del tálamo (*cingulado* significa «que rodea»). El trígono cerebral [o fórnix], el fascículo principal del sistema límbico, también rodea al tálamo dorsal. Parte del extremo dorsal del hipocampo y gira hacia arriba, describiendo un arco que recorre la cara superior del tercer ventrículo, y acaba en el *septum* y los cuerpos mamilares (*fórnix* significa «arco»). El septum es un núcleo de la línea media, situado en el polo anterior de la corteza cingulada. Varios fascículos de fibras conectan el *septum* y los cuerpos mamilares con la amígdala y el hipocampo, completando así el anillo límbico.

Los **núcleos basales** se ilustran en la Figura 3.29. Como hemos hecho con el sistema límbico, empecemos a examinarlos por la amígdala, que se considera parte de ambos sistemas. Extendiéndose desde cada amígdala, primero en dirección posterior y luego en dirección anterior, se encuentra el gran núcleo **caudado** parecido a una cola (*caudado* significa «con forma de cola»). Cada núcleo caudado forma un círculo casi completo; en el centro, conectado a él por una serie de puentes de fibras, está el **putamen.** En conjunto, el caudado y el putamen, ambos con aspecto estriado o rayado, se conocen como el neoestriado («estructura estriada»). La otra estructura de los núcleos basales es la pálida estructura circular conocida como **globo pálido.** El globo pálido se sitúa en un plano medial respecto al putamen, entre el putamen y el tálamo.

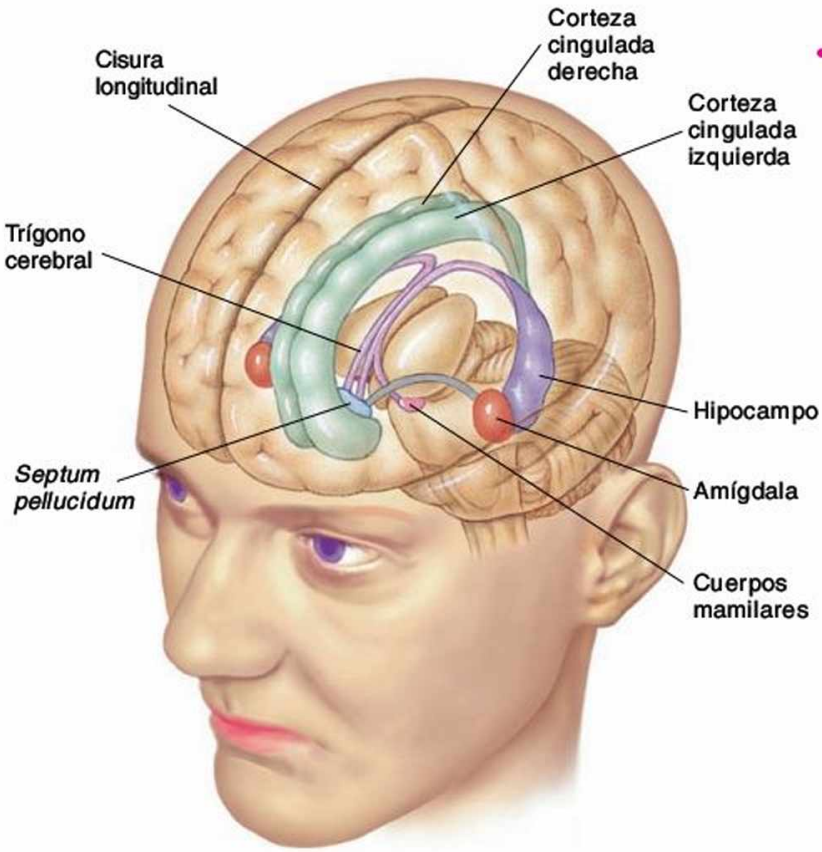


FIGURA 3.28 Principales estructuras del sistema límbico: amígdala, hipocampo, corteza del cíngulo, trígono cerebral, *septum pellucidum* y cuerpos mamilares.

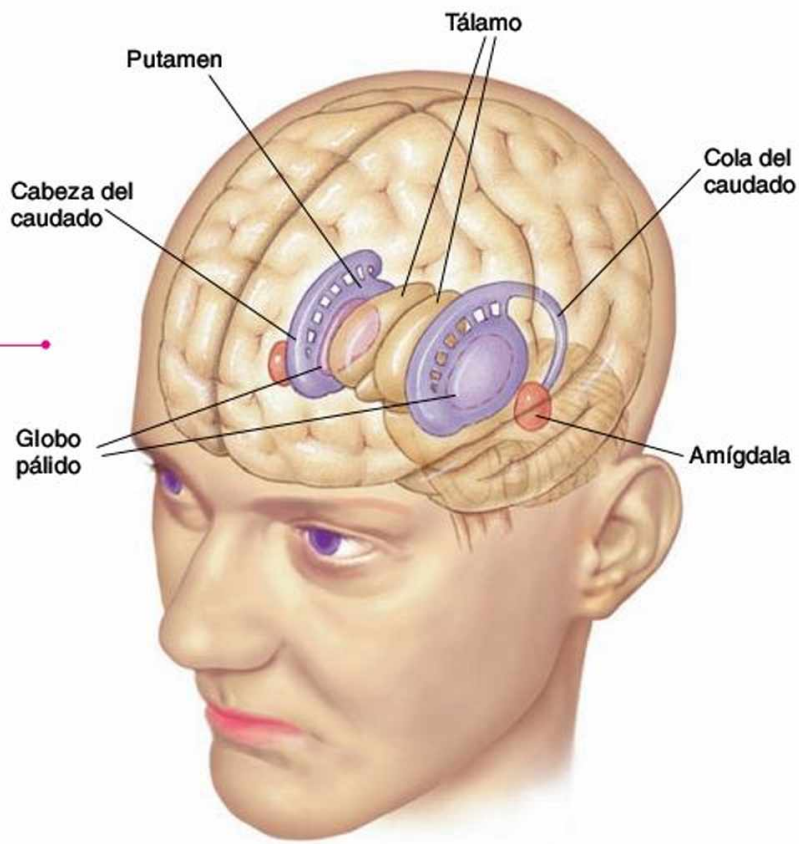


FIGURA 3.29 Núcleos basales: amígdala, neoestriado (caudado y putamen) y globo pálido. Obsérvese que, en esta vista, el globo pálido derecho está en gran parte oculto detrás del tálamo derecho, y que el globo pálido izquierdo lo está tras el putamen izquierdo. Hablando del globo pálido, recientemente un colega y amigo, Michael Peters, de la Guelph University, me ha hecho la observación de que, aunque el globo pálido suele considerarse una estructura telencefálica, en realidad deriva de tejido diencefálico que se desplaza a su localización telencefálica durante el desarrollo prenatal.



EXPLORE SU CEREBRO

Si el lector no ha estudiado antes la anatomía macroscópica del encéfalo, su cerebro probablemente esté abrumado por la sobrecarga de nuevos términos. A fin de comprobar si está preparado para seguir adelante, examine su cerebro completando las siguientes casillas correspondientes a una vista sagital media de un encéfalo humano real. (Será todo un reto pasar de esquemas en color a una fotografía.)

Las respuestas correctas se dan en la parte inferior de la página. Antes de continuar, revise el material relacionado con sus errores y omisiones. Fíjese en que la Figura 3.30 incluye todos los términos de anatomía cerebral que han aparecido en negrita en este apartado y, por lo tanto, es un medio excelente para hacer una revisión.



1. Lóbulo _____.
2. Circunvolución _____.
3. _____.
4. _____.
5. _____.
6. _____.
7. Tubérculo cuadrigémino _____.
8. Cuerpo _____.
9. _____.
10. _____ ventrículo.
11. _____.
12. _____.
13. _____.
14. _____.

Los núcleos basales desempeñan un papel fundamental en la ejecución de las respuestas motoras voluntarias.

Implicaciones clínicas

Especialmente interesante es una vía que proyecta al neoestriado desde la sustancia negra del mesencéfalo. La *enfermedad de Parkinson*, un trastorno caracterizado por rigidez, temblores y escasez de movimientos voluntarios, se asocia con degeneración de esta vía.

En la Figura 3.30 se resumen las principales divisiones y estructuras del encéfalo —aquellas cuyas palabras clave han aparecido en negrita en este apartado—.

La Figura 3.31, página 80, concluye este capitulo por razones que demasiado a menudo se pierden en la baraja de términos y tecnología neuroanatómicos. La he incluido aquí para ilustrar la belleza del cerebro y el ingenio de los que estudian su estructura. Confío en que el lector se sienta inspirado por ella. Me pregunto qué pensamientos contuvieron alguna vez sus circuitos.

Respuestas a *Explore su cerebro:* (1) parietal, (2) del cíngulo, (3) Trígono cerebral, (4) Cuerpo calloso, (5) Tálamo, (6) Hipotálamo, (7) superior, (8) mamilar, (9) Tegmentum, (10) Cuarto, (11) Cerebelo, (12) Protuberancia, (13) Bulbo raquídeo o mielencéfalo, (14) Médula espinal

Telencéfalo	Corteza cerebral	Neocorteza Hipocampo
	Principales cisuras	Cisura central Cisura lateral Cisura longitudinal
	Principales circunvoluciones	Circunvolución precentral Circunvolución poscentral Circunvolución temporal superior Circunvolución cingulada
	Cuatro lóbulos	Lóbulo frontal Lóbulo temporal Lóbulo parietal Lóbulo occipital
	Sistema límbico	Amígdala Hipocampo Trígono cerebral Corteza cingulada *Septum pellucidum* Cuerpos mamilares
	Ganglios basales	Amígdala Caudado } neoestriado Putamen } Globo pálido
	Comisuras cerebrales	Cuerpo calloso
Diencéfalo	Tálamo	Masa intermedia Núcleo geniculados laterales Núcleos geniculados mediales Núcleos ventrales posteriores
	Hipotálamo	Cuerpos mamilares
	Quiasma óptico	
	Hipófisis	
Mesencéfalo	Téctum	Tubérculos cuadrigéminos superiores Tubérculos cuadrigéminos inferiores
	Tegmentum	Formación reticular Acueducto cerebral Sustancia gris periacueductal Sustancia negra Núcleo rojo
Metencéfalo	Formación reticular Protuberancia Cerebelo	
Mielencéfalo o bulbo raquídeo	Formación reticular	

FIGURA 3.30 Resumen de las principales estructuras del encéfalo. Este esquema contiene todas las palabras clave de anatomía cerebral que aparecen en negrita en el Apartado 3.6.

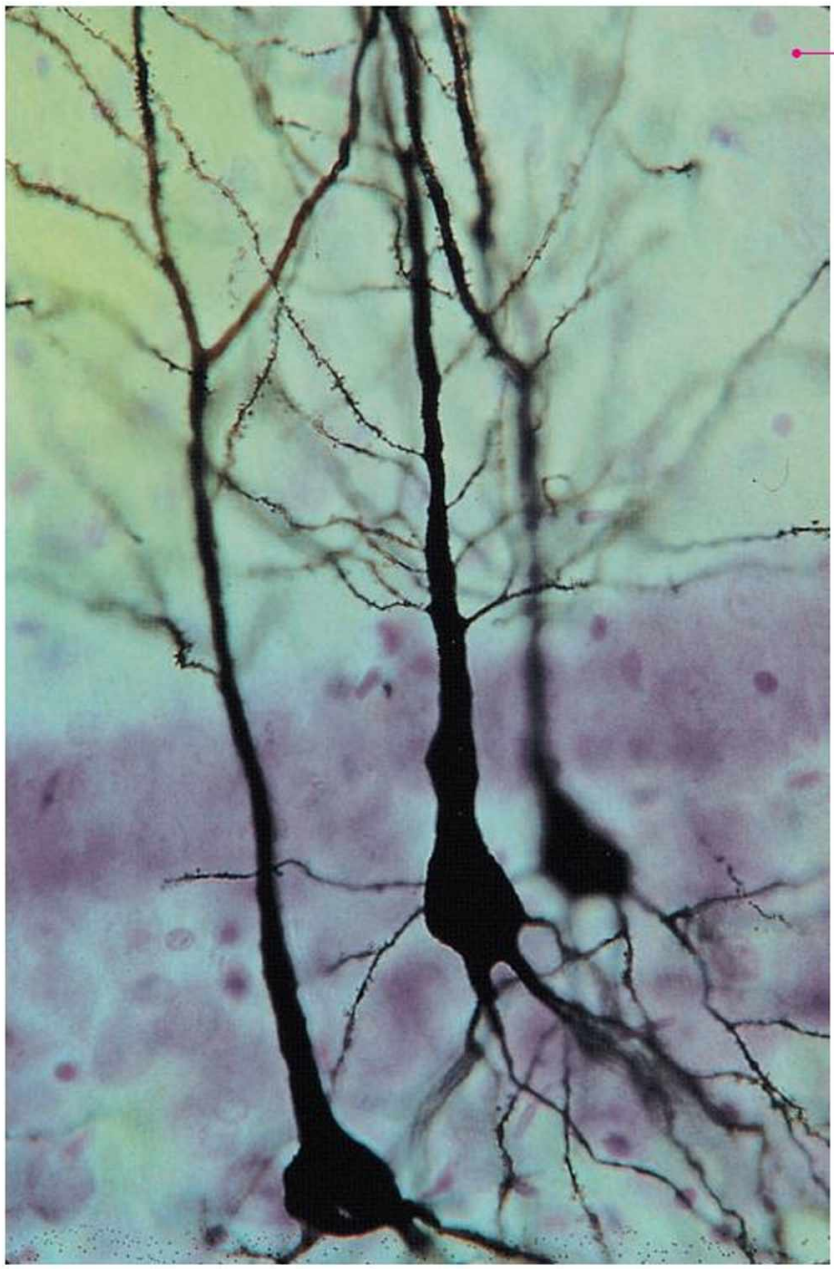


FIGURA 3.31 El ingenio de la tinción neuroanatómica. Esta sección se tiñó con una tinción de Golgi y una tinción de Nissl. En las neuronas piramidales teñidas con la tinción de Golgi, pueden verse claramente los somas neuronales piramidales, las largas dendritas apicales y las numerosas espinas dendríticas. Cada célula piramidal tiene un largo y estrecho axón, que se proyecta desde de la parte inferior de la preparación. (Cortesía de Miles Herkenham, *Unit of Functional Neuroanatomy, National Institute of Mental Health*, Bethesda, MD.)

Revisión de los temas

Este capítulo ha contribuido relativamente poco al desarrollo de los temas de este libro; dicho desarrollo se ha retrasado temporalmente mientras se le presentaban al lector las áreas y estructuras clave del encéfalo humano. El conocimiento de los fundamentos de neuroanatomía le servirá de base para estudiar las funciones cerebrales en capítulos posteriores. Sin embargo, el tema de las implicaciones clínicas ha surgido tres veces: la importancia de los pares craneales en el diagnóstico neurológico, el papel del bloqueo del acueducto cerebral en la hidrocefalia y la implicación del daño de la vía que va desde la sustancia negra al neoestriado en la enfermedad de Parkinson.

Implicaciones clínicas

EN EL CD

Para lecturas relacionadas con el Capitulo 3, *véase* la copia impresa.

Cuestiones para reflexionar

1. ¿Cuál de las siguientes posiciones extremas piensa el lector que está más cerca de la verdad?: (a) El objetivo primordial de toda investigación psicológica ha de ser relacionar los fenómenos psicológicos con la anatomía de los circuitos neurales. (b) Los psicólogos deben dejar el estudio de la neuroanatomía a los neuroanatomistas.
2. Quizá el error más conocido en la historia de la biopsicología fue el que cometieron Olds y Milner (*véase* el Capítulo 15). Se equivocaron al implantar un electrodo en el cerebro de una rata, y la punta del electrodo de estimulación fue a parar a una estructura desconocida. Cuando posteriormente examinaron los efectos de la estimulación eléctrica de esta estructura desconocida, hicieron un fantástico descubrimiento. Parecía que la rata encontraba la estimulación cerebral extremadamente placentera. De hecho, la rata podía presionar una palanca durante horas con una frecuencia extremadamente alta si cada vez que la presionaba se producía una breve estimulación de su cerebro a través del electrodo. ¿Si el lector hubiera tropezado por casualidad con este fenómeno de autoestimulación intracraneal, qué procedimientos neuroanatómicos hubiera utilizado para identificar el lugar de estimulación y los circuitos neurales implicados en sus efectos placenteros?

EN EL CD

¿Estudiando para un examen? Intente hacer los ejercicios de práctica del Capítulo 3.

Palabras clave

Anterior, 66
Astas dorsales, 68
Astas ventrales, 68
Astrocitos, 69
Barrera hematoencefálica, 59
Células de Schwann, 62
Células estrelladas, 75
Células piramidales, 75
Conducto central del epéndimo, 57
Contralaterales, 74
Decusación, 73
Dorsal, 66
Duramadre, 57
Espacio subaracnoideo, 57
Fascículos [o Haces], 62
Ganglios, 62
Inferior, 67
Interneuronas, 62
Lateral, 66
Líquido cefalorraquídeo, 57
Medial, 66
Membrana aracnoides, 57
Meninges, 57
Microgliocito, 64
Microscopía electrónica, 66
Nervios, 62
Nervios aferentes, 56
Nervios eferentes, 56
Nervios parasimpáticos, 57
Nervios simpáticos, 57
Neurogliocitos, 62
Neurona bipolar, 62
Neurona multipolar, 62
Neurona unipolar, 62
Núcleos, 62
Oligodendrocitos, 62
Organización columnar, 75
Pares craneales, 57
Piamadre, 57
Plexo coroideo, 59
Posterior, 66
Secciones frontales, 67
Secciones horizontales, 67
Secciones sagitales, 67
Sección transversal, 67
Sistema nervioso central (SNC), 56
Sistema nervioso neurovegetativo [o Autónomo] (SNA), 57
Sistema nervioso periférico (SNP), 56
Sistema nervioso somático (SNS), 56
Superior, 67
Tinción de Golgi, 65
Tinción de Nissl, 65
Tronco del encéfalo, 69
Ventral, 66
Ventrículos cerebrales, 57

EN EL CD

¿Necesita ayuda para estudiar las palabras clave de este capítulo? Revise las fichas informáticas breves del Capítulo 3.

capítulo 4

Conducción neural y transmisión sináptica

Cómo las neuronas envían y reciben señales



4.1 Potencial de membrana de la neurona en reposo

4.2 Generación y conducción de los potenciales postsinápticos

4.3 Integración de los potenciales postsinápticos y generación de los potenciales de acción

4.4 Conducción de los potenciales de acción

4.5 Transmisión sináptica: transmisión química de señales de una neurona a otra

4.6 Sustancias transmisoras

4.7 Farmacología de la transmisión sináptica

En el Capítulo 3 se ha explicado la anatomía de las neuronas. En este capítulo se explica su función —trata de cómo las neuronas conducen y transmiten señales electroquímicas—. El capítulo comienza describiendo el modo en que se generan las señales en las neuronas cuando se encuentran en estado de reposo; luego sigue a las señales eléctricas a medida que se propagan a lo largo de las neuronas y se transmiten, a través de las sinapsis, a otras neuronas.

El lagarto, caso clínico de un paciente, Roberto García d'Orta, con enfermedad de Parkinson, ayudará al lector a estimar por qué conocer la conducción neuronal y la transmisión sináptica forma parte integral de la biopsicología.

El lagarto, un caso de enfermedad de Parkinson

Implicaciones clínicas

«Me he convertido en un lagarto», comenzó diciendo. «Un gran lagarto paralizado en un mundo oscuro, frío y extraño.»

Se llamaba Roberto García d'Orta. Era un hombre alto y delgado de unos sesenta años, pero que, como la mayoría de los pacientes con enfermedad de Parkinson, parecía mucho mayor de lo que era. No hacía muchos años, había sido un hombre de negocios activo y enérgico. Entonces sucedió —no de golpe, no bruscamente; sino lenta, sutil, insidiosamente—. Ahora se había vuelto como un bloque de granito, caminaba con pasos lentos, arrastrando los pies, y hablaba con un susurro monótono.

—«¿Cuál fue el primer síntoma que tuvo?»

—«Temblor».

—«¿Le ha resultado incapacitante el temblor?»

—«No», repuso. «Las manos me tiemblan más cuando no estoy haciendo algo.» —síntoma que se denomina *temblor en reposo*—.

Los otros síntomas de la enfermedad de Parkinson no son tan benignos. Pueden convertir a un hombre enérgico en un lagarto. Incluyen rigidez muscular, una notoria escasez de movimientos espontáneos, dificultad para iniciar el movimiento y lentitud al ejecutar movimientos voluntarios una vez iniciados.

Se suele utilizar el término «mirada de reptil» para describir la característica ausencia de parpadeo y la mirada con ojos muy abiertos en una cara sin movimiento, un conjunto de peculiaridades que parecen más propias de un reptil que de un ser humano. En verdad, un lagarto a los ojos del mundo.

¿Qué estaba sucediendo en el cerebro del Sr. D'Orta? Un pequeño grupo de células nerviosas denominado *sustancia negra*, inexplicablemente, estaban muriendo. Estas neuronas sintetizan un neurotransmisor químico concreto, llamado dopamina, que liberan a otra parte del cerebro, conocida como cuerpo estriado. A medida que mueren las células de la sustancia negra, disminuye la cantidad de dopamina que pueden liberar. El cuerpo estriado ayuda a controlar el movimiento, y para hacer esto de modo normal necesita dopamina.

(Parafraseado de *Newton's Madness: Further Tales of Clinical Neurology* [*La locura de Newton: más relatos de neurología clínica*] de Harold L. Klawans, pp. 53-57. New York: Harper & Row, © Harold Klawans, 1990).

La dopamina no resulta un tratamiento eficaz para tratar la enfermedad de Parkinson, debido a que no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. Sin embargo, el conocimiento de la transmisión dopaminérgica ha llevado a encontrar un tratamiento eficiente: la L-dopa, precursor químico de la dopamina, que penetra con facilidad a través de la barrera hematoencefálica y se convierte en dopamina una vez que está dentro del encéfalo.

El neurólogo del Sr. D'Orta le recetó L-dopa, y funcionó. Todavía padecía un ligero temblor; pero su voz se fortaleció, dejó de arrastrar los pies, su mirada de reptil se borró, y de nuevo pudo realizar con facilidad muchas actividades de la vida diaria (p.ej., comer, bañarse, escribir, hablar, e incluso hacer el amor con su pareja). El señor d'Orta había sido destinado a pasar el resto de su vida atrapado en un cuerpo que estaba resultando cada vez más difícil de controlar, pero su sentencia vital fue revocada.

La historia del Sr. D'Orta no acaba aquí. El lector sabrá algo más de él en un capítulo posterior, y deberá acordarse de él cuando lo lea. Su caso le recordará que para un funcionamiento psicológico normal se requiere una actividad neural normal. Los conocimientos de la conducción neural y la transmisión sináptica son la mejor baza de cualquier psicólogo; son indispensables para cualquier biopsicólogo.

4.1 Potencial de membrana de la neurona en reposo

Una de las claves para entender la función neural es el **potencial de membrana,** la diferencia de carga eléctrica que existe entre el interior y el exterior de una célula.

Registro del potencial de membrana

Para registrar el potencial de membrana de una neurona, es preciso situar la punta de un electrodo en el interior de

la neurona y la punta de otro electrodo en el exterior de la misma, en el líquido extracelular. Aunque el tamaño del electrodo extracelular no es decisivo, es de suma importancia que el extremo del electrodo intracelular sea lo bastante fino como para perforar la membrana neuronal sin dañarla gravemente. Los electrodos intracelulares se llaman **microelectrodos;** su punta tiene un diámetro menor de una milésima de milímetro —demasiado pequeño como para poderse ver a simple vista.

Potencial de membrana en reposo

Cuando ambos extremos del electrodo se sitúan en el líquido extracelular, la diferencia de voltaje que existe entre ellos es igual a cero. Pero cuando el extremo del electrodo intracelular se inserta dentro de una neurona, se registra un potencial constante de aproximadamente −70 milivoltios (mV). Esto indica que el potencial del interior de la neurona en reposo es unos 70 mV menor que el del exterior de la neurona. Este potencial constante de membrana de alrededor de −70 mV recibe el nombre de **potencial de reposo** (o potencial de membrana en reposo de la neurona). En estado de reposo, con la carga de −70 mV constituida a través de su membrana, se dice que la neurona está *polarizada*.

Base iónica del potencial en reposo

¿Por qué están polarizadas las neuronas cuando están en reposo? Como todas las sales de una solución, las sales que componen el tejido neural están separadas en partículas con carga positiva y con carga negativa, llamadas **iones.** El potencial de reposo se debe a que la proporción de cargas negativas es superior a la de cargas positivas en el interior de la neurona en comparación con la del exterior. La razón de que ocurra esta distribución desigual de cargas puede explicarse considerando la interacción de cuatro factores: dos factores que actúan distribuyendo los iones por igual en el líquido intracelular y el extracelular del sistema nervioso, y dos particularidades de la membrana neuronal que contrarrestan estos efectos de homogeneización.

El primero de los dos factores de homogeneización es el *movimiento aleatorio.* Los iones del tejido neural están en constante movimiento aleatorio, y las partículas que se mueven de forma aleatoria tienden a distribuirse uniformemente, debido a que es más probable que sus *gradientes de concentración*[1] disminuyan a que aumenten; es decir, es más probable que los iones se desplacen de un área en la que hay una elevada concentración a otra en la que hay una baja concentración que a la inversa. El segundo factor que impulsa la distribución uniforme de iones es la *presión electrostática.* Cualquier acumulación de cargas —ya sean positivas o negativas— en un área tiende a dispersarse debido a la repulsión de las cargas de mismo signo que existen en las proximidades, así como a la atracción de las cargas de signo opuesto concentradas en otros lugares.

Pese a los efectos de homogeneización constantes del movimiento aleatorio y a la presión electrostática, no hay un solo tipo de iones que se distribuya uniformemente a los lados de la membrana neuronal. Son cuatro los iones que contribuyen de forma significativa al potencial de reposo: los iones de sodio (Na^+), los de potasio (K^+), los de cloro [o cloruro] (Cl^-) y diversos iones proteínicos (aniones orgánicos) con carga negativa. La concentración tanto de iones de Na^+ como de Cl^- es mayor en el exterior de una neurona en reposo que en su interior, mientras que los iones de K^+ están más concentrados en su interior. Los iones proteínicos cargados negativamente se sintetizan en el interior de la neurona y, en su gran mayoría, permanecen allí (*véase* la Figura 4.1). Dicho sea de

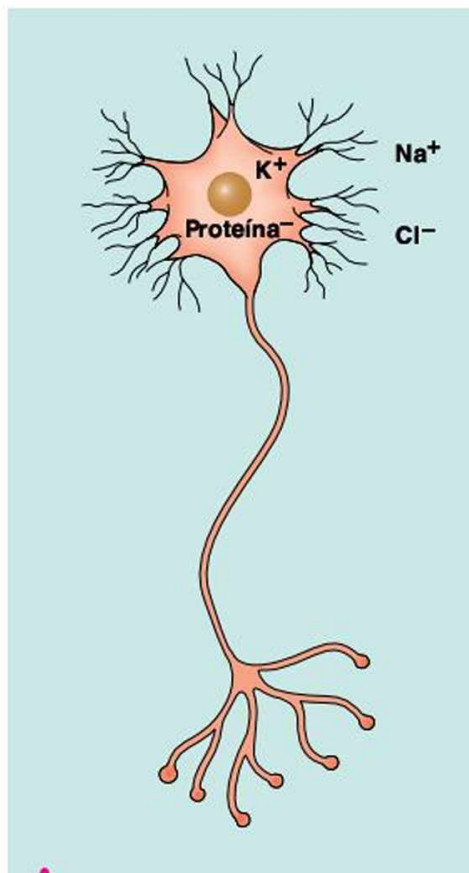


FIGURA 4.1 En estado de reposo, hay más iones de Na+ y de Cl- en el exterior de la neurona que en el interior; y más iones de K+ e iones de proteínas con carga negativa en el interior que en el exterior.

[1] Proporción entre la concentración de iones externa e interna *(N. del T.)*.

paso, los símbolos del sodio y del potasio derivan de sus nombres latinos: *natrium* (Na^+) y *kalium* (K^+), respectivamente.

La membrana neuronal tiene dos propiedades que son las responsables de la distribución desigual de Na^+, K^+, Cl^- e iones proteínicos en las neuronas en reposo. Una de estas propiedades es pasiva, esto es, no supone consumo de energía. La otra es activa y supone consumo de energía. La propiedad pasiva de la membrana neuronal que contribuye a la repartición desigual de iones de Na^+, K^+, Cl^- e iones proteínicos es su diferente permeabilidad a dichos iones. En estado de reposo, los iones de K^+ y los de Cl^- pasan fácilmente a través de la membrana neuronal, los iones de Na^+ la atraviesan con dificultad, y los iones proteínicos con carga negativa no pasan a su través. Los iones atraviesan la membrana neuronal a través de unos poros especializados que se conocen como **canales iónicos;** cada uno de estos canales está especializado para permitir el paso de determinados iones.

EN EL CD

En el módulo *Canales iónicos* se ilustra la localización y función de diferentes tipos de canales iónicos.

En la década de los años cincuenta, los experimentos clásicos de los neurofisiólogos Alan Hodgkin y Andrew Huxley aportaron la primera prueba de que el mantenimiento del potencial de reposo implica un proceso que consume energía. Hodgkin y Huxley comenzaron por preguntarse por qué la elevada concentración extracelular de iones de Na^+ y de Cl^-, así como la alta concentración intracelular de iones de K^+, no eran anuladas por la tendencia de dichos iones a que su gradiente de concentración se redujera hacia el lado de menor concentración. ¿Podría ser la presión electrostática de -70 mV que existe a través de la membrana la fuerza de compensación que mantiene la distribución desigual de iones? Para responder a esta cuestión, Hodgkin y Huxley calcularon la carga electrostática que requerirían cada uno de estos tres iones para contrarrestar su tendencia a que su gradiente de concentración respectivo disminuyera.

Para los iones de Cl^-, la carga electrostática calculada se situó en -70 mV, la misma del potencial de reposo existente. De modo que Hodgkin y Huxley concluyeron que, cuando las neuronas están en reposo, la desigual distribución de iones de Cl^- a los dos lados de la membrana neuronal se mantenía en equilibrio debido al balance entre la tendencia de los iones de Cl^- a disminuir su gradiente de concentración hacia el interior de la neurona, y la presión electrostática de 70 mV, que los expulsa fuera.

En el caso de los iones K^+, la cuestión resultó ser distinta. Hodgkin y Huxley calcularon que se necesitaría una presión electrostática de 90 mV para impedir que se redujera el gradiente de concentración de los iones K^+ intracelulares y salieran de la neurona —unos 20 mV por encima del potencial de reposo existente.

Respecto a los iones Na^+, las condiciones eran mucho más extremas ya que tanto los efectos del gradiente de concentración como los del gradiente electrostático actúan en la misma dirección. La concentración de iones Na^+ que existe en el exterior de la neurona en reposo es tal que se requeriría una presión externa de 50 mV para evitar que los iones Na^+ reduzcan su gradiente de concentración hacia el interior de la neurona, lo cual se añade a los 70 mV de presión electrostática que les impulsa a moverse en la misma dirección. Por lo tanto, el equivalente a una enorme presión de 120 mV está tratando de forzar a los iones Na^+ hacia el interior de la neurona cuando está en reposo.

En experimentos posteriores se confirmaron los cálculos de Hodgkin y Huxley. Éstos demostraron que los iones K^+ se ven constantemente impelidos a salir de las neuronas en reposo por una presión de 20 mV, y que, pese a la gran resistencia que ofrece la membrana celular al paso de los iones Na^+, los primeros están siendo constantemente impulsados a entrar por una presión equivalente de 120 mV. ¿Por qué, entonces, las concentraciones intracelular y extracelular de Na^+ y K^+ permanecen constantes cuando la neurona está en reposo? Hodgkin y Huxley descubrieron que existen mecanismos activos en la membrana celular destinados a contrarrestar el *flujo hacia el interior* (afluencia o entrada) de iones Na^+, bombeando hacia fuera iones Na^+ tan pronto como entran, y contrarrestar asimismo el *flujo hacia el exterior* (afluencia o salida) de iones K^+, bombeando estos iones hacia dentro tan pronto como salen. En la Figura 4.2 se resumen los descubrimientos y las conclusiones de Hodgkin y Huxley.

Posteriormente se descubrió que el transporte hacia el exterior de la neurona de los iones Na^+ y el transporte hacia el interior de los iones K^+ no son procesos independientes. Dicho transporte de iones se ejecuta mediante mecanismos de transporte, localizados en la membrana celular, que consumen energía; los cuales intercambian constantemente tres iones Na^+ del interior de la neurona por dos iones K^+ del exterior. Este mecanismo de transporte se denomina habitualmente **bomba de sodio-potasio.**

En la Tabla 4.1 se resumen los principales factores responsables de que se mantengan las diferencias entre las concentraciones intracelular y extracelular de iones de Na^+, K^+ y Cl^- en la neurona en estado de reposo. Estas diferencias, junto con la carga negativa de diversos iones proteínicos, los cuales se hallan atrapados en el interior de la neurona, son responsables en gran medida del potencial de membrana en reposo.

Ahora que el lector conoce estas propiedades básicas de la neurona en reposo, está preparado para estudiar cómo las neuronas responden al *input.*

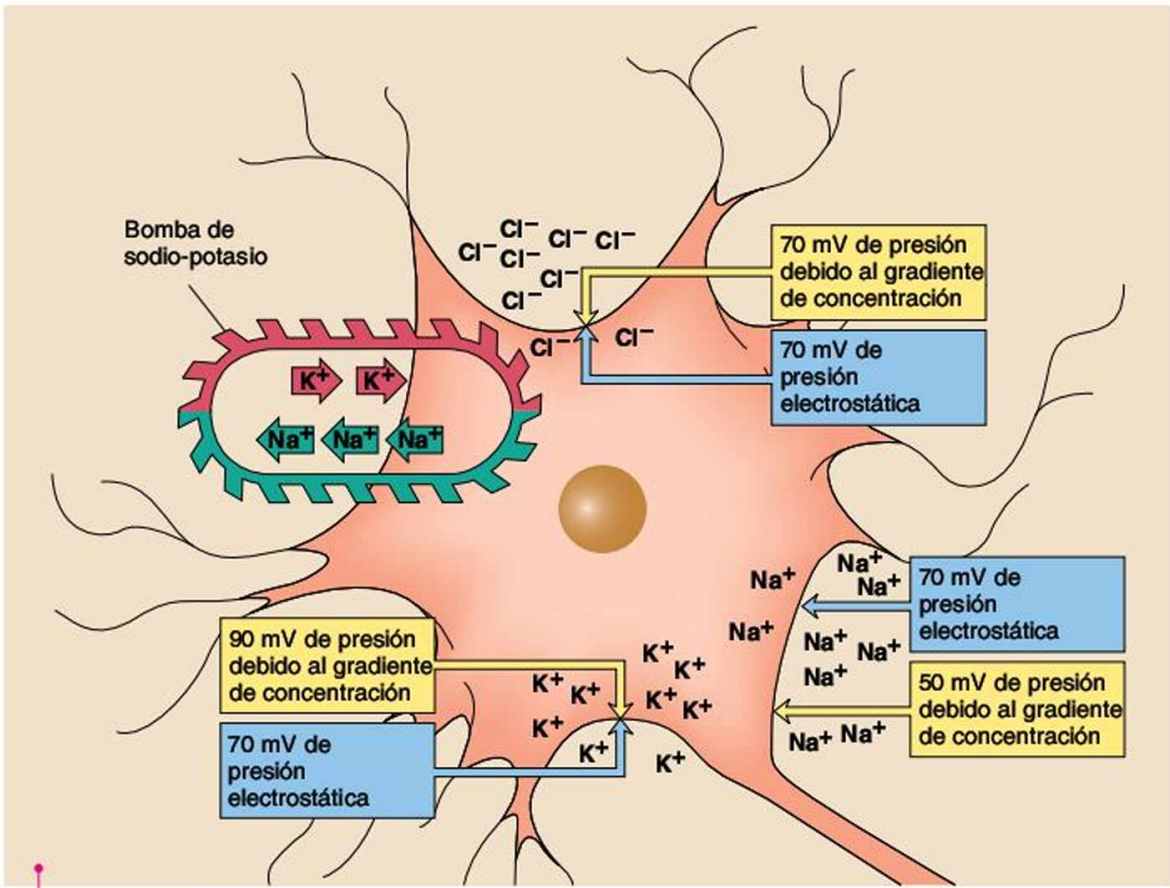


FIGURA 4.2 Factores activos y pasivos que influyen en la distribución de iones de Na^+, K^+ y Cl^- a ambos lados de la membrana neuronal. Los factores pasivos continuamente expulsan iones de K^+ fuera de la neurona en reposo e ingresan en ella iones de Na^+; por lo tanto, los iones de K^+ han de ser bombeados de modo activo hacia dentro y los iones de Na^+ han de ser bombeados de modo activo hacia fuera para mantener el equilibrio de reposo. Estos factores pueden interpretarse en términos de interacción de fuerzas que empujan a los iones fuera y dentro de las neuronas.

TABLA 4.1 **Factores responsables del mantenimiento de las diferencias en las concentraciones intracelular y extracelular de iones de Na^+, K^+ y Cl^- en la neurona en estado de reposo**

Na^+	Los iones de Na^+ tienden a entrar en las neuronas debido tanto a la elevada concentración de iones de Na^+ que existe en el exterior de la neurona como al potencial de reposo interno negativo de −70 mV. Sin embargo, la membrana se opone a la difusión pasiva de Na^+, y así la bomba de sodio-potasio puede mantener la alta concentración externa de iones de Na^+, bombeándolos fuera al mismo ritmo lento con que penetran
K^+	Los iones de K^+ tienden a salir de las neuronas por razón de su alta concentración interna, si bien esta tendencia está contrarrestada en parte por el potencial negativo interno. Pese a la tendencia de los iones de K^+ a salir de la neurona, lo hacen a un ritmo considerable ya que la membrana ofrece poca resistencia a su paso. Con el fin de mantener la elevada concentración interna de iones de K^+, los mecanismos de la membrana celular bombean iones de K^+ hacia el interior de la neurona al mismo ritmo que se difunden hacia fuera.
Cl^-	La membrana neuronal opone poca resistencia al paso de los iones de Cl^- De este modo, los iones de Cl^- se encuentran fácilmente forzados a salir de la neurona debido al potencial negativo interno. A medida que los iones de cloro empiezan a acumularse en el exterior, aumenta su tendencia a reducir de nuevo su gradiente de concentración hacia el interior de la neurona. Cuando se alcanza el punto en el que la presión electrostática que impulsa a los iones de Cl^- a salir de la neurona se iguala a su tendencia a entrar de nuevo, la distribución de iones de Cl^- se mantiene en equilibrio. Este punto de equilibrio se produce a los −70 mV.

EN EL CD

Consulte el módulo *Base iónica del potencial de membrana en reposo* para revisar el papel que desempeñan los iones de K^+ y los iones de Na^+ en la determinación del potencial de membrana en reposo.

4.2 Generación y conducción de los potenciales postsinápticos

Cuando las neuronas disparan señales liberan de sus botones terminales sustancias químicas, denominadas *neurotransmisores*[2], que se difunden a través de la hendidura sináptica (o espacio sináptico) e interactúan con moléculas receptoras especializadas de las membranas receptoras de la siguiente neurona del circuito. Al unirse las moléculas del neurotransmisor con los receptores postsinápticos, normalmente se producen uno de dos efectos, dependiendo de la estructura tanto del neurotransmisor como de la del receptor implicados. Pueden **despolarizar** (disminuir el potencial de membrana en reposo —de −70 a −67 mV, por ejemplo—) o pueden **hiperpolarizar** (aumentar el potencial de membrana en reposo —de −70 a −72 mV, por ejemplo—) a la membrana receptora.

A las despolarizaciones postsinápticas se le llama **potenciales excitadores postsinápticos** (**PEPs**), porque, como pronto se verá, aumentan la probabilidad de que la neurona descargue. Las hiperpolarizaciones postsinápticas se denominan **potenciales inhibidores postsinápticos** (**PIPs**) debido a que disminuyen la probabilidad de que la neurona dispare. Tanto los PEPs como los PIPs son **respuestas graduadas.** Esto significa que la amplitud de los PEPs y de los PIPs es proporcional a la intensidad de las señales que los provocan: las señales débiles provocan potenciales postsinápticos reducidos y las señales fuertes provocan potenciales amplios.

Los PEPs y los PIPs se propagan pasivamente desde el lugar donde se generan en las sinapsis, por lo general, las dendritas o el cuerpo celular, de un modo muy parecido a como lo hacen las señales eléctricas a través de un cable. Conforme a ello, la transmisión de potenciales postsinápticos tiene dos características importantes. En primer lugar, es rápida —tan rápida que puede considerarse instantánea para la mayoría de sus efectos—. Es importante no confundir la duración de los PEPs y de los PIPs con su velocidad de transmisión: aunque la duración de los PEPs y los PIPs varía considerablemente, todos los potenciales postsinápticos, ya sean breves o duraderos, se transmiten a gran velocidad. En segundo lugar, la transmisión de los PEPs y de los PIPs es *decreciente*: la amplitud de los PEPs y los PIPs disminuye a medida que se transmiten a lo largo de la neurona, igual que la de una onda sonora va decayendo a medida que se transmite por el aire.

EN EL CD

Consulte el módulo *Interacciones entre PEPs y PIPs* para visualizar las interaciones entre los *input* de las neuronas inhibidoras y los de las neuronas excitadoras.

4.3 Integración de los potenciales postsinápticos y generación de los potenciales de acción

Los potenciales postsinápticos que se producen en una única sinapsis tienen por lo general un débil efecto en el disparo de la neurona postsináptica. Las zonas receptoras de la mayoría de las neuronas están recubiertas por miles de sinapsis, y el hecho de que una neurona dispare o no está determinado por el efecto global de su actividad. Más concretamente, el que una neurona dispare o no depende del balance entre las señales excitadoras e inhibidoras que llegan a su axón. Hasta hace poco se pensaba que los potenciales de acción se generaban en el **cono axónico** (la estructura cónica que se encuentra en la confluencia del cuerpo celular y el axón), pero en realidad se generan en la sección adyacente del axón..

Los PEPs y los PIPs graduados que se deben a la acción de neurotransmisores en lugares receptores concretos de la membrana neuronal son conducidos al instante y de modo decreciente hasta el cono axónico. Si la suma de despolarizaciones e hiperpolarizaciones que llegan en cualquier momento a la sección del axón adyacente al cono axónico es suficiente para despolarizar la membrana hasta un nivel al que se denomina **umbral de excitación** —habitualmente alrededor de −65 mV—, se genera un potencial de acción en las proximidades del cono axónico. El **potencial de acción** (**PA**) consiste en una inversión momentánea masiva —el cual aproximadamente dura 1 milisegundo— del potencial de membrana, que cambia de unos −70 mV a unos +50 mV. A diferencia de los potenciales postsinápticos, los potenciales de acción no son respuestas graduadas; su magnitud no guarda relación en manera alguna con la intensidad de los estímulos que los provocan. Al contrario, son **respuestas «todo o nada»**; es decir, o se producen con toda su amplitud o no se producen en grado alguno. (*Véase* en la Figura 4.3 la ilustración de un PEP, un PIP y un PA.)

[2] Transmisor, sustancia transmisora o mediador en las sinapsis químicas *(N. del T.)*.

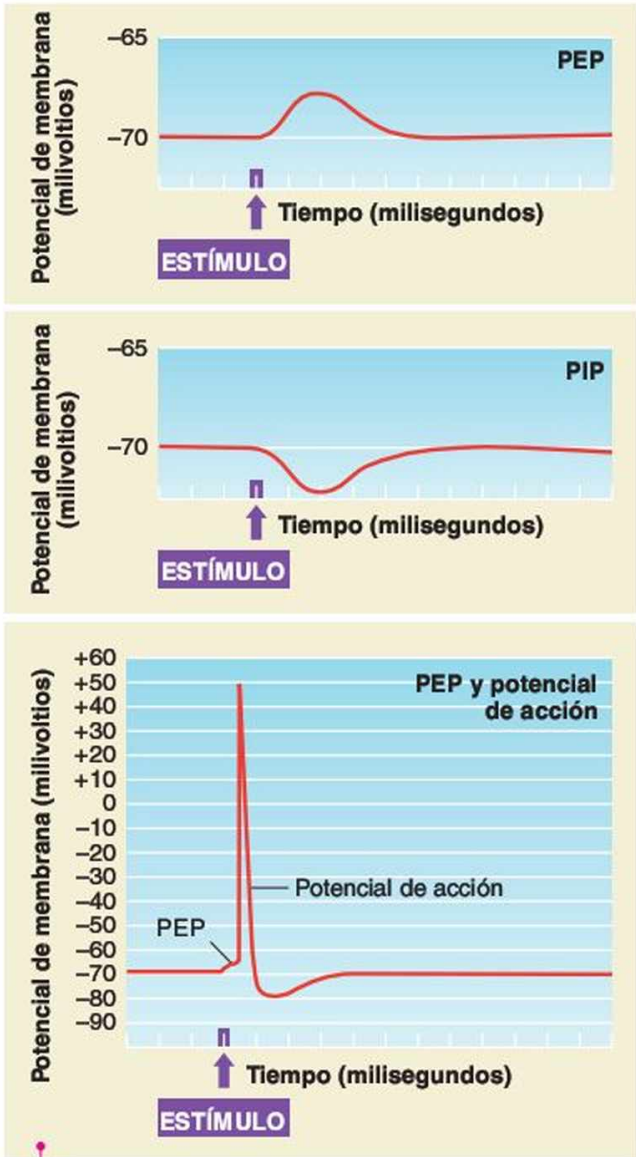


FIGURA 4.3 Un PEP, un PIP y un PEP seguido por un PA.

En efecto, toda neurona multipolar suma la totalidad de potenciales postsinápticos graduados excitadores e inhibidores que llegan a su axón y decide si dispara o no dispara, basándose en esta suma. Se denomina **integración** al hecho de sumar o combinar una serie de señales individuales convirtiéndolas en una señal integral. Las neuronas integran las señales que le llegan de dos maneras: en el espacio y durante el tiempo.

EN EL CD

Consulte el módulo *Sumación de los PEPs* para ver un ejemplo gráfico de cómo la sumación temporal o la sumación espacial de los PEPs pueden provocar un potencial de acción.

En la Figura 4.4, página 90, se representan las tres combinaciones posibles de **sumación espacial.** En ella se muestra cómo se suman PEPs locales, que se han producido simultáneamente en diferentes partes de la membrana receptora, para formar un PEP de mayor amplitud; cómo se suman PIPs simultáneos para formar un PIP de mayor ampltud; y cómo se suman PEPs y PIPs y simultáneos para anularse entre sí.

En la Figura 4.5, página 91, se ilustra la **sumación temporal.** En ella se representa cómo se suman los potenciales postsinápticos producidos rápidamente uno después de otro en la misma sinapsis para constituir una señal mayor. La razón de que las estimulaciones que recibe una neurona pueden sumarse una a otra a lo largo del tiempo es que los potenciales postsinápticos que producen duran a menudo más que las estimulaciones. Así pues, si se activa una determinada sinapsis y vuelve a activarse de nuevo antes de que se haya disipado por completo el potencial postsináptico original, el efecto del segundo estímulo se superpondrá al potencial postsináptico, que aún persiste, producido por el primero. Según esto, es posible que un breve estímulo excitador subumbral provoque el disparo de una neurona si se administra dos veces en rápida sucesión. Del mismo modo, una sinapsis inhibidora que se active dos veces rápidamente puede producir un PIP de mayor amplitud que el producido por una única estimulación.

Todas las neuronas integran constantemente señales tanto a lo largo del tiempo como del espacio en que las reciben, y están constantemente bombardeadas por estímulos a través de las miles de sinapsis que cubren sus dendritas y su cuerpo celular. Recuérdese que, si bien los diagramas esquemáticos de los circuitos neurales pocas veces incluyen neuronas con más de algunos cuantos contactos sinápticos representativos, la mayoría de las neuronas recibe miles de estos contactos.

EN EL CD

Eche un vistazo al módulo *Integración de los potenciales postsinápticos* para saber más acerca de cómo la interacción entre PEPs y PIPs determina si una neurona disparará.

Durante mucho tiempo se ha asumido que la localización de una sinapsis en una membrana neuronal receptora es un factor importante a la hora de determinar su capacidad de influir en el disparo de la neurona. Debido a que los PEPs y los PIPs se atenúan progresivamente durante su transmisión, se ha supuesto que las sinapsis próximas a la zona de disparo del axón son las que ejercen mayor influencia sobre el disparo de la neurona. (*véase* Mel, 2002). Sin embargo, recientemente se ha demostrado que algunas neuronas tienen un mecanismo de amplificación de las señales dendríticas que se originan lejos de sus cuerpos celulares; de este modo, todas las señales dendríticas que alcanzan el cuerpo celular de dicha neurona tienen una amplitud similar, independientemente de dónde se hayan originado (Williams y Stuart, 2002, 2003).

En cierto sentido, el disparo de una neurona es como el disparo de una pistola. Ambos son reacciones de tipo

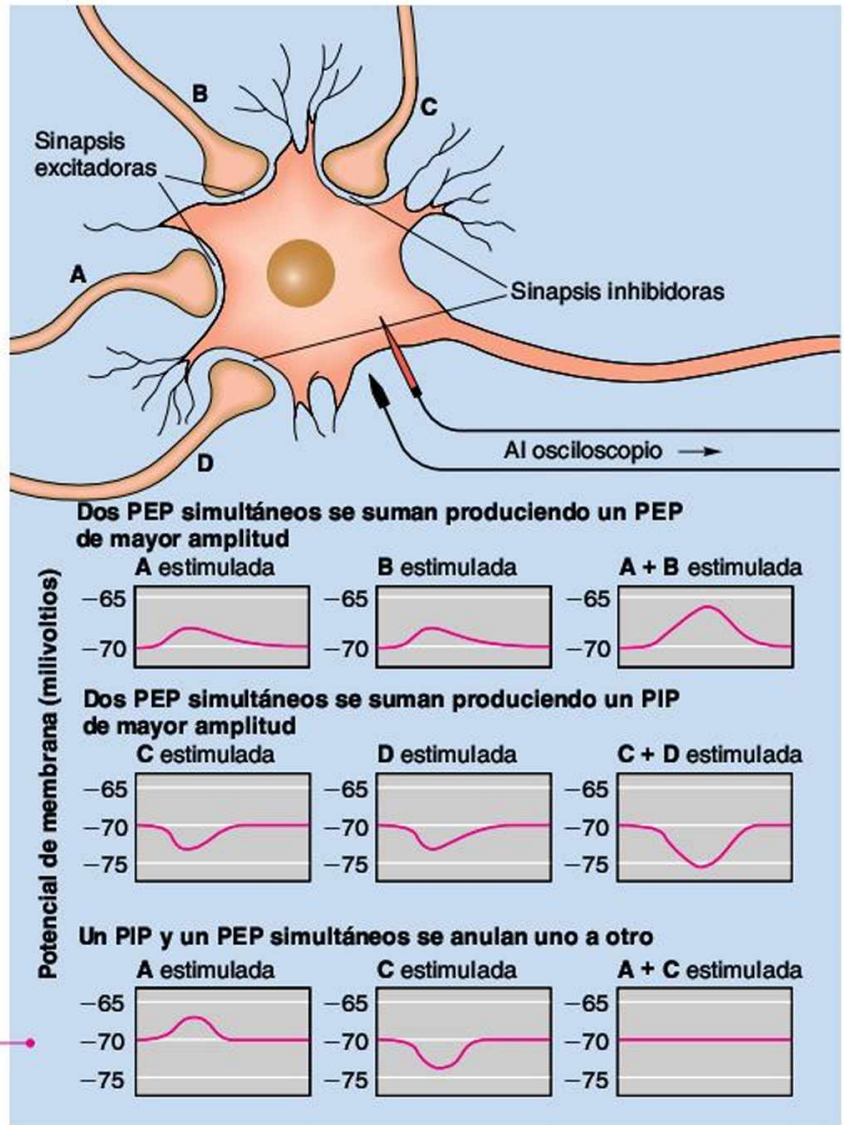


FIGURA 4.4 Las tres posibles combinaciones de sumación espacial.

«todo o nada», desencadenadas por respuestas graduadas. Cuando se aprieta el gatillo, éste se mueve gradualmente hacia atrás hasta que provoca que el arma se dispare; y cuando se estimula una neurona, ésta cada vez está menos polarizada hasta que llega al umbral de excitación y ocurre la descarga. Además, el disparo de un arma y el disparo neuronal son ambos fenómenos «todo o nada». Así como apretar un gatillo con más fuerza no hace que la bala vaya más rápida o llegue más lejos, estimular una neurona más intensamente no aumenta la velocidad ni la amplitud del potencial de acción resultante.

Reflexión crítica

4.4 Conducción de los potenciales de acción

Base iónica de los potenciales de acción

¿Cómo se producen los potenciales de acción, y de qué modo se propagan a lo largo del axón? La respuesta a ambas cuestiones es básicamente la misma: mediante la acción de **canales iónicos controlados por voltaje** —canales iónicos que se abren o se cierran en respuesta a los cambios del nivel del potencial de membrana (*véase* McCormick, 1999).

Recuérdese que el potencial de membrana de una neurona en reposo es relativamente constante, pese a la considerable presión que actúa para que los iones de Na^+

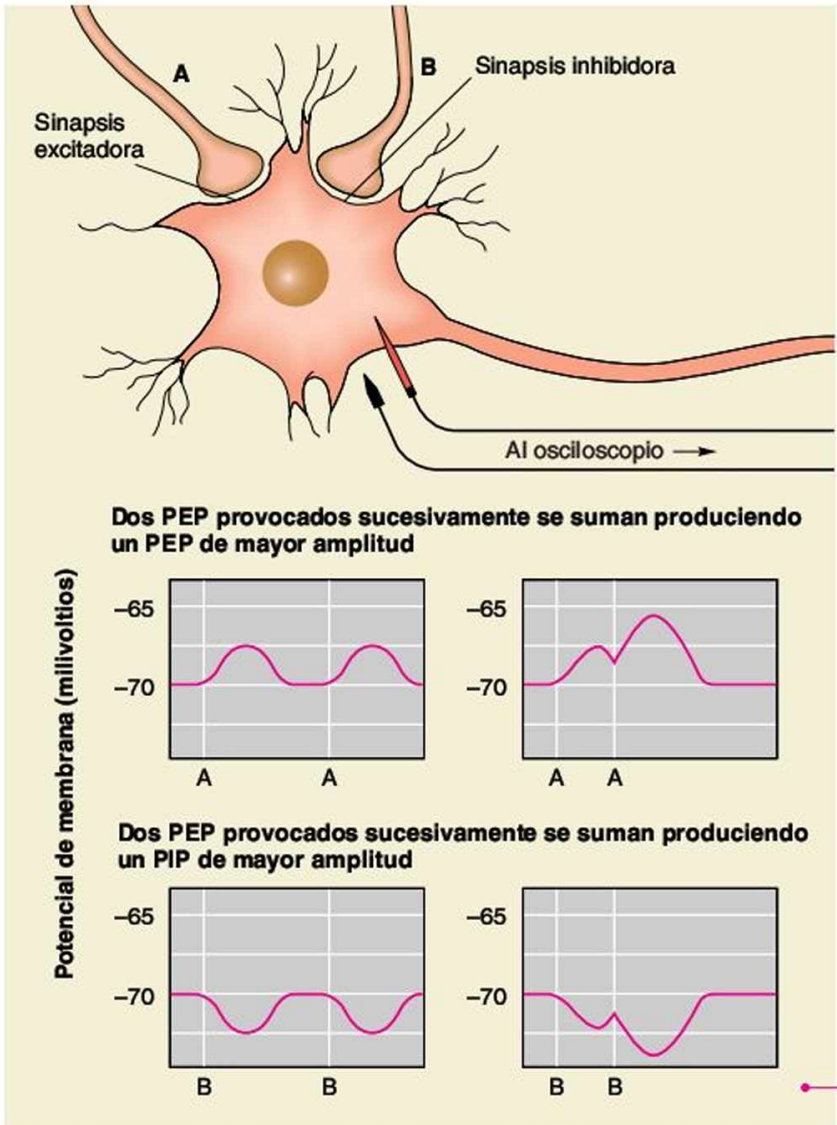


FIGURA 4.5 Las dos posibles combinaciones de sumación temporal.

penetren en la célula. Esto se debe a que la membrana en estado de reposo es relativamente impermeable a los iones de Na^+, y a que los escasos iones que ingresan son bombeados hacia fuera. Pero las cosas cambian de repente cuando el potencial de membrana del axón se reduce hasta el umbral de excitación. Los canales de sodio controlados por voltaje localizados en la membrana del axón se abren completamente y los iones de Na^+ irrumpen dentro, cambiando bruscamente el potencial de membrana de un valor próximo a -70 mV hasta unos $+50$ mV. El súbito cambio del potencial de membrana que se asocia con el *flujo hacia el interior* de iones Na^+ desencadena entonces la apertura de los canales de potasio controlados por voltaje. En este momento, los iones de K^+ cercanos a la membrana son expulsados de la célula a través de dichos canales —primero por su relativamente alta concentración interna, y después, cuando el potencial de acción se encuentra próximo a su pico, por la carga positiva interna—. Tras aproximadamente 1 milisegundo, los canales de sodio se cierran. Esto marca el fin de la *fase ascendente* del potencial de acción, y el comienzo de la *repolarización*, debido al constante *flujo hacia el exterior* de iones K^+. Una vez consumada la repolarización, los canales de potasio se cierran gradualmente. Puesto que su cierre es gradual, son demasiados los iones de K^+ que fluyen al exterior de la neurona, por lo que ésta queda hiperpolarizada durante un breve lapso de tiempo. En la Figura 4.6 se muestra el momento de apertura y de cierre de los canales de sodio y los de potasio durante un potencial de acción.

EN EL CD

En el módulo *Generación del potencial de acción* se explica el umbral de activación de los canales iónicos controlados por voltaje.

La cantidad de iones que fluye a través de la membrana durante un potencial de acción es extremadamente

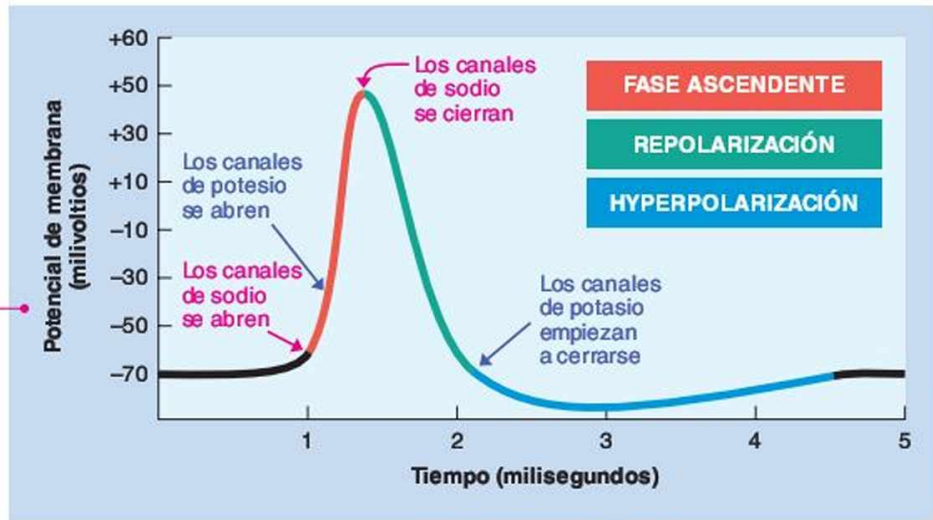


FIGURA 4.6 La apertura y el cierre de los canales controlados por voltaje de sodio y de potasio durante las tres fases del potencial de acción: fase ascendente, repolarización e hiperpolarización.

pequeña en comparación con la cantidad total de iones que se hallan dentro y alrededor de la neurona. El potencial de acción sólo afecta a aquellos que se encuentran justo al lado de la membrana. Por lo tanto, un único potencial de acción tiene escaso efecto en la concentración relativa de diversos iones localizados en el interior y el exterior de la neurona; y el movimiento aleatorio de los iones restituye rápidamente la concentración de los demás iones próximos a la membrana. La bomba de sodio-potasio sólo juega un papel secundario en el restablecimiento del potencial de reposo.

EN EL CD

Para una detallada revisión de la base iónica de los potenciales de acción, véase el módulo *Bases iónicas del potencial de acción.*

Períodos refractarios

Existe un breve período de 1 a 2 milisegundos después de que se haya iniciado un potencial de acción durante el cual no es posible provocar un segundo potencial de acción. Dicho período se denomina **período refractario absoluto.** Éste se sigue de un **período refractario relativo** —período durante el que es posible que la neurona vuelva a descargar, pero solamente si se le aplican niveles de estimulación superiores a lo normal—. El final del período refractario relativo se produce en el momento en que la cantidad de estimulación necesaria para que una neurona dispare retorna a su línea de base.

El período refractario es responsable de dos características importantes de la actividad neural. En primer lugar, es responsable del hecho de que los potenciales de acción normalmente se transmitan a lo largo de los axones en una única dirección. Puesto que las porciones del axón por las que acaba de pasar el potencial de acción quedan momentáneamente en estado refractario, el potencial de acción no puede invertir su dirección. En segundo lugar, es responsable del hecho de que la frecuencia de disparo neural se relacione con la intensidad de la estimulación. Si se somete a una neurona a un grado elevado de estimulación constante, ésta dispara y luego vuelve a disparar tan pronto como haya finalizado su período refractario absoluto—hasta un máximo de unas 1000 veces por segundo—. Sin embargo, si el grado de estimulación es de una intensidad suficiente para que la neurona dispare estando en reposo, la neurona no dispara de nuevo hasta que tanto el período refractario absoluto como el relativo hayan finalizado. Los niveles intermedios de estimulación producen frecuencias intermedias de disparo neural.

Conducción axónica de los potenciales de acción

La conducción de los potenciales de acción a lo largo de un axón se diferencia de la conducción de los PEPs y los PIPs en dos aspectos significativos. Primero, la conducción de los potenciales de acción a lo largo de un axón *no es decreciente;* los potenciales de acción no se debilitan a medida que se transmiten a lo largo de la membrana axónica. Segundo, los potenciales de acción se transmiten más lentamente que los potenciales postsinápticos.

La razón de estas dos diferencias es que la conducción de los PEPs y los PIPs es pasiva, mientras que la conducción axónica de los potenciales de acción es, en gran medida, activa. Una vez que se ha generado un potencial de acción, éste se transmite pasivamente a lo largo de la membrana axónica hasta los canales de sodio controlados por voltaje adyacentes, los cuales todavía no se han abierto. La llegada de la señal eléctrica abre estos canales, permitiendo así que los iones Na^+ se precipiten en el interior de la neurona y generen un auténtico potencial de acción en esta parte de la membrana. Luego la señal se transmite pasivamente a los canales de sodio siguientes, donde se desen-

cadena activamente otro potencial de acción. Estos acontecimientos se repiten una y otra vez hasta que se desencadena un potencial de acción auténtico en todos los botones terminales (Huguenard, 2000). No obstante, debido a que existen tantos canales iónicos en la membrana axónica y están tan juntos unos de otros, la conducción axónica suele interpretarse como una onda única de excitación que se propaga activamente a lo largo del axón a una velocidad constante, más que como una serie de fenómenos discretos.

La oleada de excitación que desencadena la generación de un potencial de acción cerca del cono axónico también se propaga hacia atrás, a través del cuerpo celular y las dendritas de la neurona. Aunque poco se sabe acerca de las funciones de estos potenciales de acción retrógrados, en la actualidad son tema de intensa investigación.

El ejemplo siguiente puede ayudar al lector a estimar las características esenciales de la conducción axónica.

Reflexión crítica

Imagínese una fila de trampas para ratones colocadas encima de un estante que se tambalea, todas ellas montadas y listas para saltar. Cada trampa almacena energía debido a la presión que ejerce el cepo contra el muelle, al igual que cada canal de sodio almacena energía al retener iones de Na^+, los cuales están bajo presión para reducir su gradiente de concentración y su gradiente electrostático hacia el interior de la neurona. Cuando salta la primera trampa de la fila, la vibración se transmite pasivamente por el estante, con lo que salta la siguiente trampa —y así sucesivamente a lo largo de toda la fila.

En este ejemplo puede verse fácilmente el carácter no decreciente de la conducción del potencial de acción; la última trampa del estante salta con una intensidad no menor a la de la primera. Este ejemplo ilustra asimismo el período refractario: una trampa no puede saltar de nuevo hasta que se haya vuelto a armar, igual que la sección de un axón no puede disparar de nuevo hasta que se haya repolarizado. Además, en una fila de trampas el impulso puede transmitirse en cualquier dirección, igual que en un axón. Si se aplica una estimulación eléctrica de una intensidad suficiente al extremo terminal del axón, se generará un potencial de acción que viajará a lo largo del axón de vuelta al cuerpo celular; este fenómeno se conoce como **conducción antidrómica.** La conducción axónica en la dirección habitual —desde el cuerpo celular hacia los botones terminales— se denomina **conducción ortodrómica.**

Conducción en los axones mielínicos

En el Capítulo 3 se ha estudiado que los axones de muchas neuronas están aislados del líquido extracelular mediante segmentos de un tejido graso denominado *mielina.* En los axones mielínicos, los iones sólo pueden pasar a través de la membrana axónica en los **nódulos de Ranvier** —uniones entre segmentos de mielina adyacentes— De hecho, en los axones mielínicos, los canales de sodio se concentran en los nódulos de Ranvier (Salzer, 2002) ¿Cómo se transmiten, pues, los potenciales de acción en los axones mielínicos?

Cuando se produce un potencial de acción en un axón mielínico, la señal se transmite pasivamente —es decir, al instante y de modo decreciente— a lo largo del primer segmento de mielina hasta el nódulo de Ranvier más próximo. Aunque la señal ha disminuido algo cuando llega a este nódulo, todavía es lo bastante intensa como para abrir sus canales de sodio controlados por voltaje y generar otro auténtico potencial de acción. Este potencial de acción se transmite luego por medios pasivos hasta el nódulo siguiente, donde se produce otro potencial de acción completo; y así sucesivamente.

La mielinización aumenta la velocidad de la conducción axónica. Puesto que la conducción a lo largo de los segmentos mielínicos del axón se produce de forma pasiva, se da instantáneamente, y así la señal «salta» a lo largo del axón de nódulo a nódulo. Se produce, por supuesto, un ligero retraso en cada nódulo de Ranvier mientras se genera activamente el potencial de acción; pero la conducción en los axones mielínicos sigue siendo mucho más rápida que en los axones no mielínicos, en los que la transmisión pasiva desempeña un papel mucho menos importante. La transmisión de los potenciales de acción en los axones mielínicos se llama **conducción saltatoria** (recuérdese que *saltar* significa «*brincar*» o «lanzarse»).

Velocidad de la conducción axónica

¿A qué velocidad se transmiten los potenciales de acción a lo largo de un axón? La respuesta a esta pregunta depende de dos propiedades del axón. La conducción es más rápida en los axones de gran diámetro, y —como se acaba de ver— es más rápida en los axones que están mielinizados: las *neuronas motoras* de los mamíferos (neuronas que establecen sinapsis con los músculos esqueléticos) son grandes y mielínicas; por lo tanto, algunas de ellas pueden transmitir a una velocidad de 100 metros por segundo (unos 361 kilómetros por hora). En contraposición, los axones pequeños, amielínicos, conducen los potenciales de acción a una velocidad aproximada de 1 metro por segundo.

Hay una idea falsa relativa a la velocidad de los potenciales de acción en las neuronas motoras del ser humano. Se descubrió que la velocidad máxima de los potenciales de acción de las neuronas motoras en los gatos es de unos 100 metros por segundo, y entonces se supuso que en el ser humano es la misma, pero no lo es. La velocidad de conducción máxima en las neuronas motoras humanas es aproximadamente 60 metros por segundo (Peters y Brooke, 1998).

Conducción en las neuronas sin axón

Los potenciales de acción son el medio por el que los axones transmiten señales «todo o nada» a lo largo de distancias relativamente largas sin que se atenúen. Así pues, reténgase esto que se acaba de aprender sobre los potenciales de acción; es importante recordar que muchas neuronas del encéfalo de los mamíferos no tienen axones y, por lo tanto, no presentan potenciales de acción. La conducción neural en estas *interneuronas* se efectúa habitualmente mediante potenciales graduados, que van decreciendo a medida que se transmiten (Juusola *et al.*, 1996).

Modelo de Hodgkin-Huxley y cambio en la consideración de la función dendrítica

La descripción precedente de la conducción neural se basa fuertemente en el *modelo de Hodgkin-Huxley*, la teoría que propusieron a principios de 1950 (*véase* Huxley, 2002). Aunque esta teoría esclarece bien las características fundamentales de la conducción neural, falla al explicar muchos aspectos complejos de la conducción neural que se han descubierto posteriormente (*véase* Meunier y Segev, 2002).

Podría decirse que el punto más débil del modelo de Hodgkin y Huxley es que no puede explicar tres capacidades recientemente descubiertas de las dendritas, las cuales durante mucho tiempo se han considerado meros conductores pasivos de los potenciales postsinápticos (*véase* Häuser, Spruston y Stuart, 2000). El primero de estos recientes descubrimientos es que algunas dendritas pueden producir potenciales de acción, que pueden ser conducidos de modo activo lejos del lugar donde se han generado, en cualquier dirección (*véase*, p.ej., Chen, Midtgaard y Sheperd, 1997). El segundo y tercer descubrimientos implican ambos a las **espinas dendríticas**, nódulos de diversas formas que se localizan en la superficie de muchas dendritas (*véase* Yuste, Majewska y Holthoff, 2000) y son los lugares de acción de la mayoría de las sinapsis excitadoras (por lo general, una sinapsis por espina) en el encéfalo del mamífero adulto. El segundo descubrimiento se refiere a que las espinas dendríticas *compartimentan* una dendrita; es decir, tienden a mantener los cambios químicos sinápticos restringidos al área inmediata de la sinapsis (Segal, 2001). El tercero señala que las espinas dendríticas cambian rápidamente (en cuestión de minutos o de horas) de forma y cantidad en respuesta a la estimulación neural (Hering y Sheng, 2001; Kasai *et al.*, 2003).

Todavía no se sabe con exactitud cómo estas recién observadas capacidades de las dendritas afectan a la conducción neural. Aun así, su descubrimiento probará seguramente ser un paso decisivo hacia un mejor conocimiento de la conducción neural.



Transmisión sináptica: transmisión química de señales de una neurona a otra

En este capítulo se ha aprendido cómo se generan los potenciales postsinápticos en la membrana receptora de la neurona en estado de reposo; cómo estos potenciales graduados se transmiten pasivamente al axón; cómo la suma de estos potenciales graduados puede desencadenar potenciales de acción y cómo tales potenciales «todo o nada» son conducidos activamente a lo largo del axón hasta los botones terminales. En el resto de los apartados del capítulo se estudiará cómo los potenciales de acción que llegan a los botones terminales desencadenan la liberación de neurotransmisores en las sinapsis y cómo los neurotransmisores transmiten señales a otras células. Este apartado aporta una visión general de cinco aspectos de la transmisión sináptica: 1) la estructura de la sinapsis; 2) la síntesis, empaquetamiento y transporte de las moléculas neurotransmisoras; 3) la liberación de las moléculas neurotransmisoras, 4) la activación de los receptores por parte de las moléculas neurotransmisoras y 5) la recaptación, inactivación enzimática y reutilización de las moléculas neurotransmisoras.

EN EL CD

Eche un vistazo a la animación *Transmisión sináptica.* Vea cómo funciona la transmisión sináptica.

Estructura de las sinapsis

La mayor parte de la comunicación entre neuronas se lleva a cabo a través de sinapsis, como la que se ilustra en la Figura 4.7. Las moléculas del neurotransmisor se liberan desde los botones sinápticos a la hendidura sináptica, donde provocan PEPs o PIPs en otras neuronas al unirse con los receptores que se sitúan en las membrana postsináptica. Las sinapsis que se representan en la Figura 4.7 son *sinapsis axodendríticas* —sinapsis entre los botones terminales del axón y las dendritas—. Como el lector acaba de aprender, muchas sinapsis excitadoras terminan en las **espinas dendríticas**

EN EL CD

El módulo *Acción en la sinapsis* presenta diagramas, explicaciones y ejercicios que ayudarán al lector a comprender y recordar los mecanismos de la función sináptica.

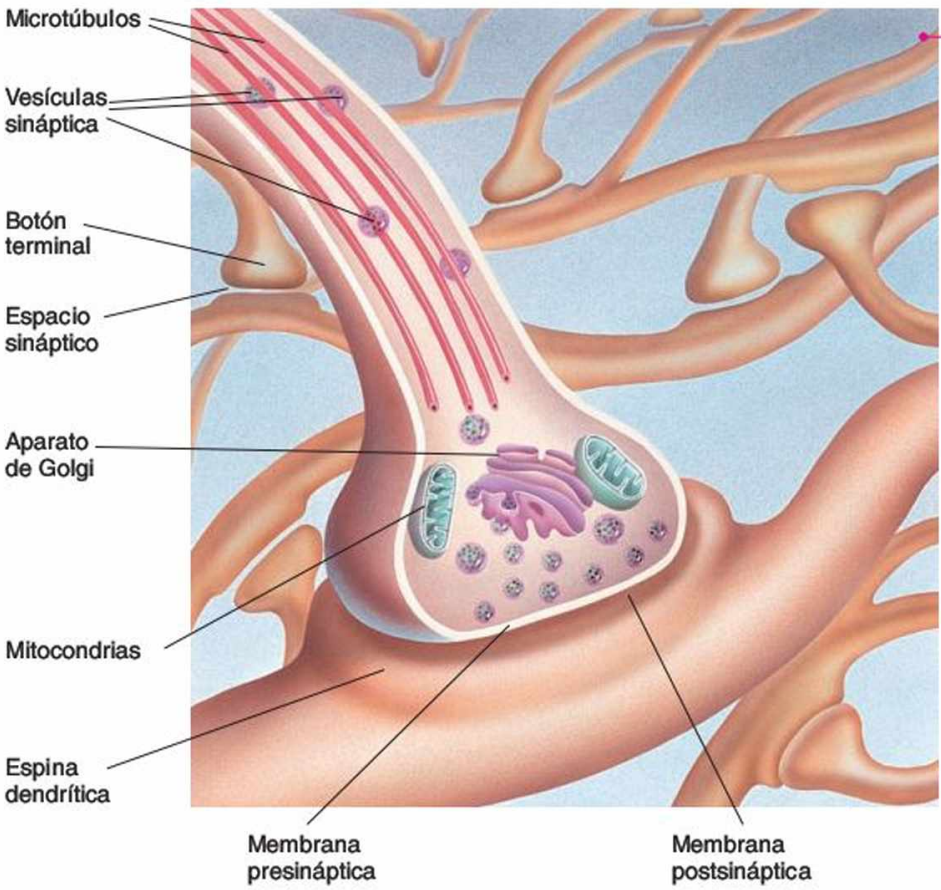


FIGURA 4.7 Anatomía de una sinapsis típica.

(*véase* la Figura 3.31). —También son frecuentes las *sinapsis axosomáticas*—sinapsis entre los botones terminales del axón y los *somas* (cuerpos celulares).

Aunque las sinapsis axodendríticas y axosomáticas son las conexiones sinápticas más habituales, existen otros tipos diferentes (Shepherd y Erulkar, 1997). Por ejemplo, existen *sinapsis dendrodendríticas,* las cuales resultan interesantes ya que a menudo pueden transmitir en cualquier dirección; y también hay *sinapsis axo-axónicas,* cuyo interés reside en que algunas de ellas median la inhibición presináptica (*véase* Wu y Saggau, 1997). En la Figura 4.8, página 96, se comparan la **inhibición presináptica** y la **inhibición postsináptica.**

Las sinapsis esbozadas en la Figura 4.7 son **sinapsis dirigidas**—sinapsis en las que la zona de liberación del neurotransmisor y la zona de recepción de éste se hallan muy próximas—. Este tipo de disposición es muy frecuente, pero también existen muchas sinapsis no dirigidas en el sistema nervioso de los mamíferos. Las **sinapsis no dirigidas** son sinapsis en las que la zona de liberación está a cierta distancia de la zona de recepción. En la Figura 4.9, página 97, se muestra un tipo de sinapsis no dirigida. En este tipo de disposición, las moléculas del neurotransmisor son liberadas desde una serie de varicosidades que existen a lo largo del axón y sus ramificaciones, por lo que se dispersan ampliamente a los objetivos de las proximidades. Debido a su apariencia, estas sinapsis suelen describirse como *sinapsis de sarta de cuentas.*

Síntesis, empaquetamiento y transporte de las moléculas neurotransmisoras

Existen dos categorías básicas de moléculas del neurotransmisor: pequeñas y grandes. Los neurotransmisores de molécula pequeña son de varios tipos; los neurotransmisores de molécula grande son todos ellos péptidos. Los **péptidos** son cadenas de aminoácidos compuestas por 10 o menos aminoácidos; de hecho, son proteínas cortas. Puede que sean pequeñas en cuanto proteínas, pero son grandes en cuanto neurotransmisores.

Los transmisores de molécula pequeña se sintetizan por lo general en el citoplasma del botón terminal y son empaquetadas en **vesículas sinápticas** por el **aparato de Golgi** del botón (*véase* Brittle y Waters, 2000). Una vez repletas de neurotransmisor, las vesículas se almacenan en grupos, cerca de la membrana presináptica. Por el contrario, los péptidos neurotransmisores, al igual que otras proteínas, se ensamblan en el citoplasma del cuerpo celular mediante *ribosomas*; luego son empaquetados en vesículas en el aparato de Golgi y transportados a través de *mi-*

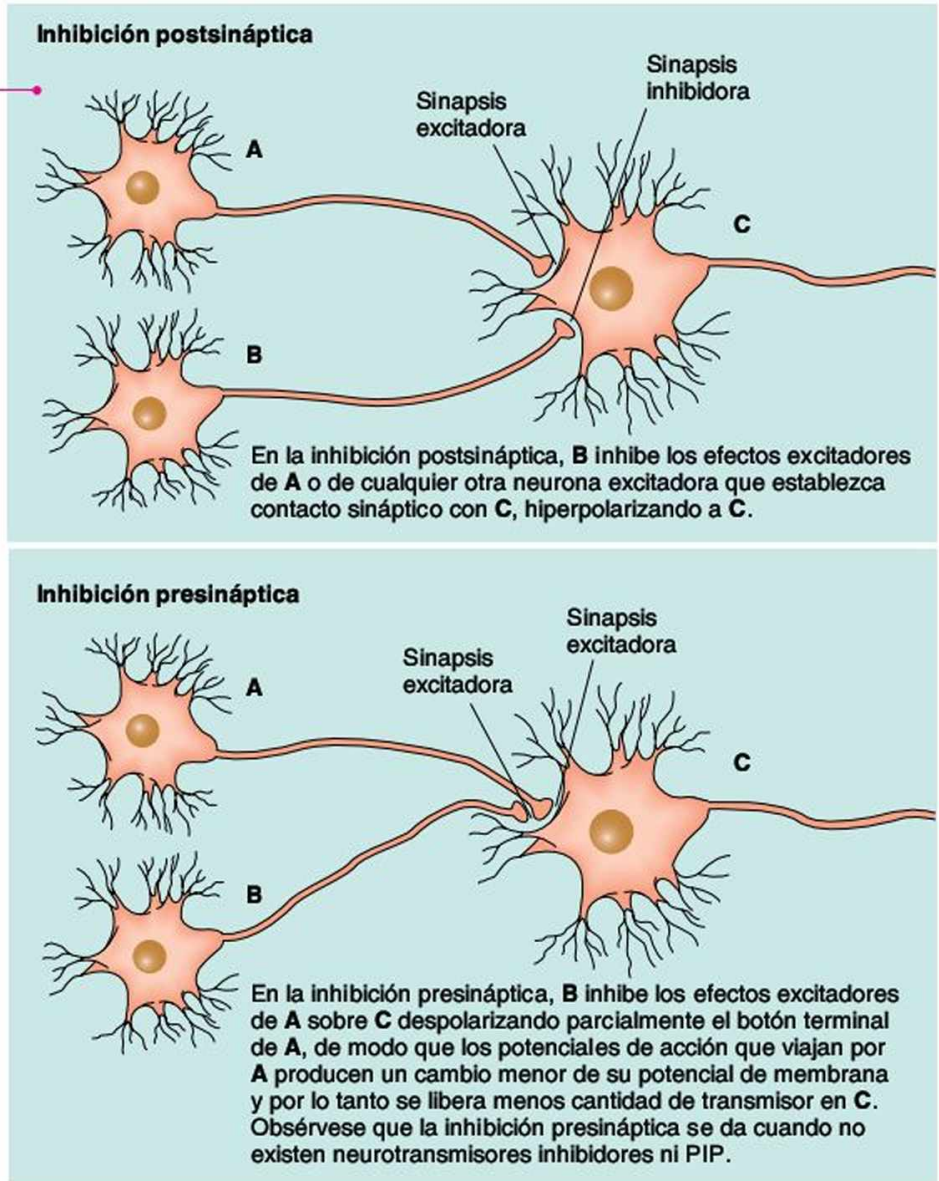


FIGURA 4.8 Inhibición postsináptica y presináptica.

crotúbulos hasta los botones terminales, a un ritmo de unos 40 centímetros al día (*véase* Vallee y Bloom, 1991). Las vesículas que contienen moléculas grandes de neurotransmisor son de mayor tamaño que las que contienen moléculas pequeñas, y no se agrupan tan cerca de la membrana presináptica como las otras vesículas.

Puede que el lector no se haya fijado en que el botón que se representa en la Figura 4.7 hay vesículas sinápticas de dos tamaños. Esto significa que contiene dos neurotransmisores: un neurotransmisor peptídico en las vesículas más grandes, y moléculas de neurotransmisor pequeñas en las vesículas más pequeñas. Antes se creía que cada neurona sintetiza y libera sólo un tipo de neurotransmisor, pero ahora se sabe con certeza que muchas neuronas contienen dos neurotransmisores —hecho que se denomina **coexistencia—.** Hasta ahora, casi todos los casos de coexistencia documentados implican un neurotransmisor de molécula pequeña y un neurotransmisor peptídico.

Liberación de las moléculas neurotransmisoras

La **exocitosis** —el proceso de liberación del neurotransmisor— (*véase* Zucker, Kullman y Bennett, 1999) se ilustra en la Figura 4.10, página 98. Cuando la neurona está en reposo, las vesículas sinápticas que contienen neurotransmisores de molécula pequeña se agrupan cerca de las zonas de la membrana sináptica que son particularmente ricas en *canales de calcio controlados por voltaje.* Cuando son estimulados por los potenciales de acción, estos canales de calcio se abren y los iones de Ca^{2+} entran en el botón. La

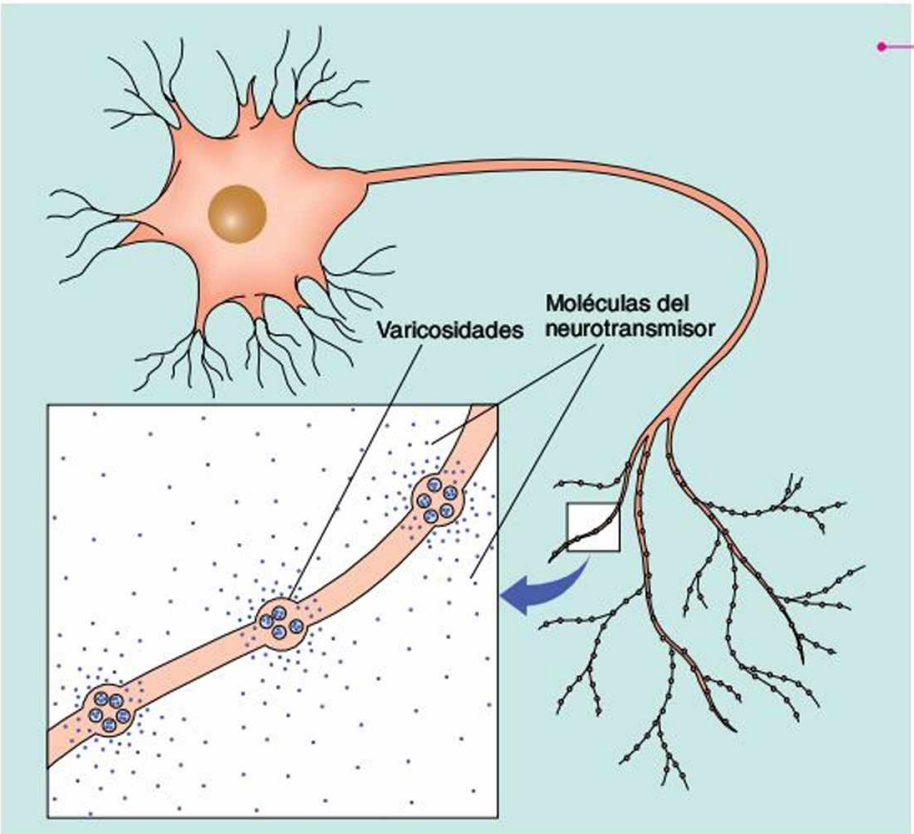


FIGURA 4.9 Liberación de transmisor no dirigida. Algunas neuronas liberan moléculas neurotransmisoras de manera difusa desde las varicosidades que hay a lo largo del axón y sus ramificaciones.

entrada de los iones de Ca^{2+} hace que las vesículas sinápticas se fusionen con la membrana presináptica y vacíen su contenido a la hendidura sináptica (*véase* Rettig y Neher, 2002).

La exocitosis de los neurotransmisores de molécula pequeña se diferencia de la exocitosis de los neurotransmisores peptídicos en un aspecto importante. Los neurotransmisores de molécula pequeña se liberan habitualmente en un pulso cada vez que un potencial de acción desencadena una entrada momentánea de iones de Ca^{2+} a través de la membrana presináptica; por el contrario, los neurotransmisores peptídicos se liberan habitualmente de forma gradual en respuesta a un incremento general del nivel intracelular de iones Ca^{2+}, tal como podría ocurrir durante un aumento general de la frecuencia de disparo de la neurona.

Activación de los receptores por las moléculas neurotransmisoras

Una vez liberadas, las moléculas neurotransmisoras producen señales en las neuronas postsinápticas al unirse a los **receptores** de la membrana postsináptica. Cada receptor es una proteína que contiene puntos de unión (o lugares de fijación) sólo para determinados neurotransmisores; así, un neurotransmisor sólo puede influir en aquellas células que tengan receptores para ese neurotransmisor. A cualquier molécula que se una con otra se la denomina **ligando,** por lo tanto se dice que un neurotransmisor es un ligando de su receptor.

En un principio se supuso que solamente existe un tipo de receptor para cada neurotransmisor, pero se ha demostrado que no es así. A medida que se han ido descubriendo más receptores, se ha hecho evidente que la mayoría de los neurotransmisores se unen a varios tipos diferentes de receptores. Los diferentes tipos de receptores a los que pueden unirse determinados neurotransmisores se llaman **subtipos de receptor** para dicho neurotransmisor. Los diversos subtipos de receptor para un neurotransmisor se localizan por lo general en diferentes áreas del encéfalo, y por lo general responden al neurotransmisor de formas diferentes (*véase* Darlinson y Richter, 1999). Así pues, una de las ventajas de los subtipos de receptor es que permiten que un neurotransmisor transmita diferentes tipos de mensajes a diferentes partes del encéfalo.

La unión de un neurotransmisor a uno de sus subtipos de receptor puede influir en la neurona postsináptica de dos formas básicamente diferentes, dependiendo de si el receptor es ionotrópico o metabotrópico (Heuss y Gerber, 2000; Waxhan, 1999). Los **receptores ionotrópicos** son los receptores que están asociados a canales iónicos controlados por ligando; los **receptores metabotrópicos** son

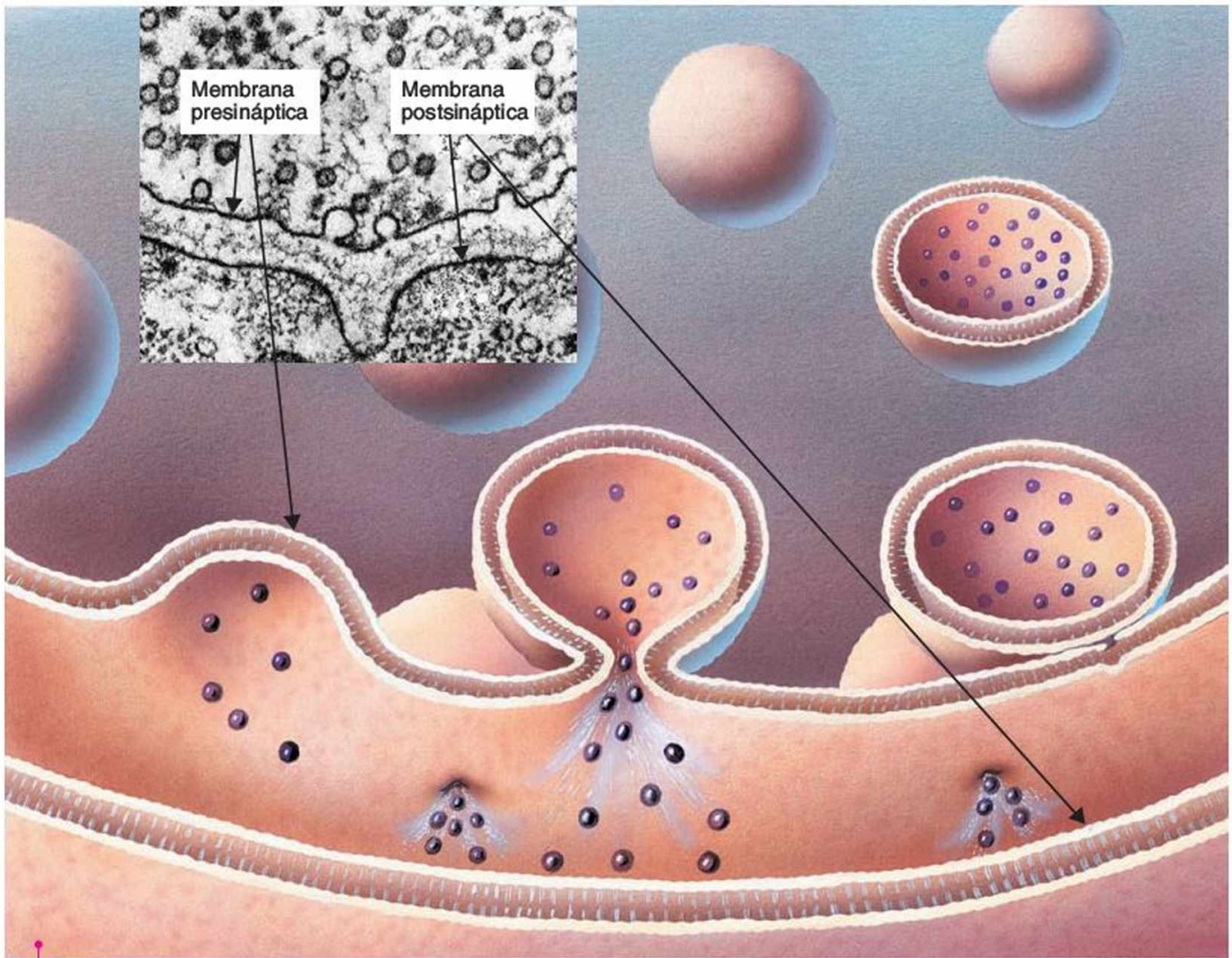


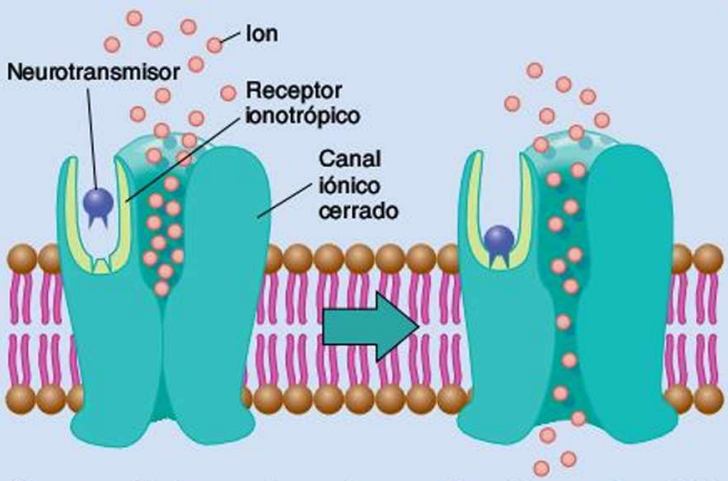
FIGURA 4.10 Ilustración esquemática y fotográfica de la exocitosis. (Microfotografía reproducida de J. E. Heuser *et al., Journal of Cell Biology,* 1979, 81, 275-300, permiso de copyright de *The Rockefeller University Press.*)

los que están acoplados a proteínas señal y a *proteínas G (proteínas sensibles al trifosfato de guanosina) —véase* la Figura 4.11.

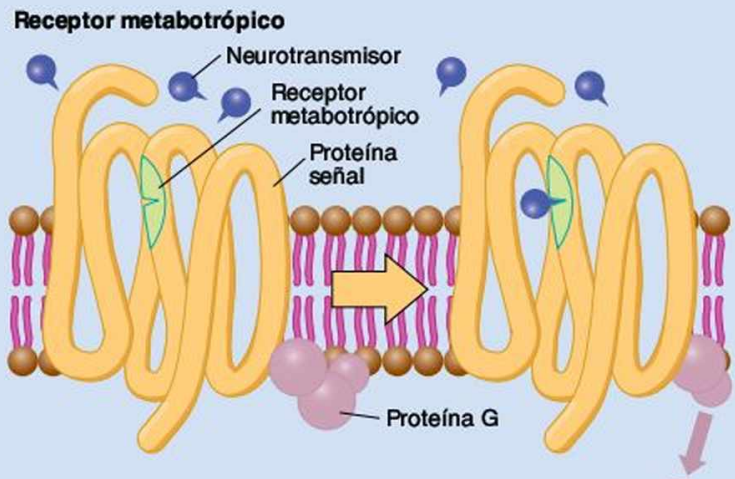
Cuando una molécula neurotransmisora se liga a un receptor ionotrópico, el canal iónico asociado habitualmente se abre o se cierra de inmediato, induciendo con ello un potencial postsináptico inmediato. Por ejemplo, en algunas neuronas se producen PEPs (despolarizaciones) porque el neurotransmisor abre los canales de sodio, aumentando así el flujo de entrada de iones Na^+ a la neurona. Por lo contrario, los PIPs (hiperpolarizaciones) suelen ocurrir porque el neurotransmisor abre los canales de potasio o los de cloro, con lo que aumenta la salida de iones K^+ de la neurona o la entrada de iones Cl^- a la neurona, respectivamente.

Los receptores metabotrópicos prevalecen sobre los receptores ionotrópicos, y sus efectos se llevan a cabo más lentamente, son más duraderos, más difusos y más variados. Hay muchos tipos diferentes de receptores metabotrópicos, pero todos ellos están acoplados a una proteína señal que atraviesa siete veces la membrana celular (dominio transmembrana), cambiando de dirección hacia delante y hacia atrás. El receptor metabotrópico está unido a la parte de la proteína señal que queda fuera de la neurona; la proteína G está unida a la parte de la proteína señal que queda dentro de la neurona.

Cuando un neurotransmisor se une a un receptor metabotrópico, una subunidad de la proteína G asociada se desprende. Luego sucede una de dos cosas, en función de cuál sea la proteína G: la subunidad puede desplazarse a lo largo de la superficie interna de la membrana y unirse a un canal iónico cercano, induciendo así un PEP o un PIP; o puede desencadenar la síntesis de una sustancia química, denominada **segundo mensajero** (se considera que



Algunas moléculas neurotransmisoras se fijan a los receptores de los canales iónicos. Cuando una molécula del neurotransmisor se fija a un receptor ionotrópico, el canal se abre (como en este caso) o se cierra, alterando así el flujo de iones hacia el interior o el exterior de la neurona.



Algunas moléculas del neurotransmisor se fijan a los receptores de la membrana de las proteínas señal, los cuales están acoplados a proteínas G. Cuando una molécula neurotransmisora se fija a un receptor metabotrópico, una subunidad de la proteína G se degrada en el interior de la neurona y, o bien se fija a un canal iónico, o bien estimula la síntesis de un segundo mensajero.

FIGURA 4.11 Receptores ionotrópicos y metabotrópicos.

los neurotransmisores son *primeros mensajeros)*. Una vez originado, el segundo mensajero se difunde por el citoplasma y puede influir en la actividad de la neurona de diversos modos (Neves, Ram e Iyengar, 2002) —por ejemplo, puede penetrar en el núcleo y unirse al ADN, influyendo así en la expresión de los genes (*véase* Noselli y Perrimon, 2000). De modo que la unión del neurotransmisor con un receptor metabotrópico puede tener efectos concluyentes y duraderos.

Hay un tipo de receptores metabotrópicos —los autorreceptores— que merecen una mención especial (*véase* Parnas *et al.*, 2000). Los **autorreceptores** son receptores metabotrópicos que tienen dos características poco frecuentes: se ligan a las moléculas neurotransmisoras de su propia neurona, y se localizan en la membrana presináptica en vez de en la postsináptica. Su función habitual es controlar la cantidad de moléculas neurotransmisoras que hay en la sinapsis, reducir la liberación posterior cuando

los niveles son elevados y aumentarla cuando los niveles son bajos.

EN EL CD

En el módulo *Revisión de la transmisión sináptica* se revisan a fondo las diferentes fases de la transmisión sináptica.

Las diferencias entre los neurotransmisores péptidos y los de molécula pequeña en lo referente a su pauta de liberación y de fijación a los receptores sugieren que sirven para funciones diferentes. Los neurotransmisores de molécula pequeña suelen liberarse en sinapsis dirigidas y activar receptores, ya sea ionotrópicos o metabotrópicos, que actúan directamente sobre los canales iónicos. Por el contrario, los neurotransmisores péptidos suelen ser liberados de forma difusa y unirse con receptores metabotrópicos que actúan a través de segundos mensajeros. Por consiguiente, parece ser que la función de los neurotransmisores de molécula pequeña es transmitir señales excitadoras o inhibidoras rápidas, breves, a las células adyacentes; mientras que la de los neurotransmisores péptidos parece ser transmitir señales lentas, difusas y duraderas.

Recaptación, inactivación enzimática y reutilización

Si no sucediera nada, una molécula neurotransmisora permanecería activa en la sinapsis, obstruyendo de hecho dicho canal de comunicación. Sin embargo, hay dos mecanismos que finalizan los mensajes sinápticos e impiden que esto suceda. Esos dos mecanismos de finalización del mensaje son la **recaptación** y la **inactivación enzimática** (*véase* la Figura 4.12).

La recaptación es el mecanismo de desactivación más frecuente. La mayoría de los neurotransmisores, una vez liberados, reingresan casi inmediatamente en los botones presinápticos (*véase* Clements *et al.*, 1992).

En contraposición, otros neurotransmisores son degradados (inactivados o descompuestos) en la sinapsis mediante la acción de **enzimas** —proteínas que estimulan o inhiben reacciones químicas sin ser afectados por ellas—. Por ejemplo, la *acetilcolina*, uno de los pocos neurotransmisores cuyo principal mecanismo de inactivación sináptica es la inactivación enzimática, es degradada por la enzima **acetilcolinesterasa.**

Los botones terminales son modelos de eficacia. Las moléculas neurotransmisoras que se han liberado en la sinapsis o sus productos de degradación son llevados de vuelta al interior del botón y reutilizados, independientemente de su mecanismo de inactivación. Incluso se reutilizan las vesículas de la membrana presináptica (Harata *et al.*, 2001)

Función de la neuroglia y transmisión sináptica

Los neurogliocitos (también conocidos como células gliales), cuyo papel en el sistema nervioso en un principio se consideró meramente de soporte, recientemente han sido llevados al centro de la escena por una oleada de de notables descubrimientos (Haydon, 2001; Newman, 2003; Ransom, Behar y Nedergaard, 2003). Por ejemplo, se ha demostrado que los astrocitos liberan transmisores químicos, contienen receptores de los neurotransmisores, conducen señales y participan en la recaptación del neurotransmisor (*véase* Oliet, Piet y Poulain, 2001; Iino *et al.*, 2001). De hecho, ya no es adecuado considerar la función cerebral únicamente en términos de conexiones neurona

Dos mecanismos de desactivación del neurotransmisor

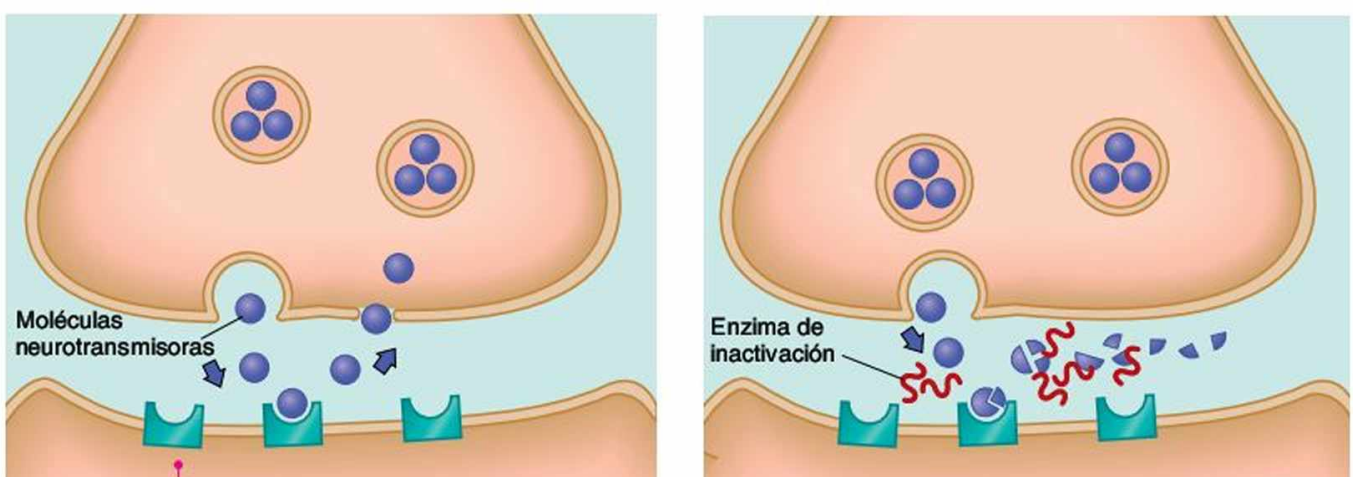


FIGURA 4.12 Dos mecanismos de finalizar la acción del neurotransmisor en la sinapsis: recaptación y degradación enzimática.

a neurona (Gallo y Chittajallu, 2001). Las neuronas son sólo una parte de la toda la historia.

La importancia de los neurogliocitos en la función cerebral puede verse reflejada en que estas células predominan en los organismos inteligentes. Muchos organismos simples tienen más neuronas que células gliales, pero los neurogliocitos superan en número a las neuronas en el cerebro humano en una proporción de 10/1. ¿Resultará ser *neurociencia* un término equivocado? ¿Alguien apoya el de *neuroglociencia*? (¿o *glociencia*?)

Perspectiva evolutiva

Unión intercelular comunicante El interés por las **uniones intercelulares comunicantes** (*gap junctions*) ha vuelto resurgir últimamente. Las uniones intercelulares comunicantes son estrechos espacios entre neuronas adyacentes en los que tienden un puente finos canales huecos que contienen citoplasma. En consecuencia, el citoplasma es continuo, permitiendo a las señales eléctricas y a las moléculas pequeñas pasar fácilmente de una neurona a la contigua. A las uniones intercelulares comunicantes a veces se les llama *sinapsis eléctricas*.

Las uniones intercelulares comunicantes son algo frecuente en el sistema nervioso de los invertebrados, pero en los mamíferos fue más difícil determinar su existencia (*véase* Bennett, 2000). Se demostró por primera vez en los mamíferos, en la década de los setenta; no obstante se han recogido pocos ejemplos de casos en mamíferos en los años siguientes —esto es, hasta hace poco.

Los recientes adelantos técnicos han llevado a descubrir uniones intercelulares comunicantes en todo el encéfalo de los mamíferos; parecen ser una característica integrante de los circuitos neurales inhibidores locales (Galarreta y Hestrin. 2001). Además, se ha comprobado que los astrocitos se comunican con neuronas y otras células a través de uniones intercelulares comunicantes (Bennett *et al.*, 2003.). Así pues, la atención que se le presta recientemente a la función de la neuroglia está reavivando el interés en las uniones intercelulares comunicantes. Es evidente que éstas desempeñan importantes papeles en el funcionamiento del cerebro humano. Los próximos años verán grandes avances en nuestra apreciación y conocimiento de este medio de comunicación intercelular.



Sustancias transmisoras

Una vez que el lector conoce los aspectos básicos de la función neurotransmisora, examinemos más detenidamente algunas de las sustancias neurotransmisoras (*véase* Deutch y Roth, 1999). Existen cuatro clases de neurotransmisores de molécula pequeña: los *aminoácidos*, las *monoaminas*, los *gases solubles* y la *acetilcolina*. Además, hay una clase de neurotransmisores de molécula grande: los *neuropéptidos*. La mayoría de los neurotransmisores producen ya sea excitación, ya inhibición; pero no ambas; no obstante unos cuantos producen excitación cuando se unen a algunos de sus subtipos de receptor, e inhibición cuando se unen a otros. Todos los tipos de neurotransmisores y todos los neurotransmisores particulares que aparecen en este apartado resaltados en negrita están definidos en la Figura 4.15 más adelante en este capítulo.

Aminoácidos

Los neurotransmisores de la inmensa mayoría de las sinapsis rápidas, dirigidas, del sistema nervioso central son **aminoácidos** —los «ladrillos» moleculares de las proteínas—. Los cuatro neurotransmisores aminoácidos más ampliamente reconocidos son **glutamato, aspartato, glicina** y **ácido gamma-aminobutírico (GABA).** Los tres primeros se encuentran habitualmente en las proteínas que consumimos, mientras que el GABA se sintetiza a partir de una sencilla modificación de la estructura del glutamato. El glutamato es el neurotransmisor excitador predominante en el sistema nervioso central de los mamíferos; el GABA es el neurotransmisor inhibidor predominante.

EN EL CD

En el módulo *Sinapsis mediante aminoácidos* se resumen los efectos de los tres aminoácidos transmisores —glutamato, GABA y glicina.

Monoaminas

Las **monoaminas** son otra clase de neurotransmisores de molécula pequeña. Todas ellas se sintetizan a partir de un único aminoácido —de ahí el nombre de *monoamina* (una amina)—. Las monoaminas son ligeramente más grandes que los aminoácidos y sus efectos tienden a ser más difusos (*véase* Bunin y Wightman, 1999). Las monoaminas están presentes en pequeños grupos de neuronas cuyos cuerpos celulares se localizan, en su gran mayoría, en el tronco del encéfalo. Estas neuronas suelen tener axones muy ramificados con muchas *varicosidades* (sinapsis engarzadas o con forma de sarta de cuentas), desde las que se liberan de forma difusa las monoaminas al líquido extracelular (*véanse* las Figuras 4.9 y 4.13).



FIGURA 4.13 Fibras nerviosas noradrenérgicas con forma de sarta de cuentas en la corteza cerebelosa de la rata. Las estructuras brillantes parecidas a cuentas representan lugares de estos axones con múltiples ramificaciones en donde se almacena el neurotransmisor monoaminérgico noradrenalina en altas concentraciones, liberándose luego en el líquido extracelular circundante. (Cortesía de Floyd E. Bloom, M. D., The Scripps Research Institute, La Jolla, California.)

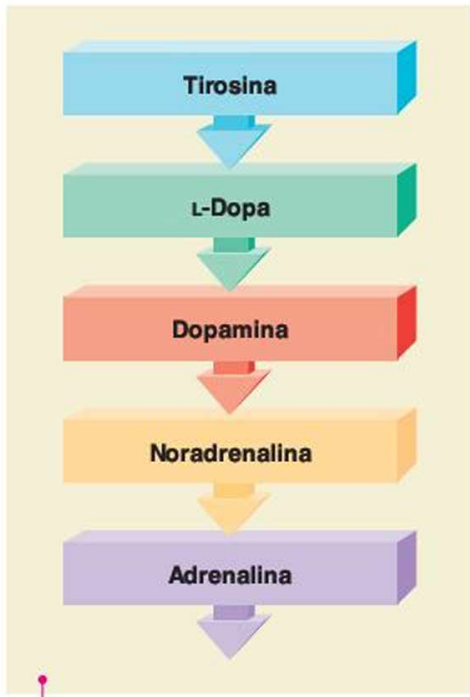


FIGURA 4.14 Pasos en la síntesis de catecolaminas a partir de la tirosina.

Existen cuatro monoaminas transmisoras: **dopamina, adrenalina, noradrenalina** y **serotonina.** Se subdividen en dos grupos, **catecolaminas** e **indolaminas,** en función de su estructura. La dopamina, la noradrenalina y la adrenalina son catecolaminas. Se sintetizan a partir del aminoácido *tirosina.* La tirosina se convierte en *L-dopa,* que a su vez se convierte en dopamina. Las neuronas que liberan noradrenalina poseen una enzima adicional (una que no está presente en las neuronas dopaminérgicas), la cual convierte en ellas la dopamina en noradrenalina. De un modo similar, las neuronas que liberan adrenalina tienen todas las enzimas que se encuentran en las neuronas que liberan noradrenalina, junto con una enzima adicional, que convierte la noradrenalina en adrenalina (*véase* la Figura 4.14). A diferencia de las otras monoaminas, la *serotonina* (también llamada *5-hidroxitriptamina* o *5-HT)* se sintetiza a partir del aminoácido *triptófano* y se cataloga como indolamina.

Las neuronas que liberan noradrenalina reciben el nombre de *noradrenérgicas;* las que liberan adrenalina, *adrenérgicas.*

Gases solubles

Otra clase de neurotransmisores de moléculas pequeña, los **gases solubles,** incluye al **monóxido de nitrógeno** [u óxido nítrico (NO)] y al **monóxido de carbono.** Los gases solubles no actúan como los demás neurotransmisores (Boehning y Snyder, 2003). Se producen en el citoplasma neuronal; y tras ser producidos se difunden inmediatamente a través de la membrana celular al líquido extracelular y luego a las células vecinas. Los gases solubles atraviesan fácilmente la membrana celular ya que son liposolubles. Una vez que se encuentran en otras células, estimulan la producción de un segundo mensajero, y en pocos segundos son inactivados y convertidos en otras moléculas. Estudiarlos es difícil, puesto que sólo duran un par de segundos.

Se ha demostrado que los gases solubles transmisores están implicados en la *transmisión retrógrada.* Es decir, en algunas sinapsis, el monóxido de nítrógeno transmite señales de retroalimentación, de vuelta desde la neurona



EXPLORE SU CEREBRO

Este es un buen momento para que el lector haga una pausa con el fin de examinar su cerebro y comprobar si está preparado para seguir adelante. ¿Ha comprendido los neurotransmisores que se le acaban de explicar? Averígüelo rellenando los espacios en blanco siguientes. Las respuestas correctas se presentan en la parte inferior de esta página. Antes de seguir adelante, revise los datos relacionados con sus errores y omisiones.

Los aminoácidos son los neurotransmisores en la inmensa mayoría de las sinapsis dirigidas, que actúan (1) _____. Suelen reconocerse como neurotransmisores a cuatro aminoácidos: (2) _____, (3) _____, (4) _____ y (5) _____. A diferencia de los aminoácidos neurotransmisores, los (6) _____ son moléculas neurotransmisoras pequeñas con efectos más difusos, más lentos; pertenecen a una de dos categorías: (7) _____ o indolaminas. A la primera categoría pertenecen la adrenalina, (8) _____, y (9) _____; (10) _____ es el único neurotransmisor que pertenece a la segunda categoría. Los neuropéptidos, que son cortas cadenas de (11) _____, son el único tipo de neurotransmisor formado por moléculas grandes. (12) _____, el neurotransmisor que actúa en la unión neuromuscular, es un neurotransmisor que constituye una clase en sí mismo. Por último, están los neurotransmisores (13) _____ tales como el monóxido de nitrógeno (NO) y el monóxido de carbono.

postsináptica a la neurona presináptica (Ludwig y Pittman, 2003). Se ha comprobado que otros neurotransmisores se valen de transmisión retrógrada, pero parece ser que esto es menos frecuente (Blakely, 2001; Falkenburger, Barstow y Mintz, 2001).

Acetilcolina

La **acetilcolina** (cuya abreviatura es ACh) consiste en un neurotransmisor de molécula pequeña que se parece en algo importante a un profesor que llega tarde a clase: representa por sí mismo una categoría. Se origina al añadirse un *grupo acetilo* a una *molécula de colina*. La acetilcolina es el neurotransmisor que actúa en las uniones neuromusculares, en muchas de las sinapsis del sistema nervioso neurovegetativo y en sinapsis de diversas partes del sistema nervioso central. Como se ha visto en el apartado anterior, la enzima *acetilcolinesterasa* degrada la acetilcolina a nivel sináptico. A las neuronas que liberan acetilcolina se les llama neuronas *colinérgicas*.

Neuropéptidos

Se denomina **neuropéptidos** a los péptidos que desempeñan un papel en la neurotransmisión. Se han identificado cerca de 100 (Greengard, 2001).

Entre los neuropéptidos más interesantes figuran las **endorfinas** (*véase* Stefano *et al*., 2000); las endorfinas son opiáceos endógenos (sustancias químicas similares al opio que se producen en el organismo). La existencia de endorfinas se sospechó inicialmente partir del descubrimiento de que los opiáceos (p.ej., el opio, la morfina y la heroína) se unen a receptores del encéfalo; probablemente, no habría receptores en el encéfalo para sustancias que no produjera el propio organismo. Esta sospecha se confirmó posteriormente mediante el descubrimiento de la existencia de varias endorfinas diferentes y de varios subtipos diferentes del receptor de las endorfinas. Las endorfinas activan sistemas neurales que producen *analgesia* (supresión del dolor) y sistemas neuronales que median la sensación de placer. Es de suponer que estos efectos son la razón de que los opiáceos sean tan adictivos.

En la Figura 4.15 se presenta un resumen de los neurotransmisores que se han explicado en esta sección.

Respuestas a *Explore su cerebro:* (1) rápidamente; (2, 3, 4, 5) glutamato, aspartato, glicina y GABA, en cualquier orden; (6) monoaminas; (7) catecolaminas; (8, 9) noradrenalina y dopamina; (10) serotonina; (11) aminoácidos; (12) acetilcolina; (13) gases solubles.

Aminoácidos		Glutamato Aspartato Glicina GABA
Monoaminas	Catecolaminas	Dopamina Adrenalina Noradrenalina
	Indolaminas	Serotonina
Gases solubles		Monóxido de nitrógeno Monóxido de carbono
Acetilcolina		Acetilcolina
Neuropéptidos	Endorfinas	
	Otros neuropéptidos	

FIGURA 4.15 Tipos de neurotransmisores y neurotransmisores concretos que se han presentado, resaltados en negrita, en este capítulo.



4.7 Farmacología de la transmisión sináptica

Cuanto más han descubierto los neurocientíficos acerca de la transmisión sináptica, mayor ha sido su capacidad de elaborar fármacos que la modifiquen de una forma específica. Los efectos de los fármacos que alteran la transmisión sináptica sobre los procesos psicológicos son en la actualidad uno de los temas de investigación biopsicológica más fructíferos. Estas investigaciones nos han enseñado mucho sobre las bases neurales de los procesos psicológicos. Asimismo, han llevado al desarrollo de tratamientos farmacológicos eficaces para los trastornos psicológicos —recuérdese la mejoría de Roberto García d'Orta—. Este apartado finaliza el capítulo explicando algunas de las formas en que los fármacos influyen en los procesos psicológicos mediante sus efectos sobre la transmisión sináptica.

Los fármacos ejercen fundamentalmente dos tipos de efectos diferentes en la transmisión sináptica: la facilitan o la inhiben. A los fármacos que facilitan los efectos de un neurotransmisor determinado se les llama **agonistas** de dicho neurotransmisor; a los que inhiben los efectos de un neurotransmisor determinado se les denomina **antagonistas.**

Cómo influyen los fármacos en la transmisión sináptica

Aunque la síntesis, liberación y acción de los neurotransmisores varían de un neurotransmisor a otro (*véase* Walmsley, Álvarez y Fyffe, 1998), los siete pasos generales siguientes son comunes a la mayoría de ellos: 1) síntesis del neurotransmisor, 2) almacenamiento en vesículas, 3) degradación en el citoplasma de cualquier neurotransmisor que se escape de la vesícula, 4) exocitosis, 5) retroalimentación inhibidora a través de los autorreceptores, 6) activación de los receptores postsinápticos y 7) inactivación. En la Figura 4.16, se ilustran estos siete pasos; y en la Figura 4.17, página 106, se ilustran algunas formas en que los fármacos agonistas y antagonistas influyen sobre ellos. Por ejemplo, algunos agonistas se unen a los receptores postsinápticos y los activan, mientras que ciertos fármacos antagonistas, denominados **bloqueantes del receptor,** se fijan a receptores postsinápticos sin activarlos y, al hacerlo, impiden el acceso al neurotransmisor habitual.

Psicofármacos: cinco ejemplos

En capítulos posteriores el lector se topará con muchos psicofármacos, sus efectos psicológicos y sus mecanismos de acción. He aquí cinco ejemplos para terminar esta sección: dos agonistas, la cocaína y las benzodiacepinas; y tres antagonistas, la atropina, el curare y el *Botox*).

Cocaína La **cocaína** es un potente agonista de las catecolaminas, muy adictivo. Aumenta la actividad tanto de la dopamina como de la noradrenalina al impedir que sea recaptada de la sinapsis e ingresada en el botón presináptico. Conforme a ello, cuando los niveles de cocaína en el encéfalo son altos, una vez que se han liberado en la sinapsis las moléculas de dopamina y noradrenalina éstas siguen

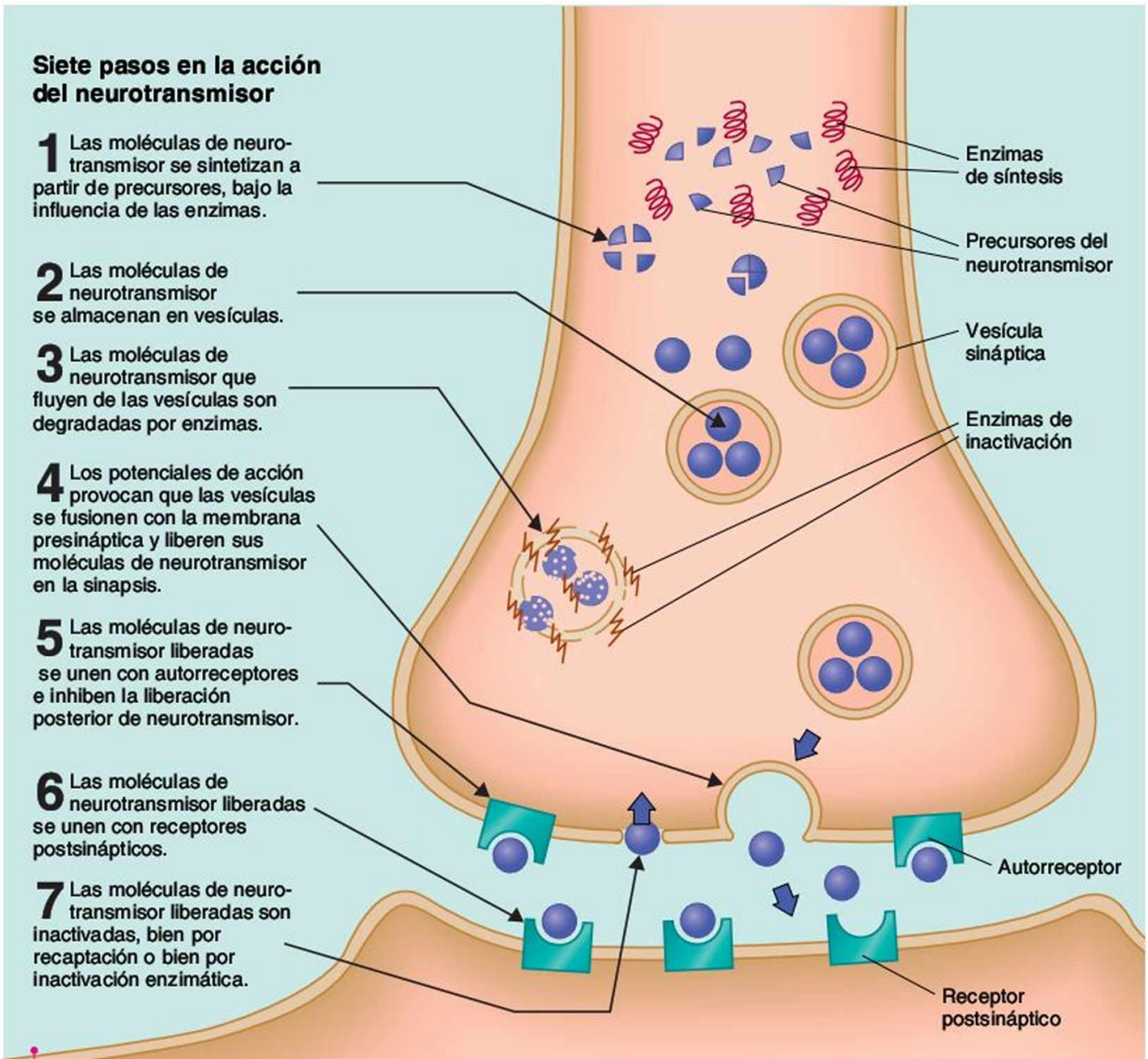


FIGURA 4.16 Siete pasos de la acción del neurotransmisor: 1) síntesis, 2) almacenamiento en vesículas, 3) degradación de cualquier neurotransmisor liberado por las vesículas, 4) exocitosis, 5) retroalimentación inhibidora mediante los autorreceptores, 6) activación de los receptores postsinápticos, y 7) desactivación.

activando los receptores postsinápticos debido a que su medio principal de inactivación ha sido bloqueado. Esto origina una serie de efectos psicológicos, entre ellos euforia, pérdida de apetito e insomnio. También explica la capacidad de la cocaína para provocar adicción (*véase* el Capítulo 15).

Benzodiacepinas El *dordiacepóxido* (comercializado con el nombre de *Librium)* y el *diacepam* (comercializado con el nombre de *Valium)* forman parte de un tipo de fármacos designados *benzodiacepinas*. Las **benzodiacepinas** tienen efectos *ansiolíticos* (reducen la ansiedad), *sedantes* (inducen el sueño) y *anticonvulsivos*. Parece ser que ejercen sus efectos ansiolíticos actuando como agonistas del GABA. Las benzodiacepinas se unen a un subtipo de receptor del GABA, el receptor ionotrópico $GABA_A$ (*véase* Macdonald y Olsen, 1994), pero no ejercen su efecto agonista mimetizando las acciones del GABA. Las moléculas de benzodiacepina no se fijan al receptor $GABA_A$ en el

Implicaciones clínicas

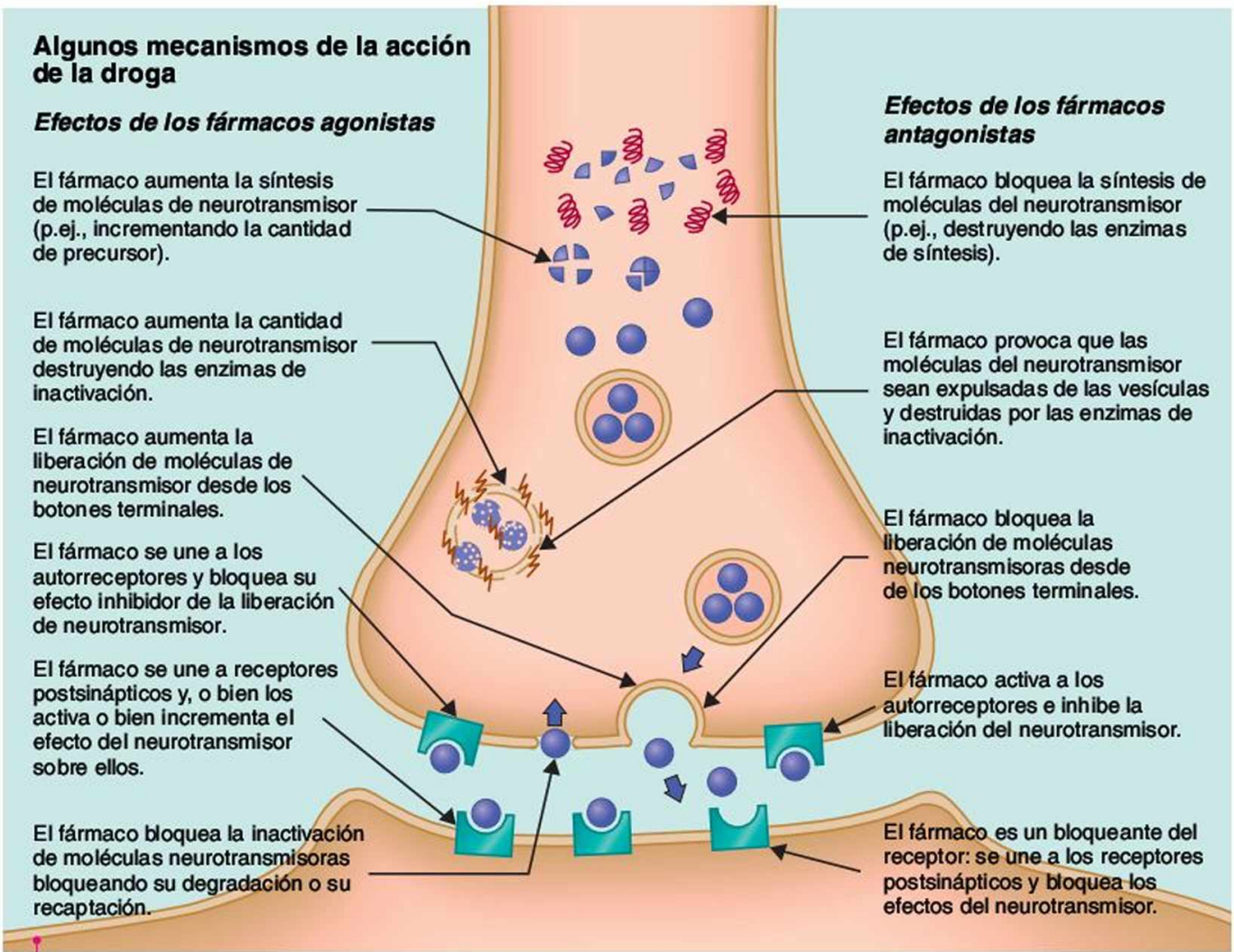


FIGURA 4.17 Algunos mecanismos de los efectos de los fármacos agonistas y antagonistas.

mismo lugar en que lo hacen las moléculas de GABA. En vez de ello, se ligan a otra parte de la molécula; al hacer esto, aumentan la fijación de las moléculas de GABA al receptor, incrementando así los efectos inhibidores del GABA al aumentar la entrada de iones Cl^- e hiperpolarizar a la neurona (*véase* la Figura 4.18).

Atropina Muchos de los fármacos que se utilizan en investigación y en medicina son extractos de plantas que se han utilizado desde hace tiempo con fines médicos y recreativos. Por ejemplo, en la época de Hipócrates los griegos consumían extractos de la planta de belladona para tratar dolencias estomacales y para estar más atractivos. Las mujeres griegas pensaban que sus efectos dilatadores de la pupila realzaban su belleza (*belladona* significa «mujer hermosa»). La **atropina** es el ingrediente activo de la belladona. Es un bloqueante de receptor que ejerce su efecto antagonista uniéndose a un subtipo de receptores metabotrópicos de la acetilcolina, llamados *receptores muscarínicos;* con lo que impide que la acetilcolina ejerza sus efectos sobre ellos. Muchos receptores muscarínicos se localizan en el encéfalo; el efecto perjudicial de las dosis altas de atropina sobre la memoria fue uno de los primeros indicios de que en la memoria están implicados mecanismos colinérgicos (*véase* el Capítulo 11).

Curare Los indios de América del Sur han utilizado durante mucho tiempo el **curare** —extracto de una determinada clase de enredadera leñosa— para matar a los animales que cazan y, en ocasiones, a sus enemigos. Al igual que la atropina, el curare es un bloqueante del receptor en las sinapsis colinérgicas, si bien actúa sobre un subtipo diferente de receptores de acetilcolina: un subtipo ionotrópico, denominado *receptor nicotínico.* Al unirse a receptores nicotínicos, el curare bloquea la transmisión en

Implicaciones clínicas

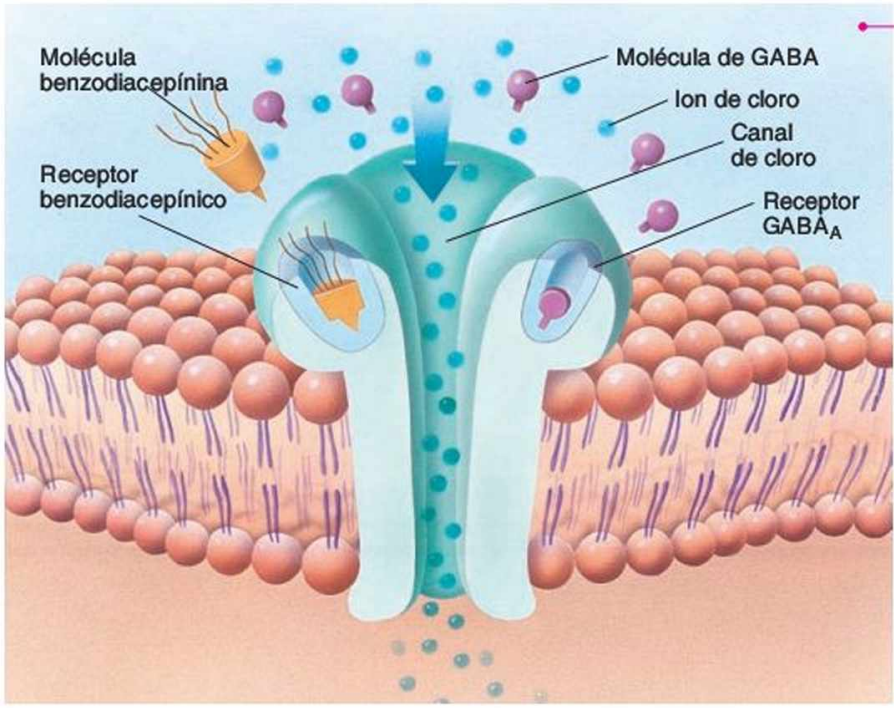


FIGURA 4.18 El complejo receptor benzodiacepínico $GABA_A$.

las **uniones neuromusculares,** paralizando así a quienes lo reciben y matándolos, al impedir la respiración.

Puede entonces que el lector se sorprenda al saber que a veces se utiliza el ingrediente activo del curare en pacientes humanos durante intervenciones quirúrgicas, con el fin de asegurarse de que sus músculos no se contraigan al hacerles una incisión. Cuando se utiliza el curare con este fin, la respiración del paciente debe mantenerse artificialmente mediante un respirador.

Botox El *botox* (abreviatura de toxina botulínica), una neurotoxina liberada por una bacteria que se encuentra a menudo en los alimentos que no se han conservado bien, es también un antagonista nicotínico: bloquea la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular y es, por lo tanto, un veneno mortal. No obstante, tiene una aplicación en medicina si se inyecta en dosis ínfimas (p.ej., reduce el temblor) y en estética (p.ej., reduce las arrugas).

Puede que el lector se esté preguntando cuál es la diferencia entre los receptores muscarínicos y nicotínicos y acerca del significado de sus nombres. La existencia de estos subtipos de receptores colinérgicos se dedujo del descubrimiento de que algunos de los receptores a los que se une la acetilcolina también se enlazan con la *muscarina*, mientras que otros se enlazan con la *nicotina*.

Revisión de los temas

La función del sistema nervioso, al igual que la función de cualquier circuito, depende de la forma en que las señales viajan a su través. El principal objetivo de este capítulo ha sido iniciar al lector en la conducción y la transmisión neural. Dicho inicio ha incidido en tres de los temas de este libro.

El tema de las implicaciones clínicas se ha ejemplificado con el caso clínico inaugural del lagarto, Roberto García d'Orta, cuyos síntomas se debían a una alteración de la transmisión dopaminérgica. Asimismo, se ha examinado el uso terapéutico de los fármacos ansiolíticos y del curare.

Implicaciones clínicas

El tema de la perspectiva evolutiva ha estado implícito a lo largo de todo el capítulo ya que casi toda la investigación neurofisiológica se ha llevado a cabo en neuronas y sinapsis de sujetos no humanos. No obstante, la perspectiva evolutiva se ha resaltado de un modo explicito señalando la elevada proporción neurogliocitos-neuronas (10 a 1) del encéfalo humano.

Perspectiva evolutiva

El tema de la reflexión biopsicológica ha aparecido en dos ejemplos: la

Reflexión crítica

metáfora de la pistola que dispara potenciales de acción y la de la trampa para ratones sobre un estante inestable de la conducción axónica. Los ejemplos son útiles para enseñar, y les resultan útiles a los científicos para reflexionar acerca de los fenómenos/hechos que estudian y para/plantear hipótesis sobre ellos.

EN EL CD

Para lecturas relacionadas con el Capítulo 4, *véase* la copia impresa.

Cuestiones para reflexionar

1. Así como los ordenadores operan basándose en señales binarias (sí-no), el potencial de acción «todo o nada» es la base de la comunicación neural. El cerebro humano no es, por lo tanto, más que un ordenador especialmente complejo. Discútase este tema.
2. ¿Cómo han cambiado su comprensión de la función cerebral los datos descritos en este capítulo?
3. ¿Por qué resulta importante para los biopsicólogos comprender la conducción neural y la transmisión sináptica? ¿Es importante que todos los psicólogos cuenten con este conocimiento? Discútase este tema.
4. El descubrimiento de que los neurotransmisores pueden actuar directamente sobre el ADN a través de las proteínas G reveló un mecanismo a través del cual la experiencia y los genes pueden interactuar (*véase* el Capítulo 2). Discútase este tema.
5. Las dendritas y los neurogliocitos son actualmente puntos candentes de la investigación científica. Discútase este tema.

EN EL CD

¿Estudiando para un examen? Intente hacer los ejercicios de práctica del Capítulo 4.

Palabras clave

Acetilcolinesterasa, 100
Agonistas, 104
Antagonistas, 104
Aparato de Golgi, 95
Atropina, 106
Autorreceptores, 99
Benzodiacepinas, 105
Bloqueantes del receptor, 104
Bomba de sodio-potasio, 86
Canales iónicos controlados por voltaje, 90
Canales iónicos, 86
Cocaína, 104
Coexistencia, 96
Conducción antidrómica, 93
Conducción ortodrómica, 93
Conducción saltatoria, 93
Cono axónico, 88
Curare, 106
Despolarización, 88
Enzimas, 100
Espinas dendríticas, 94
Exocitosis, 96
Hiperpolarización, 88
Inactivación enzimática, 100
Inhibición postsináptica, 95
Inhibición presináptica, 95
Integración, 89
Iones, 85
Ligando, 97
Microelectrodos, 85
Nódulos de Ranvier, 93
Péptidos, 95
Período refractario absoluto, 92
Período refractario relativo, 92
Potencial de acción, 88
Potencial de membrana, 84
Potencial de reposo, 85
Potenciales excitadores postsinápticos (PEPs), 88
Potenciales inhibidores postsinápticos (PIPs), 88
Recaptación, 100
Receptores ionotrópicos, 97
Receptores metabotrópicos, 97
Receptores, 97
Respuestas «todo o nada», 88
Respuestas graduadas, 88
Segundo mensajero, 98
Sinapsis dirigidas, 95
Sinapsis no dirigidas, 95
Subtipos de receptores, 97
Sumación espacial, 89
Sumación temporal, 89
Umbral de excitación, 88
Uniones intercelulares comunicantes (gap junctions), 101
Uniones neuromusculares, 107
Vesículas sinápticas, 95

EN EL CD

¿Necesita ayuda para estudiar las palabras clave de este capítulo? Revise las fichas informáticas breves del Capítulo 4.

capítulo 5

Métodos de investigación en biopsicología

Entender lo que hacen los biopsicólogos



PARTE 1
Métodos de estudio del sistema nervioso

5.1 Métodos de visualización y estimulación del cerebro humano *in vivo*

5.2 Registro de la actividad psicofisiológica humana

5.3 Métodos lesivos de investigación fisiológica

5.4 Métodos de investigación farmacológicos

5.5 Ingeniería genética

PARTE 2
Métodos de investigación comportamental en biopsicología

5.6 Evaluación neuropsicológica

5.7 Métodos comportamentales de la neurociencia cognitiva

5.8 Modelos biopsicológicos de la conducta animal

Los Capítulos 1 y 2 han presentado al lector los intereses generales, las ideas y los enfoques que caracterizan a la biopsicología. En los Capítulos 3 y 4 se ha detenido temporalmente esa introducción a la biopsicología mientras se le presentaba la información básica sobre neuroanatomía, neurofisiología y neuroquímica. Este capítulo se adentra en el meollo de la biopsicología; describe las actividades específicas cotidianas en el laboratorio de biopsicología. Su cometido es prepararle para los capítulos posteriores y profundizar su conocimiento de la biopsicología, describiéndole cómo los biopsicólogos llevan a cabo sus investigaciones.

La organización de este capítulo refleja la dualidad intrínseca de la biopsicología. Éste consta de dos partes principales: una trata los métodos de estudio del sistema nervioso y la otra se ocupa de los métodos de estudio de la conducta.

A medida que lea el capítulo deberá tener en mente que la mayoría de los métodos que se utilizan para estudiar el encéfalo humano se utilizan también con fines clínicos, ya sean de diagnóstico o de tratamiento. El caso del profesor P. es un ejemplo de ello.

El irónico caso del profesor P.

Dos semanas antes de su intervención neuroquirúrgica, el profesor P. acudió al hospital para hacerse una serie de pruebas. Lo que más le asombraba de estas pruebas era lo conocidas que le resultaban. No, el profesor P. no tenía poderes parapsicológicos; se dedicaba a la neurociencia comportamental y estaba sorprendido por cuán parecidas eran las pruebas que le habían realizado a las que había visto en su Departamento.

Implicaciones clínicas

El profesor P. tenía un tumor cerebral en el nervio craneal estato-acústico derecho (VIII par craneal; *véanse* los Apéndices III y IV) y éste tenía que ser *desecado* (extirpado). Primero, se evaluaron las capacidades auditivas del profesor P., comprobando su capacidad para detectar sonidos de diverso volumen y tono, y luego midiendo la amplitud de las señales EEG evocadas en su corteza auditiva haciendo sonar un *clic* en su oído derecho.

Después, se examinaron las funciones vestibulares (de equilibrio) del profesor P.

«¿Siente algo, profesor P.?»

«Bueno, frío en el oído».

«¿Nada más?»

«No».

Así que se vertió agua cada vez más fría sin obtener ningún resultado hasta que se realizó la prueba más fría. «`Ah!, siento algo raro» dijo el profesor. «Es como si se moviera la cama».

Los resultados de las pruebas fueron malos, o buenos, según como se mire. El profesor oía mal por el oído derecho y su nervio vestibular derecho apenas funcionaba. «A la temperatura a la que le hemos echado el agua, la mayoría de la gente habría vomitado hasta las tripas». El profesor P. sonrió ante una terminología tan técnica.

Por supuesto, estaba conmocionado porque su cerebro se hubiera deteriorado tan gravemente, pero sentía que el neurocirujano en el fondo estaba complacido: «No ganaríamos nada tratando de salvar el nervio, vamos a seccionarlo».

Hubo una última prueba. Le pincharon ligeramente la piel de la mejilla derecha mientras registraban sobre el cuero cabelludo las respuestas EEG de su corteza somatosensitiva

«Es para establecer una línea de base para la cirugía», le explicaron. «Uno de los principales riesgos de extirpar tumores en el nervio craneal estato-acústico (VIII par craneal) es dañar el nervio craneal facial (VII par craneal), y esto podría hacer que el lado derecho de su cara se debilitara. De modo que durante la intervención se le insertarán electrodos en la mejilla y se la estimulara repetidamente con pequeñas descargas eléctricas. Se registrarán las respuestas corticales y se transferirán a un altavoz de manera que el neurocirujano pueda escuchar inmediatamente los cambios de actividad si su bisturí comienza a desviarse dentro del área».

Cuando llevaron al profesor P. a su casa, estaba asombrado de la situación en la que se halló aquel día en el hospital. «Muy interesante», se dijo a sí mismo. Había biopsicólogos por todas partes, haciendo cosas biopsicológicas. En los tres laboratorios que había visitado había gente que empezaba su formación como biopsicólogo.

Dos semanas más tarde, se condujo al profesor P. a la sala de preparación. «Perdóneme por hacerle esto, profesor P., usted era uno de mis profesores preferidos», le dijo la enfermera al insertar una gran aguja en la cara del profesor y dejarla allí.

El profesor P. no la escuchaba; apenas estaba consciente. No sabía que no recuperaría la consciencia durante varios días —ni que sería incapaz de hablar, comer o incluso respirar—.

No olvide al profesor P: el lector sabrá algo más sobre su caso en el Capítulo 10. Por el momento, este caso le ha demostrado que muchos de los métodos de la biopsicología se emplean también en ámbitos clínicos. Veamos ahora los métodos.

parte 1

MÉTODOS DE ESTUDIO DEL SISTEMA NERVIOSO

5.1 Métodos de visualización y estimulación del cerebro humano *in vivo*

Antes de los principios de la década de los setenta, la investigación biopsicológica se veía entorpecida por la imposibilidad de obtener imágenes del órgano de máximo interés: el cerebro humano vivo. La radiografía tradicional prácticamente no tiene utilidad para esto. Para obtener una radiografía se pasa un haz de rayos X a través de un objeto y luego se impresiona en una placa fotográfica. Cada molécula que atraviesa el haz absorbe una parte de la radiación; así pues, sólo llegan a la placa fotográfica las fracciones del haz que no han sido absorbidas. La radiografía es por lo tanto eficaz para distinguir las estructuras internas que difieren sustancialmente de las que las rodean en cuanto al grado de absorción de rayos X —como sería, por ejemplo, un revólver dentro de una maleta llena de ropa o un hueso en la carne—. No obstante, una vez que el haz de rayos X ha atravesado las numerosas estructuras del encéfalo que se superponen, las cuales difieren sólo ligeramente unas de otras en la capacidad de absorber rayos X, lleva poca información sobre la forma de cada una de las estructuras por las que ha atravesado.

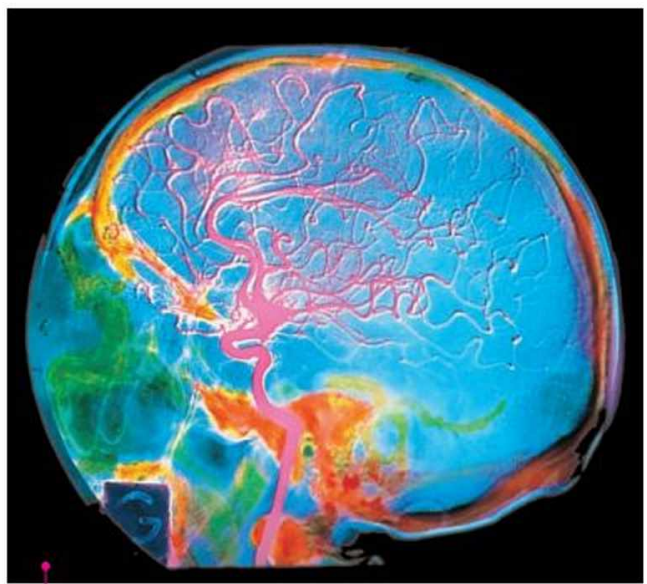


FIGURA 5.1 Angiograma cerebral de un sujeto sano.

Rayos X de contraste

Aunque la radiografía convencional no es útil para visualizar el encéfalo, las técnicas de rayos X de contraste sí lo son. Las **técnicas de rayos X de contraste** implican inyectar en uno de los compartimentos del cuerpo una sustancia que absorbe los rayos X, ya sea menos o más que el tejido circundante. La sustancia inyectada refuerza entonces el contraste entre el compartimento y el tejido circundante durante la radiografía.

Implicaciones clínicas

Una técnica de rayos X de contraste, la **angiografía cerebral,** se vale de la infusión de un tinte radio opaco en una arteria cerebral para poder observar el sistema circulatorio cerebral mientras se hace una radiografía (*véase* la Figura 5.1). Los angiogramas cerebrales son principalmente útiles para localizar lesiones vasculares, pero el desplazamiento de los vasos sanguíneos de su posición normal también puede indicar la presencia de un tumor.

Tomografía computarizada de rayos X

A principios de la década de los setenta, se produjo una revolución del estudio del cerebro humano vivo debido a la introducción de la tomografía axial computarizada. La **tomografía axial computarizada** (TAC) es un procedimiento asistido por ordenador que puede emplearse para visualizar el encéfalo y otras estructuras internas del organismo vivo. Mientras se hace la tomografía cerebral computarizada, el paciente neurológico permanece tendido con la cabeza colocada en el centro de un gran cilindro, como se representa en la Figura 5.2. En un lado del cilindro hay un tubo de rayos X que proyecta un haz de estos rayos a través de la cabeza hacia un detector de rayos X, situado en el lado opuesto. El tubo y el detector de rayos X giran automáticamente alrededor de la cabeza del paciente, a un nivel determinado del encéfalo, tomando muchas radiografías por separado a medida que giran. La escasa información que contiene cada una de las radiografías se combina mediante un ordenador para conseguir una exploración por TAC siguiendo un plano horizontal del encéfalo. Seguidamente, el tubo y el detector de rayos X se desplazan a lo largo del eje del cuerpo del paciente hasta otro nivel del encéfalo, y se repite el proceso. Suelen obtenerse exploraciones de ocho o nueve secciones cerebrales horizontales de un paciente; combinadas, aportan una representación tridimensional del encéfalo.

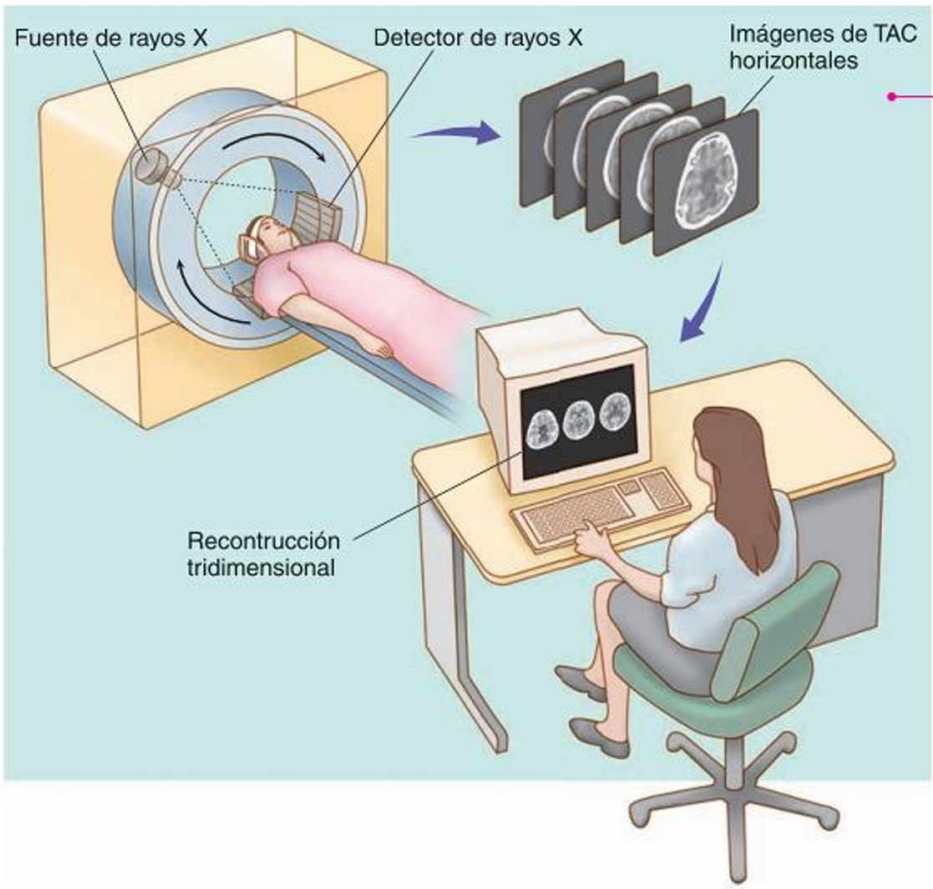


FIGURA 5.2 La tomografía axial computarizada (TAC) utiliza rayos X para hacer una exploración TAC cerebral.

Resonancia magnética nuclear

El éxito de la tomografía axial computarizada estimuló el desarrollo de otras técnicas para obtener imágenes del interior del organismo vivo. Entre estas técnicas figura la **resonancia magnética nuclear** (**RMN**) [o resonancia magnética —RM—], procedimiento mediante el cual se construyen imágenes de alta resolución basándose en la medida de las ondas que emiten los átomos de hidrógeno al ser activados por ondas de radiofrecuencia en un campo magnético. La RMN proporciona imágenes del cerebro de mayor precisión que la TAC. En la Figura 5.3 se muestra una RMN bidimensional, codificada en color, de una sección sagital media del encéfalo.

Además de ofrecer una relativamente alta **resolución espacial** (capacidad de detectar diferencias de localización espacial), la resonancia magnética produce imágenes en tres dimensiones. La Figura 5.4 es un barrido tridimensional por resonancia magnética. En la Figura 5.4 se presenta una RMN tridimensional. La Figura 5.5 muestra RMN bidimensionales de secciones del encéfalo.

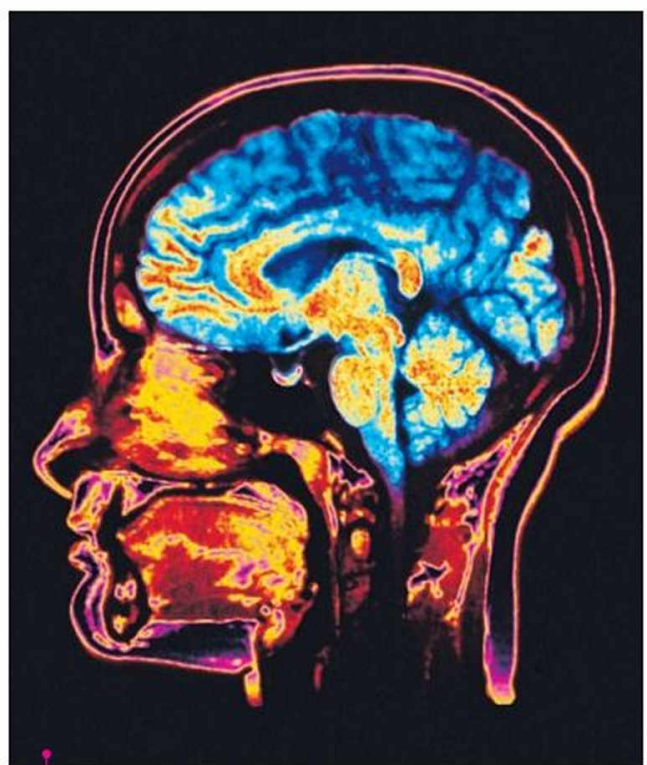


FIGURA 5.3 RM sagital media resaltada con color.

Tomografía por emisión de positrones

La **tomografía por emisión de positrones** (**TEP**) es una técnica de neuroimagen cerebral que se ha utilizado

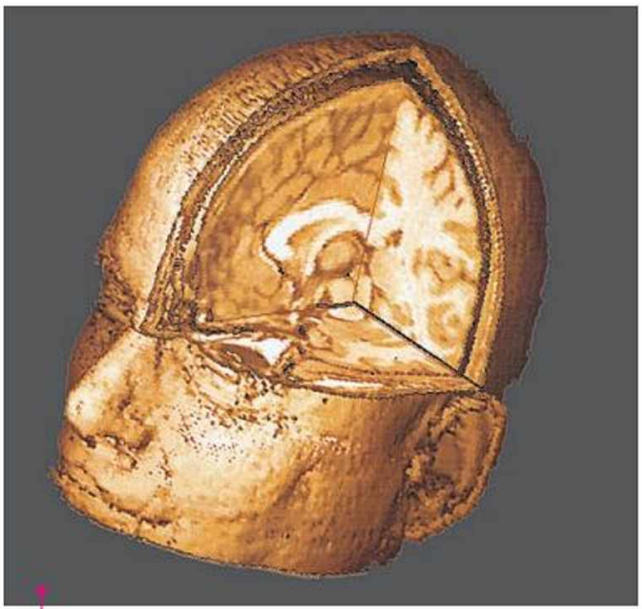


FIGURA 5.4 La RM estructural puede utilizarse para obtener una imagen tridimensional de todo el encéfalo. (Por cortesía de Bruce Foster y Robert Hare, *University of British Columbia.*)

mucho en las investigaciones biopsicológicas porque proporciona imágenes de la actividad cerebral, más que de su estructura. En una de las modalidades más frecuentes de la TEP se inyecta **2-desoxiglucosa** (**2-DG**) radioactiva en la *arteria carótida* del paciente (una arteria del cuello que irriga el hemisferio cerebral homolateral. Dada su semejanza con la glucosa, principal carburante del cerebro, la 2-desoxiglucosa es absorbida rápidamente por las neuronas activas (las que están consumiendo energía). Sin embargo, a diferencia de la glucosa, la 2-desoxiglucosa no puede ser metabolizada: se acumula en las neuronas activas hasta que es degradada gradualmente. Cada exploración por TEP es una imagen de los niveles de radioactividad (indicados por el código de color) de diversas partes del encéfalo, a un nivel horizontal. Por lo tanto, si se le hace una exploración por TEP a un paciente que está realizando una actividad tal como leer durante unos 30 segundos después de que le haya inyectado 2-DG, la imagen resultante indicará qué regiones de ese nivel cerebral estaban más activas durante los 30 segundos (*véase* la Figura 5.6). Por lo general, se exploran varios niveles distintos del encéfalo con el fin de poder determinar mejor el alcance de la actividad cerebral.

Neurociencia cognitiva

Obsérvese en la Figura 5.6 que las exploraciones TEP no son imágenes del encéfalo. Cada imagen de TEP no es más que un mapa coloreado de la cantidad de radioactividad que existe en cada uno de los diminutos *voxels* (*pixels* de volumen) cúbicos que componen la imagen del escáner. Sólo se puede estimar con exactitud cuánto contribuye cada *voxel* a trazar el mapa de una estructura cerebral determinada.

Resonancia magnética funcional

La técnica de resonancia magnética se ha utilizado con gran éxito para medir la actividad cerebral (*véase* Cabeza y Nyberg, 2000). Las técnicas tradicionales de **resonancia magnética funcional** (**RMf**) proporcionan imágenes del aumento del aporte de oxígeno en sangre a las regiones activas del encéfalo.

Neurociencia cognitiva

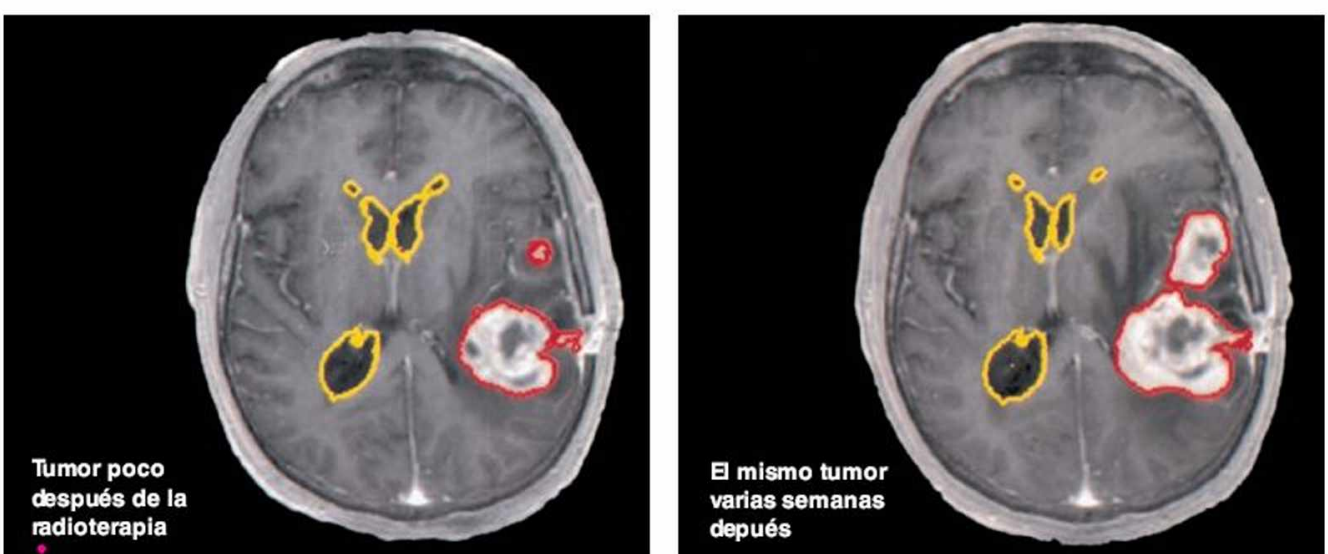


FIGURA 5.5 La RM estructural también puede emplearse para obtener imágenes bidimensionales de secciones cerebrales. La RM de la izquierda muestra un tumor poco después de la radioterapia y la de derecha muestra el mismo tumor varias semanas después. Los ventrículos se han resaltado en amarillo; el tumor en rojo. (Modificado de Calmon *et al.*, 1998; cortesía de Neil Roberts, *University of Liverpool*).

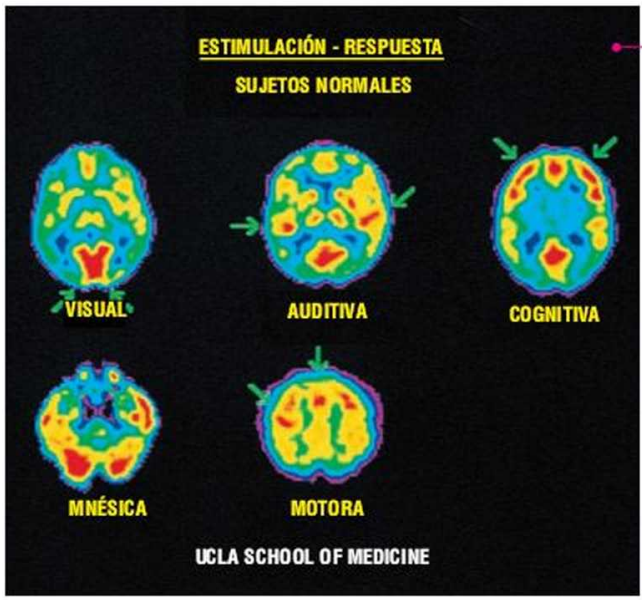


FIGURA 5.6 Serie de TEPs. Cada imagen es una sección horizontal, registrada durante una actividad psicológica diferente. Las áreas de alta actividad se distinguen en rojo y amarillo. Por ejemplo, obsérvese el alto nivel de actividad en la corteza visual del lóbulo occipital cuando el sujeto inspeccionó una señal visual. (Tomado de «Positron Tomography: Human Brain Function and Biochemistry» por Michael E. Phelps y John C. Mazziotta, Science, 228 [9701], 17 de Mayo, 1985, p. 804. Copyright: 1985 por la AAAS. Reproducido con autorización. Cortesía de los Drs. Michael E. Phelps y John Mazziotta, *UCLA School of Medicine*.)

La RMf presenta cuatro ventajas sobre la TEP: 1) no ha de inyectársele algo al sujeto; 2) ofrece información tanto estructural como funcional, todo en la misma imagen: 3) su resolución espacial es mejor, y 4) se puede emplear para obtener imágenes tridimensionales de la actividad de todo el encéfalo. En la Figura 5.7 se muestran imágenes de RMf.

Magnetoencefalografía

Neurociencia cognitiva

Otra técnica que se emplea para verificar la actividad cerebral de sujetos humanos es la **magnetoencefalografía** (**MEG**). La MEG mide cambios en los campos magnéticos sobre la superficie del cuero cabelludo, cambios que están producidos por los cambios en las pautas subyacentes de actividad neural. Su principal ventaja sobre la RMf es la **resolución temporal**: puede registrar rápidos cambios de la actividad nerviosa.

Archivos de imágenes cerebrales

Un importante desarrollo reciente en la investigación de neuroimagen no consiste en una nueva técnica, sino más bien en el establecimiento de *archivos de imágenes cerebrales*. Sólo se han publicado unas cuantas imágenes concisas en cada artículo de investigación y las innumerables complejas variaciones en el procesamiento de los datos hace que a los investigadores les resulte virtualmente imposible comparar los resultados de un estudio publicado con sus propios datos. No obstante, muchos investigadores que estudian imágenes cerebrales envían ahora sus datos originales a un archivo de imágenes cerebrales al cual tienen acceso otros investigadores (*véase* Roland *et al.*, 2001; van Horn y Gazzaniga, 2002). Los neurocientíficos cognitivos a menudo pueden obtener de un archivo de imágenes cerebrales los datos originales que se han recogido en un estudio particular, y comparar sus propios datos a dichos datos o combinarlos con ellos.

Estimulación magnética transcraneal

La TEP, la RMf y la magnetoencefalografía han permitido a los neurocientíficos cognitivos obtener imágenes de la actividad del cerebro humano. Pero todos estos métodos presentan la misma limitación: pueden usarse para demostrar que existe una relación entre la actividad cerebral y la actividad cognitiva, pero no pueden probar que la actividad cerebral y la actividad cognitiva guarden una relación causal. Por ejemplo, una técnica de neuroimagen puede demostrar que la corteza del cíngulo se activa cuando sujetos humanos ven fotografías que les conmueven, pero no puede probar que la actividad de la corteza del cíngulo cause la reacción emocional. La estimulación magnética transcraneal puede aportar un modo de estudiar las relaciones causales entre la actividad cortical humana y la cognición.

La **estimulación magnética transcraneal** (**EMT**) consiste en una técnica para alterar la actividad en un área de la corteza, creando un campo magnético bajo una bobina que se sitúa por encima del cráneo (*véase* Fitzpatrick y Rothman, 2000; Pascual-Leone, Walsh y Rothwell, 2000). De hecho, la estimulación magnética «apaga» temporalmente parte del encéfalo mientras se evalúan sus efectos sobre la cognición y la conducta.

Aunque la EMT se está utilizando actualmente para estudiar los mecanismos neurales de la cognición, no podrá constatarse todo su potencial hasta que se contesten cuestiones fundamentales acerca de su seguridad, la profundidad de su efecto y sus mecanismos de alteración neural.

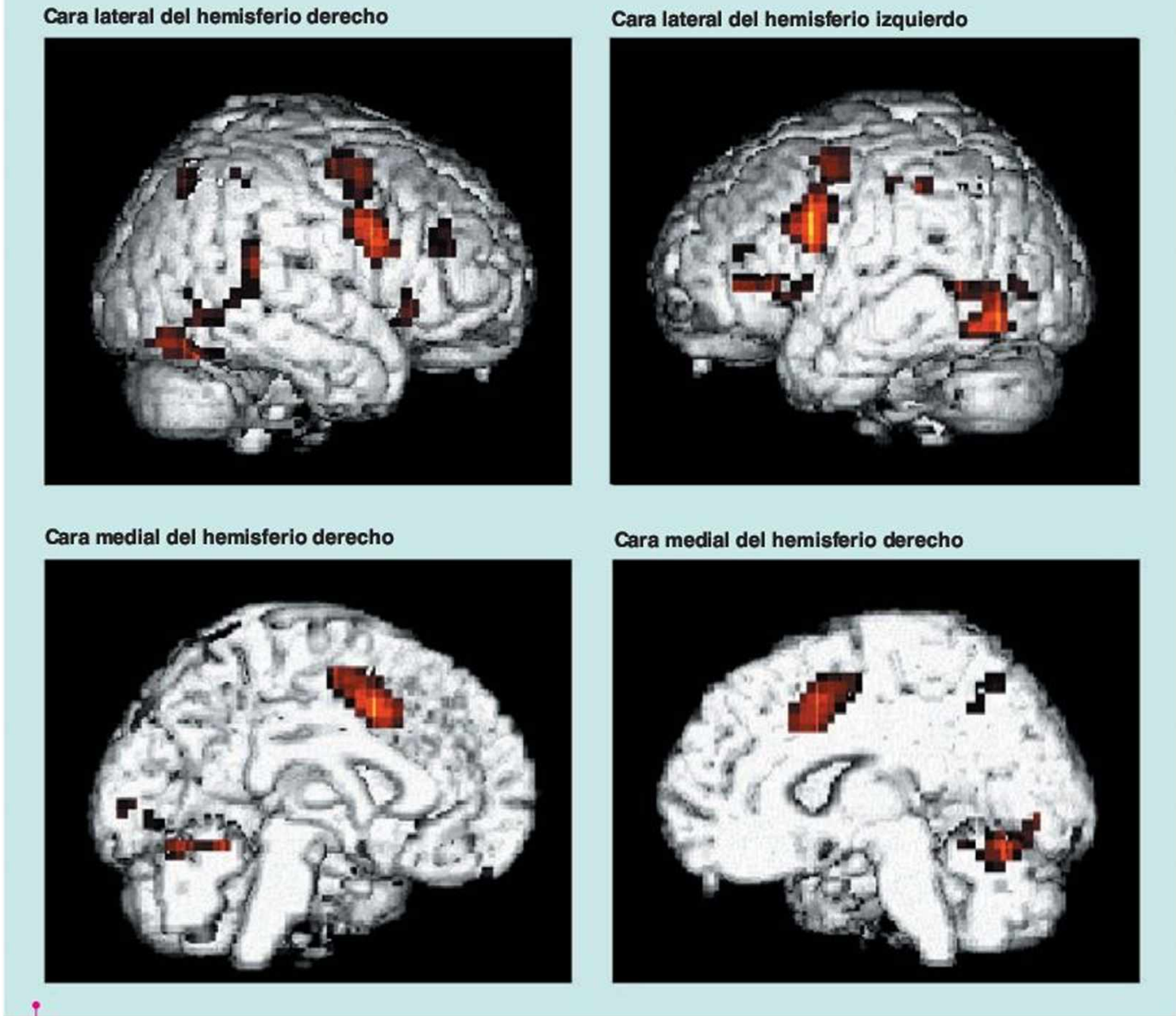


FIGURA 5.7 Imágenes de resonancia magnética funcional (RMf). Estas imágenes ponen de manifiesto las áreas de la corteza que se activaron más cuando los sujetos observaron secuencias de letras y se les pidió que especificaran qué secuencias formaban palabras; en la condición control, a los sujetos se les presentaron secuencias de asteriscos (Kiehl *et al.,* 1999). Estas imágenes de RMf muestra la actividad de superficie; pero también pueden observarse imágenes de RMf a través del encéfalo. (Por cortesía de Kent Kiehl y Peter Liddle, *Department of Psychiatry, University of British Columbia.*)

5.2 Registro de la actividad psicofisiológica humana

En el apartado anterior se han expuesto las técnicas de neuroimagen funcional, la piedra angular de las investigaciones acerca de neurociencia cognitiva. Este apartado se ocupa de los *métodos de registro psicofisiológico* (métodos para registrar sobre la superficie del cuerpo humano la actividad fisiológica). Se describen cinco de los métodos psicofisiológicos que más se han estudiado: una medida de la actividad cerebral (el EEG registrado en el cuero cabelludo), dos medidas de la actividad del sistema nervioso somático (la tensión muscular y los movimientos oculares)

y dos medidas de la actividad del sistema nervioso neurovegetativo (la conductibilidad de la piel y la actividad cardiovascular).

Electroencefalografía de superficie

El *electroencefalograma (EEG)* es una medida de la actividad eléctrica global del encéfalo. Se registra mediante macroelectrodos y utilizando un aparato llamado *electroencefalógrafo (máquina de EEG)*, con una técnica que se denomina **electroencefalografía.** En los estudios de EEG con sujetos humanos cada canal de actividad EEG por lo general se obtiene mediante electrodos con forma de disco, de un tamaño aproximado a la mitad de una moneda, que se pegan sobre el cuero cabelludo. La señal EEG que se registra sobre el cuero cabelludo (o EEG de superficie) refleja la suma de los sucesos eléctricos en toda la cabeza. Estos sucesos incluyen potenciales de acción y potenciales postsinápticos, así como señales eléctricas procedentes de la piel, los músculos, la sangre y los ojos. Así pues, la utilidad del EEG de superficie no reside en que pueda proporcionar una visión clara de la actividad nerviosa. Su valor como herramienta de investigación y diagnóstico se fundamenta en el hecho de que algunos tipos de ondas EEG se asocian con estados determinados de consciencia o con formas determinadas de patología cerebral. Por ejemplo, las **ondas alfa** son ondas regulares, de 8 a 12 ciclos por segundos y alta amplitud, que se asocian con un estado de vigilia relajada. En la Figura 5.8 se muestran unos cuantos ejemplos de tipos de ondas EEG y sus correlatos psicológicos.

Puesto que las señales EEG disminuyen de amplitud a medida que se difunden desde su punto de origen, comparar las señales registradas en diversos puntos del cuero cabelludo puede a veces indicar de dónde proceden un tipo determinado de ondas. Esta es la razón por la cual se suele registrar simultáneamente la actividad EEG en diversos puntos.

A menudo, a los psicofisiólogos les interesan más las ondas EEG asociadas con ciertas circunstancias psicológicas que en la señal EEG de fondo. Estas ondas EEG asociadas se suelen designar **potenciales provocados**[1] **(PP).** Un tipo de potencial provocado que se ha estudiado con frecuencia es el **potencial provocado sensorial** —el cambio en la señal EEG cortical inducido por la presentación momentánea de un estímulo sensorial—. Como se ilustra en la Figura 5.9, el EEG cortical que sigue a un estímulo sensorial consta de dos componentes: la respuesta al estímulo (la señal) y la actividad EEG de fondo en curso (el

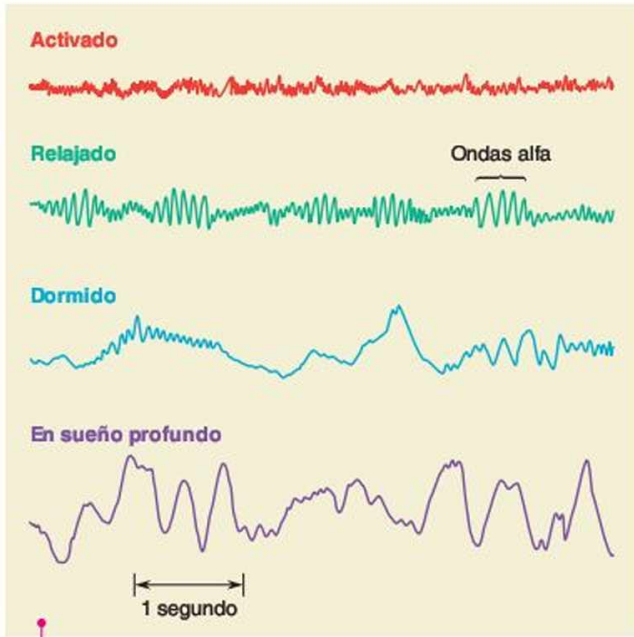


FIGURA 5.8 Algunas muestras representativas de registro electroencefalográficos y sus correlatos psicológicos.

ruido). La *señal* es la parte de todo registro que interesa; el *ruido* es la parte que no interesa. El problema al registrar potenciales provocados sensoriales es que el ruido de la actividad EEG de fondo suele ser tan intenso que enmascara dicho potencial. Medir un potencial provocado sensorial puede ser algo así como detectar un susurro en un concierto de rock.

EN EL CD

Consulte el módulo *Visita a un laboratorio de neurociencia cognitiva* para ver cómo se estudian los potenciales provocados.

Uno de los métodos que se emplean para reducir el ruido de la actividad EEG de fondo es calcular el **promedio de la señal.** Primero, se registra muchas veces (digamos, unas 1000) la respuesta del sujeto a un estímulo, tal como, un clic. Luego el ordenador determina el valor en milivoltios de cada uno de los 1000 registros en su punto de inicio (esto es, en el momento del clic) y calcula el promedio de esos 1000 valores. A continuación considera el valor de cada uno de los 1000 registros, por ejemplo, 1 milisegundo (ms) después de su inicio, y calcula el promedio de dichos valores. Se repite el proceso en el punto que corresponde a los 2 ms, 3 ms, y así sucesivamente. Cuando se registran en una gráfica estos valores medios, el promedio de la respuesta provocada por el clic resulta más evidente, ya que la actividad EEG de fondo aleatoria ha sido anulada al promediarse la señal. *Véase* la Figura 5.9, que ilustra un potencial provocado auditivo promediado.

El análisis de los *potenciales provocados promediados (PPPs)* se centra en las diversas ondas de la señal promediada. Cada onda se caracteriza por su dirección, positiva

[1] Los potenciales provocados, también conocidos como «evocados» (que corresponden a los *event-related potentials* —ERPs—), se producen como respuesta a un estímulo, a diferencia de los potenciales espontáneos *(N. del T.)*.

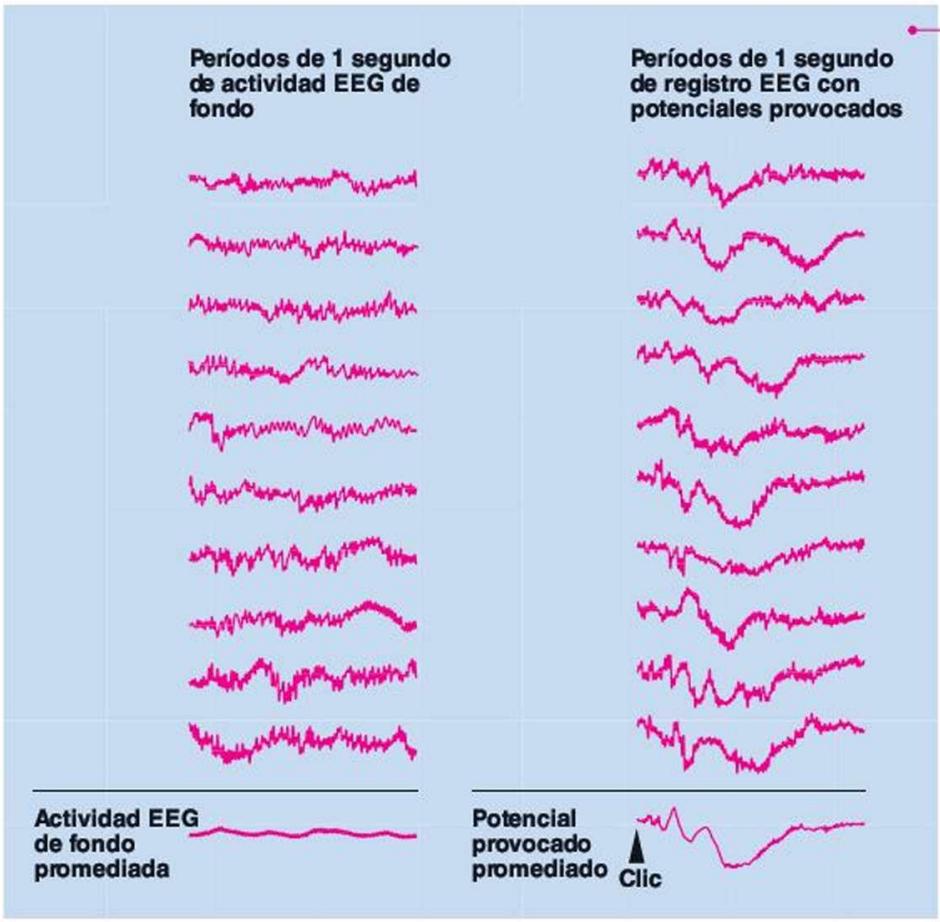


FIGURA 5.9 Promedio de un potencial provocado auditivo. Al promediar se aumenta la proporción ruido-señal.

o negativa, y por su latencia. Por ejemplo, la **onda P300** que se ilustrada en la Figura 5.10 es la onda positiva que ocurre unos 300 milisegundos después de un estímulo momentáneo que tiene un significado para el sujeto (p.ej., un estímulo al que el sujeto tiene que responder) —*véase* Friedman, Cycowicz y Gaeta (2001)—. Por el contrario, los componentes de un potencial provocado que se registran en los primeros milisegundos después de un estímulo no están influidos por el significado que tiene el estímulo para el sujeto. Estas ondas de pequeño tamaño se conocen como **potenciales de campo** porque, si bien se registran en la superficie del cuero cabelludo, se originan lejos, en los núcleos sensoriales del tronco del encéfalo.

Aunque la electroencefalografía puntúa alto en resolución temporal, inicialmente fracasaba estrepitosamente en resolución espacial. Con los procedimientos electroencefalográficos tradicionales sólo se puede estimar de un modo aproximado el punto de origen de una señal determinada. Sin embargo, las técnicas más recientes, que emplean sofisticados programas informáticos y muchos electrodos, pueden localizar con exactitud el origen de las señales. La resolución espacial de estas técnicas es suficiente para permitir codificar en color y trazar una gráfica de la amplitud de las señales EEG provocadas, registradas en la corteza, sobre una imagen de RM tridimensional (Gevins *et al.*. 1995). Esta eficaz unión de distintas técnicas se ilustra en la Figura 5.11.

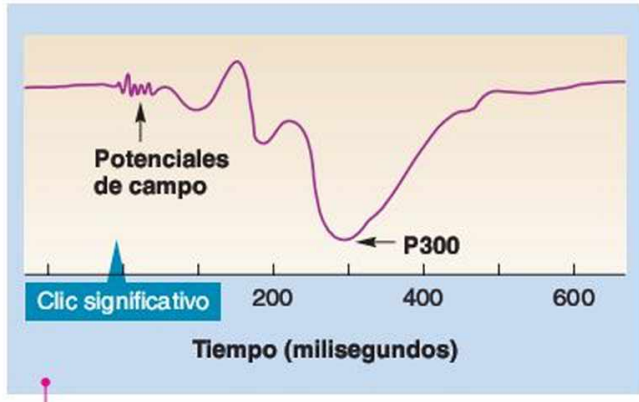


FIGURA 5.10 Potencial provocado auditivo promediado. Obsérvese la onda P300. Esta onda sólo ocurre si el estímulo tiene significado para el sujeto; en este caso, el clic indica que se va a dar inmediatamente una recompensa: Habitualmente, las ondas EEG positivas son siempre deflexiones hacia abajo.

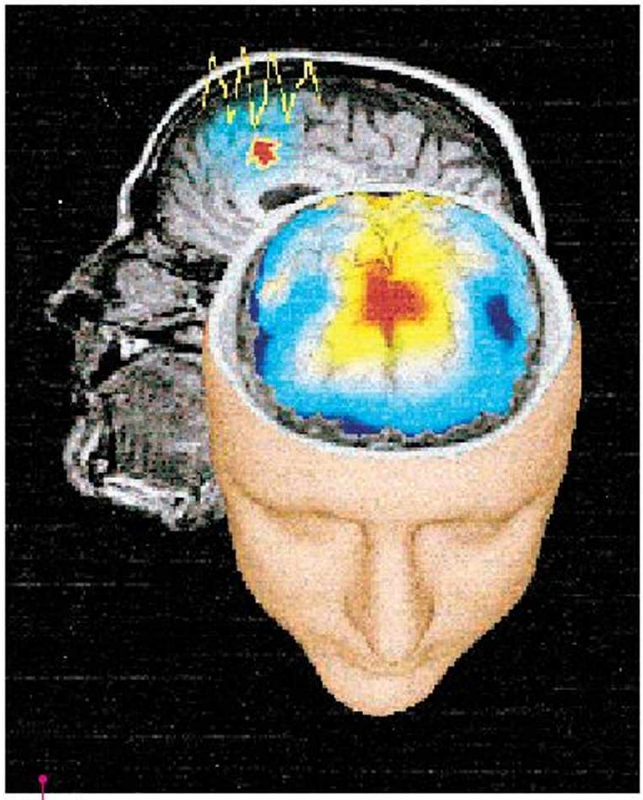


FIGURA 5.11 Combinación de electroencefalografía y resonancia magnética: la distribución de las señales EEG puede representarse sobre una cerebral RM estructural. En esta ilustración se ha trazado la distribución de ondas theta, registradas mientras los sujetos trabajaban en una tarea de memoria. La mayor incidencia de ondas theta (indicada en rojo en la RM tridimensional en la superficie dorsal del encéfalo y en azul en la sección sagital media) ocurrió en la corteza del cíngulo. (Alan Gevins, *EEG Systems Laboratory and SAM Technology,* San Francisco).

Tensión muscular

Cada músculo esquelético se compone de millones de fibras musculares filiformes. Cada fibra muscular se contrae de modo «todo o nada» cuando es activada por la neurona motora que la inerva. En cualquier momento, unas cuantas fibras de cada músculo en reposo pueden contraerse, manteniendo así el tono global (tensión) del músculo. El movimiento es el resultado de la contracción simultánea de un gran número de fibras.

En el lenguaje corriente se suele calificar a las personas ansiosas como «tensas». El uso de este término reconoce el hecho de que los sujetos ansiosos, o por lo demás con un alto grado de activación, por lo general manifiestan un elevado nivel de tensión en sus músculos cuando están en reposo. Esta es la razón de que los psicofisiólogos se interesen por dicha medida como un índice de activación psicológica.

La **electromiografía** es el procedimiento habitual para medir la tensión muscular. El registro obtenido se llama *electromiograma (EMG).* La actividad EMG se registra habitualmente midiendo el potencial entre dos electrodos que se pegan a la superficie de la piel sobre el músculo que interesa estudiar. En la Figura 5.12 se muestra un registro de EMG. En ella se puede observar que el principal correlato de un aumento de la contracción muscular es un aumento de la amplitud de la señal EMG en bruto [original], lo cual refleja la cantidad de fibras musculares que se contraen en un momento determinado.

La mayoría de los psicofisiólogos no trabajan con señales EMG en bruto: las transforman en señales más fáciles de manejar. Se introduce la señal original en un ordenador, que calcula la cantidad total de puntas EMG por unidad de tiempo (en intervalos consecutivos de 0.1 segundos, por ejemplo). Luego se traza la gráfica de la señal integrada (esto es, de la actividad EMG total por unidad de tiempo). El resultado es una curva moderada, cuya amplitud es una medida única, continua, del nivel de tensión muscular (*véase* la Figura 5.12).

Movimientos oculares

La técnica electrofisiológica empleada para registrar los movimientos oculares se denomina **electroculografía,** y el registro resultante, *electroculograma (EOG).* La electroculografía se basa en el hecho de que existe una diferen-

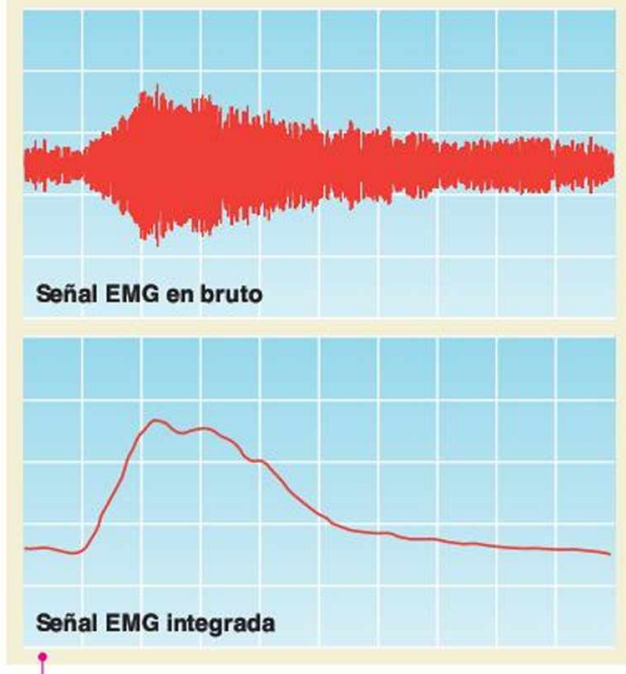


FIGURA 5.12 Relación entre una señal EMG en bruto y su versión integrada. El sujeto tensó el músculo que se encuentra bajo los electrodos y luego lo relajó gradualmente.

cia de potencial constante entre la parte delantera (positiva) y la trasera (negativa) del globo ocular. A causa de este potencial constante, cuando el ojo se mueve puede registrarse un cambio en el potencial eléctrico entre electrodos que se colocan en torno al ojo. Lo habitual es registrar la actividad EOG mediante dos electrodos situados a cada lado del ojo para medir los movimientos oculares horizontales, y dos electrodos colocados por encima y por debajo del ojo para medir los movimientos oculares verticales (*véase* la Figura 5.13).

Conductibilidad de la piel

Los pensamientos y las experiencias emocionales se asocian con un incremento de la capacidad de la piel para conducir electricidad. Los dos índices de la *actividad electrodérmica* más utilizados son el **nivel de conductibilidad de la piel (NCP)** y la **respuesta de conductibilidad de la piel (RCP).** El NCP es una medida del nivel básico de conductibilidad de la piel que se asocia a una situación concreta, mientras que la RCP es una medida de los cambios transitorios en la conductibilidad de la piel que se asocian a experiencias determinadas. Las bases fisiológicas de los cambios en la conductibilidad de la piel no se conocen por completo, pero existen muchas pruebas que implican a las glándulas sudoríparas (*véase* Boucsein, 1992). Aunque la principal función de estas glándulas es enfriar el cuerpo, tienden a activarse en caso de emoción. Las glándulas sudoríparas se distribuyen por la mayor parte de la superficie corporal; pero, como el lector está casi totalmente seguro, las más sensibles a los estímulos emocionales son las de las manos, los pies, las axilas y la frente.

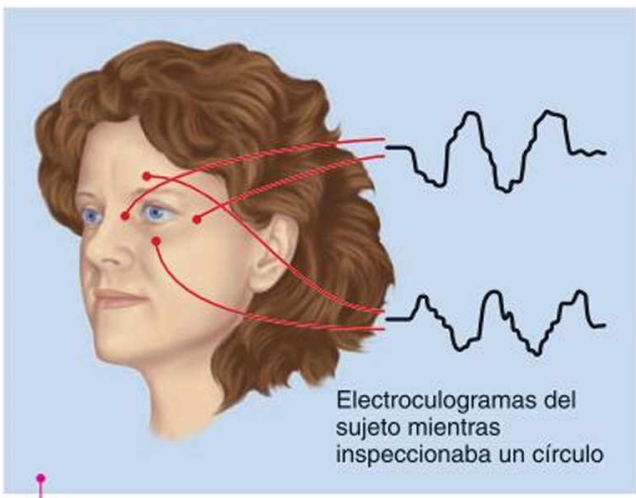


FIGURA 5.13 Colocación habitual de los electrodos alrededor del ojo para registrar el electroculograma. Los dos trazados electroculográficos se registraron cuando el sujeto inspeccionaba un círculo.

Actividad cardiovascular

El hecho de que haya en nuestra lengua expresiones del tipo *sangre de horchata, pálido de miedo y rubor de novia,* indica que los psicofisiólogos modernos no han sido los primeros en darse cuenta de la relación que existe entre la *actividad cardiovascular* y la emoción. El sistema cardiovascular consta de dos componentes: los vasos sanguíneos y el corazón. Se trata de un sistema de distribución de oxígeno y nutrientes a los tejidos del cuerpo, de retirada de desechos metabólicos y de transmisión de mensajes químicos. Habitualmente, en las investigaciones psicofisiológicas se utilizan tres medidas distintas de la actividad cardiovascular: la frecuencia cardíaca, la tensión arterial y la volemia local.

Frecuencia cardíaca La señal eléctrica que se asocia a cada latido cardíaco puede registrarse por medio de electrodos colocados sobre el pecho. El registro se conoce como **electrocardiograma (ECG).** El valor medio de la frecuencia cardíaca de un adulto sano en estado de reposo se sitúa en torno a 70 pulsaciones por minuto, pero aumenta bruscamente ante el sonido, o la evocación, del torno del dentista.

Tensión arterial Para determinar la tensión arterial se requieren dos medidas independientes: una del pico máximo de tensión durante los períodos de contracción cardiaca, las *sístoles;* y otra de la tensión mínima durante los períodos de relajación, las *diástoles.* La tensión arterial se suele expresar, en milímetros de mercurio (mmHg), como la proporción entre la tensión arterial sistólica y la diastólica. La tensión arterial normal de un adulto en reposo se sitúa en torno a 130/70 mmHg. Una tensión arterial que de modo prolongado supere los 140/90 mmHg se considera un grave peligro para la salud y se denomina **hipertensión.**

Seguramente al lector le habrán tomado alguna vez la tensión con un *esfigmomanómetro* —un rudimentario aparato que se compone de una faja envolvente, una pera de goma para inflarla y un manómetro para medir la presión en el interior de la faja *(esfigmo* significa «pulso»)—. En investigación se usan métodos más fiables, totalmente automatizados.

Volemia Los cambios de volemia (volumen sanguíneo) en determinadas partes del cuerpo se asocian con sucesos psicológicos. El ejemplo más conocido de tales cambios es el de la congestión de los genitales, asociada a la excitación sexual, tanto en varones como en hembras. El término **pletismografía** se refiere a diversas técnicas para medir los cambios de volemia en una determinada parte del cuerpo (*pletismos* significa «dilatación»).

Uno de los métodos para medir estos cambios consiste en registrar el volumen del tejido que se va a estudiar rode-

ándolo con un calibrador, o cinta métrica, que puede estirarse. Aunque, este método es útil para medir el flujo sanguíneo de los dedos o de órganos de forma semejante, las posibilidades de emplearlo son bastante limitadas. Otro método pletismográfico consiste en atravesar el tejido que se va a estudiar con una luz y medir la cantidad de luz que absorbe. Cuanta mayor sea la cantidad de sangre que contenga una estructura, mayor será la cantidad de luz que absorba.



5.3 Métodos lesivos de investigación fisiológica

Los esfuerzos para estudiar la relación entre cerebro y conducta en seres humanos se ven obstaculizados por las normas éticas de ajustarse a líneas de investigación que no impliquen una intervención directa con el órgano objeto de estudio: el cerebro. Pasamos ahora de considerar las *técnicas no lesivas* empleadas en investigaciones con cerebros humanos a ocuparnos de técnicas más directas, que por lo general se emplean en estudios biopsicológicos con animales de laboratorio.

La mayoría de las técnicas fisiológicas utilizadas en las investigaciones biopsicológicas con animales de laboratorio pertenecen a una de estas tres categorías: métodos de lesión, métodos de estimulación eléctrica y métodos lesivos de registro. Cada uno de estos tres métodos se examina en este apartado del capítulo, pero se empieza por describir la *cirugía estereotáxica*.

Cirugía estereotáxica

El primer paso de muchas investigaciones biopsicológicas es la *cirugía estereotáxica*. Mediante ésta se colocan con precisión los dispositivos experimentales en las profundidades del cerebro. Se necesitan dos cosas para la cirugía estereotáxica: un atlas que proporcione la situación del lugar de actuación y un instrumento para llegar hasta allí.

El **atlas estereotáxico** se usa para localizar estructuras cerebrales, de manera parecida a cómo los atlas geográficos se usan para localizar puntos geográficos. Se da, sin embargo, una diferencia importante. En contraposición a lo que ocurre con la superficie terrestre, que sólo tiene dos dimensiones, el encéfalo tiene tres. Consecuentemente, el encéfalo se representa en el atlas estereotáxico por medio de una serie de mapas individuales, uno por página; en cada uno se representa la estructura de una sola sección cerebral frontal en dos dimensiones. En un atlas estereotáxico, todas las distancias se miden en milímetros a partir de un punto de referencia determinado. En algunos atlas del encéfalo de rata este punto de referencia es **bregma** —el punto, situado en la parte superior del cráneo, de intersección de dos de las principales *suturas* («costuras» en el cráneo)—.

El **instrumento estereotáxico** consta de dos elementos: un *soporte para la cabeza*, que mantiene firmemente el encéfalo del sujeto en la posición y orientación requeridas; y *un soporte para los electrodos*, que sostiene el aparato que se va a insertar. Un sistema de engranaje de precisión permite mover el dispositivo para sujetar electrodos en las tres dimensiones: anterior-posterior, dorsal-ventral y lateral-medial. En la Figura 5.14 se ilustra la implantación de un electrodo en la amígdala de una rata mediante cirugía estereotáxica.

Métodos de lesión

Los métodos de lesión les gustarán mucho a todos aquellos que sienten un impulso irresistible de desarmar distintos aparatos para ver cómo funcionan. Siguiendo estos métodos, se extirpa, se lesiona o se destruye una parte del encéfalo; a continuación, se examina minuciosamente el comportamiento del sujeto con el fin de determinar la función de la estructura dañada. A continuación se estudian cuatro tipos de lesiones: lesiones por aspiración, lesiones por radiofrecuencia, cortes con bisturí y bloqueo por frío.

Lesiones por aspiración Cuando hay que hacer una lesión en un área del tejido cortical que es accesible a la vista y al instrumental del cirujano, el método que suele elegirse es la **aspiración.** El tejido cortical se extrae por succión a través de una pipeta de cristal de punta fina, manejada manualmente. Dado que la sustancia blanca subyacente es algo más resistente a la succión que el tejido cortical mismo, los cirujanos experimentados pueden retirar delicadamente las capas del tejido cortical desde la superficie del encéfalo, dejando intactos la sustancia blanca y los principales vasos sanguíneos subyacentes.

Lesiones por radiofrecuencia Las lesiones subcorticales pequeñas por lo general enviando una *corriente de radiofrecuencia* (corriente de alta frecuencia) por el tejido que interesa desde el extremo de un electrodo, colocado por métodos estereotáxicos. El calor que emana la corriente destruye el tejido. El tamaño y la forma de la lesión vienen determinados por la duración y la intensidad de la corriente, así como por la configuración de la punta del electrodo.

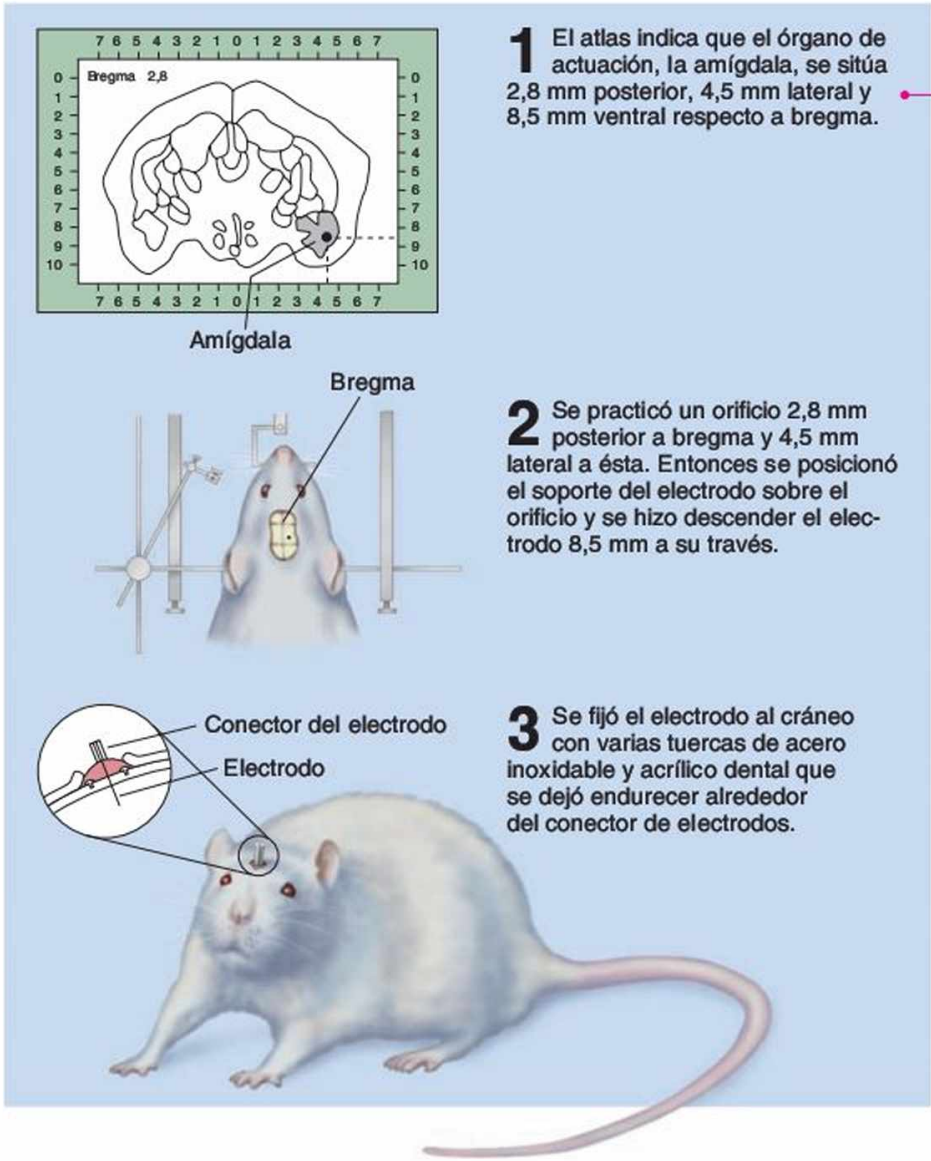


FIGURA 5.14 Cirugía estereotáxica: implantar un electrodo en la amígdala de rata.

Cortes con bisturí *Seccionar* (cortar) es una de las técnicas que se utilizan para suprimir la conducción de mensajes por un nervio o por una vía nerviosa. Una pequeña incisión, realizada en el lugar adecuado, se puede llevar a cabo inequívocamente esta tarea sin producir un daño que se extienda al tejido circundante. ¿Cómo se inserta un bisturí en el encéfalo para hacer un corte sin dañar gravemente el tejido circundante? Una de las técnicas se representa en la Figura 5.15, página 122.

Bloqueo por frío Una alternativa a las lesiones destructivas es el **bloqueo por frío** [o bloqueo criogénico]. Cuando se bombea un refrigerante por medio de una *criosonda,* como la que se describe en la Figura 5.16, página 122, las neuronas cercanas a su punta se enfrían hasta que dejan de disparar. La temperatura se mantiene por encima del punto de congelación, luego no se producen daños estructurales. Después, cuando se deja que el tejido se caliente, se recupera la actividad neural normal. Este bloqueo por frío es funcionalmente similar a la lesión en cuanto que elimina la contribución de una determinada región cerebral al comportamiento del sujeto en ese momento. Por dicha razón, a los bloqueos por frío a veces se les califica de *lesiones reversibles.* También pueden producirse lesiones reversibles mediante microinyecciones en el encéfalo de anestésicos locales, como la *lidocaína* (*véase* Floresco, Seamans y Phillips, 1997).

Interpretación de los efectos de las lesiones Antes de terminar este apartado dedicado a las lesiones, hay que hacer una advertencia. Los efectos de las lesiones son difíciles de interpretar y pueden confundir. Dado que las es-

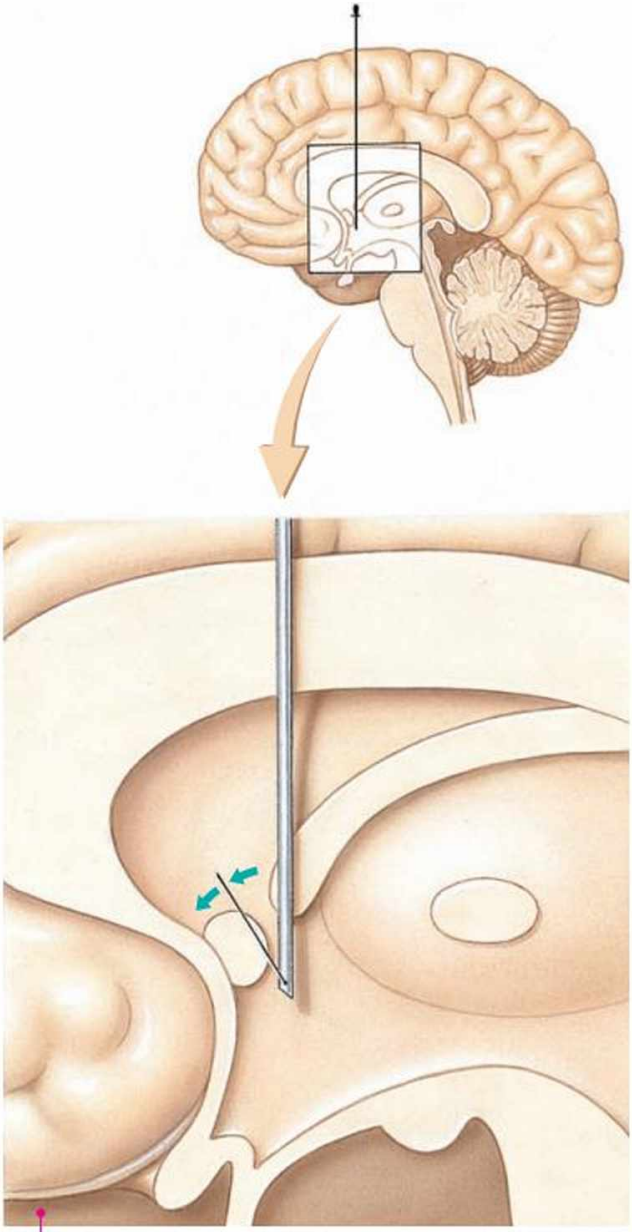


FIGURA 5.15 Dispositivo parar realizar cortes subcorticales El dispositivo se sitúa mediante cirugía estereotáxica en el encéfalo; luego se extrae la cuchilla para hacer el corte. Aquí se está seccionando la comisura anterior.

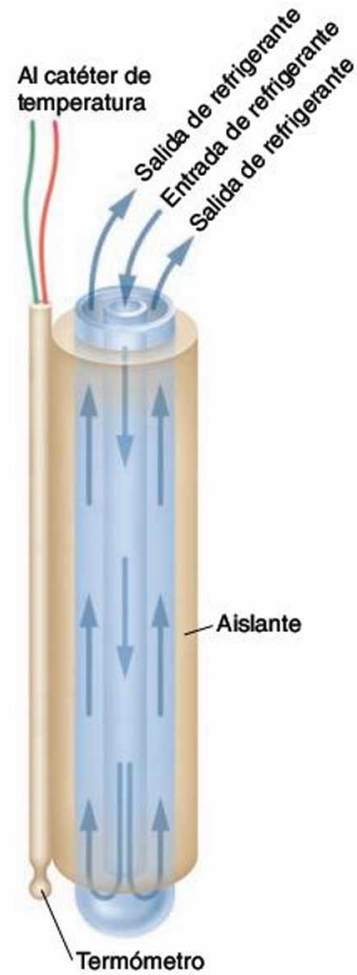


FIGURA 5.16 Una criosonda. La criosonda se implanta en el encéfalo; luego, se enfría el área cerebral que rodea al extremo no aislado de la criosonda mientras se evalúan los efectos comportamentales. Las criosondas son muy finas para que puedan implantarse en el encéfalo sin causar un daño significativo; por lo general se construyen con un tubo hipodérmico de dos catéteres.

tructuras cerebrales son tan pequeñas, contorneadas y están tan próximas unas de otras, ni siquiera un cirujano experto es capaz de destruir por completo una estructura sin provocar daños significativos a las estructuras adyacentes. Existe, sin embargo, una lamentable tendencia a olvidar este hecho. Por ejemplo, una lesión que deja la mayor parte de la amígdala intacta y afecta a una serie de estructuras vecinas llega a considerarse de manera simplista como una *lesión de la amígdala*. Este tipo de abstracción, en apariencia inocua, puede inducir a error por dos motivos. Si se piensa que todas las lesiones calificadas de «lesiones de amígdala» no conllevan daños a otras estructuras cerebrales, podrían atribuirse erróneamente a la lesión de la amígdala todos los efectos comportamentales observados. A la inversa, si se piensa que todas las lesiones calificadas de «lesiones de amígdala» afectan a la totalidad de la amígdala, se podría concluir erróneamente que la amígdala no está implicada en los comportamientos en los que no ha influido la lesión.

Reflexión crítica

Lesiones bilaterales y unilaterales Como norma general —pero norma con varias excepciones importantes—, los efectos comportamentales de las *lesiones unila-*

terales (lesiones restringidas a una mitad del encéfalo) son mucho más leves que las *lesiones bilaterales* simétricas (lesiones que afectan a ambos lados del encéfalo), sobre todo en especies no humanas. De hecho, los efectos comportamentales de lesiones unilaterales de algunas estructuras cerebrales pueden ser difíciles de detectar. Como resultado, la mayoría de los estudios experimentales de los efectos de las lesiones son estudios de lesiones bilaterales, más que de lesiones unilaterales.

Estimulación eléctrica

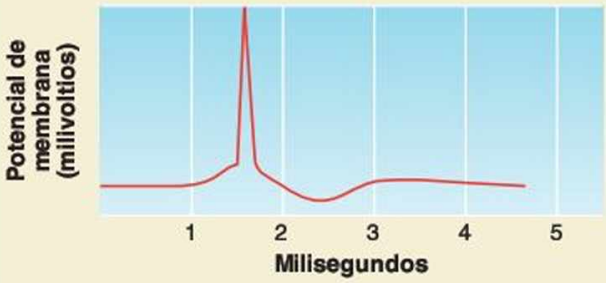
Estimulando eléctricamente una estructura nerviosa se pueden obtener pistas sobre su función. La estimulación eléctrica cerebral por lo general se libra a través de las dos puntas de un *electrodo bipolar* —dos cables aislados, firmemente unidos y cortados en un extremo—. Los débiles impulsos de corriente producen un aumento inmediato del disparo de las neuronas que están próximas a la punta del electrodo.

La estimulación eléctrica cerebral es un importante medio de investigación biopsicológica debido a que a menudo tiene efectos comportamentales, normalmente los opuestos a los que produce una lesión en el mismo lugar del encéfalo. Puede provocar una serie de conductas en cadena, entre ellas comer, beber, atacar, copular y dormir. La respuesta comportamental determinada que se provoca depende de dónde se localice la punta del electrodo, los parámetros de la corriente y el ambiente experimental en el que se administre la estimulación.

Métodos lesivos de registro electrofisiológico

En este apartado se describen cuatro métodos lesivos de registro electrofisiológico: los registros intracelular y extracelular de una unidad, el registro de unidades múltiples y el registro EEG invasivo. (En la Figura 5.17 puede verse un ejemplo de cada método.)

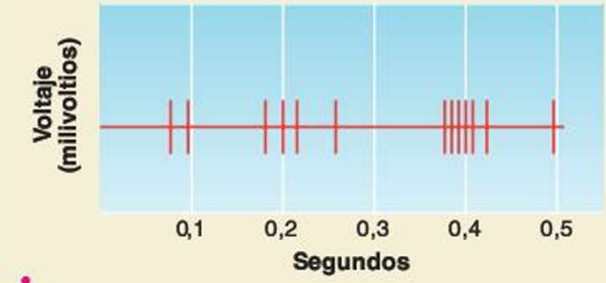
Registro intracelular de una unidad
Un microelectrodo extracelular registra la alteración eléctrica que se origina cada vez que una neurona adyacente dispara.



Registro de múltiples unidades
Un pequeño electrodo registra los potenciales de acción de muchas neuronas próximas entre sí. Estos se suman y se traza gráficamente su registro. En este ejemplo el disparo en el área del extremo del electrodo declina gradualmente y luego aumenta súbitamente.



Registro extracelular de una unidad
Un microelectrodo extracelular registra la alteración eléctrica que se origina cada vez que una neurona adyacente dispara.



Registro EEG lesivo
Un macroelectrodo implantado capta los cambios generales de la actividad eléctrica cerebral. La señal EEG no está relacionada de modo obvio con el disparo neural.



FIGURA 5.17 Cuatro métodos para registrar la actividad eléctrica del sistema nervioso.

Registro intracelular de una unidad El método del *registro intracelular de una unidad,* cuyos hallazgos se expusieron con detalle en el Capítulo 4, proporciona un registro paso a paso de las fluctuaciones graduadas del potencial de membrana de una neurona. La mayoría de los experimentos que utilizan este procedimiento de registro se llevan a cabo en animales inmovilizados por medios químicos, ya que resulta casi imposible mantener la punta de un microelectrodo en el interior de una neurona de un animal con libertad de movimientos.

Registro extracelular de una unidad Se pueden registrar los potenciales de acción de una neurona mediante un microelectrodo cuya punta se sitúa en el líquido extracelular que la rodea.. Cada vez que la neurona dispara aparece una señal luminosa en el osciloscopio. Según esto, el *registro extracelular de una unidad* aporta un registro de los disparos de una neurona, pero ninguna información acerca del potencial de membrana de la neurona. Resulta difícil obtener un registro extracelular de una única neurona en un animal con libertad de movimientos sin que la punta del electrodo se desvíe de ella, pero se puede lograr con unos microelectrodos flexibles especiales que pueden cambiar ligeramente de posición a la vez que el encéfalo. Al principio, el registro extracelular individual suponía registrar las neuronas de una en una, situándose ésta bajo la punta de un electrodo implantado por separado. Sin embargo, ahora es posible registrar simultáneamente las señales extracelulares de más de 100 neuronas, analizando la correlación de las señales captadas con varios electrodos distintos implantados en la misma área general.

Registro de múltiples unidades En los *registros de múltiples unidades,* la punta del electrodo es más grande que la de un microelectrodo, de modo que capta las señales de muchas neuronas. (Cuanto más grande sea el electrodo, más serán las neuronas que contribuyen a la señal.) Los potenciales de acción detectados por el electrodo se conducen a un circuito que los integra, sumándolos. Un registro de múltiples unidades es un gráfico del número total de potenciales de acción por unidad de tiempo (p.ej., cada 0,1 segundos).

Registro EEG invasivo En animales de laboratorio, las señales EEG se registran mediante grandes electrodos implantados, en vez de con electrodos sobre el cuero cabelludo. En este caso, las señales del EEG cortical se registran por lo general mediante electrodos «tuerca» craneales de acero inoxidable, mientras que las señales del EEG subcorticales habitualmente se registran por medio de electrodos de cable implantados con cirugía estereotáxica.



5.4 Métodos de investigación farmacológicos

En el apartado precedente se ha aprendido cómo los psicólogos fisiológicos estudian el cerebro, manipulándolo y obteniendo registros de él valiéndose de métodos quirúrgicos y eléctricos. En este apartado se aprenderá cómo los psicofarmacólogos manipulan el cerebro y lo registran aplicando métodos químicos.

La principal estrategia de investigación de la psicofarmacología consiste en administrar fármacos que, o bien aumentan, o bien disminuyen el efecto de un neurotransmisor determinado y observar las consecuencias comportamentales. En el Capítulo 4 se ha visto cómo los *agonistas* y los *antagonistas* afectan a los sistemas de neurotransmisión. Aquí se describen vías de administración de fármacos, métodos de usar sustancias químicas para producir lesiones cerebrales selectivas, métodos para medir la actividad química del cerebro que son particularmente útiles en las investigaciones biopsicológicas y métodos para localizar sistemas de neurotransmisores.

Vías de administración de fármacos

En la mayoría de los experimentos psicofarmacológicos, los fármacos se administran de una de las siguientes maneras: 1) se le dan al sujeto junto con los alimentos; 2) se le inyectan a través de una sonda en el estómago (inyección *intragástrica*); o 3) se inyectan hipodérmicamente en la cavidad peritoneal del abdomen (inyección *intraperitoneal, IP*), en un músculo grande (inyección *intramuscular, IM*), en el tejido graso bajo la piel (inyección *subcutánea, SC*) o en una vena grande de superficie (inyección *endovenosa, EV*). Un problema de estas vías de administración periféricas es que muchos fármacos no atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica. Para superar este problema, se pueden inyectar los fármacos en pequeñas cantidades a través de un fino tubo hueco, llamado **cánula,** que se ha implantado en el encéfalo mediante cirugía estereotáxica.

Lesiones químicas selectivas

Los efectos de las lesiones quirúrgicas, electrolíticas y criogénicas a menudo son difíciles de interpretar, ya que afectan a todas las neuronas en la zona de actuación. En algunos casos, se pueden provocar lesiones más selectivas inyectando **neurotoxinas** (venenos neurales) con afinidad por ciertos componentes del sistema nervioso. Exis-

ten muchas neurotoxinas selectivas. Por ejemplo, cuando se administra mediante microinyección ya sea *ácido caínico* o *ácido iboténico*, éste es absorbido preferentemente por los cuerpos celulares que se hallan cerca del extremo de la cánula y destruye esas neuronas, mientras deja en gran medida ilesas a las neuronas cuyos axones atraviesan la misma región cerebral.

Otra neurotoxina selectiva muy utilizada es la *6-hidroxidopamina (6-HD)*. Es absorbida únicamente por las neuronas que liberan los neurotransmisores *noradrenalina o dopamina*, dejando ilesas a otras neuronas en el lugar de inyección.

Medida de la actividad química del encéfalo

Existen muchos procedimientos para medir la actividad química del encéfalo de los animales de laboratorio. Dos técnicas que han demostrado ser especialmente útiles para la investigación biopsicológica son la técnica de 2-desoxiglucosa y la diálisis cerebral.

Técnica de 2-desoxiglucosa La técnica de *2-desoxiglucosa (2-DG)* consiste en situar a un animal al que se le ha inyectado 2-DG radioactiva en una situación experimental en la cual se dedica a la conducta que interesa estudiar. Dado que la 2-DG tiene una estructura similar a la de la glucosa —principal fuente de energía del encéfalo—, las neuronas activas durante la prueba la absorben a alta velocidad, pero no la metabolizan. Después de que el sujeto haya desplegado la conducta, se le sacrifica y se extrae y secciona su encéfalo. Las secciones son sometidas entonces a una **autorradiografía:** se recubren con una emulsión fotográfica, se guardan en oscuridad durante unos cuantos días y después se revelan de forma parecida a una película. Las zonas del encéfalo que han absorbido gran cantidad de 2-DG durante la prueba aparecen en las diapositivas como puntos negros. Luego puede codificarse en color la densidad de los puntos en las distintas zonas del encéfalo (*véase* la Figura 5.18).

Diálisis cerebral El procedimiento de **diálisis cerebral** es un método para medir la concentración extracelular de sustancias neuroquímicas específicas en animales que están llevando a cabo una conducta (*véase* Robinson y Justice, 1991) —la mayoría de las otras técnicas para medir sustancias neuroquímicas requieren sacrificar al animal para poder extraer el tejido—. La diálisis cerebral implica implantar en el cerebro un fina sonda que tiene una corta sección semipermeable. Esta sección semipermeable se coloca en la estructura cerebral que interesa estudiar, de modo que las sustancias químicas extracelulares de la estructura se difundan en el interior de la sonda. Una vez en la sonda pueden recogerse para ser congeladas, almacenadas y después analizadas, o trasladarse en disolución directamente a un *cromatógrafo* (un aparato para determinar la composición química de líquidos o gases).

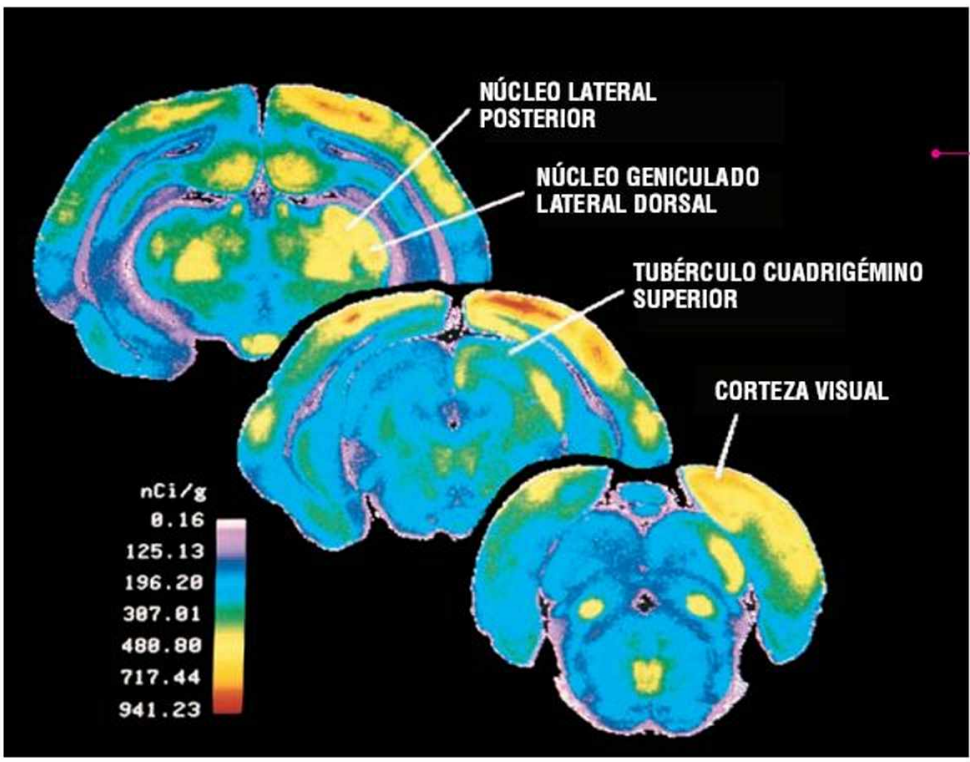


FIGURA 5.18 Técnica de 2-desoxiglucosa. Se muestra la acumulación de radioactividad en tres secciones frontales, obtenidas del encéfalo de una ardilla de campo *Richardson*. Se le inyectó al sujeto 2-desoxiglucosa; luego, durante 45 minutos se le hizo mirar franjas blancas y negras brillantemente iluminadas con el ojo izquierdo mientras su ojo derecho estaba cubierto. Puesto que el sistema visual de la ardilla de campo en gran parte es cruzado, la mayoría de la radioactividad se acumuló en las estructuras visuales del hemisferio derecho (el hemisferio que queda a la derecha del lector). (Por cortesía de Rod Cooper, *Department of Psychology*, University of Calgary).



EXPLORE SU CEREBRO

Los métodos de investigación en biopsicología sirven parar ilustrar un trastorno psicológico que padecen muchos científicos. Yo lo llamo «alargafobia» —miedo a dejar cualquier término sin abreviar—. Para comprobar si se domina la parte I de este capítulo y se está listo para la parte II, póngase el término completo en cada una de las siguientes abreviaturas. Las respuestas correctas se presentan en la parte inferior de esta página. Antes de seguir adelante, revise los datos relacionados con sus errores y omisiones.

1. TAC: _____
2. RMN _____
3. TEP: _____
4. 2-DG: _____
5. RMf: _____
6. MEG: _____
7. EMT: _____
8. EEG: _____
9. PPC: _____
10. PPP: _____
11. EMG: _____
12. EOG: _____
13. NCP: _____
14. RCP: _____
15. ECG: _____
16. IP: _____
17. IM: _____
18. EV: _____
19. SC: _____
20. 6-OHDA: _____

Localización de neurotransmisores y receptores en el encéfalo

Un paso clave al intentar comprender la función psicológica de un neurotransmisor o de un receptor determinados es averiguar dónde se localiza en el encéfalo. Dos de las técnicas disponibles a este fin son la inmunocitoquímica y la hibridación *in situ*. Las dos suponen exponer las secciones cerebrales a un *ligando* marcado de la molécula que se está investigando (el ligando de una molécula es otra molécula que se une a ella).

Inmunocitoquímica Cuando se inyecta a un animal una proteína extraña (un *antígeno*), el animal produce *anticuerpos*, que se unen a la proteína y ayudan entonces al organismo a eliminarla o a destruirla; esto se conoce como *respuesta inmunitaria* del organismo. Los neuroquímicos han fabricado reservas de anticuerpos frente a la mayoría de los péptidos neurotransmisores y receptores cerebrales. La **inmunocitoquímica** es un procedimiento para localizar determinadas neuroproteínas en el encéfalo, marcando sus anticuerpos con una tinción o un elemento radioactivo y exponiendo luego las secciones cerebrales a esos anticuerpos marcados. Las regiones cerebrales donde se acumula el tinte o la radioactividad señalan la localización de la neuroproteína que se está estudiando.

Dado que todas las enzimas son proteínas y que sólo aquellas neuronas que liberan un determinado neurotransmisor sean probablemente las que contengan la totalidad de las enzimas necesarias para su síntesis, la inmunocitoquímica puede emplearse para localizar neurotransmisores al unirse con sus enzimas. Esto se efectúa exponiendo las secciones cerebrales a los anticuerpos marcados, los cuales se unen a las enzimas que se localizan sólo en aquellas neuronas que contienen el neurotransmisor que se estudia (*véase* la Figura 5.19).

Hibridación in situ Una técnica distinta para localizar péptidos y otras proteínas en el encéfalo es la **hibridación *in situ*.** Esta técnica saca provecho de que todos los péptidos y proteínas se transcriben a partir de secuencias de nucleótidos en las hebras del ARN mensajero (*véase* el Capítulo 2). Se han identificado las secuencias de nucleótidos que dirigen la síntesis de muchas neuroproteínas, y se han generado artificialmente hebras híbridas de ARNm

Respuestas a *Explore su cerebro:* (1) tomografía axial computarizada, (2) resonancia magnética nuclear, (3,) tomografía por emisión de positrones, (4) 2-desoxiglucosa, (5) RM funcional, (6) magnetoencefalografía, (7) estimulación magnética transcraneal, (8) electroencefalograma, (9) potenciales provocados cerebrales, (10) potenciales provocados promediados, (11) electromiograma, (12) electrocuiograma, (13) nivel de conductibilidad de la piel, (14) respuesta de conductibilidad de la piel, (15) electrocardiograma, (16) intraperitoneal, (17) intramuscular, (18) endovenosa, (19) subcutánea, (20) 6-hidroxidopamina.

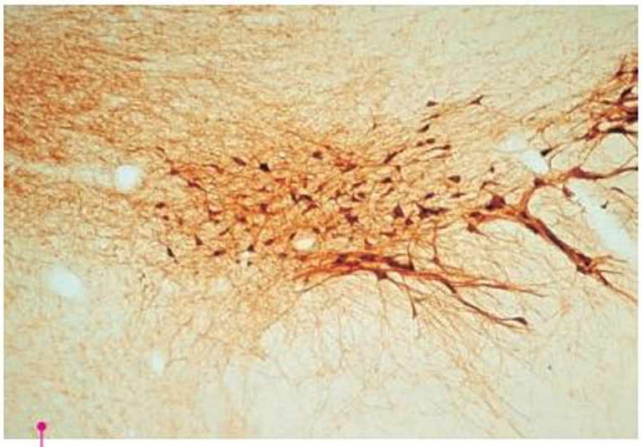


FIGURA 5.19 Inmunocitoquímica. Esta sección a través de la sustancia negra de una rata revela neuronas dopaminérgicas que han absorbido el anticuerpo frente a la tirosina hidroxilasa, la enzima que convierte la tirosina en L-Dopa. (Por cortesía de Mark Klitenick y Chris Fibiger, *Department of Psychiatry, University of British Columbia.*)

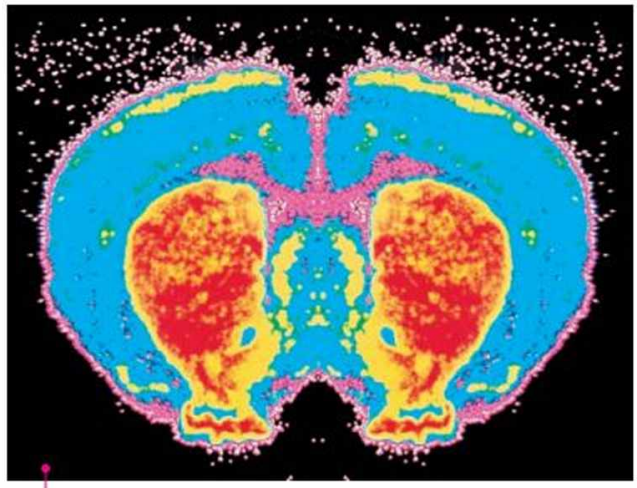


FIGURA 5.20 Hibridación *in situ*. Esta sección frontal, codificada en color, a través del encéfalo de rata pone de manifiesto la alta concentración de expresión de ARNm de una endorfina en el neoestriado (en rojo y amarillo). (Por cortesía de Ningning Guo y Chris Fibiger, *Department of Psychiatry, University of British Columbia.*)

que contienen la secuencias de bases complementaria. La hibridación *in situ* (*véase* la Figura 5.20) requiere los siguientes pasos. Primero, se obtienen las hebras de ARN híbrido con la secuencia de bases complementaria a la del ARNm que dirige la síntesis de la neuroproteína que interesa. A continuación, se marcan las hebras de ARN híbrido con un tinte o un elemento radioactivo. Y por último, se exponen las secciones cerebrales a las hebras de ARN híbrido marcado; éstas se unen a las hebras de ARNm complementarias, señalando la localización de las neuronas que liberan la neuroproteína investigada.



5.5 Ingeniería genética

La genética es una ciencia que ha logrado un asombroso progreso en la última década y los biopsicólogos están cosechando los beneficios. En la actualidad se ha extendido mucho el uso de métodos genéticos modernos en la investigación biopsicológica. Las técnicas de supresión de genes y las de sustitución de genes son dos de ellas.

Técnicas de supresión de genes

Las **técnicas de supresión de genes** («*gene knockout*») son procedimientos para crear organismos que carezcan de un determinado gen, que es el que se investiga. Una vez que se han creado los sujetos, se intenta identificar y luego investigar cualquier anomalía neural o comportamental observable que puedan presentar. A los ratones (sujetos mamíferos preferidos por la investigación genética) que son el resultado de las técnicas de supresión de genes se les denomina *ratones «knockout»*. Este término con frecuencia me hace sonreír, ya que me pasa momentáneamente por la cabeza la imagen de un ratoncito con guantes de boxeo.

Reflexión crítica

Ha habido un gran entusiasmo por la tecnología de supresión de genes, y en la actualidad hay muchas investigaciones en curso sobre supresión de genes. Sin embargo, los estudios comportamentales de los ratones *knockout* pueden ser más difíciles de interpretar de lo que se supuso en un principio (*véase* p.ej., Cook *et al.*, 2002; Phillips y Belknap, 2002). Se han difundido al menos tres advertencias. En primer lugar, la mayoría de los rasgos comportamentales están influidos por la actividad de muchos genes que interactúan entre sí; por consiguiente, la eliminación de un rasgo comportamental mediante la supresión de un gen sólo puede, en el mejor de los casos, identificar una pequeña contribución genética al comportamiento. En segundo lugar, la eliminación de un gen a menudo influye en la expresión de otros genes: como resultado, cualquier cambio observado en la conducta de los ratones *knockout* sólo puede relacionarse indirectamente con el gen eliminado; o, a la inversa, los efectos de un gen eliminado pueden ser enmascarados por cambios de compensación de

otros genes (Mongil, Yu y Basbaum, 2000). Y, en tercer lugar, la expresión de los genes puede estar influida por la experiencia; así pues, es probable que la supresión de genes interactúe de una manera compleja con las experiencias del ratón (Crabbe, Walhlsten y Dudek, 1999.)

Los *fármacos antisentido* [o complementarios] (*«antisense drugs»*) ofrecen la posibilidad de eludir algunos de los problemas de las técnicas de supresión de genes. Imagínese las posibles aplicaciones médicas de una técnica de investigación que permite a los organismos desarrollarse normalmente, pero entonces llega a su cerebro y bloquea la expresión de un gen determinado. El concepto que subyace a una técnica semejante es sencillo y elegante: Las moléculas con una secuencia de ácidos nucleicos complementaria de la del ARN mensajero (ARNm) asociado con un gen «diana», u objetivo, puede desactivar el ARNm y bloquear la expresión del gen.Sin embargo, llevar este sencillo concepto antisentido a la práctica está resultando difícil. Los fármacos antisentido ideales han de ser resistentes a ser degradados por el organismo, agentes atóxicos y específicos del ARNm al que están dirigidos; asimismo, se ha de disponer de técnicas para liberar los fármacos antisentido a sistemas neurales específicos. No obstante, éstas y otras dificultades relacionadas se están resolviendo y la investigación antisentido está empezando a cobrar fuerza. Su potencial es enorme.

Técnicas de sustitución de genes

En la actualidad se puede sustituir un gen por otro en ratones (Tsien, 2000). Las **técnicas de sustitución de genes** están dando lugar a posibilidades interesantes para la investigación del desarrollo y la terapia. Por ejemplo, los científicos han extraído genes patológicos de células humanas y los han implantado en ratones (a los ratones que contienen material genético de otra especie se les llama **ratones transgénicos**). También es posible sustituir un gen por otro que sea idéntico excepto por la adición de unas cuantas bases que pueden actuar como un interruptor, activando o inactivando el gen en respuesta a determinadas sustancias químicas. Estas sustancias químicas pueden utilizarse para activar o suprimir un gen en un momento determinado del desarrollo o en una estructura cerebral determinada (*véase* Gingrich y Roder, 1998).

Implicaciones clínicas

La tecnología de supresión de genes y la de sustitución de genes son actualmente objeto de intensa investigación. Queda por determinar cuánto nos enseñarán acerca de las bases neurales de la conducta y cuán útiles serán en el tratamiento de los trastornos cerebrales

parte 2 MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN COMPORTAMENTAL EN BIOPSICOLOGÍA

Pasamos ahora de los métodos que utilizan los biopsicólogos para estudiar el sistema nervioso a aquellos métodos que se refieren al aspecto comportamental de la biopsicología. Debido a la invisibilidad inherente a la actividad neural, el objetivo fundamental de los métodos empleados en su investigación es convertir lo inobservable en observable. Por contraposición, los principales objetivos de los métodos de investigación del comportamiento son controlar, simplificar y objetivar.

A un único conjunto de procedimientos desarrollados para investigar un fenómeno determinado del comportamiento se le llama **modelo comportamental**. Cada modelo comportamental normalmente abarca un método para producir el fenómeno comportamental que se investiga y un método para medirlo objetivamente.



5.6 Evaluación neuropsicológica

Implicaciones clínicas

Cualquier paciente de quien se sospeche que padece algún tipo de alteración del sistema nervioso suele ser remitido al *neurólogo*, quien evalúa las funciones sensitivas y motoras básicas. Los cambios, más sutiles, de las funciones de percepción, emoción, motivación o cognición son competencia del *neuropsicólogo*.

Puesto que la evaluación neuropsicológica requiere tanto tiempo, únicamente se prescribe a un pequeño porcentaje de pacientes con lesión cerebral. Esto es lamentable: los resultados de las pruebas neuropsicológicas pueden ayudar a los pacientes con lesión cerebral de tres maneras significativas: 1) contribuyendo al diagnóstico de trastornos neurológicos, en particular en aquellos casos en que las pruebas de neuroimagen cerebral, el EEG y los exámenes neurológicos han dado resultados dudosos; 2) sirviendo de base para la asistencia y el cuidado de los pacientes, ó 3) aportando las bases para valorar objetiva-

mente la eficacia del tratamiento y la importancia de sus efectos secundarios.

Planteamiento actual de la evaluación neuropsicológica

La naturaleza de la evaluación neuropsicológica ha cambiado radicalmente desde la década de los cincuenta (*véase* Stuss y Levine, 2002). En efecto, el enfoque dominante de la evaluación neuropsicológica ha evolucionado pasando por tres fases diferenciadas: el *enfoque de prueba única*, el *enfoque de batería de pruebas estandarizada* y el actual *enfoque de batería de pruebas personalizada.*

Enfoque de prueba única Antes de la década de los cincuenta, las escasas pruebas neuropsicológicas existentes estaban diseñadas para detectar daño cerebral; en concreto, el objetivo de estas primeras pruebas era discriminar entre pacientes con problemas psicológicos resultantes de lesiones cerebrales estructurales y pacientes con problemas psicológicos resultantes de cambios cerebrales funcionales, más que estructurales. Este enfoque no resultó eficaz, en gran parte porque no puede diseñarse una única prueba que sea sensible a la diversidad y complejidad de síntomas psicológicos que, en principio, puede presentar un paciente con daño cerebral.

Enfoque de batería de pruebas estandarizada El enfoque de la batería de pruebas estandarizada en la evaluación neuropsicológica surgió del fracaso del enfoque de prueba única y fue el que predominó en la década de los sesenta. El objetivo siguió siendo el mismo —identificar pacientes con daño cerebral—, pero la evaluación incluía una batería (un conjunto) de pruebas, en vez de una sola prueba. La batería de pruebas estandarizada que más se ha utilizado ha sido la *Batería de pruebas neuropsicológicas Halstead-Reitan.* Ésta consiste en un conjunto de pruebas en las que los pacientes con daño cerebral suelen tener un rendimiento bajo en comparación con otros pacientes o con sujetos de referencia sanos; la puntuación de cada prueba se suma para obtener una puntuación total de conjunto. Una puntuación total por debajo del punto de corte establecido lleva a un diagnóstico de daño cerebral. El enfoque de la batería de pruebas estandarizada ha resultado tener un éxito relativo; estas baterías discriminan eficazmente entre pacientes neurológicos y sujetos sanos, pero no son tan eficaces para discriminar entre pacientes neurológicos y pacientes psiquiátricos.

Enfoque de batería de pruebas personalizada El enfoque de la batería de pruebas personalizada empezó a utilizarse de modo habitual en unas cuantas selectas instituciones de investigación neuropsicológica durante la década de los sesenta. Dicho enfoque probó ser muy adecuado para la investigación, y pronto se extendió a la práctica clínica. Hoy en día predomina tanto en los laboratorios de investigación como en los servicios de neurología de los hospitales (*véase* Lezak, 1997; Strub y Black, 1997.

El objetivo de los exámenes neuropsicológicos actuales no es simplemente identificar pacientes con daño cerebral, el objetivo es determinar la naturaleza de las alteraciones psicológicas de cada paciente con daño cerebral. ¿Así pues, cómo se lleva a cabo el enfoque de la batería de pruebas neuropsicológicas personalizada en la evaluación neuropsicológica? Por lo general, se comienza del mismo modo con todos los pacientes: mediante una batería habitual de pruebas seleccionadas por el neuropsicólogo para hacerse una idea general del carácter de los síntomas neuropsicológicos. A continuación, dependiendo de los resultados obtenidos en la batería habitual de pruebas, el neuropsicólogo selecciona una serie de pruebas adecuadas para cada paciente, en un intento de determinar con mayor precisión los síntomas generales que ha puesto de manifiesto la batería habitual. Por ejemplo, si los resultados de la batería de pruebas indican que el paciente sufre un problema de memoria, las pruebas siguientes deberían incluir aquellas que están pensadas para revelar el tipo específico del problema de memoria.

Las pruebas que se utilizan en el enfoque de la batería de pruebas personalizada difieren en tres aspectos de las pruebas anteriores. En primer lugar, las pruebas más recientes están diseñadas específicamente para evaluar los aspectos de la función psicológica que las teorías y los datos actuales han situado en primer plano. Por ejemplo, las teorías actuales, así como los datos en que se basan, sugieren que los mecanismos de la memoria a corto plazo y los de la memoria a largo plazo son totalmente diferentes; por lo tanto, la evaluación de pacientes con problemas de memoria prácticamente siempre incluye pruebas específicas de memoria, tanto a corto como a largo plazo. En segundo lugar, la interpretación de las pruebas no suele basarse por completo en lo bien que el paciente las hace; a diferencia de las primeras pruebas neuropsicológicas, las actuales a menudo requieren que el neuropsicólogo evalúe la estrategia cognitiva que ha seguido el paciente para realizar la prueba. La lesión cerebral suele cambiar la estrategia de la que se vale el paciente neurológico para realizar una prueba sin que disminuya la puntuación total. En tercer lugar, el enfoque de la batería de pruebas personalizada requiere un examen más cuidadoso. A menudo se necesita pericia y conocimientos para seleccionar la batería de pruebas más adecuada para evidenciar las alteraciones de un paciente así como determinar las diferencias cualitativas de su estrategia cognitiva.

Reflexión crítica

Pruebas de la batería neuropsicológica habitual

Puesto que la aproximación a la evaluación neuropsicológica de la batería de pruebas neuropsicológicas personalizada por lo general consta de dos fases —una batería de pruebas generales que se les aplica a todos los pacientes, seguida de una serie de pruebas específicas apropiadas para cada paciente—, los ejemplos siguientes de pruebas neurológicas se presentan en dos subapartados. En el primero, algunas pruebas que se aplican con frecuencia como parte de la batería habitual de pruebas inicial; en el segundo, algunas pruebas que pueden emplear los neuropsicólogos a fin de investigar en mayor profundidad los problemas específicos revelados por la batería habitual.

Implicaciones clínicas

Inteligencia Aunque se sabe que el *cociente de inteligencia* (CI) global es una mala medida del daño cerebral, casi siempre se incluye una prueba de inteligencia general en la batería de pruebas neuropsicológicas que se aplica como rutina a todos los pacientes. Muchas de las evaluaciones neuropsicológicas comienzan con la **Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler** (*Weschler Adult Intelligence Scale*—**WAIS**—). Ello se debe a que saber cuál es el CI de un paciente puede ayudar al neuropsicólogo a interpretar los resultados de otras pruebas. Asimismo, un neuropsicólogo con experiencia a veces puede deducir la disfunción neuropsicológica del paciente basándose en el patrón de alteraciones que reflejan las diversas subescalas del WAIS. Por ejemplo, las puntuaciones bajas en las subescalas de capacidad verbal tienden a asociarse con una lesión del hemisferio izquierdo, mientras que la lesión del hemisferio derecho tiende a disminuir las puntuaciones de las subescalas manipulativas. En la Tabla 5.1 se describen las 11 subescalas del WAIS.

Memoria Una de las limitaciones del WAIS es que a menudo no puede detectar alteraciones de memoria, pese a que incluye dos subescalas diseñadas específicamente para evaluar las funciones mnésicas. La subescala de información del WAIS evalúa la memoria de conocimientos generales (p.ej., «¿Quién es el Rey Juan Carlos?»), y la subescala que se centra en la capacidad de retener **dígitos** determina la secuencia más larga de números aleatorios que puede repetir correctamente el paciente en el 50 % de los casos —la mayoría de las personas pueden retener hasta siete dígitos—. No obstante, estos dos tipos de memoria figuran entre los que tienen menos probabilidad de resultar afectadas por una lesión cerebral —los pacientes con trastornos graves de memoria no suelen presentar alteraciones en la subescala de información ni en la de dígitos del WAIS—. Sea como fuere, los problemas de memoria rara vez pasan inadvertidos. Si existen, puede que se les detecte por medio de otras pruebas incluidas en la batería habitual de pruebas; o que el neuropsicólogo los advierta en entrevistas con el paciente; o que el paciente o su familia los relaten.

TABLA 5.1 **Las 11 subescalas de la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler (WAIS)**

SUBESCALAS VERBALES
Información Se le leen al sujeto 29 preguntas de información general —por ejemplo, preguntas como: «¿Quién es el presidente de Estados Unidos?».
Dígitos Se le leen al sujeto tres dígitos, a un ritmo de uno por segundo, y se le pide que los repita en el mismo orden. Se realizan dos intentos con tres dígitos, cuatro dígitos, cinco dígitos... y así sucesivamente hasta que el sujeto falla dos intentos de un mismo nivel.
Vocabulario Se le pide al sujeto que defina una lista de 35 palabras de distinto grado de dificultad.
Aritmética Se le hacen al sujeto 14 preguntas sobre aritmética y ha de contestarlas sin ayudarse de papel y lápiz.
Comprensión Se le hacen al sujeto 16 preguntas para evaluar su capacidad de entender principios generales —por ejemplo, preguntas como: «¿Por qué se debe votar?».
Semejanzas Al sujeto se le nombran pares de elementos y se le pide que explique en qué se parecen los elementos de cada par.
SUBESCALAS MANIPULATIVAS
Figuras incompletas El sujeto debe identificar cuál es el elemento importante que falta en 20 dibujos —por ejemplo, un dibujo de una ardilla sin cola—.
Historietas Al sujeto se le muestran 10 series de cartas de dibujos y se le pide que coloque cada serie de modo que cuenten una historia con sentido.
Cubos Se le dan al sujeto unos cubos que tienen dos caras rojas, dos caras blancas y dos caras mitad roja, mitad blanca. Se le enseñan nueve modelos y se le pide que los reproduzca colocando los cubos de la forma adecuada.
Rompecabezas Al sujeto se le pide que junte las piezas de cuatro rompecabezas sencillos para formar cosas conocidas.
Clave de números Se le presenta al sujeto una clave que empareja cada uno de los símbolos de una serie con un dígito diferente. En la misma hoja hay una serie de dígitos y se le dan al sujeto 90 segundos para poner el símbolo correcto, conforme a la clave, y así sucesivamente hasta completar el mayor número de dígitos posible.

Lenguaje Si a un paciente neuropsicológico se le ha aplicado el WAIS, se puede deducir si tiene alteraciones en el uso del lenguaje a partir de la puntuación global de las seis subescalas verbales. Si no se ha pasado el WAIS, se puede hacer una exploración rápida de los pacientes para detectar alteraciones relacionadas con el lenguaje mediante la **prueba de las fichas** (*Token test*). Se colocan sobre una mesa frente al sujeto veinte fichas de dos formas distintas (cuadradas y redondas), dos tamaños distintos (grandes y pequeñas), y cinco colores diferentes (blancas, negras, amarillas, verdes y rojas). La prueba empieza leyendo el examinador unas instrucciones sencillas —por ejemplo, «toque un cuadrado rojo»—, que el sujeto debe seguir. A continuación, la prueba pasa a dar instrucciones más complejas, como «toque el circulo rojo pequeño y después el cuadrado verde grande». Por último, se pide al sujeto que lea las instrucciones en voz alta y que las siga.

Lateralización del lenguaje Es habitual que uno de los hemisferios cerebrales participe más que el otro en las actividades relacionadas con el lenguaje. En la mayoría de las personas, el hemisferio izquierdo es el dominante en el lenguaje, pero en algunas el dominante es el derecho. A menudo se incluye una prueba de lateralización del lenguaje en la batería habitual de pruebas ya que a menudo resulta útil saber cuál es el hemisferio dominante en el lenguaje al interpretar los resultados de otras pruebas. Es más, a los pacientes se les aplica prácticamente siempre una prueba de lateralización del lenguaje antes de cualquier intervención quirúrgica que pueda afectar a las áreas corticales del lenguaje. Los resultados se utilizan para planificar la cirugía, tratando de evitar en la medida de lo posible las áreas del lenguaje.

Existen dos pruebas de lateralización del lenguaje que se utilizan mucho. La del amital sódico (Wada, 1949) es una de ellas; la de escucha dicótica (Kimura, 1973) es la otra.

La **prueba del amital sódico** consiste en inyectar el anestésico amital sódico en la arteria carótida del cuello, ya sea en la izquierda, ya sea en la derecha. Esto anestesia temporalmente el hemisferio *homolateral* (del mismo lado), al tiempo que el *contralateral* (del lado opuesto) en gran medida no resulta afectado. Mientras que el hemisferio homolateral está anestesiado, se le aplican rápidamente al paciente varias pruebas de lenguaje. Más tarde se repite el proceso en el otro lado del cerebro. Cuando la inyección se hace en el lado del cerebro que domina el lenguaje, el paciente queda completamente mudo durante unos 2 minutos. Cuando se inyecta en el lado que no es dominante, sólo se producen unos cuantos problemas leves de lenguaje. Dado que la prueba del amital sódico un método invasivo[2], sólo puede aplicarse por razones médicas —habitualmente, para determinar cuál es el hemisferio cerebral dominante en el lenguaje antes de una intervención neuroquirúrgica.

En la versión estándar de la **prueba de escucha dicótica** se enuncia una secuencia de dígitos, los cuales se le presentan al sujeto a través de unos auriculares estereofónicos. Se presentan tres dígitos por un oído al mismo tiempo que se presentan tres dígitos diferentes por el otro. Luego se pide a los sujetos que digan la mayor parte que puedan de esos seis dígitos. Kimura descubrió que los sujetos decían correctamente una mayor cantidad de dígitos escuchados por el oído contralateral a su hemisferio dominante en el lenguaje, según se había determinado mediante la prueba del amital sódico.

Pruebas de funciones neuropsicológicas específicas

Tras analizar los resultados del rendimiento de un paciente neuropsicológico en la batería habitual de pruebas, el neuropsicólogo escoge una serie de pruebas específicas para precisar el carácter de los problemas generales que ha puesto de manifiesto la batería habitual. Existen cientos de pruebas que pueden seleccionarse. En este apartado se describen algunas de ellas, junto con ciertas consideraciones que pueden influir en su elección.

Implicaciones clínicas

Memoria Una vez que se ha descubierto una alteración de memoria mediante la batería habitual, hay que plantearse al menos cuatro preguntas fundamentales sobre el fallo de memoria: 1) ¿Las alteraciones de memoria implican a la *memoria a corto plazo*, a la *memoria a largo plazo* o a ambas?, 2) ¿ Los fallos de memoria a largo plazo son *anterógrados* (afectan a la retención de lo que se ha aprendido después de la lesión), *retrógrados* (afectan a la retención de lo que se ha aprendido antes de la lesión), o de ambos tipos?, 3) ¿Las alteraciones de memoria a largo plazo afectan a la *memoria semántica* (memoria del conocimiento general del mundo[3]) o a la *memoria episódica* (memoria de las experiencias personales)?, 4) Son las alteraciones de memoria a largo plazo fallos de la *memoria explícita* (recuerdos de los que el paciente es consciente y que, por lo tanto, puede expresar verbalmente), de la *memoria implícita* (recuerdo que se demuestra mediante la mejora del rendimiento del paciente, sin que sea consciente de ello) o de ambas?

Muchos pacientes amnésicos presentan un grave deterioro de la memoria explícita sin tener daño alguno de la memoria implícita (Curran y Schacter, 1997). Se ha de-

[2] Se interviene directamente en la actividad cerebral *(N. del T.)*.

[3] Tipo de memoria a largo plazo que se refiere al conocimiento de hechos, objetos y conceptos, al igual que de palabras y su significado *(N. del T.)*.

mostrado que las **pruebas de *priming*[4] de repetición** contribuyen a evaluar y estudiar este modelo. Primero, se les muestra a los pacientes una lista de palabras y se les pide que la estudien; no se les pide que la recuerden. Luego, cuando ha transcurrido un cierto tiempo, se les pide que completen una lista de fragmentos de palabras, muchos de los cuales son parte de palabras de la lista inicial. Por ejemplo, si «morado» estuviera en la lista inicial, uno de los fragmentos de palabras de la prueba podría ser «mor_ _ _». Los pacientes con amnesia suelen completar dichas palabras fragmentadas igual de bien que los sujetos de referencia sanos. Pero —y esto es lo verdaderamente importante— a menudo no tienen un recuerdo consciente de ninguna de las palabras de la lista inicial, ni siquiera de haber visto alguna vez la lista. En otras palabras, presentan una buena memoria implícita de las experiencias sin tener una memoria explícita de ellas.

Lenguaje Si según los resultados de la batería habitual de pruebas un paciente neuropsicológico tiene una alteración relacionada con el lenguaje, se le aplica una serie compleja de pruebas para aclarar la naturaleza del problema. Por ejemplo, si existe un problema de lenguaje, puede tratarse de uno de tres problemas básicamente distintos: problemas *fonológicos* (que atañen a las reglas que gobiernan los sonidos del lenguaje), problemas *sintácticos* (referentes a la gramática del lenguaje), o problemas *semánticos* (relacionados con el significado del lenguaje). Ya que los pacientes con lesión cerebral pueden padecer uno de estos problemas pero no el resto, es imprescindible que la evaluación de todos los pacientes neuropsicológicos con problemas de lenguaje incluya pruebas de cada una de estas tres capacidades (Saffran, 1997).

La lectura en voz alta puede verse alterada de distintas maneras por una lesión cerebral; deben utilizarse pruebas de seguimiento que puedan diferenciar entre los distintos modelos de alteración (Coslett, 1997). Algunos pacientes con *dislexia* (dificultades de lectura) recuerdan las reglas de la pronunciación, pero tienen dificultades para pronunciar palabras que no siguen estas reglas y que han de pronunciarse de memoria. Otros pacientes con dislexia pronuncian palabras familiares sencillas basándose en la memoria, pero han perdido la capacidad para aplicar las reglas de la pronunciación —se pueden pronunciar palabras sin contenido tales como *tramba* o *fujaz*—.

Función del lóbulo frontal

Las lesiones en el lóbulo frontal son frecuentes y la **Prueba de clasificación de cartas de Wisconsin** (*véase* la Figura 5.21) forma parte de muchas baterías de pruebas personalizada debido a que detecta el daño del lóbulo frontal. En cada una de las cartas de la prueba de Wisconsin hay o bien un único símbolo, o bien dos, tres o cuatro símbolos idénticos. Los símbolos son o bien triángulos, o bien estrellas, círculos o cruces; y pueden ser rojos, verdes, amarillos o azules. Al comienzo de la prueba, se presentan al paciente cuatro cartas «señal» que difieren una de otra en forma, color y número. La tarea consiste en clasificar correctamente las cartas de una baraja en un montón colocado delante de las cartas-señal. Pero el paciente no sabe si debe clasificar las cartas según la forma, el color o el número. Empieza a hacerlo conjeturando, y después de que ha colocado cada carta se le dice si la ha clasificado de forma correcta o incorrecta. Al principio, la tarea consiste en aprender a clasificar por colores. Pero en cuanto el paciente responde correctamente varias veces consecutivas, se cambia el criterio de clasificación y se adopta el de forma



FIGURA 5.21 Prueba de clasificación de cartas de Wisconsin. Esta mujer acaba de comenzar la prueba. Si coloca la primera carta delante de la carta señal con tres círculos verdes, está clasificando basándose en el color. Ha de hacer conjeturas hasta aprender cuál es el criterio —color, forma o número— por el que debe guiarse al clasificar. Después de que coloque cada carta, se le dice si lo ha hecho correctamente o no.

[4] El fenómeno de *priming* o «preparación» consiste en que la percepción de un estímulo determinado facilita volver a percibirlo o responder a él o a un estímulo similar *(N. del T.)*.

o número, sin darle a él más pistas que el que las respuestas basadas en el color se califican como incorrectas. A partir de ese momento, cada vez que se aprende un criterio de clasificación, éste se cambia.

Los pacientes con daño en el lóbulo frontal a menudo continúan clasificando las cartas basándose en un mismo criterio de clasificación durante unos cien o más ensayos después de que se haya vuelto incorrecto. Parece que tienen muchas dificultades para aprender y recordar que las normas que antes eran adecuadas para que una conducta fuera eficaz ya no lo son, un problema llamado *perseveración*.



Métodos comportamentales de la neurociencia cognitiva

La **neurociencia cognitiva** se basa en dos suposiciones relacionadas. La primera premisa es que todo proceso cognitivo complejo es el resultado de la actividad conjunta de procesos cognitivos simples, llamados **procesos cognitivos constituyentes.** La segunda es que cada proceso cognitivo constituyente está mediado por la actividad neural de una región concreta del cerebro. Uno de los principales objetivos de la neurociencia cognitiva es identificar las regiones cerebrales que median diversos procesos cognitivos constituyentes.

Neurociencia cognitiva

Junto con el papel central que han representado la TEP y la RMf en las investigaciones punteras sobre neurociencia cognitiva, la **técnica de sustracción de imágenes emparejadas** se ha convertido en uno de los métodos clave de investigación del comportamiento en las investigaciones sobre neurociencia cognitiva (*véase* Posner y Raichle, 1994). Vamos a explicar esta técnica con un ejemplo tomado de un estudio con TEP acerca del procesamiento de una palabra, realizado por Petersen y colaboradores (1988). Estos estaban interesados en delimitar las zonas cerebrales que permiten a un sujeto asociar palabras (responder a una palabra impresa diciendo una palabra relacionada con ella). Se podría pensar que ésta es una tarea que puede llevarse a cabo fácilmente haciendo que un sujeto realice una tarea de asociación de palabras mientras se registra una imagen por TEP de su cerebro. El problema de este planteamiento es que muchas partes del cerebro que se activarían durante el período de prueba podrían no tener nada que ver con el proceso cognitivo constituyente de formar una asociación de palabras; gran parte de la actividad registrada se asociaría con otros procesos, tales como ver las palabras, leerlas y hablar. La técnica de sustracción de imágenes emparejadas se ideó para tratar este problema.

La técnica de la sustracción de imágenes emparejadas implica obtener imágenes de TEP o de RMf durante varias tareas cognitivas distintas. En condiciones ideales, las tareas se diseñan de modo que cada par difiera uno de otro sólo en un único proceso cognitivo constituyente. Entonces, la actividad cerebral asociada con ese proceso se puede calcular restando la actividad de la imagen que se asocia con una de las dos tareas de la actividad en la imagen que se asocia con la otra tarea. Por ejemplo, en una de las tareas del estudio de Petersen y colaboradores, los sujetos pasaban un minuto leyendo en voz alta sustantivos impresos a medida que aparecían en una pantalla; en otro, observaban los mismos sustantivos en la pantalla, pero respondían a cada uno de ellos diciendo en voz alta un verbo relacionado (p.ej., *camión-conducir*). Entonces, Petersen y colaboradores restaron la actividad de las imágenes registradas durante las dos tareas para obtener una *imagen de diferencia*. La imagen de diferencia puso de manifiesto qué regiones cerebrales intervenían específicamente en el proceso cognitivo constituyente de formar la asociación de palabras; la actividad asociada con fijarse en la pantalla, ver los sustantivos, decir las palabras, etc., fue suprimida por la sustracción (*véase* la Figura 5.22).

Otro problema que conlleva el uso de la TEP y la RMf para identificar procesos cognitivos constituyentes es el *ruido* asociado con los sucesos cerebrales aleatorios que ocurren durante la prueba —por ejemplo, pensar en una repentina punzada de hambre, descubrir una mosca en la pantalla o preguntarse si falta mucho para que acabe la prueba—. El ruido generado por dichos sucesos puede reducirse significativamente mediante una técnica expuesta antes en este capítulo: el *promedio de la señal*. Promediando las imágenes de diferencia obtenidas al repetir las mismas pruebas, los investigadores pueden aumentar considerablemente la *proporción señal-ruido*. Promediar las imágenes obtenidas de varios sujetos es una práctica habitual; la imagen de diferencia media (promediada) resultante destaca las áreas de actividad comunes a la mayoría de los sujetos y atenúa las áreas de actividad particulares de unos cuantos (*véase* la Figura 5.22). Sin embargo, este procedimiento de promediar puede llevar a un grave problema: si dos sujetos presentan un modelo específico pero diferente de actividad cortical, la imagen promediada revelaría poco acerca de cada uno de ellos.

Reflexión crítica

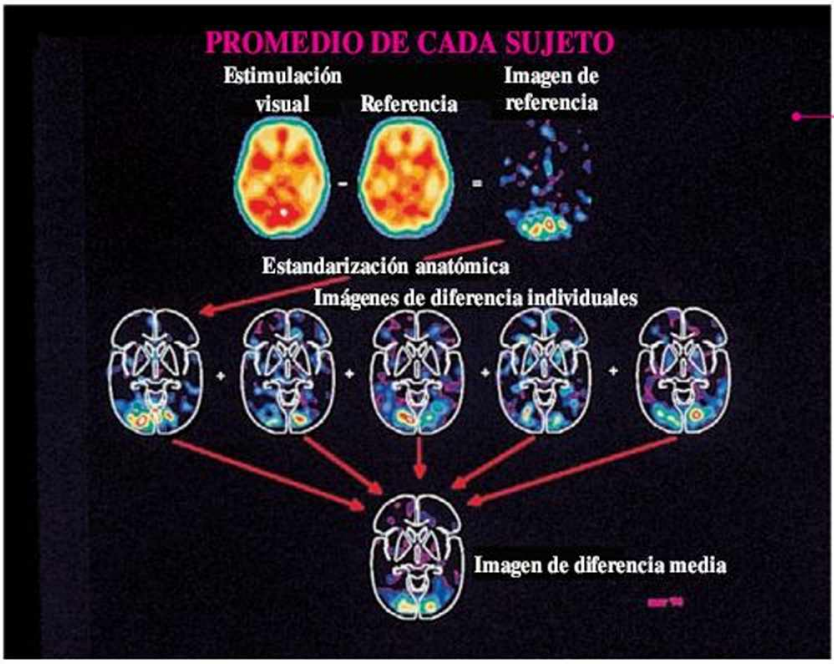


FIGURA 5.22 Técnica de sustracción de imágenes emparejadas, utilizada habitualmente en neurociencia cognitiva. Se puede ver aquí que el cerebro de un sujeto está en general activo cuando mira una configuración de tablero de ajedrez que lanza destellos (situación de estimulación visual). Sin embargo, si se resta la actividad que ocurrió cuando el sujeto se fijaba en una pantalla en blanco (situación de referencia, se hace evidente que la percepción del modelo de tablero de ajedrez que parpadea se asociaba con un aumento de actividad que estaba restringida en gran parte al lóbulo occipital. Las imágenes de diferencia de cada uno de los cinco sujetos se promediaron para obtener una imagen de diferencia media. (Imágenes de TEP por cortesía de Marcus Raichle, *Mallinckrodt Institute of Radiology, Washington University Medical Center.*)

5.8 Modelos biopsicológicos de la conducta animal

Aquí se presentan, bajo tres encabezamientos, ejemplos primordiales de los modelos conductuales que sirven para el estudio de la biopsicologia de las especies de laboratorio: 1) modelos de evaluación de las conductas típicas de especie; (2) modelos de condicionamiento tradicionales, y 3) modelos del aprendizaje animal «seminatural». En cada caso, la atención se centra en los métodos utilizados para estudiar la conducta de la rata de laboratorio, que es el sujeto más utilizado en las investigaciones biopsicológicas.

Modelos de evaluación de las conductas típicas de especie

Muchos de los modelos comportamentales empleados en la investigación biopsicológica se aplican al estudio de las conductas típicas de una especie. Las **conductas típicas de especie** son aquellas que manifiestan prácticamente todos los miembros de una especie, o al menos todos aquellos del mismo sexo y edad. Las conductas típicas de especie que más se han estudiado incluyen acicalarse, nadar, comer, beber, aparearse, luchar y construir nidos. Aquí se describen la prueba de campo abierto, pruebas de conducta agresiva y defensiva, y pruebas de conducta sexual.

Prueba de campo abierto En la **prueba de campo abierto** se coloca al sujeto en un recinto grande y vacío, y se registra su actividad. Se suele consignar su nivel de actividad general, bien con un contador de actividad automatizado, bien trazando líneas en el suelo del recinto y contando las veces que cruza las líneas durante la prueba. En las pruebas en campo abierto también es corriente que se contabilice el número de *deposiciones* (bolos de excrementos) del animal durante la prueba. Una puntuación baja en el nivel de actividad y una elevada cantidad de *deposiciones* suelen interpretarse como índices de miedo. Las ratas miedosas son marcadamente **tigmotáxicas,** es decir, rara vez se aventuran lejos de las paredes del recinto de prueba y rara vez se dedican a actividades como la crianza o el acicalamiento. Las ratas se muestran a menudo temerosas cuando se las coloca por primera vez en un campo abierto extraño, pero este miedo suele disminuir tras repetidas exposiciones al mismo.

Pruebas de conducta agresiva y defensiva Las pautas típicas de conducta agresiva y defensiva pueden observarse y medirse durante los enfrentamientos entre la rata macho dominante de una colonia establecida y una rata intrusa de menor tamaño (véase Blanchard y Blanchard, 1988). Esto se conoce como el **modelo del intruso en la colonia.** Los comportamientos del macho dominante se consideran agresivos y los del desdichado intruso, defensivos. El macho dominante de la colonia (el *macho alfa)* se acerca por el lado al intruso, con su pelaje erizado. Cuando está cerca del intruso intenta hacerle perder el

equilibrio y morderle el lomo y los flancos. El intruso intenta proteger el lomo y los costados reculando sobre las patas traseras y empujando al atacante con las patas delanteras o rodando de espaldas. Así pues, en ratas, la erección de pelaje, la aproximación lateral y los mordiscos en el lomo y los costados indican una agresión entre congéneres; la paralización, el «boxeo» (recular y empujar) y los giros sobre la espalda indican defensa.

Algunas pruebas de comportamiento defensivo en ratas miden más la respuesta al investigador que la respuesta a otra rata. Por ejemplo, se acostumbra a medir la resistencia de una rata a que se le atrape (la puntuación más baja se da cuando no se resiste y la más alta cuando muerde) y usar la puntuación como una medida de defensa (Kalynchuk *et al.*, 1997).

El **laberinto elevado en forma de cruz,** un laberinto de cuatro brazos en forma de cruz que suele situarse a 50 centímetros por encima del suelo, es una prueba de defensa habitualmente empleada para estudiar, en ratas, los efectos *ansiolíticos* (que reducen la ansiedad) de los fármacos. Dos de los brazos del laberinto están protegidos por tabiques laterales, los otros dos no. La medida de defensa, o de ansiedad, está determinada por la proporción de tiempo que pasan las ratas en los brazos protegidos en vez de en los abiertos. Muchos fármacos ansiolíticos reconocidos aumentan significativamente el tiempo que pasan las ratas en los brazos abiertos (véase Pellow *et al.*, 1985) y, a la inversa, muchos fármacos recientes que han demostrado ser eficaces para reducir la defensa de las ratas en el laberinto han resultado ser eficaces para tratar la ansiedad en seres humanos.

Implicaciones clínicas

Pruebas de conducta sexual La mayoría de los intentos de estudiar las bases fisiológicas de la conducta sexual de las ratas se han centrado en acto de la cópula en sí mismo. El macho monta a la hembra por detrás, aferrándole las patas traseras. Si la hembra es receptiva, responde adoptando la postura denominada **lordosis;** esto es, levanta las patas traseras en el aire, curva el dorso formando una U y desplaza la cola hacia un lado. Montándola varias veces, el macho inserta el pene en la vagina de la hembra; este acto se denomina **introducción.** Tras la introducción, el macho desmonta con un salto hacia atrás. Pocos segundos después vuelve a montarla y penetrarla. Tras unos 10 ciclos semejantes de montar, introducir y desmontar, el macho monta, penetra y **eyacula** (expulsa el esperma).

Tres medidas acostumbradas del comportamiento sexual de la rata macho son el número de acoplamientos que ha necesitado para lograr la introducción, el número de introducciones que ha necesitado para lograr la eyaculación, y el intervalo entre la eyaculación y el reinicio del acoplamiento. La medida más frecuente del comportamiento sexual de la rata hembra es el **cociente de lordosis** (proporción de acoplamientos que provocan lordosis).

Modelos de condicionamiento tradicionales

Los modelos de aprendizaje desempeñan un papel fundamental en la investigación biopsicológica por tres razones. La primera es que el aprendizaje es un fenómeno de capital interés para los psicólogos. La segunda es que los modelos de aprendizaje aportan un recurso técnico eficaz para producir y controlar la conducta del animal. Como los animales no pueden seguir las instrucciones del investigador, por lo general hay que entrenarles para que se comporten de un modo coherente con los objetivos del experimento. La tercera razón es que se pueden deducir muchas cosas acerca del estado sensitivo, motor, de motivación, y cognitivo de un animal basándose en su capacidad de aprender y efectuar diversas respuestas.

Si el lector ha seguido un curso previo de psicología, conocerá el modelo de condicionamiento pavloviano y el de condicionamiento operante. En el **modelo de condicionamiento pavloviano** el experimentador empareja un estímulo inicialmente neutro, llamado *estímulo condicionado* (p.ej., un sonido o una luz), con un *estímulo incondicionado* (p.ej., carne en polvo) —un estímulo que provoca una *respuesta incondicionada* (refleja) como la salivación—. Como resultado de estos emparejamientos, el estímulo condicionado llega a adquirir la capacidad, administrándose en solitario, de provocar una *respuesta condicionada* (p.ej., la salivación) —respuesta que suele ser, pero no siempre, similar a la respuesta incondicionada—.

En el **modelo de condicionamiento operante,** la frecuencia con la que se emite una determinada respuesta voluntaria [por contraposición a refleja], como accionar una palanca, aumenta gracias al *refuerzo* o disminuye debido al *castigo.* Uno de los modelos de condicionamiento operante más utilizado en biopsicología es el de autoestimulación. En el **modelo de autoestimulación,** los animales presionan una palanca para mandar estímulos eléctricos a ciertas regiones de su cerebro; estas estructuras cerebrales en las que estriba la autoestimulación suelen designarse «centros de placer».

Modelos de aprendizaje animal seminaturales

Además de los modelos del condicionamiento pavloviano y del operante, los biopsicólogos utilizan modelos del aprendizaje animal diseñados específicamente para reproducir situaciones con las que podría encontrarse el animal en su entorno natural (véase Gerlai y Clayton, 1999). El desarrollo de estos modelos surgió en gran parte del razonable supuesto de que los tipos de aprendizaje que tien-

Perspectiva evolutiva

den a ser beneficiosos para la supervivencia del animal en estado salvaje probablemente estén más desarrollados y más directamente relacionados con los mecanismos neurales innatos. A continuación se presentan cuatro modelos frecuentes de aprendizaje «seminatural»: la aversión condicionada al gusto, el laberinto radial de brazos, el laberinto de agua de Morris y el enterramiento defensivo condicionado.

Aversión condicionada al gusto Una **aversión condicionada al gusto** es la respuesta que se instaura al sabor de alimentos a cuyo consumo sigue una enfermedad (véase García y Koelling, 1966). En el caso típico del experimento de aversión condicionada al gusto, las ratas reciben un *vomitivo* (un fármaco que induce náuseas) después de haber consumido un alimento de sabor desconocido. A partir de este único ensayo de condicionamiento, las ratas aprenden a evitar el sabor.

La capacidad de las ratas para aprender en seguida la relación entre un sabor particular y la subsiguiente enfermedad aumenta sin duda sus posibilidades de sobrevivir en su ambiente natural, donde los organismos gubernamentales no analizan de modo habitual las sustancias potencialmente comestibles. Las ratas, y muchos otros animales, son *neofóbicos* (tienen miedo de lo nuevo); así pues, cuando se encuentran por primera vez ante un nuevo alimento lo consumen sólo en cantidades pequeñas. Si a continuación enferman, no vuelven a consumirlo. Asimismo pueden producirse aversiones condicionadas a sabores conocidos, pero generalmente se requiere más de una sola prueba para que se aprendan.

Los seres humanos también manifiestan aversiones condicionadas al gusto. Se ha observado que los enfermos de cáncer llegan a padecer una aversión a alimentos que han ingerido antes de la quimioterapia, la cual induce náuseas (Bernstein y Webster, 1980). Muchos de los lectores habrán podido comprobar personalmente lo eficaces que son las aversiones condicionadas al gusto. Todavía recuerdo claramente la remesa de rojo ponche de laboratorio que, hace años, consumí con excesivo afán después de haber comido dos raciones de tarta de arándanos. Pero esa es otra historia —aunque particularmente divertida—.

> Los cincuenta fueron una época de pegar saltos, tomar bebidas en el bar de Al, llevar el pelo cortado al cepillo e ir a cines al aire libre. En el laboratorio de conducta animal fue una época de accionar palancas, picotazos clave e idas y venidas en respuesta a destellos de luz, sonidos y patrones geométricos. Entonces llegó el *rock and roll* y el descubrimiento de la aversión condicionada al gusto. Desde entonces las cosas no han vuelto a ser lo mismo.

El descubrimiento de la aversión condicionada al gusto supuso un reto a tres principios del aprendizaje ampliamente aceptados (véase Revusky y García, 1970), los cuales derivaban de la investigación sobre los modelos de condicionamiento operante y pavloviano tradicionales. En primer lugar, puso en tela de juicio el punto de vista de que el condicionamiento animal es siempre un proceso gradual que se da paso a paso: se pueden establecer intensas aversiones condicionadas al gusto con un único ensayo. En segundo lugar, demostró que la *contigüidad temporal* no es imprescindible para el condicionamiento: las ratas adquieren aversiones al gusto aun cuando no enfermen hasta varias horas después de haber comido. En tercer lugar, puso a prueba el *principio de equipotencialidad* —la idea de que el condicionamiento opera básicamente de la misma manera, independientemente de los estímulos y las respuestas concretos que se investigan—. Parece ser que las ratas han evolucionado para aprender con facilidad asociaciones entre sabores y enfermedades; les cuesta mucho aprender a relacionar el color de la comida con las náuseas, o el sabor con una descarga eléctrica en las patas.

Laberinto de brazos radiales El laberinto de brazos radiales se aprovecha de las capacidades espaciales de los roedores, capacidades que tienen muy desarrolladas. La supervivencia de las ratas en estado natural depende de su capacidad para desplazarse rápida y eficazmente en su entorno y para aprender en qué lugares de éste es probable encontrar alimento y agua. Dicha tarea es mucho más compleja para un roedor que para nosotros. La mayoría de nosotros obtenemos los alimentos en lugares donde el suministro se repone continuamente; vamos al mercado confiando en que encontraremos suficientes alimentos para satisfacer nuestras necesidades. Por lo contrario, la rata que busca alimento tiene que aprender, y retener, un complicado patrón de detalles codificados espacialmente. No sólo tiene que aprender dónde es más probable encontrar bocados de comida, sino también cuál de estos lugares ha sido recientemente desprovisto de su botín para no volver a él demasiado pronto. El **laberinto de brazos radiales** (*véase* la Figura 5.23), diseñado por Olton y Samuelson (1976) para estudiar estas capacidades espaciales, consiste en un conjunto de brazos —normalmente ocho o más—, que irradian de un área central de partida. Al final de cada brazo hay una ración de comida, que puede contener o no un cebo dependiendo del objetivo del experimento.

En una de las versiones del paradigma del laberinto de brazos radiales, se sitúa a las ratas cada día en un laberinto que tiene siempre el alimento en los mismos brazos. Después de unos cuantos días de experimentación, las ratas rara vez acuden a los brazos que no tienen este cebo, y rara vez acuden más de una vez en el mismo día a los brazos que lo contienen —aunque los procedimientos de control hacen que les sea imposible reconocer los olores que hayan dejado durante visitas previas a un brazo, o hacer

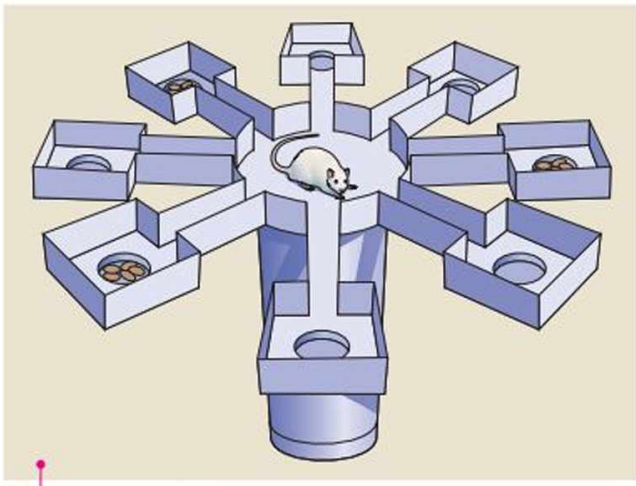


FIGURA 5.23 Laberinto de brazos radiales.

sus visitas siguiendo una secuencia sistemática—. Dado que los brazos son idénticos, las ratas han de orientarse en el laberinto guiándose por señales externas de la habitación; por lo tanto, su ejecución puede verse alterada si se gira/rota el laberinto o se hacen cambios en la habitación.

Laberinto de agua de Morris Otro modelo de aprendizaje seminatural que se ha diseñado para estudiar las capacidades espaciales de las ratas es **el laberinto de agua de Morris** (Morris, 1981). Se coloca a las ratas en un estanque circular, que no tiene rasgos distintivos, con agua fresca de aspecto lechoso en la que han de nadar hasta que descubren la plataforma de escape —la cual está oculta bajo la superficie del agua—. A las ratas se les permite descansar sobre la plataforma antes de devolverlas al agua para realizar otra prueba. Pese a que el punto de partida se cambia de una prueba a otra, las ratas aprenden a nadar directamente hacia la plataforma tras sólo unos pocos ensayos, supuestamente sirviéndose de claves espaciales de la habitación, tomadas como puntos de referencia. El laberinto de agua de Morris ha resultado ser extremadamente útil para examinar las facultades de orientación de animales lesionados o drogados (véase, p.ej., D`Hooge y De Deyn, 2001).

Enterramiento defensivo condicionado Otro modelo de aprendizaje seminatural que es útil en las investigaciones biopsicológicas es el enterramiento defensivo condicionado (véase, p.ej., Pinel y Mana, 1989; Pinel y Treit, 1978). En los estudios de **enterramiento defensivo condicionado,** las ratas reciben un único estímulo aversivo (p.ej., una descarga eléctrica, una ráfaga de aire o un olor nocivo) de un objeto instalado en la pared de la cámara, justo encima del suelo, en el que se ha desparramado material para fabricar nidos [lechos de paja]. Tras un único ensayo, casi todas las ratas aprenden que el objeto de prueba es una amenaza, y reaccionan salpicando, con la cabeza y las patas delanteras, el objeto con el material para la fabricación del nido (*véase* la Figura 5.24). Los fármacos ansiolíticos reducen la cantidad de enterramientos defensivos condicionados, de modo que el modelo se ha utilizado para estudiar la neuroquímica de la ansiedad (véase, p.ej., Treit, 1987).

Antes de pasar al próximo capítulo, el lector ha de darse cuenta de que, para ser eficaces, estos métodos de investigación han de usarse juntos. Rara vez, si es que alguna, se resuelve una cuestión biopsicológica importante mediante un solo método. La razón es que ni los métodos que se emplean para manipular el encéfalo ni los que emplean para evaluar las consecuencias comportamentales de tales manipulaciones son totalmente selectivos: no existen métodos de manipular el cerebro que cambien sólo un único aspecto de la función cerebral, y no hay medidas de la conducta que reflejen sólo un único proceso psicológico. Conforme a ello, las líneas de investigación que utilizan un único método pueden interpretarse habitualmente de más de una manera y, por lo tanto, no pueden aportar pruebas inequívocas de ninguna interpretación. Tradicionalmente, las cuestiones de importancia en investigación sólo se resuelven cuando se combinan varios métodos para tratar un problema particular. Este enfoque general, como se vio en el Capítulo 1, se conoce como *actividades convergentes.*

Reflexión crítica

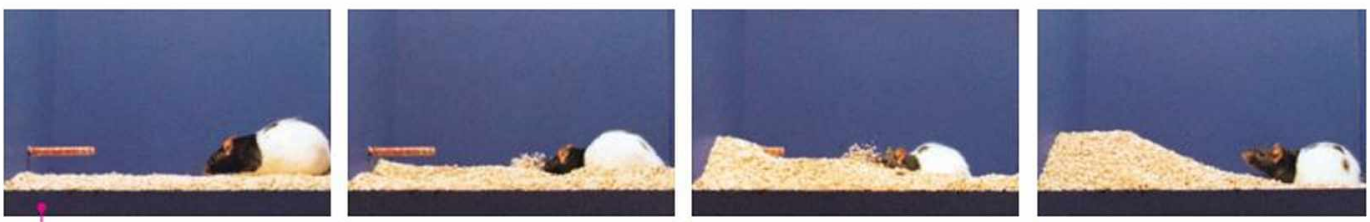


FIGURA 5.24 Rata enterrando un objeto de prueba del cual acaba de recibir una descarga eléctrica moderada. (Fotografía de Jack Wong).

Revisión de los temas

En este capítulo se le han presentado al lector los dos tipos de métodos de investigación que utilizan los biopsicólogos: métodos de estudio del encéfalo y métodos de estudio de la conducta. En las descripciones de dichos métodos se han puesto de manifiesto los cuatro temas principales de este libro.

El tema de las implicaciones clínicas ha sido más evidente en el caso inaugural del profesor P. Este caso puso al lector sobre aviso de que muchos de los métodos utilizados por los biopsicólogos para estudiar el cerebro humano se utilizan también en ámbitos clínicos, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. Además, el tema de las implicaciones clínicas se ha destacado repetidamente durante la exposición de los métodos neuropsicológicos: todos los métodos neuropsicológicos tienen implicaciones clínicas directas ya que los sujetos de la investigación neuropsicológica son pacientes con daño cerebral.

Implicaciones clínicas

Como era de presumir, el tema de la neurociencia cognitiva ha surgido varias veces en los dos apartados que tratan de los métodos en dicho campo. Por lo contrario, el tema de la perspectiva evolutiva sólo ha sido evidente en el subapartado donde se examinaban los modelos seminaturales del aprendizaje animal.

Neurociencia cognitiva

Perspectiva evolutiva

El tema de reflexión crítica acerca de la biopsicología ha aparecido con frecuencia en el capítulo. Puesto que el objeto de estudio de la biopsicología es tan complejo, todos los métodos de investigación biopsicológicos requieren una reflexiva aplicación. Es muy importante, tanto para los científicos como para los interesados por la ciencia, comprender cuáles son los puntos débiles, así como los puntos fuertes, de los diversos métodos.

Reflexión crítica

EN EL CD

Para lecturas relacionadas con el Capítulo 5, *véase* la copia impresa.

Cuestiones para reflexionar

1. El ritmo actual de progreso del desarrollo de nuevos y mejores /instrumentos para explorar el cerebro hará que dentro de poco las pruebas comportamentales para estudiar las lesiones cerebrales queden obsoletas. Discútase.
2. El lector está siguiendo un curso de psicología fisiológica y su profesor de prácticas le da dos ratas: una de ellas con una lesión en una estructura cerebral desconocida y otra normal. ¿Cómo examinaría a las ratas para determinar cuál de ellas sufre la lesión?, ¿cómo determinaría los efectos comportamentales de la lesión?, ¿en qué se diferenciaría su enfoque del que podría usar para examinar a un paciente humano con una posible lesión cerebral?
3. La investigación de los mecanismos neurales del aprendizaje debe centrarse en los tipos de aprendizaje necesarios para sobrevivir en la naturaleza. Discútase.
4. Todos los pacientes han de completar una batería de pruebas neuropsicológicas tanto antes como después de la neurocirugía. Discútase.
5. Los métodos que los biopsicólogos emplean para estudiar la conducta son básicamente diferentes de los que emplean para estudiar el cerebro y estas diferencias fundamentales llevan a que aquellos que carecen de experiencia en su uso subestimen los métodos comportamentales. Discútase.

EN EL CD

¿Estudiando para un examen? Intente hacer los ejercicios de práctica del Capítulo 5.

Palabras clave

Angiografía cerebral, 111
Aspiración, 120
Atlas estereotáxico, 120
Autorradiografía, 125
Aversión condicionada al gusto, 136
Bloqueo por frío, 121
Bregma, 120
Cánula, 124
Cociente de lordosis, 135
Conductas típicas de especie, 134
2-desoxiglucosa (2-DG), 113
Diálisis cerebral, 125
Dígitos (pueba de), 130
Electrocardiograma (ECG), 119
Electroculografía, 118
Electroencefalografía, 116
Electromiografía, 118
Enterramiento defensivo condicionado, 137
Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler (WAIS), 130
Estimulación magnética transcraneal (EMT), 114
Eyaculación, 135
Hibridación *in situ*, 126
Hipertensión, 119
Inmunocitoquímica, 126
Instrumento estereotáxico, 120
Introducción, 135
Laberinto de agua de Morris, 139
Laberinto elevado en forma de cruz, 135
Laberinto de brazos radiales, 136
Lordosis, 135

Magnetoencefalografía (MEG), 114
Modelo comportamental, 128
Modelo de autoestimulación, 135
Modelo de condicionamiento operante, 135
Modelo de condicionamiento pavloviano, 135
Modelo del intruso en la colonia, 134
Neurociencia cognitiva, 133
Neurotoxinas, 124
Nivel de conductibilidad de la piel (NCP), 119
Onda *P300*, 117
Ondas alfa, 116
Pletismografía, 119
Potencial provocado sensorial, 116
Potenciales de campo, 117
Potenciales provocados (PPs o *ERPs*), 116
Procesos cognitivos constituyentes, 133
Promedio de la señal, 116
Prueba de campo abierto, 134
Prueba de clasificación de cartas de Wisconsin, 132
Prueba de escucha dicótica, 131
Prueba de las fichas (*Token test*), 131
Prueba del amital sódico, 131
Pruebas de *priming* de repetición, 132
Ratones transgénicos, 128
Resolución espacial, 112
Resolución temporal, 114
Resonancia magnética funcional (RMf), 113
Resonancia magnética nuclear (RMN), 112
Respuesta de conductibilidad de la piel (RCP), 119
Técnica de sustracción de imágenes emparejadas, 133
Técnicas de rayos X de contraste, 111
Técnicas de supresión de genes («*gene knockout*»), 127
Técnicas de sustitución de genes, 128
Tigmotáxico, 134
Tomografía axial computarizada (TAC), 112
Tomografía por emisión de positrones (TEP), 112

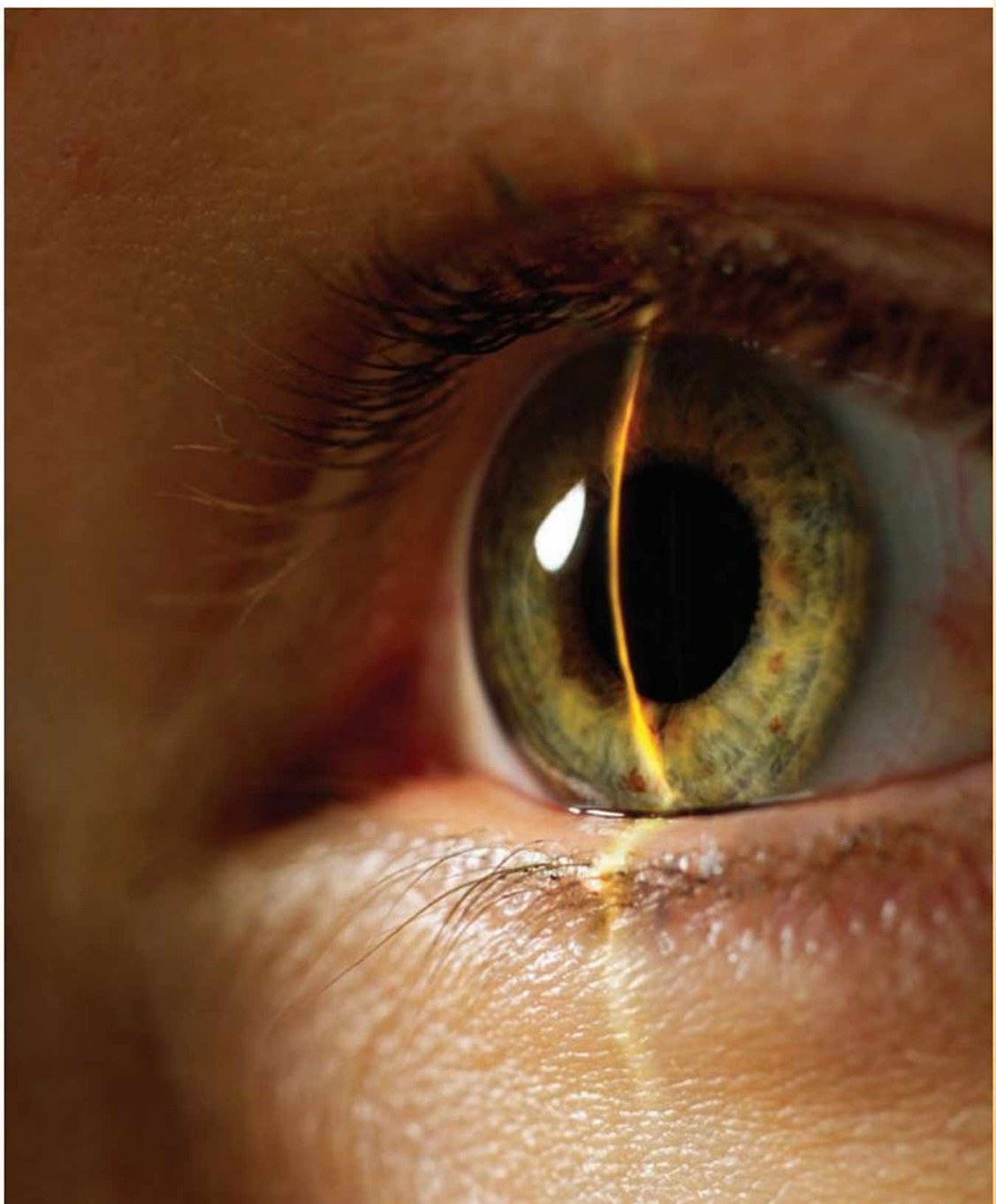
EN EL CD

¿Necesita ayuda para estudiar las palabras clave de este capítulo? Revise las fichas informáticas breves del Capítulo 5.

capítulo 6

El sistema visual

Del ojo a la corteza cerebral



6.1 La luz penetra en el ojo y llega a la retina

6.2 La retina y la conversión de la luz en señales neurales

6.3 De la retina a la corteza visual primaria

6.4 Visión de contornos

6.5 Visión del color

Este capítulo trata del sistema visual. La mayoría de las personas creen que su sistema visual ha evolucionado para responder lo más exactamente posible a los patrones de luz que llegan a sus ojos. Por supuesto, reconocen las obvias limitaciones de la precisión de su sistema visual; y se dan cuenta de esas curiosas ocasiones, llamadas *ilusiones visuales*, en que éste se deja «engañar» a ver las cosas como no son. Pero tales desventajas generalmente se consideran imperfecciones menores de un sistema que responde tan fielmente como es posible a la realidad externa.

Pese a que atrae espontáneamente, este modo de pensar acerca del sistema visual no es acertada. El sistema visual no produce una copia exacta del mundo externo. Hace mucho más. Basándose en las minúsculas, distorsionadas e invertidas imágenes retinianas en dos dimensiones que se proyectan en los receptores visuales alineados en el fondo del ojo, el sistema visual crea una percepción precisa, rica en detalles y en tres dimensiones que es —y ésta es la parte realmente importante— en algunos aspectos incluso mejor que la realidad externa a partir de la cual ha sido creada.

Reflexión crítica

Independientemente de lo que el lector pueda haber oído en contra, «lo que uno ve no es necesariamente lo que hay». Uno de los principales objetivos de este capítulo es ayudarle a darse cuenta y apreciar la creatividad inherente de su sistema visual.

Este capítulo consta de cinco apartados. Los tres primeros le llevan a un viaje desde el mundo visual externo a los receptores visuales de la retina y de allí a la principal vía visual hasta la corteza visual primaria. Los dos últimos apartados describen cómo las neuronas de esta vía median la percepción de dos importantes características del mundo visual: los contornos y el color.

Aprenderá el lector en este capítulo que conocer el sistema visual requiere integrar dos tipos de investigaciones: 1) las investigaciones que exploran el sistema visual con sofisticadas técnicas neuroanatómicas, neuroquímicas y neurofisiológicas, y 2) las investigaciones que se centran en evaluar lo que vemos. Ambos tipos de investigaciones reciben importante cobertura en este capítulo, pero es el segundo el que le proporciona una oportunidad educativa única: la oportunidad de participar en la investigación misma que está estudiando. A lo largo de este capítulo, se le animará a participar en demostraciones pensadas para darle a probar la emoción del descubrimiento científico y para ilustrar la relación que tiene lo que está aprendiendo en este texto con la vida fuera de estas páginas.

Antes de que comience el primer apartado del capítulo, me gustaría que considerara un interesante caso clínico. ¿Nunca se ha preguntado si las experiencias subjetivas de una persona son como las de otros? Este caso aporta pruebas de que al menos algunas sí lo son. Fue descrito por Whitman Richards (1971) y su sujeto era la Sra. R. Ésta padecía dolores de cabeza tipo jaqueca y, al igual que el 20% de quienes las padecen, a menudo experimentaba manifestaciones visuales, llamadas *ilusiones de fortificación*, antes de sus crisis (*véase* Pietrobon y Striessnig, 2003)

El caso de la Sra. R.: ilusiones de fortificación y el astrónomo

Cada ilusión de fortificación empezaba con un área gris de ceguera cerca del centro de su campo visual —*véase* la Figura 6.1—. Durante los minutos siguien-

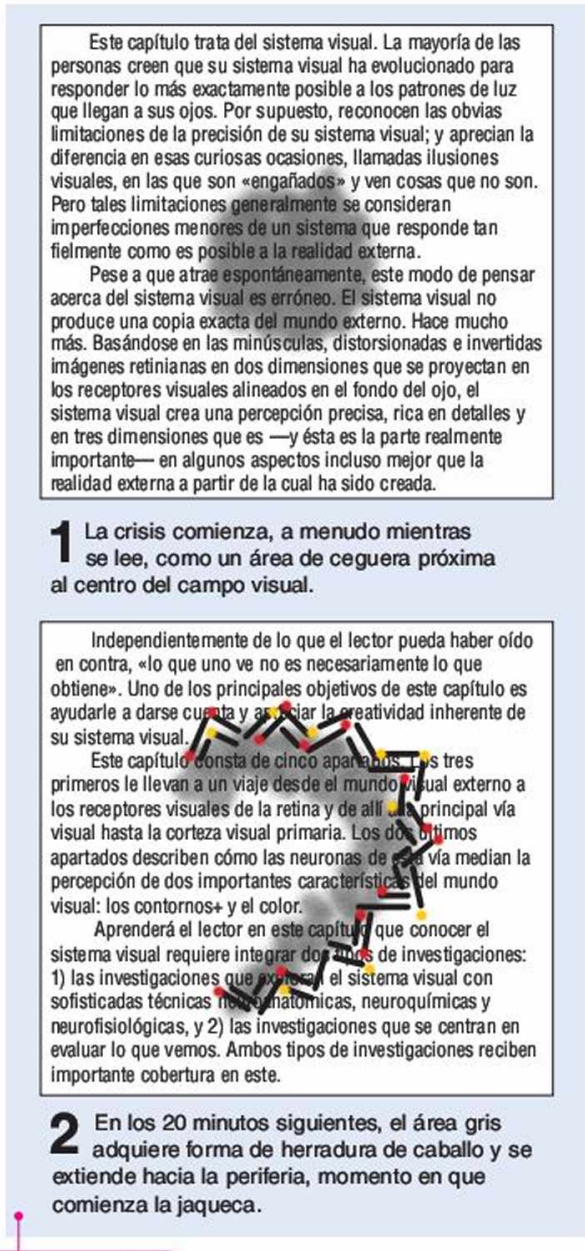


FIGURA 6.1 Ilusiones de fortificación asociadas con dolores de cabeza tipo jaqueca.

tes, el área gris se expandiría formando algo semejante a una herradura de caballo, con un patrón de líneas en zigzag centelleantes en el flanco de avance. Normalmente llevaba unos 20 minutos el que las líneas y el área de ceguera que arrastraba llegaran a la periferia de su campo visual. En ese momento solía comenzar su jaqueca.

Ya que la ilusión se extendía tan lentamente, la Sra. R. podía mirar a un punto del centro de una hoja de papel en blanco y dibujar periódicamente en ella los detalles de su ilusión. Este método puso de manifiesto que las líneas se hacían más gruesas y la expansión del área de ceguera ocurría más rápidamente a medida que la ilusión se desplegaba hasta la periferia.

Las características de las ilusiones de fortificación son bastante interesantes, pero no son el aspecto más fascinante de este caso. El Dr. R. descubrió que una serie de dibujos similares había sido publicada en 1870 por el famoso astrónomo inglés George Biddell Airy, y que eran prácticamente idénticos a los que había hecho la Sra. R. (Por cierto, se denominó así a las ilusiones debido a que el avance de sus bordes hacían pensar en un plan de fortificación.)

Retomaremos el tema de las ilusiones de fortificación cuando hayamos aprendido algo acerca del sistema visual. Entonces el lector podrá apreciar el significado de sus características.



6.1 La luz penetra en el ojo y llega a la retina

Todos saben que los gatos, los búhos y otros animales nocturnos pueden ver en la oscuridad. ¿Es así? `No lo es! Algunos animales tienen una capacidad de adaptación especial que les permite ver bajo una iluminación muy tenue, pero ninguno puede ver en condiciones de oscuridad completa. La luz que reflejan en nuestros ojos los objetos que nos rodean es la base de nuestra capacidad para ver dichos objetos; sin luz, no hay visión.

Puede que el lector recuerde de sus estudios de física del instituto que la luz se puede considerar de dos formas: como partículas discretas de energía, llamadas *fotones*, que viajan por el espacio a una velocidad aproximada de 300.000 kilómetros por segundo, o como ondas de energía. Ambas teorías son útiles; en ciertos aspectos la luz se comporta como una partícula, y en otros como una onda. Los físicos han aprendido a vivir con esta constante contradicción, y nosotros debemos hacer lo mismo.

La *luz* se define a veces como ondas de energía electromagnética comprendidas entre longitudes de onda de 380 a 760 nanómetros (la mil millonésima parte de un metro) (*véase* la Figura 6.2). Estas longitudes de onda no tienen nada de especial, excepto que el sistema visual responde a ellas. De hecho, algunos animales pueden ver

Perspectiva evolutiva

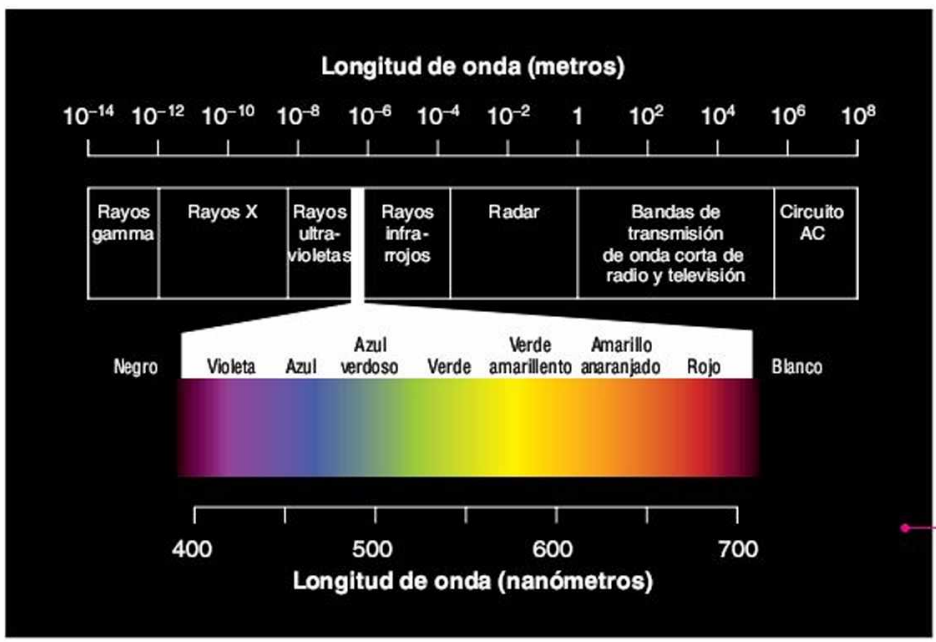


FIGURA 6.2 Espectro electromagnético y colores asociados con las longitudes de onda que pueden ver los seres humanos.

longitudes de onda que nosotros no podemos (*véase* Fernand, 2000). Por ejemplo, las serpientes de cascabel pueden ver las *ondas infrarrojas,* que son demasiado largas para que los seres humanos las veamos; como resultado, pueden ver las presas de sangre caliente en lo que para nosotros sería completa oscuridad. Conforme a ello, si estuviera escribiendo este libro para serpientes de cascabel, me vería obligado a dar otra definición, igualmente arbitraria, de la luz.

La longitud de onda y la intensidad son dos propiedades de la luz que interesan especialmente —la longitud de onda porque desempeña un papel importante en la percepción de color y la intensidad porque desempeña un papel importante en la percepción de luminosidad— Los conceptos de *longitud de onda* y de *color* suelen considerase intercambiables, al igual que los de *intensidad* y *luminosidad*. Por ejemplo, solemos referimos a una luz intensa de una longitud de onda de 700 nanómetros como una luz roja brillante (*véase* la Figura 6.2), cuando en realidad es nuestra percepción de la luz, no la luz en sí, lo que es brillante y rojo. Sé que estas distinciones pueden parecer triviales, pero al final del capítulo se apreciará su importancia.

La cantidad de luz que alcanza la retina está regulada por bandas de tejido contráctil con forma de rosca, el *iris,* que proporciona a nuestros ojos su color característico (*véase* la Figura 6.3). La luz penetra en el ojo a través de la *pupila,* una abertura en el iris. El ajuste del tamaño de la pupila en respuesta a los cambios de iluminación representa un acomodo entre **sensibilidad** (la capacidad de detectar objetos tenuemente iluminados) y **agudeza** (la capacidad de ver los detalles de los objetos). Cuando el grado de iluminación es alto y la sensibilidad por lo tanto no es importante, el sistema visual saca provecho de la situación contrayendo las pupilas. Al contraerse las pupilas, la imagen que llega a cada retina es más nítida y hay una mayor *profundidad de foco,* es decir, un mayor rango de profundidades enfocados simultáneamente en la retina. Sin embargo, cuando el nivel de iluminación es demasiado bajo para activar adecuadamente los receptores, las pupilas se dilatan para dejar pasar más luz, sacrificando así la agudeza o la profundidad del enfoque.

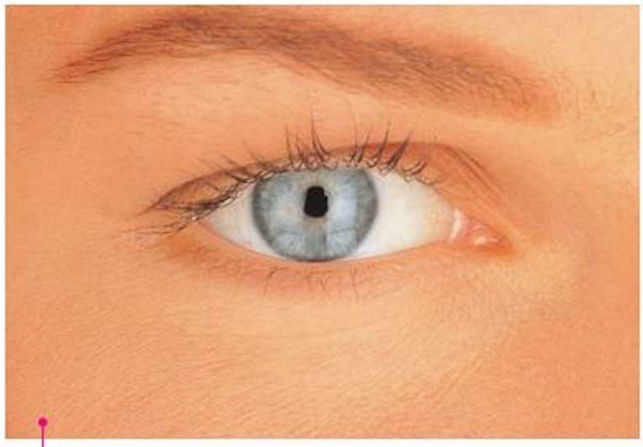


FIGURA 6.3 El ojo humano. La luz penetra en el ojo a través de la pupila, cuyo tamaño regula el iris. El iris da al ojo su color característico (azul, marrón u otro).

Detrás de cada pupila está el *cristalino,* el cual enfoca la luz que entra sobre la retina (*véase* la Figura 6.4). Cuando dirigimos la mirada hacia algo cercano, la tensión de los ligamentos que sujetan cada cristalino en su sitio se reduce debido a la contracción de los **músculos ciliares** y el cristalino adopta su forma cilíndrica natural. (Fíjese en esto: el hecho de que la tensión del cristalino se reduzca por la contracción muscular va en contra de lo que tenderíamos a pensar.) Esto aumenta la capacidad del cristalino de *refractar* (desviar) la luz, y así sitúa a los objetos cercanos en un enfoque más nítido. Cuando enfocamos un objeto lejano, los músculos ciliares se relajan y el cristalino se aplana. El proceso de ajuste de la configuración del cristalino para enfocar las imágenes en la retina se denomina **acomodación.**

Ninguna descripción de los ojos de los vertebrados sería completa sin comentar su particularidad más evidente: el hecho de que se dan por pares.

Perspectiva evolutiva

Una razón por la que los vertebrados tienen dos ojos es que tienen dos lados: izquierdo y derecho. Al tener un ojo a cada lado, lo que es con diferencia la disposición más habitual, los vertebrados pueden ver en casi todas las direcciones sin mover la cabeza. Pero entonces, ¿por qué algunos mamíferos, incluyendo los seres humanos, tienen los ojos situados uno al lado del otro en la parte delantera de la cabeza? Esta situación sacrifica la capacidad para ver lo que hay detrás, de modo que lo que está delante pueda verse simultáneamente por los dos ojos —situación que constituye una base importante de la capacidad de nuestro sistema visual para crear una percepción tridimensional (ver la profundidad) a partir de imágenes bidimensionales en la retina—. ¿Por qué piensa el lector que ha evolucionado en algunas especies, pero no en otras, la disposición de dos ojos en la parte delantera de la cabeza?

Los movimientos de nuestros ojos están coordinados de modo que cada punto de nuestro mundo visual se proyecte en un punto correspondiente de nuestras dos retinas. Para llevar esto a cabo, los ojos han de *convergir* (girar ligeramente hacia dentro); la convergencia es mayor cuando se está examinando algo que está cerca. Pero la posición de las imágenes retinianas en nuestros dos ojos nunca puede corresponderse con exactitud debido a que los dos ojos no ven el mundo exactamente desde la misma posición (*véase* la demostración que se acompaña). La **disparidad binocular** —la diferencia de posición de las mismas imágenes en ambas retinas— es mayor en cuanto a los objetos más cercanos que en cuanto a los más distantes; así pues, nuestro sistema visual puede utilizar el grado de disparidad binocular para construir una percepción tridimensional a partir de dos imágenes retinianas bidimensionales.

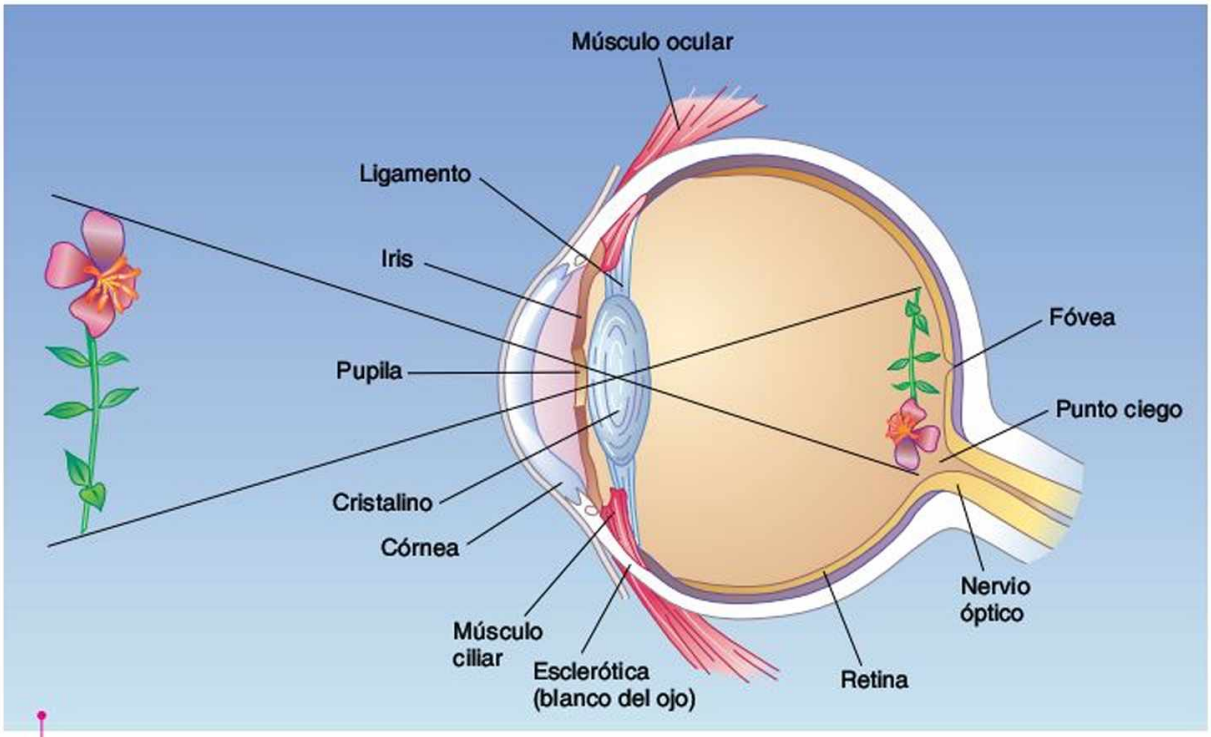
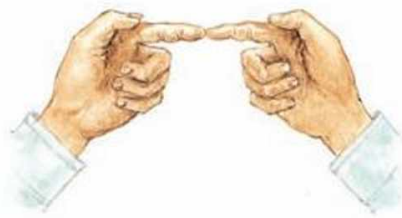


FIGURA 6.4 Esquema del ojo humano.

Demostración

La demostración de la disparidad binocular y de la convergencia es la primera de las que jalonan este capítulo. Si el lector compara la visión de cada ojo (cerrando rápidamente un ojo y luego el otro) de objetos situados a diversas distancias —por ejemplo, manteniendo el dedo a diferentes distancias—), se dará cuenta de la disparidad entre las dos vistas es mayor para los objetos más cercanos. Ahora trate de hacer la misteriosa prueba de la salchicha de aperitivo. Sitúese frente a la pared más lejana (o algún otro objeto distante) y junte las puntas de los dedos índice, estirando los brazos delante suyo —con el dorso de los dedos hacia fuera, a menos que prefiera salchicha con uñas—. Ahora, con los dos ojos abiertos, mire a través del hueco entre los extremos de los dedos juntos, pero enfocando a la pared. ¿Ve la salchicha entre las puntas de sus dedos? ¿De dónde procede? Para comprobar por sí mismo que la salchicha es producto de la binocularidad, hágalo desaparecer cerrando un ojo. Aviso: no comer esta salchicha.



6.2 La retina y la conversión de la luz en señales neurales

En la Figura 6.5 se representa la estructura celular fundamental de la retina. Ésta se compone de cinco capas de diferentes tipos de neuronas: **receptores, células horizontales, células bipolares, células amacrinas y células ganglionares retinianas.** Cada uno de estos cinco tipos de células retinianas se divide en una serie de subtipos: se han identificado 55 tipos diferentes de neuronas retinianas (Masland, 2001). Adviértase que las células amacrinas y las células horizontales están especializadas en la *comunicación lateral* (comunicación a través de los principales canales de *input* —o entrada de información— sensitivos). Repárese también en que la retina está en cierto modo

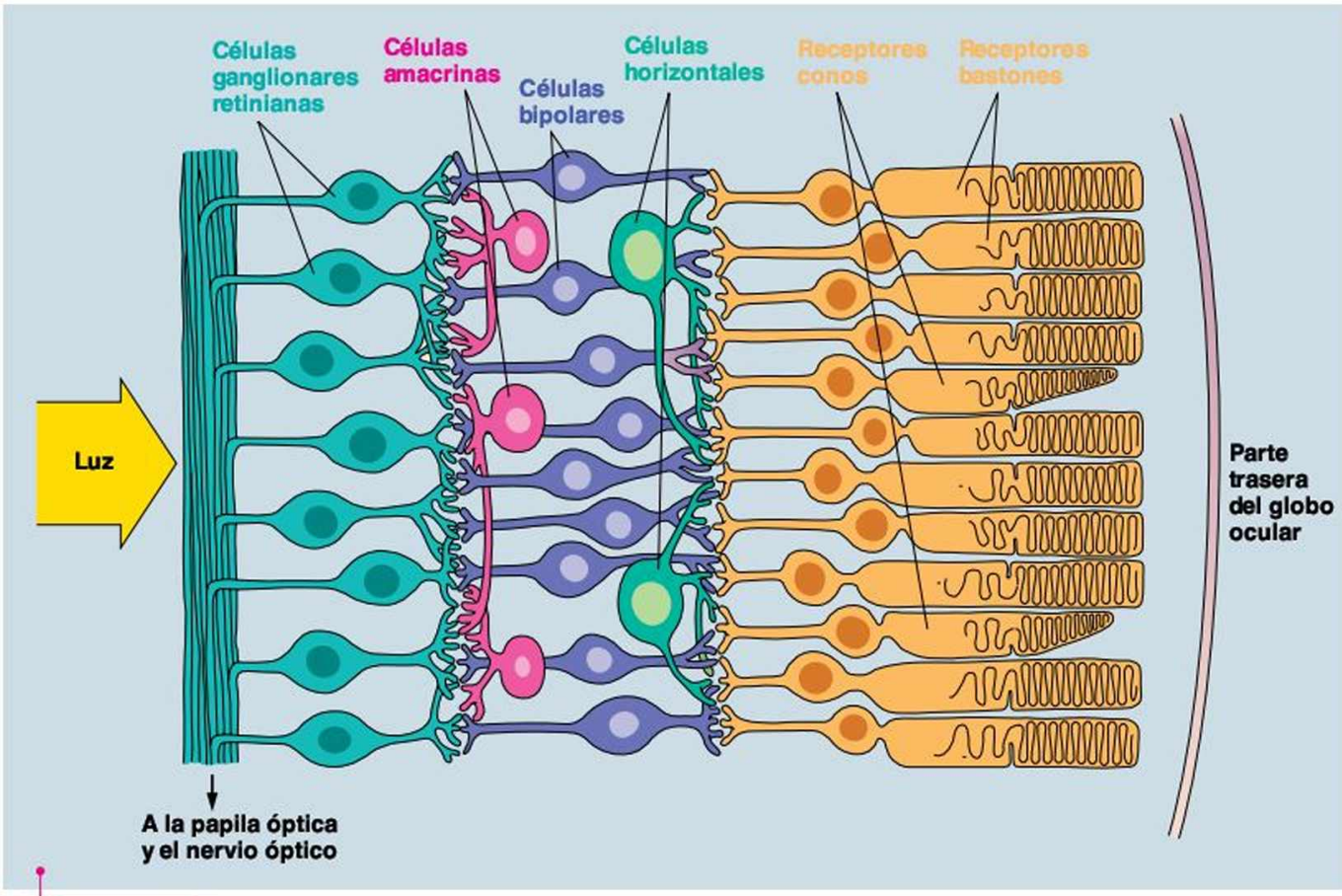


FIGURA 6.5 Estructura celular de la retina de mamífero.

«invertida»: la luz no alcanza la capa de receptores hasta que ha pasado a través de las otras cuatro capas. Luego, una vez que los receptores han sido activados, la señal neural se transmite de vuelta a través de las capas de la retina hasta las células ganglionares retinianas, cuyos axones se proyectan cruzando el interior de la retina antes de reunirse formando un haz y salir del globo ocular. Esta disposición invertida genera dos problemas visuales. Uno es que la luz que incide es distorsionada por el tejido de la retina que tiene que atravesar antes de alcanzar los receptores. El otro es que para que el haz de axones de células ganglionares retinianas pueda abandonar el ojo ha de haber una abertura en la capa de receptores; esta abertura se llama **papila óptica** [también conocida como «punto ciego»].

El primero de estos dos problemas es minimizado por la fóvea (*véase* la Figura 6.6). La **fóvea** es una hendidura de unos 0.33 centímetros de diámetro, localizada en el centro de la retina; es la zona de la retina especializada en alta agudeza visual (visión pormenorizada de los detalles). La capa de células ganglionares retinianas se hace más fina en la fóvea, lo cual reduce la distorsión de la luz que llega. La papila óptica, el segundo de los dos problemas visuales generados por la estructura invertida de la retina, requiere una solución más creativa —que se ilustra en la demostración de la página 148.

En esta demostración el lector experimentará la **conclusión visual.** El sistema visual utiliza la información proporcionada por los receptores que rodean a la papila óptica para completar los vacíos en las imágenes retinianas. Cuando el sistema visual detecta una barra recta que entra por un lado de la papila óptica y otra barra recta que sale por el otro lado, completa para nosotros el trozo que falta; y lo que vemos es una barra recta continua, independientemente de lo que haya en realidad. El fenómeno de conclusión es una de las demostraciones más convincentes de que el sistema visual hace mucho más que crear una copia fidedigna del mundo exterior.

Es un error pensar que la conclusión visual no es más que una respuesta a las papilas ópticas (*véase* Ramachandran, 1992; Spillman y Werner, 1996). De hecho, la conclusión es un aspecto fundamental de la función del sistema visual. Cuando se mira un objeto, el sistema visual no transmite una imagen de dicho objeto desde la retina a la corteza. En vez de ello, extrae la información clave

Reflexión crítica

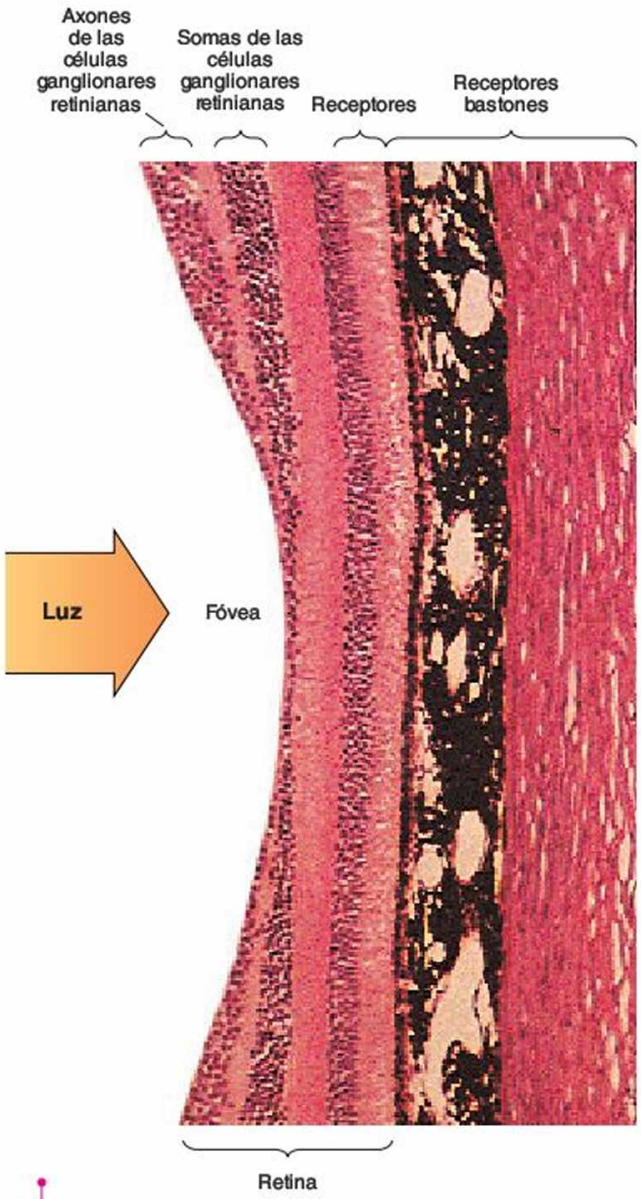


FIGURA 6.6 Sección de la retina. La fóvea es la hendidura en el centro de la retina; es la región especializada en la visión de alta agudeza visual.

acerca del objeto —básicamente, información sobre sus contornos y su situación— y transmite esa información a la corteza, donde se crea una percepción del objeto íntegro a partir de información parcial. Por ejemplo, el color y la luminosidad de las grandes superficies lisas no se perciben directamente, sino que se completan (conduyen) mediante un proceso de conclusión, en este caso denominado *interpolación de superficie.*

EN EL CD

Consulte el módulo *Interpolación de superficie.* La ilusión de Cornsweet demuestra que mucho de lo que «vemos» es en realidad obra del sistema visual.

Visión de conos y bastones

Probablemente se habrá observado en la Figura 6.5 que existen dos tipos de receptores diferentes en la retina humana: receptores con forma de cono, llamados **conos;** y receptores con forma de bastón, llamados **bastones** (*véase* la Figura 6.7). La existencia de estos dos tipos de receptores intrigó a los investigadores hasta 1866, cuando se observó por primera vez que las especies que están activas únicamente durante el día suelen tener retinas que sólo contienen conos, y que las especies activas únicamente por la noche suelen tener retinas que sólo contienen bastones.

A partir de estas observaciones surgió la **teoría dúplex** [o de la duplicidad] de la visión —la teoría de que los conos y los bastones median diferentes tipos de visión—. La visión mediada por conos (**visión fotópica**) predomina en condiciones de buena iluminación y proporciona una percepción de gran agudeza (con detalles finos) y en color del mundo. Bajo una iluminación tenue, no hay suficiente luz para activar con fiabilidad a los conos, y predomina la visión mediada por bastones (**visión escotópica**), más sensible. Sin embargo, la sensibilidad de la visión escotópica no se consigue sin pagar un precio: la visión escotópica carece del detalle y del color que ofrece la visión fotópica.

Las diferencias entre la visión fotópica (conos) y la visión escotópica (bastones) son en parte el resultado de la diferencia en cómo están «cableados» los dos sistemas. Según se representa en la Figura 6.8, se da una gran diferencia entre los dos sistemas en el grado de *convergencia.* El *output* [salida de información] de varios cientos de bastones puede finalmente converger en una única célula ganglionar retiniana, mientras que no es raro que una célula ganglionar retiniana reciba «*input*» [entrada de información] de sólo unos cuantos conos. Como resultado, los efectos de una iluminación tenue que estimula simul-

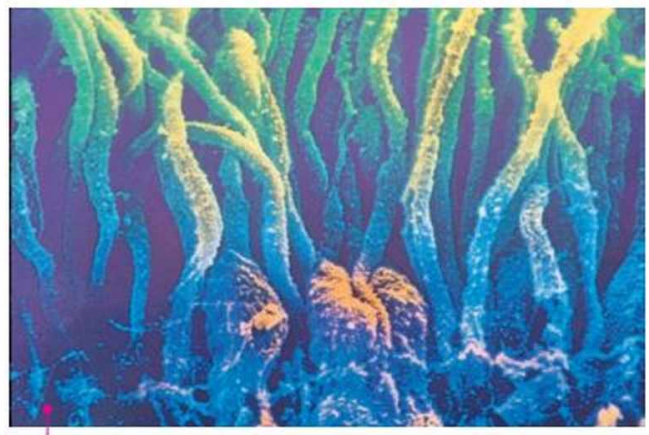


FIGURA 6.7 Conos y bastones. Las células más pequeñas, cónicas, son conos; las más grandes, cilíndricas, son bastones.

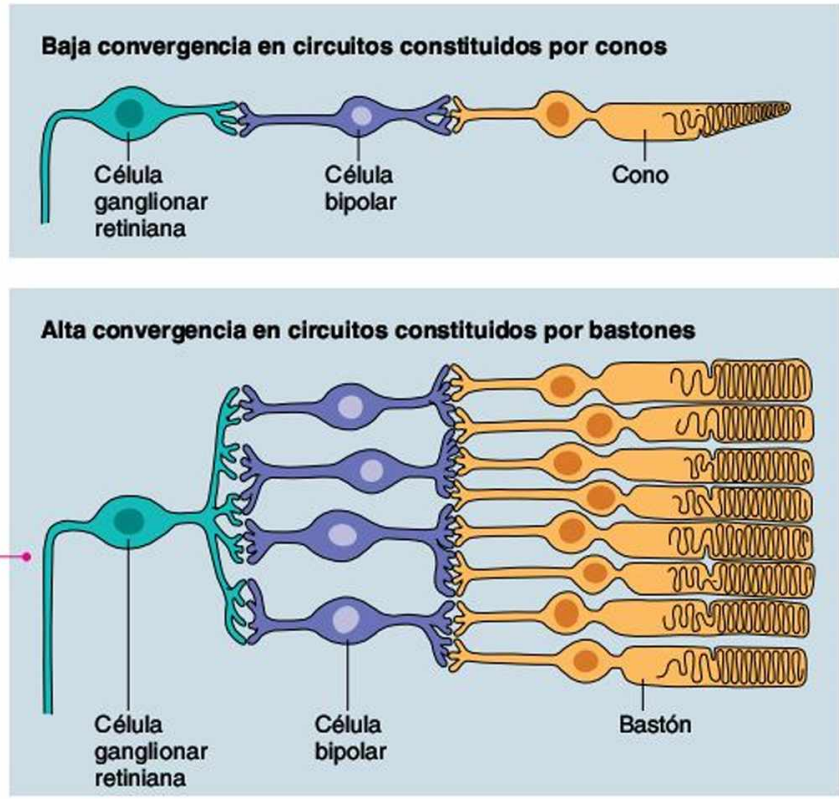


FIGURA 6.8 Representación esquemática de la convergencia de conos y bastones en las células ganglionares retinianas. Hay un bajo grado de convergencia en las vías constituidas por conos y un alto grado de convergencia en las constituidas por bastones.

Demostración

Primero, compruebe por sí mismo que tiene áreas de ceguera que corresponden a sus papilas ópticas [puntos ciegos] retinianas. Cierre su ojo izquierdo y mire directamente a la A de arriba, tratando lo más que pueda de no desviar la mirada. Mientras mantiene la mirada del ojo derecho fija en la A, sostenga el libro a diferentes distancias hasta que el punto negro a la derecha de A quede enfocado en su punto ciego y desaparezca (aproximadamente, a unos 20 centímetros):



Si cada ojo tiene un punto ciego, ¿por qué no hay un agujero negro en nuestra percepción del mundo cuando lo miramos con un solo ojo? Descubrirá la respuesta enfocando B con el ojo derecho mientras mantiene el libro a la misma distancia que antes. De pronto, la línea partida a la derecha de B se hará entera. Ahora enfoque C a la misma distancia con el ojo derecho. ¿Qué ve?



táneamente a muchos bastones se pueden sumar (añadir) para influir en el disparo de una célula ganglionar retiniana en la que converge el *output* de los bastones estimulados; mientras que los efectos de la misma iluminación tenue aplicada a la capa de conos no pueden sumarse en el mismo grado, y es posible que las células ganglionares retinianas no respondan a la luz.

El convergente sistema escotópico paga por su alto grado de sensibilidad con un bajo nivel de agudeza. Cuando una célula ganglionar retiniana que recibe *input* de cientos de bastones cambia su frecuencia de disparo, el cerebro no tiene modo de saber qué parte de los bastones ha contribuido al cambio. Aunque se requiere una luz más intensa para cambiar el disparo de una célula ganglionar retiniana que recibe las señales de los conos, cuando una célula ganglionar retiniana semejante reacciona hay menos incertidumbre acerca de la localización del estímulo que ha desencadenado la reacción.

Los conos y los bastones difieren respecto a su distribución en la retina. Como se ilustra en la Figura 6.9, página 149, en la fóvea no hay bastones, sólo conos. En los límites de la hendidura de la fóvea, la proporción de conos se reduce marcadamente, y se da un aumento de la cantidad de bastones. La densidad de bastones alcanza su máximo a unos 20° del centro de la fóvea. Obsérvese que hay muchos más bastones en la **hemirretina nasal** (la mitad de la retina próxima a la nariz) que en la **hemirretina temporal** (la mitad próxima a las sienes).

En términos generales, se puede decir que la luz más intensa parece más brillante [luminosa]. Sin embargo, la longitud de onda ejerce asimismo un efecto significativo sobre la percepción de la luminosidad. Dado que nuestro sistema visual no tiene el mismo grado de sensibilidad para todas las longitudes de onda del espectro visible, las luces de la misma intensidad pero de distinta longitud de onda pueden diferir mucho en su luminosidad. Una gráfica de la luminosidad relativa de luces de la misma intensidad presentada con diferentes longitudes de onda se denomina *curva de sensibilidad espectral*.

Con mucho, lo más importante que hay que recordar sobre las curvas de sensibilidad espectral es que los seres humanos, y otros animales que tienen tanto conos como bastones, presentan dos curvas: una **curva de sensibilidad espectral fotópica** y una **curva de sensibilidad espectral escotópica.** La sensibilidad espectral fotópica de los seres humanos puede determinarse haciendo que los sujetos juzguen la luminosidad relativa de distintas longitudes de onda de una luz proyectada sobre la fóvea. Su sensibilidad espectral escotópica puede determinarse pidiéndoles que juzguen la luminosidad relativa de distintas longitudes de onda de luz que ilumina la periferia de la retina con una intensidad demasiado débil para activar los pocos conos periféricos que allí se localizan.

En la Figura 6.10 se representan las curvas de sensibilidad espectral fotópica y escotópica de sujetos humanos. Obsérvese que bajo condiciones fotópicas, la sensibilidad máxima del sistema visual se da ante longitudes de onda en torno a 560 nanómetros; así pues, bajo condiciones fotópicas, una luz de 500 nanómetros tendría que ser mucho más intensa que una de 560 nanómetros para verse igual de brillante.

Debido a la diferencia que existe entre la sensibilidad fotópica y la escotópica, durante la transición de la visión fotópica a la escotópica puede observarse un efecto curioso. En 1825, Purkinje describió el siguiente hecho, que ha llegado a conocerse como el **efecto Purkinje.** Una tarde, justo

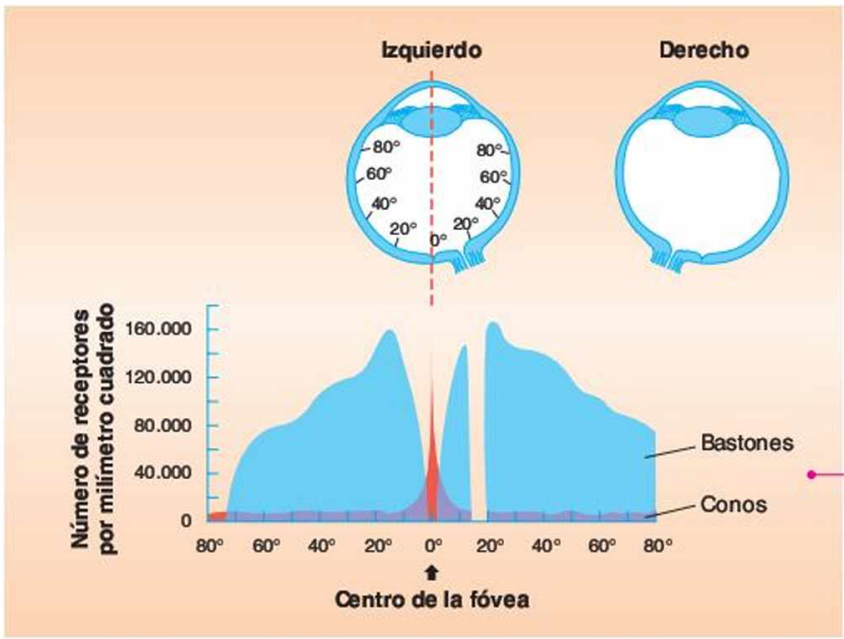


FIGURA 6.9 Distribución de conos y bastones en la retina humana. La figura ilustra la cantidad de conos y bastones por milímetro cuadrado en función de la distancia desde el centro de la fóvea. (Modificado de Lindsay y Norman, 1977).

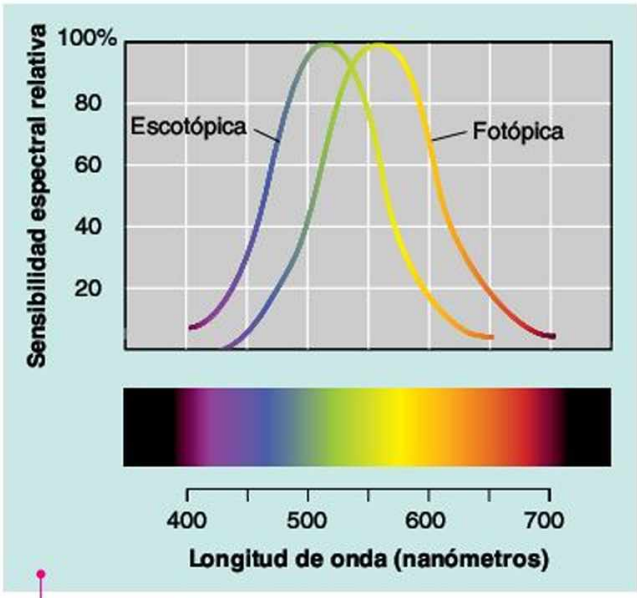


FIGURA 6.10 Curvas de sensibilidad espectral fotópica (conos) y escotópica (bastones) del ser humano. El punto máximo de cada curva se ha establecido arbitrariamente a 100°.

antes del anochecer mientras Purkinje paseaba por el jardín, se dio cuenta de lo brillantes que parecían la mayoría de las flores amarillas y rojas en comparación con las azules. Lo que le sorprendió fue que sólo unos minutos más tarde la luminosidad relativa de las flores por alguna razón se había invertido: toda la escena, cuando se veía por la noche, aparecía por completo en tonos grises, pero la mayoría de las flores azules se percibían en un tono de gris más brillante que las amarillas y las rojas. ¿Puede explicar el lector este cambio de luminosidad relativa haciendo referencia a las curvas de sensibilidad espectral fotópica y escotópica que aparecen en la Figura 6.10?

Movimientos oculares

Si los conos son de hecho responsables de mediar la visión de color de alta agudeza bajo condiciones fotópicas, ¿cómo pueden desempeñar su función si en su mayoría están apelotonados en la fóvea? Miremos a nuestro alrededor. Lo que vemos no son unos cuantos detalles coloreados en el centro de una escena grisácea. Lo que parece que vemos es un mundo visual en expansión, con abundantes detalles y a todo color. ¿Cómo puede una percepción así ser producto de un sistema fotópico que, en su mayor parte, se restringe a unos cuantos grados localizados en el centro de su campo visual? La demostración siguiente aporta una clave.

Lo que pone de manifiesto esta demostración es que lo que vemos no sólo está determinado por lo que se proyecta sobre la retina a cada instante. Aunque no seamos conscientes de ello, el ojo realiza un barrido continuo del campo visual haciendo una serie de fijaciones breves. Suelen darse unas tres fijaciones cada segundo, encadenadas mediante movimientos oculares rápidos llamados **movimientos sacádicos.** El sistema visual *integra* (suma) parte de la información de las fijaciones precedentes a fin de producir una percepción amplia, de alta agudeza y rica en color (*véase* Irwin, 1996). Debido a esta *integración temporal* el mundo no se esfuma momentáneamente cada vez que parpadeamos.

Una manera de demostrar el papel fundamental que desempeñan los movimientos oculares en la visión consiste en estudiar lo que sucede con la visión cuando se suspende todo movimiento ocular. Pero dados los riesgos que conlleva paralizar los músculos oculares, los investigadores han seguido otra estrategia. En vez de impedir los movimientos oculares, han impedido la consecuencia principal de ellos —el movimiento de la imagen retiniana a lo largo de la retina—. Lo han llevado a cabo proyectando estímulos de prueba con un diminuto proyector acoplado a una lente de contacto. Cada vez que se mueve el ojo, la lente y el proyector se mueven con él; esto mantiene la imagen de la retina fijada sobre los mismos receptores, como si el ojo hubiese permanecido inmóvil.

El efecto que produce sobre la visión estabilizar la imagen de la retina es espectacular (*véase*, p.ej., Pritchard, 1961). Tras unos pocos segundos de visión, una **imagen retiniana estabilizada** simple desaparece, dejando un campo grisáceo sin detalles. Los movimientos oculares aumentan entonces, probablemente en un intento de restaurar la imagen. No obstante, tales movimientos son inútiles en este caso, debido a que la imagen retiniana estabilizada simplemente se mueve con los ojos. En unos cuantos segundos, el estímulo modelo, o parte de él, reaparece espontáneamente, pero vuelve a desaparecer.

¿Por qué desaparecen las imágenes estabilizadas? La respuesta se basa en que las neuronas del sistema visual responden más a los cambios que a una entrada constante de información. La mayoría de las neuronas del sistema visual responden enérgicamente cuando un estímulo aparece, se mueve o finaliza; pero responden sólo débilmente a un estímulo continuo, sin cambios. Al parecer, una de las funciones de los movimientos oculares es mantener la imagen retiniana moviéndose hacia delante y atrás de un lado a otro de los receptores, asegurando así que los receptores y las neuronas con las que están conectados reciban un patrón de estimulación que cambia constantemente. Cuando una imagen retiniana se estabiliza, partes del sistema visual dejan de responder a la imagen, y ésta desaparece.

Transducción visual: conversión de la luz en señales neurales

La **transducción** es la conversión de una forma de energía en otra. La *transducción visual* es la conversión de la luz

Demostración

Cierre el ojo izquierdo y mire fijamente con el ojo derecho al punto de fijación ✦ a una distancia de aproximadamente 12 centímetros de la página. Tenga cuidado de no desviar la mirada. Cuando su mirada esté totalmente fija notará que es difícil ver los detalles y el color a 20° o más del punto de fijación debido a que hay tan pocos conos allí. Ahora mire de nuevo la página con el ojo derecho, pero esta vez sin fijar la mirada. Observe la diferencia que da el movimiento del ojo a su visión.

W	F	D	M	E	A ✦
50°	40°	30°	20°	10°	5° 0°

en señales neurales por los receptores visuales. Un gran avance en el estudio de la transducción visual se produjo en 1876, cuando se extrajo un *pigmento* rojo (un pigmento es cualquier sustancia que absorba luz) de los bastones, predominantes en la retina de la rana. Este pigmento presentaba una curiosa particularidad. Cuando el pigmento (que llegó a conocerse como **rodopsina**) se exponía a una luz intensa continua, se *blanqueaba* [o «desteñía»] (perdía su color) y perdía su capacidad de absorber luz; pero cuando se le volvía a situar en oscuridad recuperaba tanto su color rojizo como su capacidad de absorber luz.

En el momento actual está claro que la absorción y el blanqueamiento de la rodopsina por la luz es el primer paso en la visión mediada por los bastones. La prueba procede de las demostraciones de que el grado en que la rodopsina absorbe la luz en diversas situaciones predice cómo vemos los seres humanos en idénticas condiciones. Por ejemplo, se ha demostrado que el grado en que la rodopsina absorbe luces de diferente longitud de onda se relaciona con la capacidad de los seres humanos, y de otros animales que tienen bastones, para detectar la presencia de diferentes longitudes de onda de luz bajo condiciones escotópicas. En la Figura 6.11 se ilustra la relación entre el **espectro de absorción** de la rodopsina y la curva de sensibilidad espectral escotópica de los seres humanos. La bondad de ajuste existente no deja dudas de que, bajo iluminación tenue, nuestra sensibilidad a diversas longitudes de onda es una consecuencia directa de la capacidad de la rodopsina para absorberlas.

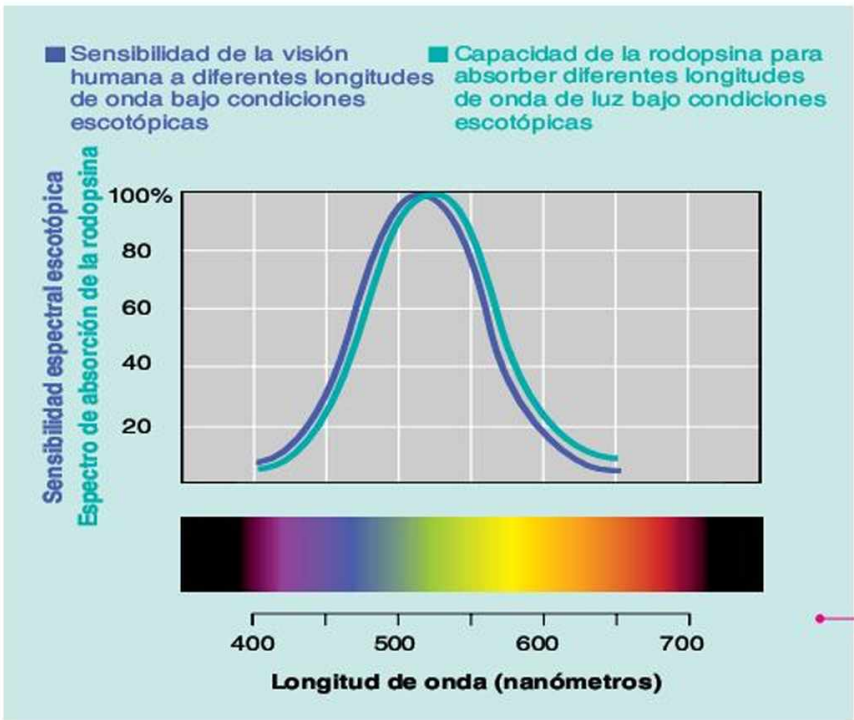


FIGURA 6.11 Espectro de absorción de la rodopsina comparado con la curva de sensibilidad espectral escotópica del ser humano.

La rodopsina es un receptor ligado a una proteína G que responde más a la luz que a moléculas de neurotransmisor (*véanse* Koutalos y Yau, 1993; Molday y Hsu, 1995). Los receptores de rodopsina, al igual que otros receptores ligados a proteínas G, inician una cascada de fenómenos químicos intracelulares al ser activados (*véase* la Figura 6.12). Cuando los bastones se encuentran en condiciones de oscuridad, una sustancia química intracelular llamada *GMP cíclico* (monofosfato de guanosina) mantiene parcialmente abiertos los canales de sodio, manteniendo así a los bastones ligeramente despolarizados y un flujo constante de moléculas del neurotransmisor excitador glutamato emanando de ellos. Sin embargo, cuando los receptores de rodopsina son blanqueados por la luz, la cascada de sucesos químicos intracelulares resultante desactiva el GMP cíclico; y al hacerlo, cierra los canales de sodio, hiperpolariza los bastones y reduce la liberación de glutamato. La transducción de la luz por parte de los bastones consigue algo importante:

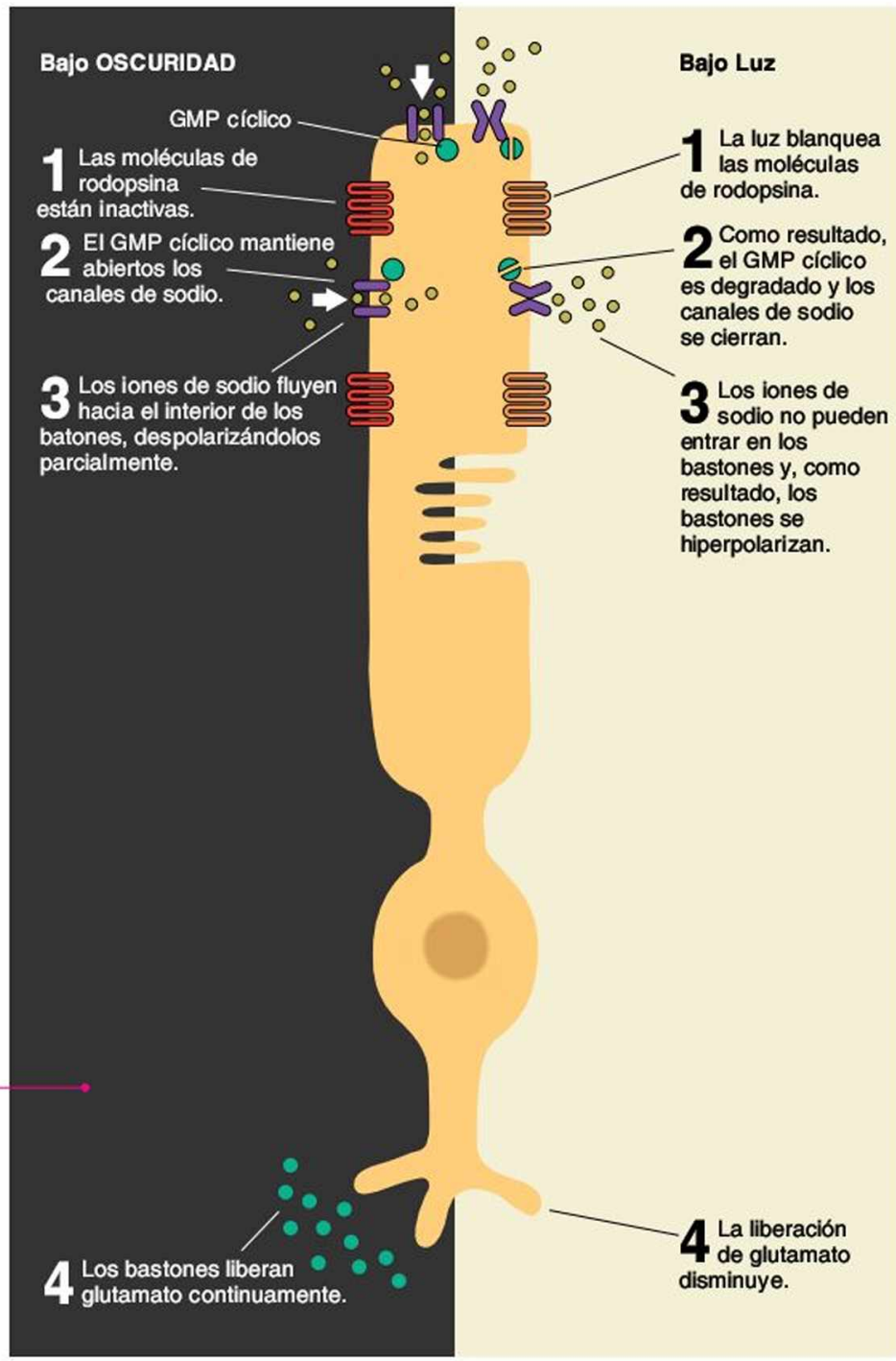


FIGURA 6.12 Respuesta inhibidora de los bastones a la luz. Cuando la luz blanquea las moléculas de rodopsina, los canales de sodio de los bastones se cierran; como resultado, los bastones se hiperpolarizan y liberan menos glutamato.

las señales neurales a menudo se transmiten a través de los sistemas neurales mediante inhibición.

Se sabe menos acerca de los fotopigmentos de los conos que acerca de la rodopsina. Sin embargo, parece ser que su estructura y su función son similares a las de la rodopsina. Por ejemplo, cuando se les estimula, los conos se hiperpolarizan y reducen su liberación de glutamato (*véase* Hendry y Calkins, 1998).

6.3 De la retina a la corteza visual primaria

Hay muchas vías en el encéfalo que transmiten información visual. Con diferencia, la vía visual más larga y más exhaustivamente estudiada es la **vía retino-geniculo-estriada**, vía que transmite señales desde cada retina hasta la **corteza visual primaria,** *o corteza estriada*, a través de los **núcleos geniculados laterales** del tálamo.

Aproximadamente un noventa por ciento de las células ganglionares de la retina forman parte de la vía retino-geniculo-estriada (*véase* Tong *et al.*, 2003). Ningún otro sistema sensitivo tiene tal predominante par (derecho e izquierdo) de vías a la corteza. La organización de estas vías visuales se representa en la Figura 6.13. Estúdiela atentamente.

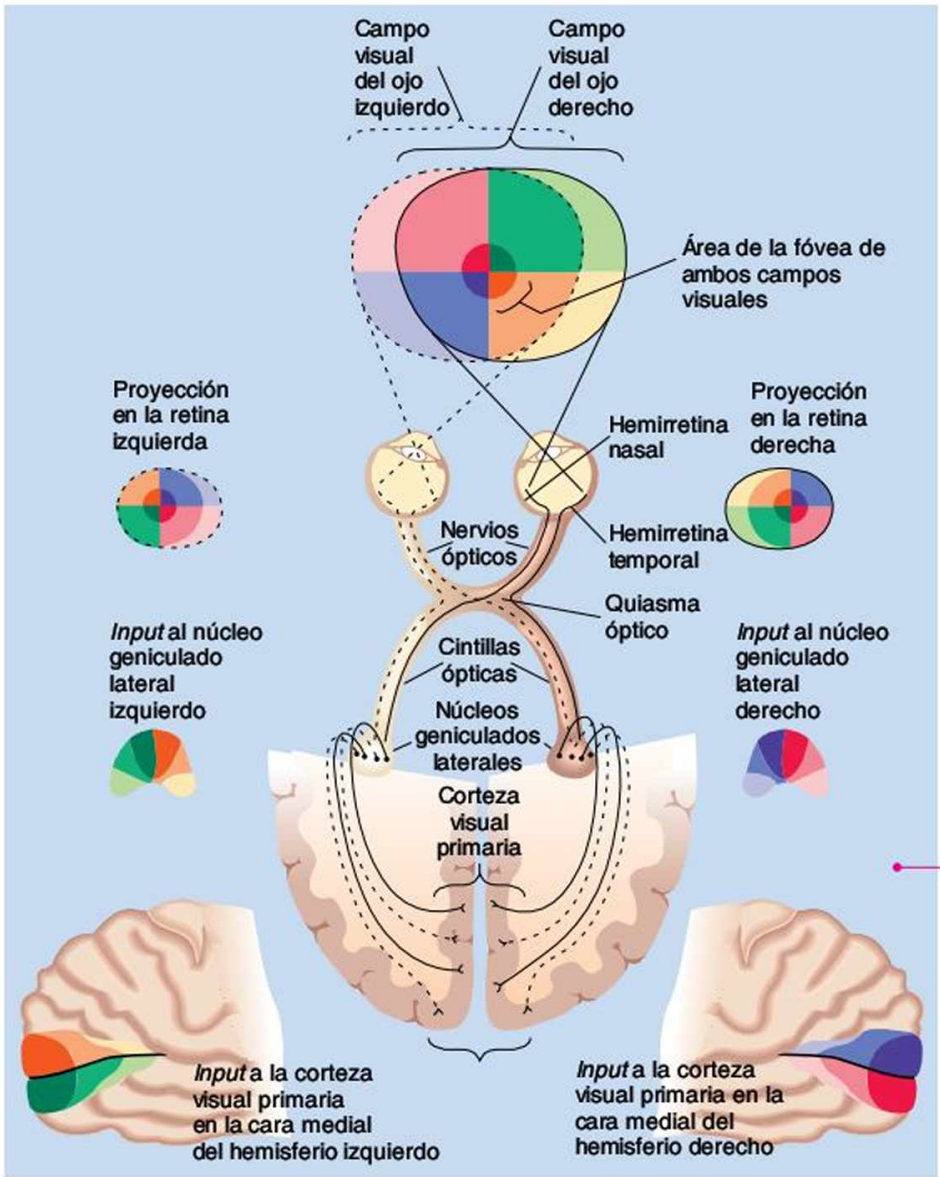


FIGURA 6.13 El sistema retino-geniculo-estriado: las proyecciones neurales desde la retina a través de los núcleos geniculados laterales a la corteza visual primaria izquierda y derecha (corteza estriada). Los colores indican el flujo de información desde varias partes de los campos receptores de cada ojo a diversas partes del sistema visual. (Modificado de Netter, 1962).



EXPLORE SU CEREBRO

Este es un buen momento para hacer una pausa a fin de examinar su cerebro. ¿Está el lector preparado para continuar con los dos últimos apartados del capítulo, que describen cómo el sistema visual media en la percepción de los contornos y el color? Averígüelo rellenando los siguientes espacios en blanco. Las respuestas correctas se presentan en la parte inferior de esta página. Antes de seguir adelante, revise los datos relacionados con sus errores y omisiones.

1. Las señales neurales se transmiten desde la retina hasta los núcleos geniculados laterales por medio de los axones de las células _____.
2. Los axones de las células ganglionares retinianas salen del globo ocular por el _____.
3. El área de la retina que media la visión de alta agudeza visual es la _____.
4. Los conos son los receptores del sistema _____, el cual opera sólo en condiciones de buena iluminación
5. Las células ganglionares retinianas de las hemirretinas nasales decusan (cruzan al otro lado del cerebro) a través del _____.
6. El fotopigmento de los bastones es la _____.
7. El principio de organización más importante del sistema retino-geniculo-estriado es que se dispone _____.
8. La prueba de que la rodopsina es el pigmento escotópico la aporta el ajuste entre el espectro de _____ de la rodopsina y la curva de sensibilidad espectral escotópica.
9. El alto grado de _____, característico del sistema escotópico, aumenta su sensibilidad pero disminuye su agudeza.

Lo más importante que hay que observar en la Figura 6.13 es que todas las señales del campo visual izquierdo alcanzan la corteza visual primaria derecha, ya sea homolateralmente a través de la *hemirretina temporal* del ojo derecho, ya sea contralateralmente a través de la *hemirretina nasal* del ojo izquierdo —lo contrario es válido para las señales procedentes del campo visual derecho—. Cada núcleo geniculado lateral consta de seis capas, y cada capa de cada núcleo recibe *input* de todas las partes del campo visual contralateral de un de ojo. En otras palabras, cada núcleo geniculado lateral recibe *input* visual sólo del campo visual contralateral: tres capas reciben *input* de un ojo y tres del otro. La mayor parte de las neuronas geniculadas laterales que proyectan a la corteza visual primaria acaban en la parte inferior de la capa cortical IV (*véase* la Figura 3.27), produciendo una banda, o estriación, característica cuando se observa en una sección transversal —de ahí el nombre de *corteza estriada*—.

Organización retinotópica

El sistema retino-geniculo-estriado es **retinotópico;** cada nivel del sistema está organizado como un mapa de la retina. Esto quiere decir que dos estímulos presentados a áreas adyacentes de la retina excitan a neuronas adyacentes en todos los niveles del sistema. La disposición retinotópica de la corteza visual primaria contiene una representación desproporcionada de la fóvea; aunque la fóvea es sólo una pequeña parte de la retina, una proporción relativamente grande de la corteza visual primaria (alrededor del 25%) se dedica a analizar sus aferencias.

Dobelle, Mladejovsky y Girvin (1974) aportaron una demostración espectacular de la organización retinotópica de la corteza visual primaria. Implantaron un conjunto de electrodos en la corteza visual primaria de pacientes que estaban ciegos debido a una lesión ocular. Si la corriente eléctrica se administraba simultáneamente a través de un conjunto de electrodos que trazaban una forma, tal como una cruz, sobre la superficie de la corteza del paciente, éste decía «ver» una imagen resplandeciente con dicha forma.

Implicaciones clínicas

Canales M y P

En la Figura 6.13 no resulta obvio que al menos dos canales independientes de comunicación fluyen a través de cada núcleo geniculado lateral (*véase* Hendry y Calkins, 1998). Uno de los canales transcurre por las cuatro capas superiores. Estas capas se llaman **capas parvocelulares** (o *capas P*) debido a que están compuestas por neuronas con cuer-

Respuestas a *Explore su cerebro:* (1) ganglionares retinianas, (2) papila óptica [punto ciego], (3) fóvea, (4) fotópico, (5) quiasma óptico, (6) rodopsina, (7) retinotópicamente, (8) absorción, (9) convergencia.

pos celulares pequeños (*parvo* significa «pequeño»). El otro canal pasa a través de las dos capas inferiores, que se denominan **capas magnocelulares** (o *capas M*) ya que están formadas por neuronas con cuerpos celulares grandes (*magno* significa «grande»).

Las neuronas parvocelulares son especialmente sensibles al color, a los pequeños detalles del modelo y a los objetos inmóviles o que se mueven lentamente. Por lo contrario, las neuronas magnocelulares lo son al movimiento. Los conos aportan la mayor parte del *input* a las capas P, mientras que los bastones lo hacen a las capas M.

Las neuronas parvocelulares y magnocelulares proyectan a puntos algo distintos de la región inferior de la capa IV de la corteza estriada. Las neuronas magnocelulares finalizan justo por encima de las neuronas parvocelulares (*véase* Yabuta y Callaway, 1998). A su vez, estos segmentos M y P procedentes de la zona inferior de la capa IV proyectan a diferentes partes de la corteza visual (Levitt, 2001; Yabuta, Sawatari y Callaway, 2001).



6.4 Visión de contornos

La percepción de contornos (visión de los bordes) no parece un tema especialmente importante, pero lo es. Los contornos son la peculiaridad más informativa de cualquier manifestación visual, ya que definen la extensión y la posición de los diversos objetos que abarca. Teniendo en cuenta la importancia de la percepción visual de los contornos y la presión constante de la selección natural, no es de sorprender que el sistema visual de muchas especies esté especialmente adaptado a la percepción de contornos.

Perspectiva evolutiva

Antes de examinar los mecanismos visuales subyacentes a la percepción de contornos, es importante valorar exactamente lo que es un contorno visual. En cierto sentido, un contorno visual no es nada: es simplemente el lugar donde confluyen dos áreas diferentes de una imagen visual. Por consiguiente, percibir un contorno es, en realidad, percibir un *contraste* entre dos áreas adyacentes del campo visual. En este apartado del capítulo se revisa la percepción de contornos (la percepción del contraste) entre áreas que difieren una de otra en luminosidad. El contraste de color se estudia en el apartado siguiente.

Inhibición lateral y aumento del contraste

Examine atentamente las bandas de la Figura 6.14. El gráfico de intensidad de la figura indica lo que hay en ella —una serie de bandas homogéneas de diferente intensidad—. Pero no es eso exactamente lo que ve, ¿verdad? Lo que ve se representa en el gráfico de luminosidad. En la zona adyacente a cada borde, la banda más brillante parece más brillante de lo que es, y la más oscura parece más oscura (*véase* la demostración). Las bandas inexistentes de luminosidad y oscuridad que transcurren junto a los bordes se llaman *bandas de Mach;* realzan el contraste en cada borde y hacen que éste resulte más fácil de ver.

EN EL CD

Consulte el módulo *Aumento del contraste*. Vea la importante demostración de las bandas de Mach de un modo particularmente convincente.

Es importante comprender que el **aumento del contraste** no es algo que ocurre sólo en los libros. Aunque por lo general no somos conscientes de ello, cada borde que miramos es resaltado para nosotros por los mecanismos de realce del contraste del sistema nervioso. En efecto,

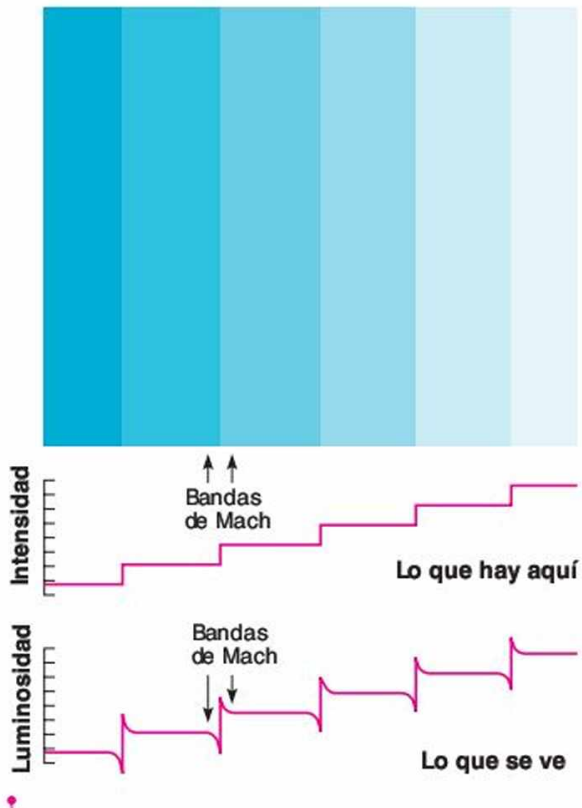


FIGURA 6.14 Las bandas ilusorias que pueden verse en esta figura a menudo se denominan bandas de Mach, aunque Mach se sirvió de una figura diferente para generarlas en sus estudios (*véase* Eagleman, 2001).

Demostración

La demostración de las bandas de Mach es tan convincente que el lector puede quedar desconcertado. Muchos pensarán que las bandas de Mach de la Figura 6.14 se deben a la impresión del libro en vez de a su propio sistema visual. Para comprobar por sí mismo que han sido creadas por su sistema visual, mire cada banda una por una tapando las adyacentes con dos trozos de papel. Podrá ver que, al principio, cada banda es totalmente homogénea. Luego, retire el papel y las bandas reaparecerán de repente.

nuestra percepción de contornos es mejor de cómo éstos son en realidad.

Los estudios clásicos sobre las bases fisiológicas del aumento del contraste se llevaron a cabo en los ojos de un sujeto poco frecuente: el *cangrejo herradura* (Ratliff, 1972). Los *ojos laterales* del cangrejo herradura son idóneos para ciertos tipos de investigaciones neurofisiológicas. A diferencia de los ojos de los mamíferos, se componen de receptores de gran tamaño, llamados **ommatidios,** cada uno de los cuales tiene su propio gran axón. Los axones de los ommatidios se interconectan mediante una red neuronal lateral.

A fin de comprender la base fisiológica del aumento del contraste en el cangrejo herradura, se han de saber dos cosas. La primera es que si se ilumina un ommatidio aislado, éste descarga con una frecuencia proporcional a la intensidad de la luz que incide en él; las luces más intensas producen una frecuencia de descarga mayor. La segunda es que cuando un receptor descarga, inhibe los receptores vecinos a través de la red neuronal lateral; esta inhibición se llama **inhibición lateral** porque se propaga lateralmente a través del conjunto de receptores (*o inhibición mutua,* porque los receptores vecinos se inhiben unos a otros). La cantidad de inhibición lateral que produce un receptor es máxima cuando está lo más iluminado posible, y su mayor efecto lo ejerce sobre las células inmediatamente vecinas.

La base neural del aumento del contraste puede entenderse en términos de la frecuencia de disparo de los receptores situados a cada lado de un borde, como se indica en la Figura 6.15. Obsérvese que el receptor adyacente al borde del lado de mayor intensidad (receptor D) dispara más que los otros receptores intensamente iluminados (A, B, C), mientras que los receptores adyacentes al borde del lado menos iluminado (receptor E) disparan menos que los otros receptores de ese lado (F, G, H). La inhibición lateral explica estas diferencias. Los receptores A, B y C disparan todos con la misma frecuencia, ya que todos están recibiendo el mismo alto nivel de estimulación y el mismo alto grado de inhibición lateral procedente de todos sus vecinos, muy estimulados. El receptor D dispara más que A, B y C, puesto que recibe tanta estimulación como ellos pero menos inhibición de sus vecinos, muchos de los cua-

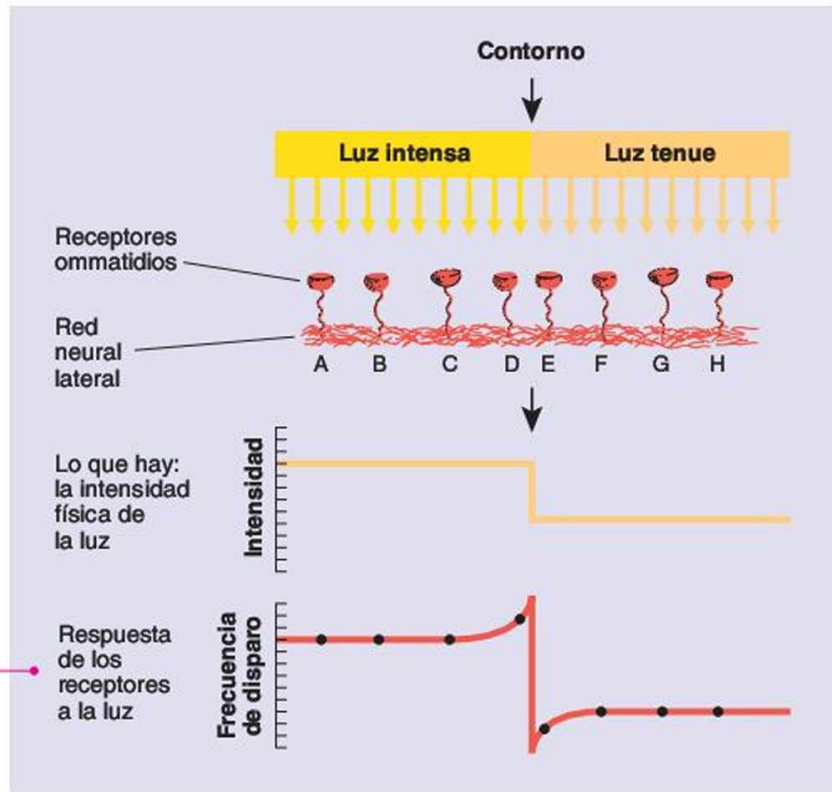


FIGURA 6.15 Cómo la inhibición lateral produce el aumento del contraste. (Modificado de Ratliff, 1972).

les están en el lado más oscuro del borde. Veamos ahora los receptores del lado más oscuro. Los receptores F, G y H disparan con la misma frecuencia, porque todos están siendo estimulados por el mismo nivel bajo de luz y recibiendo el mimo bajo nivel de inhibición de sus vecinos. Sin embargo, el receptor E dispara incluso menos porque está recibiendo la misma excitación pero más inhibición de sus vecinos, muchos de los cuales se sitúan en el lado más intenso del borde. Ahora que comprendemos la base neural del aumento del contraste, echemos otro vistazo a la Figura 6.14.

Campos receptores de las neuronas visuales

Las investigaciones, ganadoras del premio Nobel, de David Hubel y Torsten Wiesel representan el punto culminante adecuado para esta exposición sobre el contraste de luminosidad. Éstas han revelado mucho acerca de los mecanismos neurales de la visión, y sus métodos han sido adoptados por toda una generación de neurofisiólogos sensoriales. Los sujetos que utilizaron Hubel y Wiesel son neuronas individuales del sistema visual de gatos y monos; al ser lesiva su técnica no pudo emplearse con sujetos humanos.

Perspectiva evolutiva

En primer lugar, se sitúa la punta de un electrodo cerca de una neurona individual de la región visual que interesa estudiar. Durante la prueba, se bloquean los movimientos oculares con *curare* (*véase* el Capítulo 4), y el investigador, valiéndose de una lente ajustable, enfoca con precisión en la retina del sujeto imágenes que hay en una pantalla enfrente de él. El siguiente paso del procedimiento es identificar el campo receptor de la neurona. El **campo receptor** de una neurona visual es la región del campo visual dentro de la cual es posible que un estímulo visual influya en el disparo de esa neurona. Las neuronas del sistema visual tienden a estar continuamente activas; de este modo, los estímulos eficaces son los que aumentan, o bien disminuyen, la frecuencia de disparo. El paso final del método es registrar las respuestas de la neurona a diversos estímulos dentro de su campo receptor con el fin de determinar los tipos de estímulos que influyen más en su actividad. Luego, se lleva adelante ligeramente el electrodo, y se repite el proceso entero de identificación y determinación de las propiedades del campo receptor con otra neurona, y después con otra, y con otra, y así sucesivamente. La estrategia general consiste en comenzar estudiando neuronas cercanas a los receptores e ir ascendiendo gradualmente por niveles cada vez más «superiores» del sistema, en un intento de comprender la complejidad creciente de las respuestas neuronales de cada nivel.

EN EL CD

Consulte el módulo *Cómo se estudian los campos receptores de las neuronas del sistema visual;* en verdad, merece la pena.

Campos receptores: neuronas de la vía retino-geniculo-estriada

Hubel y Wiesel (*véase*, p.ej., 1979) comenzaron sus estudios sobre las neuronas del sistema visual registrando tres niveles del sistema retino-geniculo-estriado: primero de las células ganglionares retinianas, luego de las neuronas geniculadas laterales y por último de las neuronas estriadas de la zona inferior de la capa IV de la corteza, la estación terminal de la vía. Encontraron pocos cambios en los campos receptores a medida que recorrían la trayectoria de las vías izquierda y derecha.

Cuando Hubel y Wiesel compararon los campos receptores registrados en las células ganglionares de la retina, en las de los núcleos geniculados laterales y en las de las neuronas de la zona inferior de la capa IV, se hicieron claramente evidentes cuatro puntos que tienen en común. En primer lugar, en cada nivel los campos receptores de la región foveal de la retina eran más pequeños que los de la periferia; esto es coherente con el hecho de que la fóvea media la visión detallada (de alta agudeza). En segundo lugar, todas las neuronas (células ganglionares retinianas, neuronas geniculadas laterales *y* neuronas de la zona inferior de la capa IV) tenían campos receptores que eran circulares. En tercer lugar, todas las neuronas eran **monoculares,** es decir, cada neurona tenía un campo receptor en un ojo, pero no en el otro. Y en cuarto lugar, muchas de las neuronas de cada uno de los tres niveles del sistema retino-geniculo-estriado tenían campos receptores que constaban de un área excitadora y un área inhibidora, separadas por un contorno [anillo] circular. Es este cuarto punto el que es más importante y complejo. Lo explicaremos, pues.

Cuando Hubel y Wiesel proyectaron un punto de luz blanca en diversas partes de los campos receptores de las neuronas de la vía retino-geniculo-estriada descubrieron dos respuestas diferentes. La neurona respondía o bien con una descarga *on* [de encendido o conexión], o bien con una descarga *off,* [de apagado o desconexión], dependiendo de la localización del punto de luz en el campo receptor. Esto es, la neurona, o bien presentaba una salva de disparos cuando se encendía la luz (disparo *on*), o presentaba una inhibición del disparo cuando se encendía la luz y una salva de disparos cuando se apagaba la luz (disparo *off*).

En el caso de la mayoría de las neuronas del sistema retino-geniculo-estriado, su reacción —disparo *on* o disparo *off*— ante una luz que incidía en un punto determinado del campo receptor era bastante predecible. Dependía de si eran células con centro *on* o células con centro *off,* según se representa en la Figura 6.16.

Las **células con centro *on*** responden a luces que iluminan la región central de su campo receptor con disparos *on*, y a luces que iluminan la periferia de su campo receptor con inhibición, seguida de disparos *off* cuando la luz se apaga. Las **células con centro *off*** manifiestan el

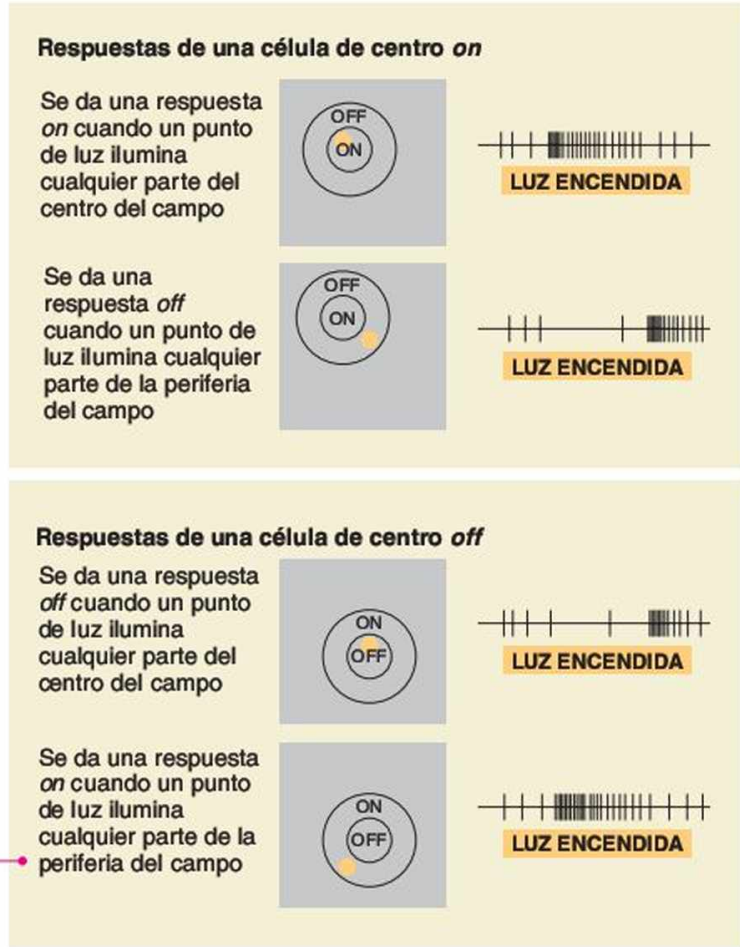


FIGURA 6.16 Campos receptores de las células de centro *on* y de centro *off*.

modelo opuesto: responden inhibiéndose y con disparos *off* en respuesta a luces que inciden en el centro de su campo receptor, y con un disparo *on* a luces que inciden en la periferia de su campo receptor.

En efecto, las células con centro *on* y las células con centro *off* dan su respuesta óptima ante el contraste. La Figura 6.17 ilustra este hecho. El modo más eficaz de influir en la frecuencia de disparo de una célula con centro *on* o de una célula con centro *off* es aumentar al máximo el contraste entre el centro y la periferia de su campo receptor, iluminando ya sea todo el centro, ya sea todo su contorno (periferia), al tiempo que se deja la otra región totalmente a oscuras. La iluminación difusa de todo el campo receptor tiene escaso efecto sobre el disparo. Hubel y Wiesel concluyeron por lo tanto que una función de muchas de las neuronas del sistema retino-geniculo-estriado es la de responder al grado del contraste de luminosidad entre las dos áreas de su campo receptor (*véase* Livingstone y Hubel, 1988).

Antes de acabar con las Figuras 6.16 y 6.17, fijémonos en algo importante de las neuronas del sistema visual: la mayoría están continuamente activas, incluso cuando no hay *input* visual (Tsodyks *et al.*, 1999). Por supuesto que la actividad espontánea es una característica de la mayoría de las neuronas cerebrales. Arieli y colaboradores (1996) demostraron que el nivel de actividad de las neuronas corticales visuales en el momento en que se presenta un estímulo visual influye en cómo responden las células al estímulo —ésta podría ser la manera en que la cognición influye en la percepción—.

Campos receptores: células corticales simples

Las neuronas corticales estriadas de las que acabamos de hablar —es decir, las neuronas de la zona inferior de la capa IV— son una excepción. Su campo receptor es diferente al de la inmensa mayoría de neuronas estriadas. El campo receptor de la mayor parte de las neuronas corticales visuales primarias pertenece a una de dos categorías: simples o complejas. Ninguna de estas categorías incluye a las neuronas de la zona inferior de la capa IV.

Las **células simples,** al igual que las neuronas de la zona inferior de la capa IV, tienen campos receptores que pueden dividirse en regiones antagónicas [o de respuesta opuesta] *on y off* y, por lo tanto, no responden a una luz

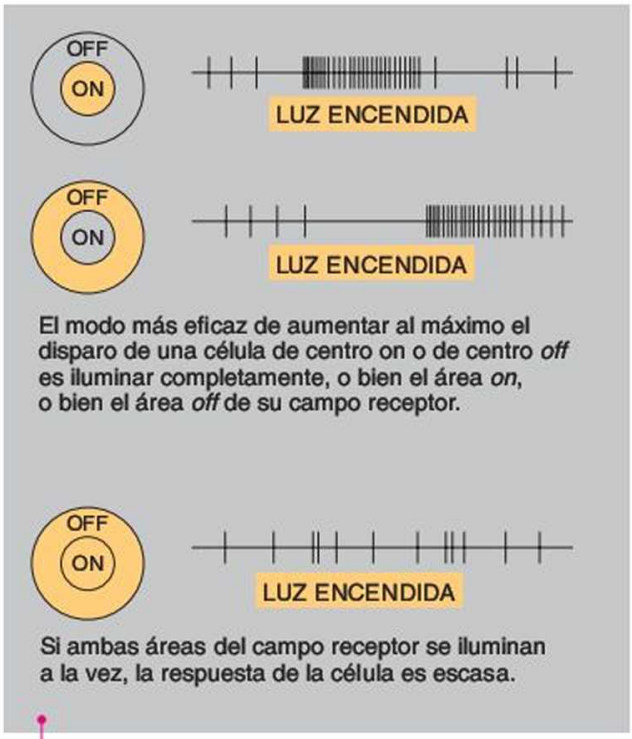


FIGURA 6.17 Respuestas de una célula de centro *on* al contraste.

difusa. Y, al igual que las neuronas de la zona inferior de la capa IV, son todas monoculares. La principal diferencia es que los límites entre las regiones *on* y *off* de los campos receptores corticales de las células simples son líneas rectas en vez de círculos. En la Figura 6.18 se presentan varios ejemplos de campos receptores de células corticales simples. Obsérvese que las células simples responden de forma óptima ante barras o franjas de luz en un campo oscuro, barras oscuras en un campo de luz, o bordes rectos sencillos entre áreas de oscuridad y de luz. Obsérvese asimismo que cada célula simple da su mejor respuesta sólo cuando su estímulo preferido de borde recto se encuentra en una determinada posición y con una orientación concreta; y que el campo receptor de las células corticales simples es rectangular en vez de circular.

Campos receptores: células corticales complejas

Las **células complejas** son más numerosas que las simples. Al igual que las células simples, las células complejas tienen campos receptores rectangulares, responden mejor a estímulos rectilíneos con una orientación específica y no responden a luz difusa. Sin embargo, las células complejas difieren de las simples en tres aspectos importantes. Primero, sus campos receptores son más grandes. Segundo, los campos receptores de las células complejas no se pueden dividir en regiones estáticas *on y off*: una célula compleja responde a un determinado estímulo de borde recto y con una orientación concreta, independientemente de su posición en el campo receptor de dicha célula. Así pues, si se barre el campo receptor de una célula compleja determinada con un estímulo (p.ej., una franja de luz de 45°) que produce un disparo de tipo *on*, la célula responderá a éste de modo continuo a medida que se desplace a través del campo. Muchas células complejas responden de forma más enérgica al movimiento de una línea recta que atraviesa su campo receptor siguiendo una dirección determinada. Tercero, a diferencia de las células corticales simples, que son todas monoculares (responden a la estimulación de sólo uno de los ojos), muchas células complejas son **binoculares** (responden a la estimulación de cualquiera de los dos ojos). De hecho, en los monos, más de la mitad de las células corticales complejas son binoculares.

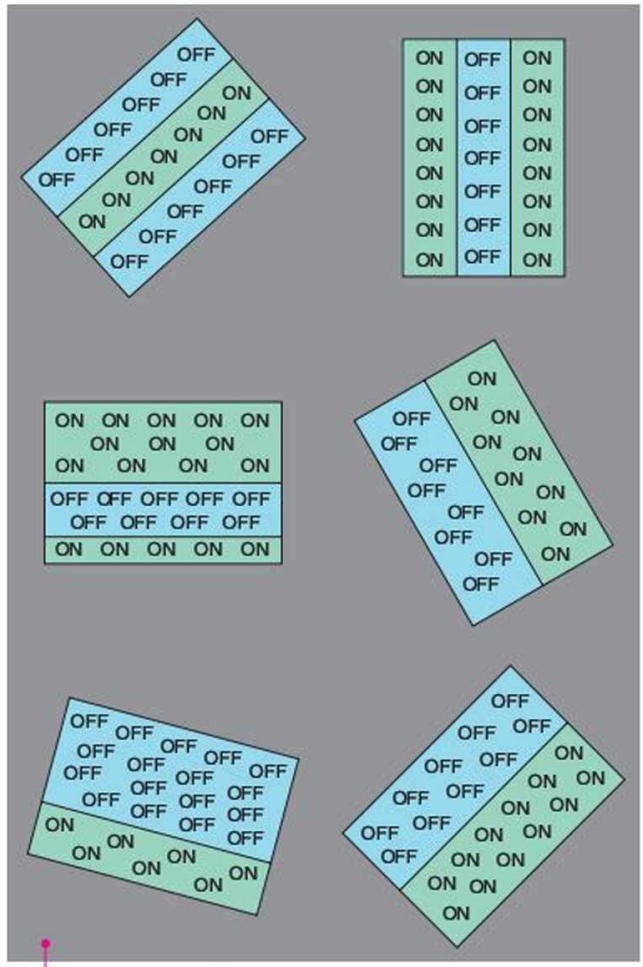


FIGURA 6.18 Ejemplos de campos visuales de células corticales simples.

Si se determina el campo receptor de una célula compleja binocular a través de un ojo y luego a través del otro,

resulta que los campos receptores en cada ojo tienen casi exactamente la misma posición en el campo visual, así como la misma preferencia de orientación. En otras palabras, lo que se averigua de una célula estimulando un ojo se confirma estimulando el otro. Y lo que es más, si se aplica simultáneamente la estimulación adecuada a través de ambos ojos, una célula binocular suele disparar más enérgicamente que si sólo se estimula uno de los ojos.

La mayoría de las células binoculares de la corteza visual primaria de los monos manifiestan cierto grado de *predominio ocular,* es decir, responden más enérgicamente a la estimulación de uno de los ojos que a la misma estimulación del otro. Además, algunas células binoculares responden mejor cuando el estímulo preferido se presenta a ambos ojos al mismo tiempo, pero en una posición algo distinta en ambas retinas (*véase*, p.ej., Ohzawa, 1998). En otras palabras, estas células responden mejor a la *disparidad retiniana* y, por lo tanto, es probable que intervengan en la percepción de profundidad (*véase*, p.ej., Livingstone y Tsao, 1999).

Organización columnar de la corteza visual primaria

El estudio de los campos receptores de las neuronas de la corteza visual primaria ha llevado a dos conclusiones importantes. La primera es que las características de los campos receptores de las neuronas de la corteza visual pueden atribuirse al flujo de señales desde las neuronas con campos receptores más sencillos hasta las que tienen campos más complejos (*véase* Reid y Alonso, 1996). En concreto, parece ser que las señales fluyen de las células con centro *on* y centro *off* de la zona inferior de la capa IV a las células simples, y de las células simples a las células complejas.

La segunda conclusión es que las neuronas de la corteza visual primaria están agrupadas en columnas funcionales verticales (en este contexto, *vertical* significa en ángulos rectos respecto a las capas corticales). Gran parte de las pruebas que apoyan esta conclusión procede de estudios acerca de los campos receptores de neuronas situadas a lo largo de diversas trayectorias verticales y horizontales de electrodos (*véase* la Figura 6.19). Si se hace avanzar un electrodo en sentido vertical a través de las capas de la corteza visual, deteniéndose para trazar los campos receptores de muchas neuronas a lo largo del camino, los resultados muestran que cada célula de la columna tiene un campo receptor en la misma región del campo visual. Además, todas las células de una columna responden mejor a líneas rectas justo con la misma orientación y las neuronas de una columna que son bien monoculares, o bien binoculares, con predominio ocular son todas más sensibles a la luz que incide en el mismo ojo, derecho o izquierdo.

Por el contrario, si se mueve un electrodo en sentido horizontal por el tejido de la corteza visual primaria, es probable que cada célula sucesiva que se encuentre a su paso tenga un campo receptor en una localización ligeramente diferente y responda de forma óptima a líneas rectas con una orientación ligeramente distinta. Y durante el avance en sentido horizontal de un electrodo, la punta pasa alternativamente a través de áreas en las que domina el ojo izquierdo a áreas en las que domina el ojo *derecho* —habitualmente designadas *columnas de predominio ocular*.

Todas las columnas funcionales de la corteza visual primaria que analizan la entrada de información procedente de un área están agrupadas. La mitad del grupo recibe *input* principalmente del ojo izquierdo y la otra mitad lo recibe principalmente del ojo derecho. Así, se ha comprobado que la entrada de información procedente de los ojos entra en la capa IV en tramos alternativos. El mejor tipo de prueba de esta disposición alternante provino en un principio de un estudio (LeVay, Hubel y Wiesel, 1975) en el que se inyectó un aminoácido radioactivo en un ojo en una cantidad suficiente para que se transmitiera a través de las sinapsis del sistema retino-geniculo-estriado y apareciera en la zona inferior de la capa IV de la corteza visual primaria y, en menor grado, en las capas justo por encima y por debajo de ella. Los tramos alternantes de radioactividad y de no radioactividad que se ven en la Figura 6.20 marcan los tramos alternantes de la entrada de información de ambos ojos.

Neurociencia cognitiva

Se piensa que todos los agrupamientos de columnas funcionales que analizan el *input* procedente de una zona de la retina incluyen neuronas con preferencia por estímulos rectilíneos con varias orientaciones. Las columnas con orientación especifica se percibieron en un estudio (Hubel, Wiesel y Stryker, 1977) en el que se inyectó 2-DG radioactiva a monos que a continuación pasaron 45 minutos viendo un modelo de bandas verticales que se movían hacia delante y hacia atrás. Como vimos en el capítulo 5, la 2-DG radioactiva es absorbida por las neuronas activas y se acumula en ellas, permitiendo así localizar donde se sitúan las neuronas que están especialmente activas durante el período de la prueba. La autorradiografía de la Figura 6.21 revela las columnas de células de la corteza visual primaria que se activaron al ser expuestas a las bandas verticales en movimiento. Obsérvese que las neuronas de la zona inferior de la capa IV no muestran una orientación específica —puesto que no responden a estímulos rectilíneos—. Se han desarrollado potentes técnicas de RM para visualizar las columnas de orientación específica en sujetos humanos (Kim, Duong y Kim, 2000)

En la Figura 6.22, página 162, se resume la teoría de Hubel y Wiesel sobre cómo se organizan las columnas verticales de la corteza visual primaria (*véase* Martínez y Alonso, 2003).

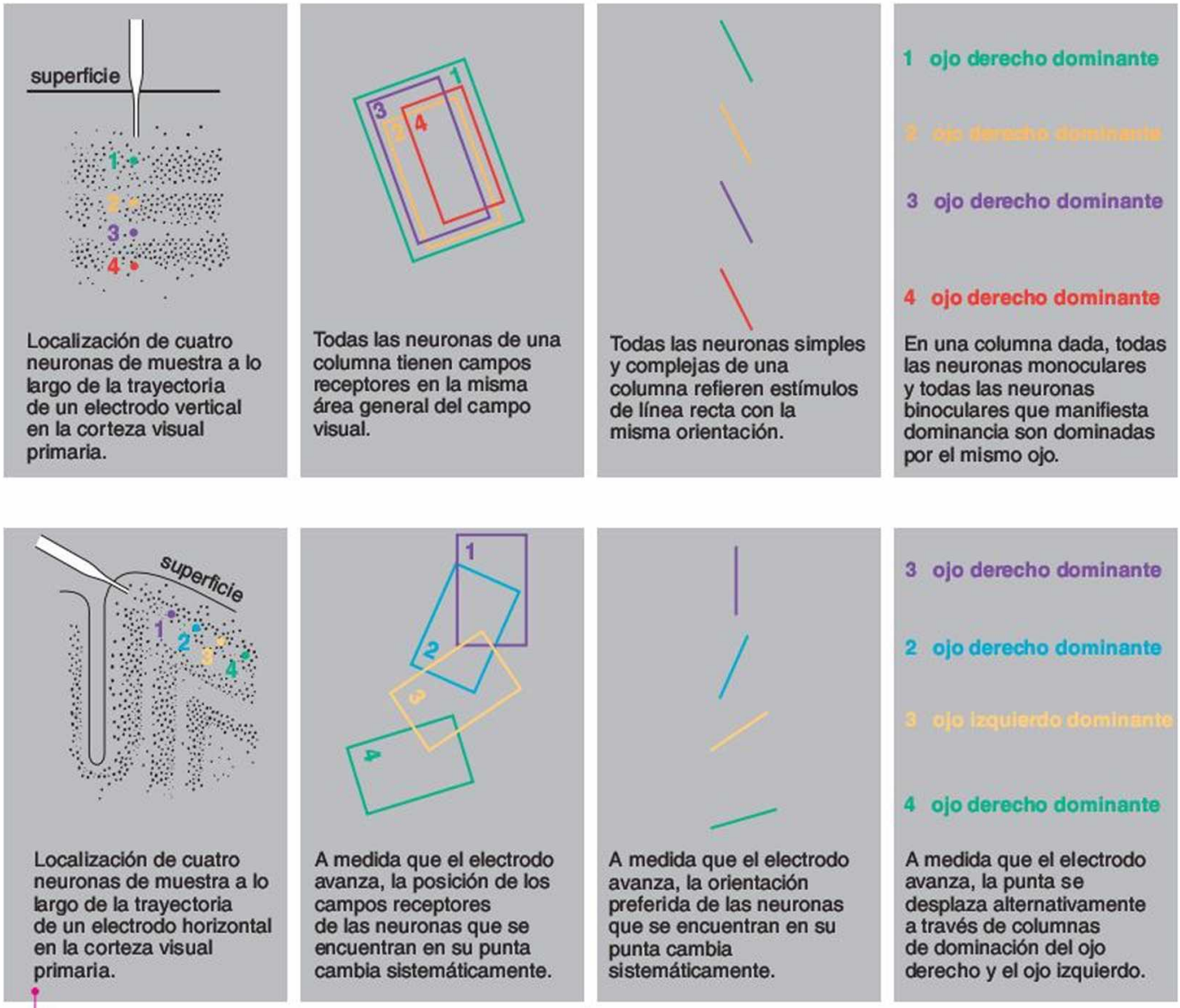


FIGURA 6.19 Organización de la corteza visual primaria: Propiedades del campo receptor de las células que se encuentran a lo largo de la trayectoria típica de un electrodo vertical y uno horizontal en la corteza visual primaria.



FIGURA 6.20 Alternancia del *input* a la parte inferior de la capa IV de la corteza visual primaria procedente de los ojos izquierdo y derecho. Los aminoácidos radioactivos que se inyectaron en un ojo se revelaron posteriormente en autorradiografías de la corteza visual como parches de radioactividad que se alternaban con parches sin radioactividad. (De «Brain Mechanisms of Vision» por D. H. Hubel y T. N. Wiesel. Reproducido con autorización de *Scientific American,* vol. 241, p. 151. Copyright © 1979 por Scientific American, Inc.)

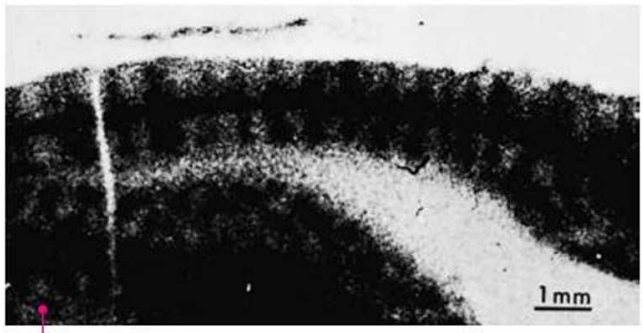


FIGURA 6.21 Especificidad de las columnas de orientación en la corteza visual primaria de un mono, revelada por autorradiografía con 2-DG. (De «Orientation Columns in Macaque Monkey Visual Cortex Demonstrated by the 2-Deoxyglucose Autoradiographic Technique», por D. H. Hubel, T. N. Wiesel y M. P. Striker. Reproducido con permiso de Nature, vol. 269, p. 329. Copyright © 1977 por Macmillan Magazines Ltd.)

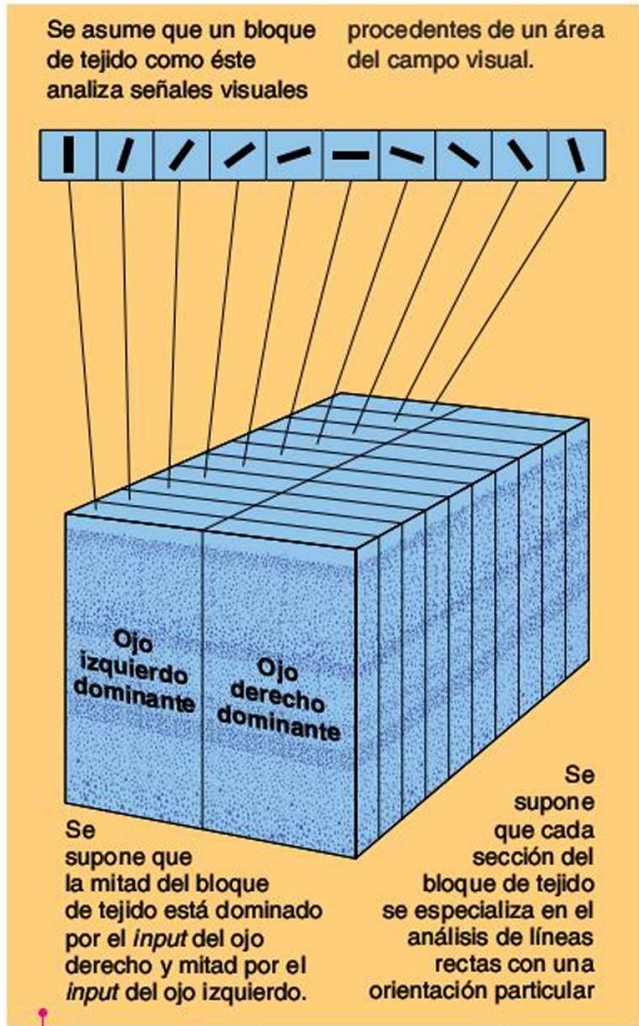


FIGURA 16.22 Modelo de Hubel y Wiesel de la organización funcional de las columnas en la corteza visual primaria.

Teoría de la frecuencia espacial

Hubel y Wiesel apenas habían tenido tiempo de colocar su premio Nobel sobre la repisa de la chimenea cuando ya se había propuesto una importante modificación de su teoría. DeValois y DeValois y sus colaboradores (*véase* DeValois y DeValois, 1988) propusieron que la corteza visual opera siguiendo un código de frecuencia espacial y no un código de líneas rectas y bordes, como proponía la hipótesis de Hubel y Wiesel.

A favor de la **teoría de la frecuencia espacial** está la observación de que las neuronas de la corteza visual responden incluso con mayor fuerza a rejillas[1] de ondas sinusoidales que se colocan en ángulos específicos dentro de su campo receptor, que a barras o a bordes. Una **rejilla de ondas sinusoidales** es un conjunto de bandas claras y oscuras alternantes, paralelas, igualmente espaciadas, que se han generado variando la luz a través de la rejilla de un modelo de ondas sinusoidales (*véase* la Figura 6.23). Las rejillas de ondas sinusoidales difieren unas de otras en frecuencia (la anchura de las bandas), amplitud (la magnitud de la diferencia de intensidad entre las franjas oscuras y las claras) y ángulo.

La teoría de la frecuencia espacial se basa en dos principios físicos. El primero es que cualquier estímulo visual se puede representar mediante una gráfica de la intensidad de la luz a lo largo de las líneas que discurren a su través (*véase* la Figura 6.24). El segundo es que cualquier curva, independientemente de lo irregular que sea, se puede descomponer en sus ondas sinusoidales constituyentes mediante un procedimiento matemático denominado **análisis de Fourier** (*véase* la Figura 6.25).

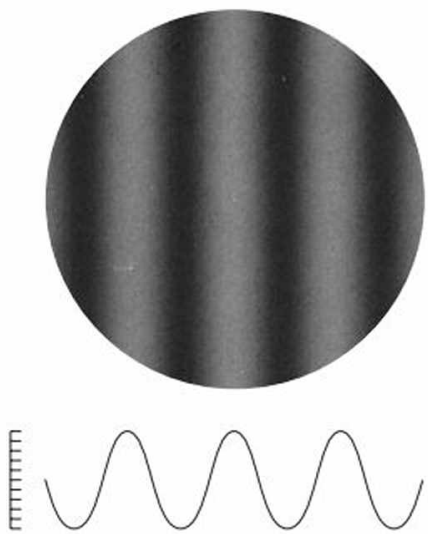


FIGURA 6.23 Un enrejado sinusoidal. (Modificado de DeValois y De Valois, 1988.)

[1] También llamadas enrejados o retículas *(N. del T.)*.

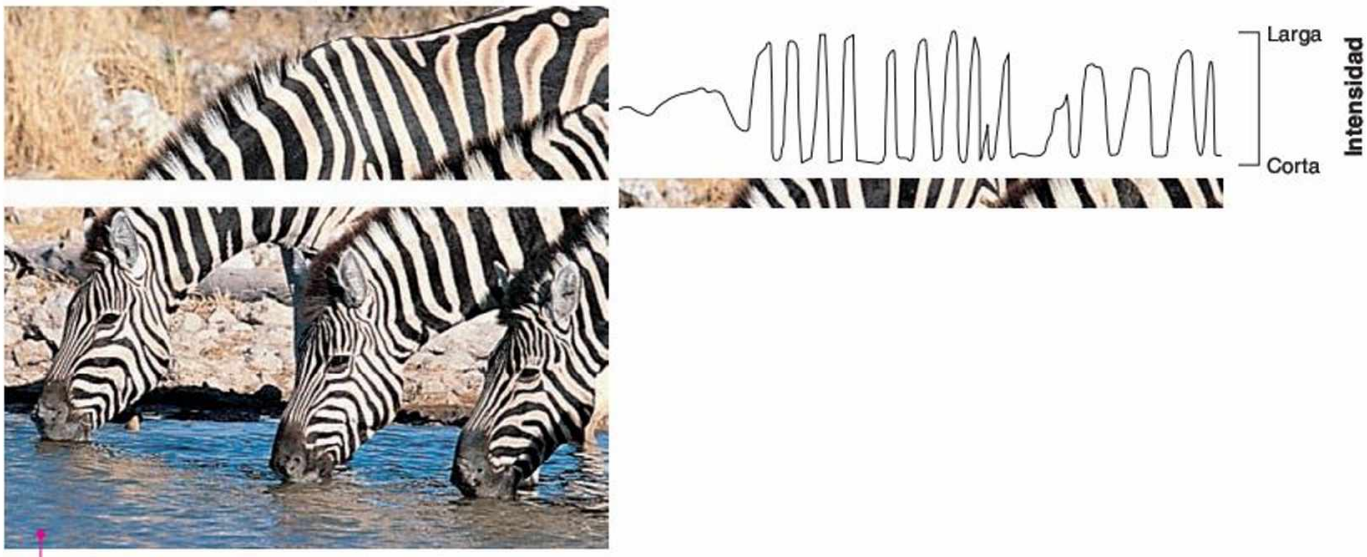


FIGURA 6.24 Un estímulo visual representado por la gráfica de los cambios de intensidad de la luz a lo largo de secciones a su través. Por ejemplo, aquí se representan gráficamente los cambios de intensidad a lo largo de una sección de una escena que podría interesar a un león hambriento.

La teoría de la frecuencia espacial de la función de la corteza visual (*véase* DeValois y DeValois, 1988) defiende que cada módulo funcional de la corteza visual realiza una especie de análisis de Fourier del patrón visual que hay en su campo receptor; se piensa que las neuronas de cada módulo responden de modo selectivo a diversas frecuencias y orientaciones de las rejillas de ondas sinusoidales. Cuando todas las neuronas de la corteza visual que son influidas por una escena concreta responden al unísono, se crea una percepción de la escena mediante la suma de sus diversas rejillas de ondas sinusoidales constituyentes.

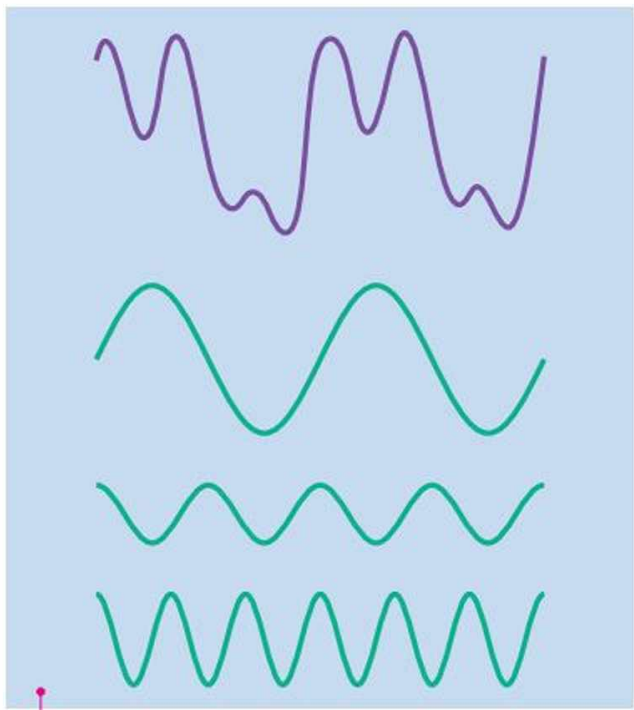


FIGURA 16.25 Cualquier onda puede descomponerse en las ondas sinusoidales que la componen mediante el análisis de Fourier. Por ejemplo, la onda compleja de la parte superior es la suma de las ondas sinusoidales que se muestran debajo suyo. (Modificado de DeValois y DeValois, 1988.)

Como se mencionó antes, el principal fundamento de la teoría de la frecuencia espacial es que las neuronas de la corteza visual primaria responden en mayor medida a rejillas de ondas sinusoidales que a líneas rectas. La mayor parte de las neuronas de la corteza visual primaria dan la respuesta óptima cuando se les presenta una rejilla de ondas sinusoidales de una frecuencia determinada, en un ángulo determinado y con una posición determinada en el campo visual (*véase* Issa, Trepel y Stryker, 2000). Sin embargo, los estímulos de borde recto, los cuales se han utilizado en la mayoría de los estudios sobre las neuronas de la corteza visual, se pueden convertir fácilmente en rejillas de ondas sinusoidales con la misma orientación que las que los componen. Así pues, más que rechazarlas, las investigaciones sobre la detección de frecuencia espacial por parte de las neuronas visuales amplían y complementan las investigaciones previas.

Este es un buen momento en el desarrollo del capítulo para reconsiderar el caso de la Sra. R., la mujer que dibujó sus ilusiones de fortificación previas a la jaqueca de modo que su marido pudo estudiarlas. Ahora que el lector ha aprendido algo de los fundamentos de la organización y la función del sistema visual, está en mejores condiciones para entender los síntomas de la Sra. R.

Implicaciones clínicas

Revisión del caso de la Sra. R.

Obviamente, la Sra. R. tenía una alteración del sistema visual pero ¿dónde?, ¿qué tipo de alteración?, ¿por qué líneas rectas? Una simple prueba identificó la alteración. Se le pidió que cerrara un ojo, y luego el otro, y que dijera qué pasaba con la ilusión. La respuesta fue: «nada». Esto sugirió que la alteración era cortical, ya que la corteza visual es el primer elemento del sistema retino-geniculo-estriado que contiene neuronas que reciben entrada de información de ambos ojos.

Esta hipótesis se confirmó mediante unos sencillos cálculos: la aceleración gradual de la ilusión a medida que se extendía hacia la periferia era coherente con la idea de una onda de alteración que se propagaba desde el «área foveal» de la corteza visual primaria hasta sus límites a una velocidad constante de unos 3 milímetros por minuto —la ilusión se aceleraba debido a que una cantidad proporcionalmente menor de corteza visual se encarga de recibir señales procedentes de la periferia del campo visual—.

¿Y por qué líneas? ¿Podría esperarse otra cosa de un área de la corteza cuyos elementos parecen estar especializados en codificar estímulos de tipo rectilíneo?



6.5 Visión del color

El color es una de los atributos más evidentes de la experiencia visual humana. Hasta aquí en este capítulo el análisis de la visión se ha limitado en gran medida a los llamados **colores acromáticos:** negro, blanco y gris. La experiencia del negro se da en condiciones de ausencia de luz; la percepción del blanco se produce por una acentuada mezcla de una amplia gama de longitudes de onda, más o menos en la misma proporción, y la percepción del gris por la misma mezcla, pero a una intensidad más baja. Este apartado se ocupa de la percepción de los **colores cromáticos** —colores tales como el azul, el verde y el amarillo—. El término correcto para los colores cromáticos es *matiz*, pero en el lenguaje cotidiano se llama color; y, por sencillez, aquí se hará lo mismo.

¿Qué es lo que determina el color que percibimos de un estímulo visual? En gran medida, la percepción del color de un objeto depende de las longitudes de onda de luz que refleja en el ojo. La Figura 6.2 ilustra los colores asociados a longitudes de onda individuales; sin embargo, fuera del laboratorio nunca se encuentran objetos que reflejen una única longitud de onda. La luz solar y la mayoría de las fuentes de luz artificial contienen mezclas complejas de la mayoría de longitudes de onda visibles. La mayor parte de los objetos absorben en distinta medida las diferentes longitudes de onda de luz que inciden sobre ellos y reflejan el resto. La mezcla de longitudes de onda que reflejan los objetos influye en nuestra percepción de su color.

Con el desarrollo y perfeccionamiento de los métodos para estudiar las respuestas de receptores y neuronas individuales del sistema visual, en las últimas cuatro décadas se ha conocido una impresionante cantidad de datos acerca de cómo responde el sistema visual a diferentes longitudes de onda. No obstante, en cierto modo, es todavía más impresionante que los mecanismos básicos de la visión del color provengan de científicos comportamentales del siglo XIX cuyas técnicas de investigación se limitaban a su propio ingenio y capacidad de observación. Valiéndose de una minuciosa observación de la capacidad de percepción de sus sujetos, estos científicos fueron capaces de deducir algunas de las principales particularidades de la base fisiológica de la visión del color.

Procesamiento componente y oponente

La **teoría componente** (teoría tricromática) de la visión del color fue propuesta por Thomas Young en 1802 y pulida por Hermann von Helmholtz en 1852. Conforme a esta teoría, existen tres tipos diferentes de receptores de color (conos), cada uno con una sensibilidad espectral diferente, y se supone que el color de un estímulo determinado está codificado por la proporción de actividad de los tres tipos de receptores. Young y Helmholtz basaron su teoría en la observación de que cualquier color del espectro visible puede igualarse mezclando tres longitudes de onda de luz en distinta proporción. Esto puede lograrse con tres longitudes de onda cualesquiera, siempre que el color de cualquiera de ellas no se pueda igualar mezclando las otras dos. El hecho de que suela ser tres la cantidad mínima de longitudes de onda necesarias para igualar cada color sugirió que existían tres tipos de receptores.

Otra teoría sobre la visión del color, la **teoría del proceso oponente**, fue propuesta por Ewald Hering en 1878. Éste sugirió que existen dos tipos diferentes de células en el sistema visual para codificar el color y otro más para codificar la luminosidad. Hering planteó la hipótesis de que cada uno de los tres tipos de células codifica la percepción de dos colores complementarios. Una de las clases de células que codifican el color indica el color rojo cambiando

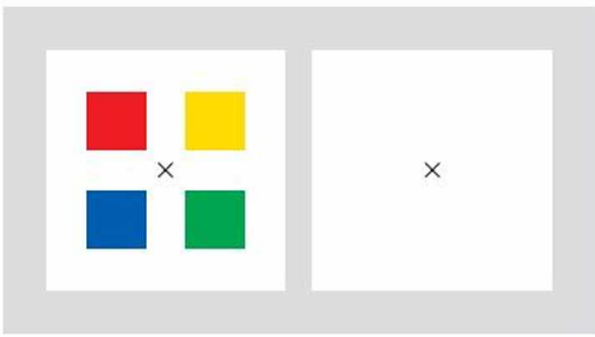
su actividad en una dirección (p.ej., hiperpolarización) e indica el color complementario del rojo, el verde, cambiando su actividad en la otra dirección (p.ej., hipopolarización). Se especuló que otra clase de células que codifican el color señala la presencia del color azul y de su color complementario, el amarillo, del mismo modo oponente; y se supuso que una clase de células que codifica la luminosidad señala de manera similar tanto el negro como el blanco. Los **colores complementarios** son pares de colores que producen blanco o gris cuando se combinan en la misma medida (p.ej., luz verde y luz roja).

Hering basó su teoría del procesamiento oponente de la visión del color en varias observaciones comportamentales. Una de ellas era que los colores complementarios no pueden darse juntos: no hay algo así como amarillo azulado o verde rojizo. Otra era que la postimagen que produce mirar fijamente el color rojo es verde, y viceversa; y que la postimagen producida al mirar fijamente el color amarillo es azul, y viceversa (*véase* la demostración siguiente).

Durante muchos años se produjo un debate, en cierto modo mal planteado, entre los partidarios de la teorías del procesamiento componente (teoría tricromática) y de la del oponente de la visión del color. Decimos «mal planteado» porque se alimentó más de la predisposición de los científicos a oponerse que de la incompatibilidad entre ambas teorías. De hecho, las investigaciones demostraron posteriormente que ambos mecanismos de codificación del color coexisten en nuestro sistema visual (*véase* DeValois *et al.*, 2000).

Demostración

¿Nunca ha visto posimágenes complementarias? Para verlas, mire al punto de fijación en el recuadro izquierdo durante 1 minuto sin mover los ojos; luego cambie la mirada rápidamente al punto de fijación del recuadro derecho. En el recuadro derecho verá cuatro cuadrados cuyos colores son los complementarios de los del recuadro izquierdo.



Fue la invención, al principio de los años sesenta, de la **microespectrofotometría** —una técnica para medir el espectro de absorción del fotopigmento contenido en un único cono—, lo que permitió a los investigadores confirmar la conclusión a la que había llegado Young alrededor de un siglo y medio antes (*véase*, p.ej., Wald, 1964). Observaron que, en efecto, hay tres tipos distintos de conos en las retinas de aquellos vertebrados que tienen buena visión de color; y hallaron que cada uno de los tres contiene un fotopigmento diferente, con su propio espectro de absorción característico. Como se ejemplifica en la Figura 6.26, algunos conos son más sensibles a las longitudes de onda corta, otros a las longitudes de onda media y otros a las longitudes de onda larga.

Aunque la codificación del color por los conos parece operar basándose meramente en sus componentes (*véase* Jameson, Highnote y Wasserman, 2001), hay pruebas de un procesamiento oponente del color en todos los niveles siguientes del sistema retino-geniculo-estriado. Esto es, en todos los niveles siguientes existen células que responden en una dirección (p.ej., aumentando su disparo) ante un color, y en la dirección opuesta (p.ej., disminuyendo su disparo) ante su color complementario (*véanse* Chatterjee y Callaway, 2003; Gegenfurtner y Kiper, 2003).

Constancia del color y teoría retinex

Ni el procesamiento componente ni el oponente pueden explicar la característica en sí misma más importante de la visión cromática: la constancia del color. La **constancia del color** se refiere al hecho de que el color que se percibe de un objeto no es simplemente una función de las longitudes de onda que refleja.

Cuando escribo esto son las 7.15 de una mañana de diciembre; está oscuro afuera y estoy trabajando en mi despacho a la luz de una pequeña lámpara incandescente de mesa. Más tarde, cuando los alumnos empiezan a llegar, enciendo las desagradables luces fluorescentes del despacho; luego, por la tarde, cuando el sol está por mi lado del edificio, apago las luces y trabajo con luz natural. La cuestión es que, como estas fuentes de luz difieren notablemente en la longitud de onda que contienen, la longitud de onda que reflejan los distintos objetos de mi despacho —mi camisa azul, por ejemplo— cambian mucho en el transcurso del día. Sin embargo, aunque las longitudes de onda reflejadas por mi camisa varían notablemente, su color no cambia. Mi camisa seguirá siendo igual de azul a media mañana que a última hora de la tarde, como lo es ahora. La constancia del color es la tendencia de un objeto a permanecer del mismo color pese a los grandes cambios de longitud de onda de la luz que refleja.

Reflexión crítica

Aunque el fenómeno de la constancia del color va en contra de lo que pudiera intuirse, su ventaja es obvia. La

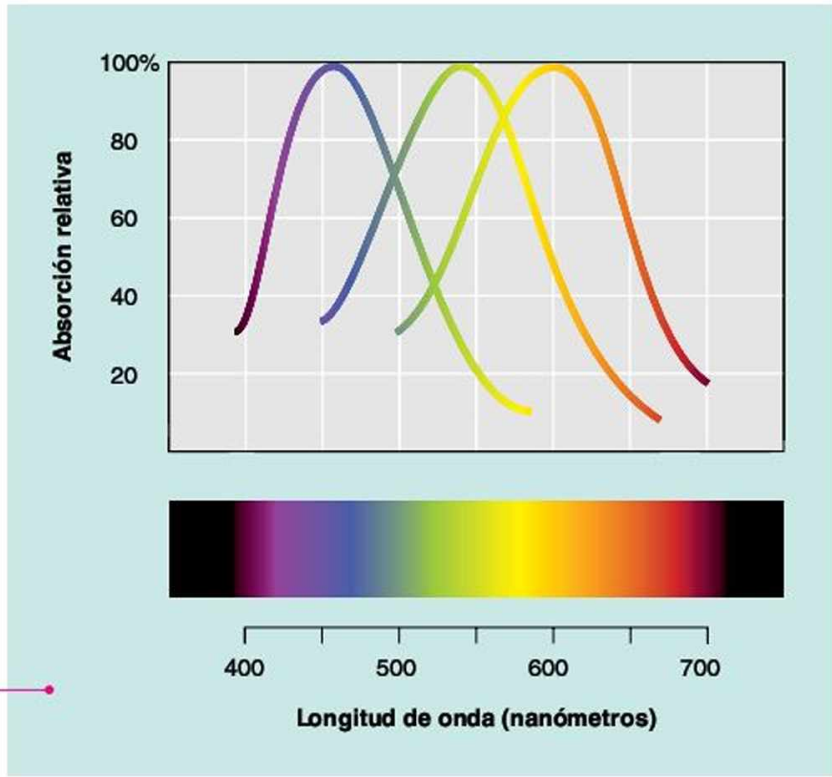


FIGURA 6.26 Espectro de absorción de tres tipos de conos.

constancia del color mejora nuestra capacidad para distinguir unos objetos de otros de modo que podamos recordarlos, y así podamos responder adecuadamente a ellos; nuestra capacidad para reconocer objetos se vería gravemente afectada si el color cambiara cada vez que lo hiciese la iluminación. En esencia, si no hubiera constancia de color, la visión cromática tendría escaso valor de supervivencia.

Perspectiva evolutiva

Aunque la constancia del color es un aspecto importante de nuestra visión, normalmente no somos conscientes de ello. En condiciones cotidianas no tenemos modo alguno de apreciar exactamente en qué medida pueden variar las longitudes de onda reflejadas por un objeto sin que cambie su color. Únicamente bajo las condiciones controladas de un laboratorio se puede apreciar por completo que la constancia del color es algo más que un factor importante en la visión cromática: es la esencia de la visión cromática.

Edwin Land (1977), el inventor de la cámara Polaroid, llevó a cabo varias espectaculares demostraciones de laboratorio acerca de la constancia del color. La siguiente es una de ellas. Primero, Land pidió a los sujetos que ajustaran la intensidad de la luz que procedía de cada uno de tres proyectores diferentes hasta que considerasen que la mezcla era de un blanco puro al verla en un cuarto oscuro. Cada proyector emitía sólo una longitud de onda de luz: uno emitía luz de longitud de onda corta, otro longitud de onda media y el tercero luz de longitud de onda larga. A continuación, Land enfocó los tres proyectores en un panel de pruebas, como el de la Figura 6.27. (Este panel se conoce como *Mondrian* porque se parece a las pinturas del artista holandés Piet Mondrian.) El mismo Land ajustó los tres proyectores de modo que la mezcla de los tres que se reflejaba de una zona concreta del Mondrian —digamos, de una forma rectangular azul— fuera la mezcla exacta que los sujetos habían considerado como blanca en la primera parte de la demostración. Para lograrlo, Land utilizó un *fotómetro* con el fin de medir las cantidades de las tres longitudes de onda que reflejaba el rectángulo azul. Luego repitió dicho proceso, pero esta vez en otra zona del Mondrian —digamos, en un rectángulo verde—; esto es, ajustó los tres proyectores hasta que la mezcla que anteriormente se había considerado blanca fuera la que reflejaba el rectángulo verde.

¿De qué color era el rectángulo azul cuando reflejaba una mezcla de luz blanca pura, y de qué color era el rectángulo verde cuando reflejaba la misma mezcla de luz? Las respuestas a estas preguntas sorprenden a muchos estudiantes: el rectángulo azul parecía de color azul y el rectángulo verde parecía de color verde, aunque reflejaran exactamente la misma mezcla de luz blanca. Sin embargo, cuando los rectángulos azul y verde se miraban por separado (no formando parte de un Mondrian) bajo la misma iluminación pero en un cuarto, por lo demás, oscuro, ambos parecían blancos.

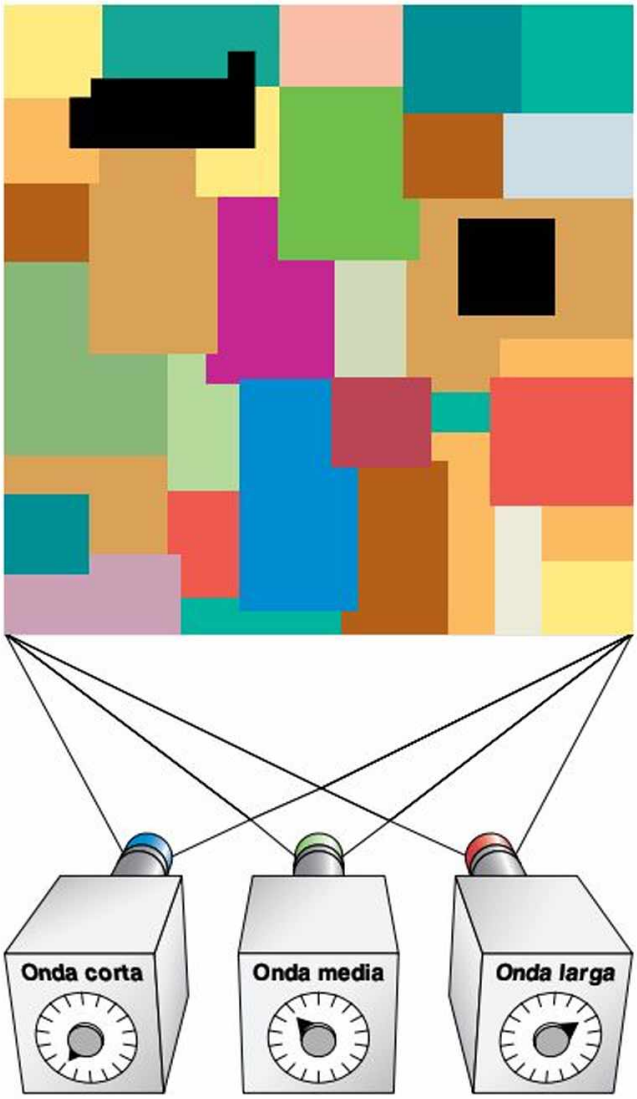


FIGURA 6.27 Experimentos de Land (1977) sobre visión de color. Los sujetos vieron imágenes Mondrian que se iluminaron con diversa proporción de tres longitudes de onda diferentes: una longitud de onda corta, otra media y otra larga.

Lo importante de la demostración de Land es que los objetos azules permanecen azules, los objetos verdes permanecen verdes, y así sucesivamente, con independencia de las longitudes de onda que reflejan. Esta constancia del color ocurre con tal de que el objeto sea iluminado con una luz que contenga ciertas longitudes de onda corta, media y larga (como la luz del día, la luz de una hoguera, y prácticamente toda las luces artificiales) y que el objeto se vea como parte de una escena, no aislado.

Según la **teoría *retinex*** de la visión cromática sostenida por Land, el color de un objeto está determinado por su *reflectancia* —la proporción de luz de diferentes longitudes de onda que refleja una superficie—. Aunque las longitudes de onda de luz que refleja una superficie cambian radicalmente con los cambios de iluminación, la eficacia con que una superficie absorbe cada longitud de onda y refleja la parte no absorbida no cambia. Según la teoría retinex, el sistema visual calcula la reflectancia de las superficies, y así percibe sus colores comparando la luz que reflejan superficies adyacentes en al menos tres bandas de longitudes de onda diferentes (corta, media, y larga) (*véase* Hurlbert y Wolf, 2004).

¿Por qué resulta tan decisiva la investigación de Land para los neurocientíficos que tratan de descubrir los mecanismos neurales de la visión cromática? Es importante porque sugiere la existencia de un tipo de neuronas corticales que probablemente estén implicadas en la visión cromática (*véase* Shapely y Hawken, 2002). Si la percepción del color depende del análisis del contraste entre zonas adyacentes del campo visual, entonces las neuronas críticas han de ser sensibles al contraste de color (*véase* Hurlbert, 2003). Y lo son. Por ejemplo, las **células de color doble-oponentes** de la corteza visual del mono responden con enérgicos disparos *on* cuando se ilumina el centro de su campo receptor circular con una longitud de onda, como la del verde, y el contorno (periferia) se ilumina simultáneamente con otra longitud de onda, como la del rojo. Y las mismas células producen enérgicos disparos *off* cuando se invierte la pauta de iluminación —por ejemplo, rojo en el centro y verde en el contorno—. En esencia, las células de color doble-oponentes responden al contraste entre las longitudes de onda que reflejan zonas adyacentes de su campo receptor.

Perspectiva evolutiva

El descubrimiento de que las células de color doble-oponentes no se distribuyen uniformemente por toda la corteza visual primaria de los monos (*véase* Zeki, 1993a) supuso un gran avance en el conocimiento de la organización de la corteza visual primaria. Livingstone y Hubel (1984) hallaron que estas neuronas se concentran en la corteza visual primaria en columnas con forma de estaca que traspasan las capas de la corteza visual primaria del mono, a excepción de la zona inferior de la capa IV. Muchas de las neuronas de estas columnas con forma de estaca contienen una abundante cantidad de la enzima mitocondrial **citocromo oxidasa;** así pues, su distribución en la corteza visual primaria puede verse si se tiñen secciones de tejido con tinciones que tengan afinidad por esta enzima.

Cuando se corta una sección de tejido estriado del mono en paralelo a las capas corticales y se tiñe de esta forma, las estacas se ven como «*blobs*»[2] de tinte desperdigadas por la corteza (a menos que la sección se extraiga de la zona inferior de la capa IV). Para alivio de profesores y

[2] Este término, que aquí traducimos como «estacas», en ocasiones se traduce como manchas, clavijas o gotas *(N. del T.)*.

estudiantes por igual, el término *blobs* se ha convertido en la designación científica reconocida para referirse a las columnas de color doble-oponentes, ricas en citocromo oxidasa, semejantes a estacas. Se ha encontrado que los *blobs* se localizan en medio de las columnas de predominio ocular (*véase* la Figura 6.28 y compárese con la Figura 6.22). Los estudios de RM funcional han aportado pruebas de que existen células de color doble-oponentes en la corteza visual humana (Engel, 1999).

Uno de los principales objetivos de este capítulo era ayudar al lector a entender que la visión es un proceso creativo. El sistema retino-geniculo-estriado no transmite imágenes visuales intactas a la corteza. Transmite información sobre unas cuantas características claves del campo visual — por ejemplo, información sobre localización, movimiento contraste de luminosidad y contraste de color— y a partir de estos bitios (*bits*) de información crea una percepción que es mejor que la imagen retiniana en todos los aspectos y mejor que la realidad externa en algunos. Podría decirse que el estudio del sistema visual es el mejor ejemplo de cómo se emplean las operaciones convergentes en biopsicología —de la convergencia de la investigación neuroanatómica, neuroquímica, neurofisiológica y comportamental han derivado conocimientos significativos acerca de las bases neurales de los procesos psicológicos—.

En este capítulo se le han ofrecido al lector varias oportunidades de tener una experiencia de primera mano de importantes principios del proceso visual. Espero que dichas demostraciones le hagan más consciente de las asombrosas posibilidades de su sistema visual y la relación de lo que ha aprendido en este capítulo con su vida cotidiana.

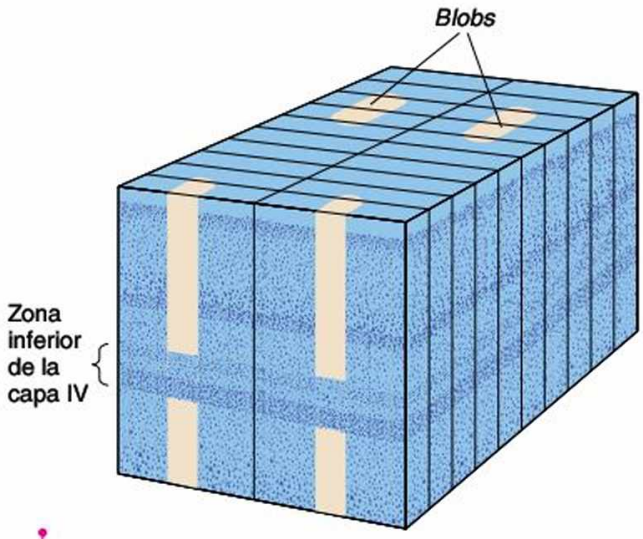


FIGURA 6.28 Modelo de Hubel y Livingstone de la organización de la corteza visual primaria. Los blobs son columnas parecidas a estacas que contienen células de color oponentes dobles.

Revisión de los temas

En el presente capítulo se han desarrollado los cuatro temas principales de este libro, pero han predominado dos de ellos — la perspectiva evolutiva y la reflexión crítica sobre la biopsicología—. Se ha destacado el tema de la perspectiva evolutiva por dos razones: porque la inmensa mayoría de las investigaciones sobre los mecanismos neurales de la visión humana son comparativas, y porque los análisis evolutivos han sido importantes para que llegara a apreciarse el papel fundamental desempeñado por la percepción de contornos y la constancia del color en la visión del ser humano.

Perspectiva evolutiva

Reflexión crítica

El tema de la reflexión crítica sobre la biopsicología se ha enfatizado debido a que mucha gente tiene una idea de su sistema visual que es básicamente incorrecta. El sistema visual no proporciona pasivamente imágenes del mundo externo, sino que extrae, de manera activa, algunas características del mundo visual externo y a partir de ellas crea percepciones visuales.

Los temas de neurociencia cognitiva y las implicaciones clínicas han jugado un papel menor, pero aun así significativo, en este capítulo. En él se ha aprendido que, si bien la mayor parte de las investigaciones sobre los mecanismos neurales de la visión han sido lesivas y, por lo tanto, han implicado a sujetos no humanos, los avances técnicos han hecho posible que los neurocientíficos cognitivos estudien los mecanismos neurales de la visión en sujetos humanos.

Neurociencia cognitiva

Implicaciones clínicas

Por último, se han aprendido dos implicaciones clínicas basadas en el descubrimiento de que la corteza visual está organizada retinotópicamente: un mejor conocimiento de las ilusiones de fortificación asociadas con las cefaleas tipo jaqueca y la demostración de que la estimulación cerebral puede usarse para producir imágenes en pacientes ciegos pero que aún conservan una corteza visual funcional.

EN EL CD

Para lecturas relacionadas con el Capítulo 6, *véase* la copia impresa.

Cuestiones para reflexionar

1. En la visión, como en la fotografía, con frecuencia hay que sacrificar la nitidez (agudeza) para aumentar la sensibilidad. Discútase.
2. ¿Por qué es importante distinguir entre intensidad y luminosidad así como entre longitud de onda y color?
3. Si se mezclan la misma proporción de luz roja y verde, se obtendrá algo parecido a una luz blanca o gris, dependiendo de la longitud de onda exacta del rojo y del verde. Sin embargo, si se mezcla la misma proporción de pintura roja y verde, se obtiene algo parecido a pintura negra. Explíquese esta paradoja.
4. ¿Es apropiado referirse a la luz que refleja un objeto rojo como una luz roja? ¿Por qué sí y por qué no?
5. El estudio de los mecanismos neurales de la visión humana no hubiera podido progresar sin investigar con otras especies. Discútase.
6. Es difícil definir *ilusión* rigurosamente puesto que, en cierto sentido, todo lo que vemos es una ilusión. Explíquese y discútase.

EN EL CD

¿Estudiando para un examen? Intente hacer los ejercicios de práctica del Capítulo 6.

Palabras clave

Acomodación, 144
Agudeza, 144
Análisis de Fourier, 162
Aumento del contraste, 155
Bastones, 47
Binocular, 159
***Blobs*,** 167
Campo receptor, 157
Capas magnocelulares, 155
Capas parvocelulares, 154
Células amacrinas, 145
Células bipolares, 145
Células complejas, 159
Células con centro *off*, 157
Células con centro on, 157
Células de color doble-oponentes, 167
Células ganglionares retinianas, 145
Células horizontales, 145
Células simples, 158
Citocromo oxidasa, 167
Colores acromáticos, 164
Colores complementarios, 165
Colores cromáticos, 164
Conclusión visual, 146
Conos, 147
Constancia del color, 165
Corteza visual primaria, 153
Curva de sensibilidad espectral escotópica, 149
Curva de sensibilidad espectral fotópica, 149
Disparidad binocular, 144
Efecto Purkinje, 149
Espectro de absorción, 151
Fóvea, 146
Hemirretina nasal, 149
Hemirretina temporal, 149
Imagen retiniana estabilizada, 150
Inhibición lateral, 156
Microespectrofotometría, 165
Monocular, 157
Movimientos sacádicos, 150
Músculos ciliares, 144
Núcleos geniculados laterales, 153
Ommatidios, 156
Papila óptica [Punto ciego], 146
Receptores, 145
Rejilla de ondas sinusoidales, 162
Retinotópico, 154
Rodopsina, 151
Sensibilidad, 144
Teoría componente [tricromática], 164
Teoría de la frecuencia espacial, 162
Teoría del proceso oponente, 164
Teoría dúplex, [o de la duplicidad], 177
Teoría *retinex*, 167
Transducción, 150
Vía retino-geniculo-estriada, 153
Visión escotópica, 147
Visión fotópica, 147

EN EL CD

¿Necesita ayuda para estudiar las palabras clave de este capítulo? Revise las fichas informáticas breves del Capítulo 6.

capítulo 7

Mecanismos de la percepción, la consciencia y la atención

Cómo conocemos el mundo



7.1 Principios de organización del sistema sensitivo
7.2 Mecanismos corticales de la visión
7.3 Audición
7.4 Somatestesia: tacto y dolor
7.5 Sentidos químicos: olfato y gusto
7.6 Atención selectiva

Hay dos capítulos en este libro de texto cuyo tema principal son los sentidos: el Capítulo 6 fue el primero y éste es el segundo. En el Capítulo 6 se describe cómo los conos y los bastones convierten las señales nerviosas en señales visuales, y cómo el sistema retino-geniculo-estriado conduce estas señales nerviosas hasta la corteza visual primaria.

Este capítulo se diferencia del Capítulo 6 en dos puntos fundamentales. En primer lugar, en lugar de ceñirse a un sistema sensitivo, examina cada uno de los cinco **sistemas sensitivos de exterosensibilidad**[1], los cinco sistemas sensitivos que interpretan los estímulos procedentes del exterior del organismo: vista, oído, tacto, olfato y gusto. En segundo lugar, en lugar de ceñirse a la conducción de las señales sensitivas desde los receptores hasta la corteza, este capítulo se centra en los mecanismos y fenómenos corticales.

Antes de comenzar el primer apartado de este capítulo, estudiemos el siguiente caso, relatado por Williams (1970). Cuando el lector haya llegado al apartado final, estará preparado para diagnosticar al paciente e interpretar el caso.

El caso del hombre que sólo podía ver una cosa a la vez

Se nos refirió un paciente de 68 años debido a sus problemas para orientarse —incluso para encontrar el camino a su casa—. El paciente atribuía sus problemas a su «incapacidad para ver correctamente».

Implicaciones clínicas

Se encontró que si se ponían enfrente suyo dos objetos (p. ej., dos lápices) al mismo tiempo, sólo podía ver uno de ellos, ya estuvieran uno al lado del otro, uno encima de otro o incluso uno oculto parcialmente por el otro. [En su caso], fotografías de caras u objetos individuales, incluso si eran bastante complejas, podían ser identificadas; pero si una fotografía incluía dos objetos sólo podía identificarse uno de ellos cada vez, aunque ese a veces estuviera desvaído, con lo cual el otro accedía a la percepción del paciente. Si se presentaba una frase en una línea, solo podía leerse la palabra más significativa, pero si se presentaba una palabra extendida por toda el área que ocupaba la frase previa, podía leerse la palabra en su totalidad. Si se le mostraban al paciente dibujos que se superponían (esto es, un dibujo encima de otro), podía ver uno pero negaba la existencia del otro.

A medida que el lector lea el presente capítulo, piense en este paciente. Piense en el carácter de su alteración y la posible localización de su daño cerebral.



7.1 Principios de organización del sistema sensitivo

Para entender la organización de las áreas sensitivas de la corteza es importante tener en cuenta que existen tres tipos básicamente diferentes: primarias, secundarias y de asociación. **La corteza sensitiva primaria** de un sistema es el área de la corteza sensitiva que recibe la mayor parte de su *input* directamente desde los núcleos talámicos de relevo de dicho sistema. Por ejemplo, como se aprendió en el Capítulo 6, la corteza visual primaria es el área de la corteza cerebral que recibe la mayoría de su *input* del núcleo geniculado lateral del tálamo. La **corteza sensitiva secundaria**[2] de un sistema abarca las áreas de la corteza sensitiva que reciben la mayor parte de su *input* de la corteza sensitiva primaria de ese sistema o de otras áreas de la corteza sensitiva secundaria del mismo sistema. La **corteza de asociación**[3] es cualquier área de la corteza que recibe *input* de más de un sistema sensitivo. La mayoría del *input* que recibe la corteza de asociación [polimodal] le llega a través áreas de corteza sensitiva secundaria [unimodal].

Las interacciones entre estos tres tipos de corteza sensitiva se caracterizan por tres principios primordiales: organización jerárquica, separación funcional y procesamiento paralelo.

Organización jerárquica

Los sistemas sensitivos se caracterizan por una **organización jerárquica.** Una *jerarquía* es un sistema cuyos miembros pueden ser asignados a niveles o rangos específicos los unos respecto de los otros. Por ejemplo, el ejército es un sistema jerárquico, porque todos los soldados se distribuyen en rangos según su autoridad. Del mismo modo, las estructuras sensitivas se organizan en una jerarquía de acuerdo con la especificidad y complejidad de su función (*véase* la Figura 7.1). A medida que se avanza por un sistema sensitivo desde los receptores a los núcleos talámicos, a la

[1] Algunos los denominan «exteroceptivos» *(N. de la T.)*.
[2] También llamada corteza sensorial de asociación *unimodal (N. de la T.)*.
[3] Se refiere a la corteza sensorial que también se denomina de asociación *polimodal (N. de la T.)*.



FIGURA 7.1 Organización jerárquica de los sistemas sensitivos. Los receptores realizan los análisis más sencillos y los más generales, y la corteza de asociación realiza los análisis más complejos y específicos.

corteza sensitiva primaria, a la corteza sensitiva secundaria y a la corteza de asociación, se encuentran neuronas que dan la óptima respuesta a estímulos de complejidad y especificidad crecientes. Cada nivel de una jerarquía sensitiva recibe su *input* de niveles inferiores y añade un nuevo nivel de análisis antes de traspasarlo a un nivel superior de la jerarquía (*véase* Rees, Kreiman y Koch, 2002).

La organización jerárquica de los sistemas sensitivos resulta evidente cuando se comparan los efectos de lesiones a distintos niveles: cuanto más alto es el nivel de la lesión, más específica y compleja es la alteración. Por ejemplo, la destrucción de los receptores de un sistema sensitivo produce una pérdida completa de la capacidad de percibir mediante ese sistema sensitivo (p.ej., ceguera o sordera total); por el contrario, la destrucción de un área de la corteza de asociación o de la corteza secundaria sensitiva produce alteraciones sensitivas complejas y específicas, mientras que las capacidades sensitivas básicas permanecen inalteradas. El Dr. P., el hombre que confundió a su mujer con un sombrero (Sacks, 1985), presentaba uno de estos tipos de alteraciones.

El caso del hombre que confundió a su mujer con un sombrero

Implicaciones clínicas

El Dr. P. era un músico de renombre, conocido desde hacía años como cantante… y como maestro... Nada más conocerle resultaba obvio que no presentaba indicios de demencia [deterioro intelectual]... Era un hombre muy cultivado y encantador, que hablaba bien y de manera fluida, con imaginación y sentido del humor....

«¿Cuál cree que es el problema?», le pregunté finalmente.

«Nada que yo sepa», me contestó con una sonrisa, «pero parece que la gente piensa que le ocurre algo a mis ojos».

«Pero, *¿usted* no nota ningún problema en la vista?»

«No, no inmediatamente, aunque en ocasiones me equivoco»...

Fue mientras examinaba sus reflejos... cuando ocurrió la primera cosa extraña. Le había quitado el zapato izquierdo y le había rascado la planta del pie con una llave —una prueba que parece algo baladí pero que es esencial para valorar los reflejos—, y luego, con la excusa de atornillar mi oftalmoscopio, dejé que se pusiera él mismo el zapato. Para mi sorpresa, un minuto más tarde, no lo había hecho.

«¿Puedo ayudar?», le pregunté.

«¿Ayudar a qué? ¿Ayudar a quién?»...

«Su zapato», repetí. «Quizá debería ponérselo.»

Siguió mirando hacia abajo, aunque no al zapato, con intensa pero mal dirigida concentración. Finalmente, su mirada se posó en el zapato.

«Este es mi pie, ¿verdad?, ¿he entendido mal?, ¿lo he visto mal?»

«Mis ojos», se explicó, y puso la mano sobre su pie. «Esto es mi zapato, ¿no? »

«No, no lo es. Eso es su pie. *Aquí* está su zapato».

¿Estaba bromeando?, ¿estaba loco?, ¿estaba ciego? Si era una de sus «extrañas equivocaciones», era la equivocación más extraña que había visto nunca.

Le ayudé con su zapato (su pie), para evitar más problemas... y continué examinándole. Su agudeza visual era buena; no le costaba ningún esfuerzo ver un alfiler en el suelo...

Veía perfectamente, pero ¿qué era lo que veía?...

«¿Qué es esto?», le pregunté tomando un guante.

«¿Puedo mirarlo?», preguntó mientras lo recogía.

«Una superficie continua» dijo por fin, «plegada sobre sí misma. Parece tener…», titubeó, «cinco "abolsillamientos" hacia fuera, si esa es la palabra».

«Sí», dije con precaución. «Me ha hecho una descripción. Ahora dígame qué es».

«¿Algún tipo de recipiente?»

«Sí» le dije, «y ¿qué podría contener?»

«¡Contendría su contenido!» dijo el Dr. P. con una carcajada. «Hay muchas posibilidades. Podría ser un monedero, por ejemplo, para monedas de cinco tamaños diferentes. Podría ser...»

« ¿No le resulta familiar? ¿Piensa que podría contener, que podría adaptarse a, una parte del cuerpo?»

Ninguna señal de reconocimiento se insinuó en su cara...

Yo debía tener una expresión horrorizada, pero él parecía pensar que lo había resuelto bastante bien. Había un atisbo de sonrisa en su cara. También parecía haber decidido que el examen había acabado y empezó a mirar alrededor buscando su sombrero. Extendió la mano y aferró la cabeza de su mujer, in-

> tentando levantarla para ponérsela. Al parecer `había confundido a su mujer con un sombrero! Parecía que su mujer estaba acostumbrada a esas cosas.
>
> (Reproducido con autorización de *Simon and Schuster Adult Publishing Group* de *The Man Who Mistook His Wife for a Hat and Other Clinical Tales* [El hombre que confundió a su mujer con un sombrero y otros relatos clínicos]. Copyright © 1970, 1981, 1983, 1984, 1985 por Oliver Sacks.)

Los psicólogos, reconociendo la organización jerárquica de los sistemas sensitivos, a veces dividen el proceso general de la percepción en dos fases generales: sensación y percepción. La **sensación** es el proceso de detectar la presencia de estímulos, y la **percepción** es el proceso de nivel superior que incluye integrar, reconocer e interpretar modelos completos de sensaciones. El problema del Dr. P. era claramente de percepción visual, no de sensación visual.

Separación funcional

Al principio se suponía que las áreas primarias, secundarias y de asociación de un sistema sensitivo eran todas ellas *funcionalmente homogéneas*. Esto es, se daba por hecho que todas las áreas de la corteza de cualquier nivel de la jerarquía sensitiva actuaban conjuntamente para llevar a cabo la misma función. Sin embargo, las investigaciones han demostrado que es la **separación funcional,** en vez de la homogeneidad funcional, lo que caracteriza la organización de los sistemas sensitivos. Ahora está claro que cada uno de los tres niveles de la corteza cerebral —primario, secundario y de asociación— de cada sistema sensitivo contiene varias áreas funcionalmente distintas, que están especializadas en distintos tipos de análisis.

Procesamiento paralelo

Hace tiempo se pensaba que los distintos niveles de una jerarquía sensitiva estaban conectados en serie. Un *sistema en serie* es aquel en el que la información fluye entre los componentes por una única vía, como el hilo a través de una sarta de perlas. Sin embargo, en la actualidad hay pruebas de que los sistemas sensitivos son *sistemas paralelos* —sistemas en los que la información fluye a través de los componentes por múltiples vías—. Los sistemas paralelos se caracterizan por un **procesamiento paralelo** —análisis simultáneo de una señal, de diferente modo, por las múltiples vías paralelas de una red neural—.

Parece haber dos tipos fundamentalmente distintos de corrientes paralelas de análisis en nuestros sistemas sensitivos: una capaz de influir en nuestra conducta sin que seamos conscientes de ello, y otra que influye en ella implicando nuestra percepción consciente. La existencia de estos dos tipos de corrientes paralelas va en contra de nuestra intuición y al mismo tiempo es importante. Detengámonos un momento a pensar en sus implicaciones. ¿Qué cree el lector que ocurriría si una lesión alterara la corriente consciente sin alterar la corriente inconsciente paralela? En este capítulo se encontrará con casos de pacientes que presentan este tipo de daño cerebral: son capaces de extender el brazo y asir adecuadamente objetos que no pueden ver de modo consciente.

Modelo actual de la organización del sistema sensitivo

En la Figura 7.2 se resume la información de este apartado del capítulo ilustrando cómo ha cambiado el concepto de la organización de los sistemas sensitivos. En la década de los sesenta se pensaba que los sistemas sensitivos eran jerárquicos, funcionalmente homogéneos y seriales. No obstante, en investigaciones posteriores se ha establecido que los sistemas sensitivos son jerárquicos, funcionalmente separados y paralelos (*véase* Tong, 2003).

Los sistemas sensitivos se caracterizan porque en ellos se divide el trabajo: constan de múltiples áreas especializadas, a múltiples niveles, interconectadas por múltiples vías paralelas. Aun así, los estímulos complejos normalmente se perciben como un todo integrado, no como una combinación de atributos independientes. ¿Cómo combina el cerebro atributos sensitivos individuales para producir una percepción integrada? Esto se conoce como el *problema de la integración*[4] (Bernstein y Robertson, 1998; De Gelder, 2000; Friedman-Hill, Robertson y Treisman, 1995).

Una solución posible del problema de la integración es que exista una única área en la corteza en el nivel superior de la jerarquía sensitiva que reciba señales de todas las demás áreas del sistema sensitivo y las reúna para formar percepciones. Sin embargo, no hay un área de la corteza a la cual envíen información todas las áreas de un solo sistema sensitivo. Parece ser, pues, que las percepciones han de ser el resultado de la actividad combinada de muchas áreas corticales interconectadas.

En la Figura 7.2 no se muestran las numerosas vías que descienden a través de las jerarquías sensitivas. Aunque la mayoría de las neuronas sensitivas transmiten información desde los niveles inferiores a los superiores de su jerarquía sensorial respectiva, algunas la conducen en la dirección opuesta (desde los niveles superiores a los inferiores). Por ejemplo, se denominan **vías corticofugales** a grupos de neuronas que conducen información desde áreas sensitivas corticales a áreas subcorticales. Las vías corticofugales son uno de los medios por los que los procesos cognitivos, tales como la atención, pueden influir en la percepción —esto se llama *influencia de arriba a abajo* (*véase* Engel, Fries y Singer, 2001; Gao y Suga, 2000)—.

[4] *«Binding problem» (N. de la T.).*

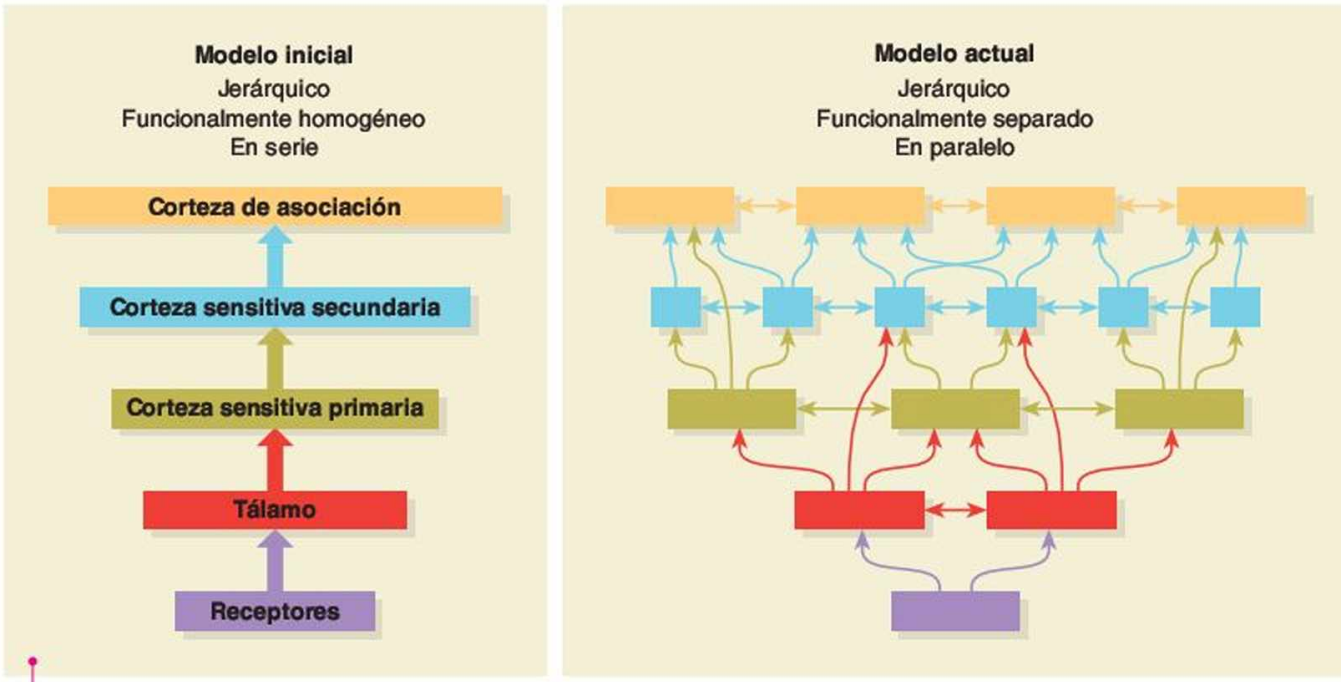


FIGURA 7.2 Dos modelos de la organización del sistema sensitivo: el modelo inicial era jerárquico, funcionalmente homogéneo y en serie; el modelo actual, más coherente con los datos, es jerárquico, funcionalmente separado y en paralelo. En el modelo actual no se muestran las vías descendentes que aportan retroalimentación desde los niveles superiores a los inferiores.

7.2 Mecanismos corticales de la visión

Los seres humanos somos animales visuales. Intervienen en la visión la totalidad de la corteza occipital así como amplias regiones de la corteza temporal y la parietal (*véase* la Figura 7.3). La *corteza visual primaria* se localiza en la región posterior de los lóbulos occipitales, gran parte de ella oculta tras la cisura longitudinal. Las áreas de *corteza visual secundaria* se sitúan en dos regiones generales: la corteza preestriada y la corteza inferotemporal. La **corteza preestriada** es la banda de tejido del lóbulo occipital que rodea a la corteza visual primaria. La **corteza inferotemporal** es la corteza de la región inferior del lóbulo temporal. En varias partes de la corteza cerebral se encuentran áreas de corteza asociativa que reciben *input* visual, pero el área más amplia está en la **corteza parietal posterior.**

Conforme a la organización jerárquica general de la corteza sensitiva, el principal flujo de información visual va desde la corteza visual primaria hasta diversas áreas de la corteza visual secundaria y de ahí a áreas de la corteza de asociación. A medida que se asciende por esta jerarquía visual, los campos receptores de las neuronas son más grandes, y los estímulos a los que responden las neuronas son más específicos y complejos (*véase* Zeki, 1993b).

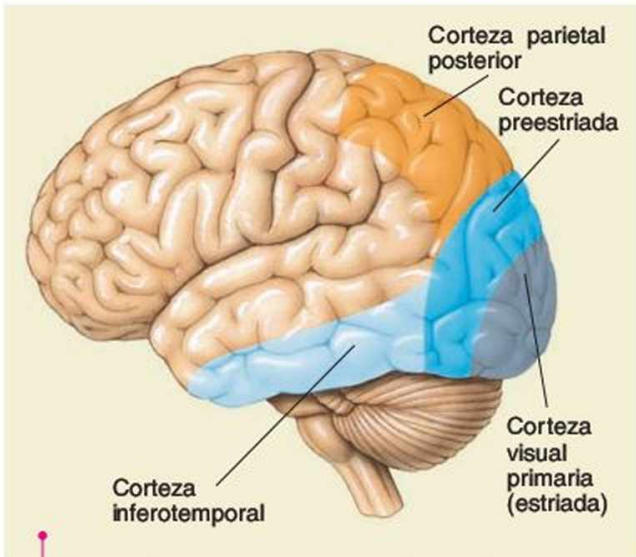


FIGURA 7.3 Áreas visuales de la corteza cerebral humana.

Escotomas: conclusión visual

La lesión de una zona de la corteza visual primaria produce un **escotoma** —una zona de ceguera— en la zona correspondiente del campo visual contralateral de ambos ojos (*véase* la Figura 6.13). A los pacientes neurológicos que supuestamente tienen una lesión en la corteza visual primaria se les suele aplicar una **prueba de perimetría.** Mientras se mantiene inmóvil la cabeza del paciente sujetándole la barbilla, éste fija la mirada de un ojo en un punto de fijación de la pantalla. Un pequeño destello de luz centellea entonces en diversos puntos de la pantalla y el paciente aprieta una tecla para que se registre cuando ha visto el destello de luz. Después se repite todo el proceso con el otro ojo. El resultado es un mapa del campo visual de cada ojo, que pone de manifiesto cualquier área de ceguera. La Figura 7.4, presenta mapas perimétricos de los campos visuales de un hombre con una herida de bala en la corteza visual primaria izquierda. Obsérvese el extenso escotoma en el campo visual derecho de cada ojo.

Implicaciones clínicas

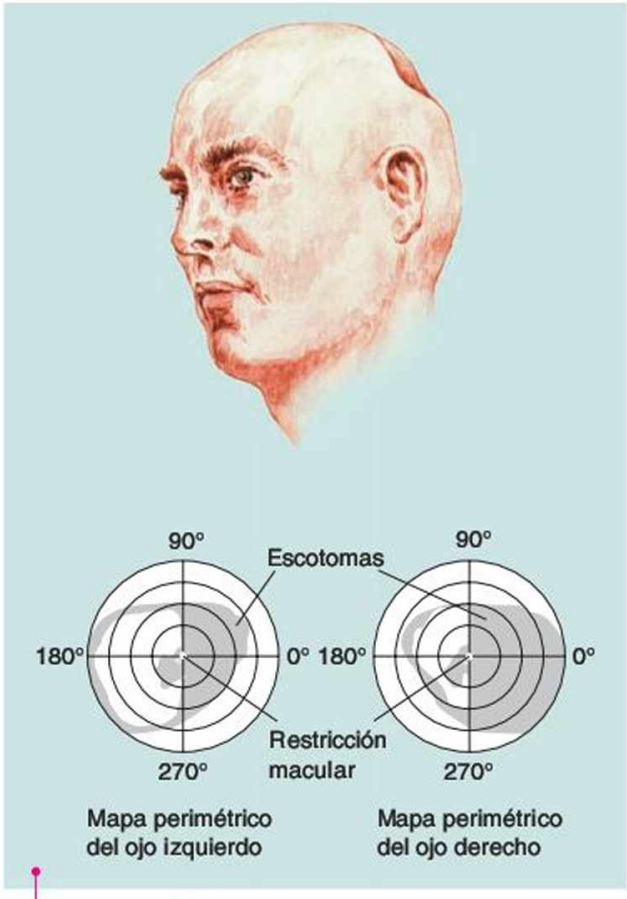


FIGURA 7.4 Mapas perimétricos de un sujeto con una herida de bala en la corteza visual primaria. Los escotomas (áreas de ceguera) se indican en gris. (Modificado de Teuber, Battersby y Bender, 1960.)

Muchos pacientes que sufren extensos escotomas no son conscientes de su anomalía. Uno de los factores que contribuyen a esta falta de consciencia es el fenómeno de la **conclusión visual** (*véase* el Capítulo 6). Un paciente con un escotoma que mire una figura compleja, parte de la cual incida en el escotoma, suele decir que ve una figura completa (Zur y Ullman, 2003). En algunos casos, esta conclusión puede depender de las capacidades visuales residuales en el escotoma; no obstante, la conclusión visual también ocurre en casos en que dicha explicación puede descartarse. Por ejemplo, algunos pacientes con **hemianopsia** (un escotoma que cubre la mitad del campo visual) puede que vean una cara entera cuando enfocan la vista en la nariz de una persona, incluso si el lado de la cara correspondiente al escotoma se ha cubierto con una cartulina blanca.

Examinemos el fenómeno de conclusión que experimentaba el célebre psicólogo fisiológico Karl Lashley (1941). A menudo sufría un gran escotoma cerca de la fóvea durante las crisis de migraña (*véase* la Figura 7.5).

El caso del psicólogo fisiológico que hacía desaparecer las caras

Hablando con un amigo, dirigí la mirada a la derecha de su cara justo en el momento en que su cabeza desaparecía. Sus hombros y su corbata seguían siendo visibles, pero las rayas verticales del papel de la pared detrás suyo parecían extenderse hacia abajo hasta la corbata que rodeaba su cuello. Resultaba imposible ver esto como un área en blanco cuando se proyecta sobre el papel de pared con rayas de una superficie con un patrón uniforme, aunque no se lograra ver ningún objeto que se interpusiera. (Lashley, 1941, p. 338.)

Implicaciones clínicas

Escotomas: visión ciega

La visión ciega es otro fenómeno que presentan los pacientes con escotomas debidos a una lesión en la corteza visual primaria. La **visión ciega** es la capacidad que tienen tales pacientes de responder a estímulos visuales que inciden en sus escotomas, aun cuando no son conscientes de los estímulos (Weiskrantz, 2004). De todas las capacidades visuales, la percepción del movimiento es la que tiene más probabilidad de persistir tras un daño de la corteza visual primaria (Intriligator, Xie y Barton, 2002). Por ejemplo, un sujeto puede extender el brazo y alcanzar un objeto que se mueva en su escotoma, aun cuando asegura no verlo.

Si la visión ciega nos desconcierta, imaginemos cómo desconcertara a quienes la padecen. Reflexione, por ejemplo, sobre la reacción a la visión ciega de D. B., un paciente



FIGURA 7.5 Conclusión visual de un escotoma inducido por jaqueca tal como lo describió Karl Lashley (1941).

que quedó ciego del campo visual izquierdo tras la extirpación quirúrgica del lóbulo occipital derecho (Weiskrantz, 2002; Weiskrantz *et al.*, 1974):

El caso de D. B:, el hombre desconcertado por su propia visión ciega

Implicaciones clínicas

Pese a que el paciente no era consciente de «ver» en su campo visual ciego [el izquierdo], se obtuvieron pruebas de que: a) podía llegar a ver estímulos [en el campo visual izquierdo] con una exactitud considerable; b) podía diferenciar la orientación de una línea vertical de otra horizontal o diagonal, y c) podía diferenciar las letras «X» y «O».

No hace falta decir que se le preguntó repetidamente acerca de su visión en la mitad izquierda de su campo visual, y su respuesta más frecuente era que no veía absolutamente nada.... Cuando se le mostraban los resultados [a través de su campo visual derecho, normal] se mostraba sorprendido e insistía varias veces en que creía que sólo lo había «adivinado». Cuando se le proyectó un vídeo de cómo alcanzaba y juzgaba la orientación de las líneas, se quedó francamente asombrado (Weiskrantz *et al.*, 1974, pp. 721-726).

Se han propuesto dos interpretaciones neurológicas de la visión ciega. Una consiste en que la corteza estriada no se ha destruido por completo y los islotes de células funcionales restantes pueden mediar algunas capacidades visuales sin que haya una conciencia de ello (*véase* Wüst, Kasten y Sabel, 2002). La otra es que las vías visuales que ascienden directamente a la corteza visual secundaria desde estructuras subcorticales sin pasar a través de la corteza visual primaria permiten mantener algunas capacidades visuales sin que haya una consciencia cognitiva (*véase* Kentridge, Heywood y Weiskrantz, 1997). Existen algunas pruebas a favor de ambas teorías, pero la evidencia no es concluyente para ninguna de ellas (*véase* Gross, Moore y Rodman, 2004; Rosa, Tweedale y Elston, 2000; Schärli, Harman y Hogben, 1999a, 1999b). En realidad, es posible que ambos mecanismos contribuyan al fenómeno.

Consciencia visual y actividad neural

¿Recuerda el lector el punto clave resaltado en el Capítulo 6 —que nuestras percepciones visuales a menudo son diferentes de la realidad física del *input* visual—? Esto sucede porque la actividad de las neuronas corticales visuales suele asociarse con las propiedades de la percepción más que con las del estímulo físico (Albright y Stoener, 2002; Eysel, 2003; Zeman, 2004).

En la Figura 7.6, se ilustra este punto demostrando que a veces vemos contornos visuales donde no los hay (Albright, 1995); éstos se denominan **contornos subjetivos.** ¿Por qué vemos contornos subjetivos? La razón es que las neuronas preestriadas (Peterhans y von der Heydt, 1991), e incluso unas cuantas neuronas de la corteza visual primaria (Sheth *et al.*, 1996), responden como si hubiera contornos reales cuando aparecen en sus campos receptores los contornos subjetivos con la orientación apropiada (*véase* la Figura 7.7).

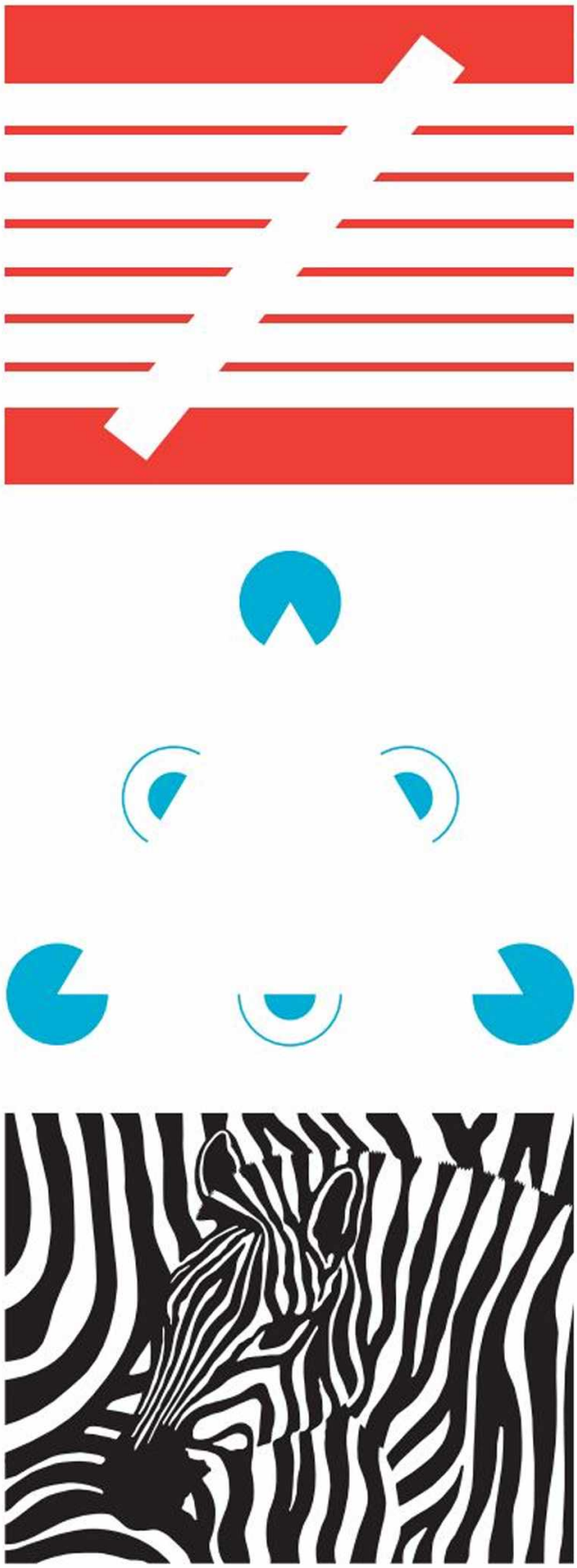


FIGURA 7.6 Contornos subjetivos. Se ve la barra blanca en el modelo de arriba y el triángulo blanco en el modelo del medio aun cuando no existen físicamente —son contornos subjetivos—. Nuestra capacidad para ver contornos subjetivos nos ayuda a ver delimitaciones entre los objetos de luminosidad, color y modelo similar —por ejemplo, miremos a la parte superior del modelo—.

Una indicación similar la aportó un estudio de RMf (resonancia magnética funcional) de sujetos que estaban viendo una ilusión cromática (Humphrey *et al*., 1999). La actividad en las áreas de la corteza preestriada se relacionaba más estrechamente con los colores que se percibían que con la longitud de onda de los estímulos reales.

Neurociencia cognitiva

Áreas funcionales de la corteza visual secundaria y de asociación

La corteza visual secundaria y las regiones de la corteza de asociación que participan en el análisis visual se componen todas de diferentes áreas, cada una de ellas especializada en un tipo concreto de análisis visual. Por ejemplo, el macaco, cuya corteza visual se ha cartografiado exhaustivamente, tiene al menos 30 áreas funcionales distintas de corteza visual: además de la corteza visual primaria, hasta

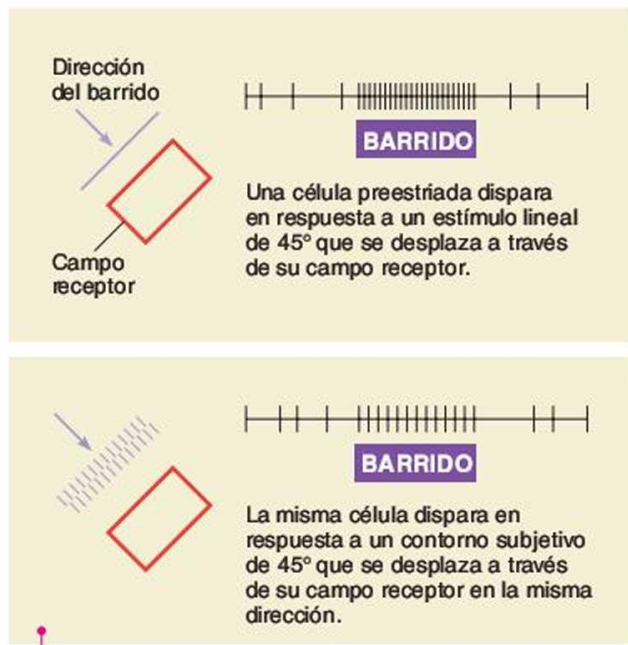


FIGURA 7.7 Las neuronas de la corteza preestriada del mono y de la corteza visual primaria responden a contornos subjetivos con una orientación particular. (Modificado de Peterhans y von der Heydt, 1991.)

ahora se han identificado en él 24 áreas de corteza visual secundaria y 7 áreas de corteza visual de asociación. Las neuronas de cada área funcional responden con mayor intensidad a diferentes aspectos de los estímulos visuales (p.ej., su color, su movimiento o su forma); las lesiones selectivas de las distintas áreas producen distintas pérdidas visuales; y existen diferencias anatómicas entre las áreas.

Las diversas áreas funcionales de la corteza visual secundaria y de asociación del macaco están prodigiosamente interconectadas. Mediante estudios de marcado anterógrado y retrógrado se han identificado más de 300 vías de interconexión (Van Essen, Anderson y Felleman, 1992). Aunque las conexiones entre las diferentes áreas son prácticamente siempre recíprocas, el principal flujo de información se da en sentido ascendente en la jerarquía, desde las áreas más simples a las más complejas.

La tomografía de emisión de positrones (TEP) y la RMf se han utilizado para identificar diversas áreas de la corteza visual en seres humanos. Se ha registrado la actividad cerebral de los sujetos mientras inspeccionaban diversos tipos de estímulos visuales (*véase*, p. ej., Grossman *et al.*, 2000; Kourtzi y Kanwisher, 2000). Identificando las áreas de activación asociadas con diversas propiedades visuales (p. ej., movimiento o color), los investigadores han delimitado hasta el momento alrededor de una docena de áreas funcionales diferentes en la corteza visual humana. En la Figura 7.8, se muestra un mapa de dichas regiones. En la mayoría de los casos son similares en cuanto a localización, características anatómicas y función a las de los macacos (Courtney y Ungerleider, 1997), pero existen ciertas diferencias (*véase* Vanduffel *et al.*, 2002).

Neurociencia cognitiva

Corrientes dorsal y ventral

En el Capítulo 6 se ha visto que la mayor parte de la información visual llega a la corteza visual primaria pasando por los núcleos geniculados laterales [del tálamo]. En la corteza visual primaria, la información procedente de los dos núcleos geniculados laterales se recibe, se combina y luego se separa en múltiples vías que proyectan por separado a las diversas áreas funcionales de la corteza visual secundaria y, después, a las de la corteza de asociación (*véase* Cabeza y Nyberg, 1997; Logothetis, 1998).

Muchas de las vías que transfieren información proveniente de la corteza visual primaria a través de diversas áreas especializadas de la corteza secundaria y de asociación forman parte de dos corrientes principales: la co-

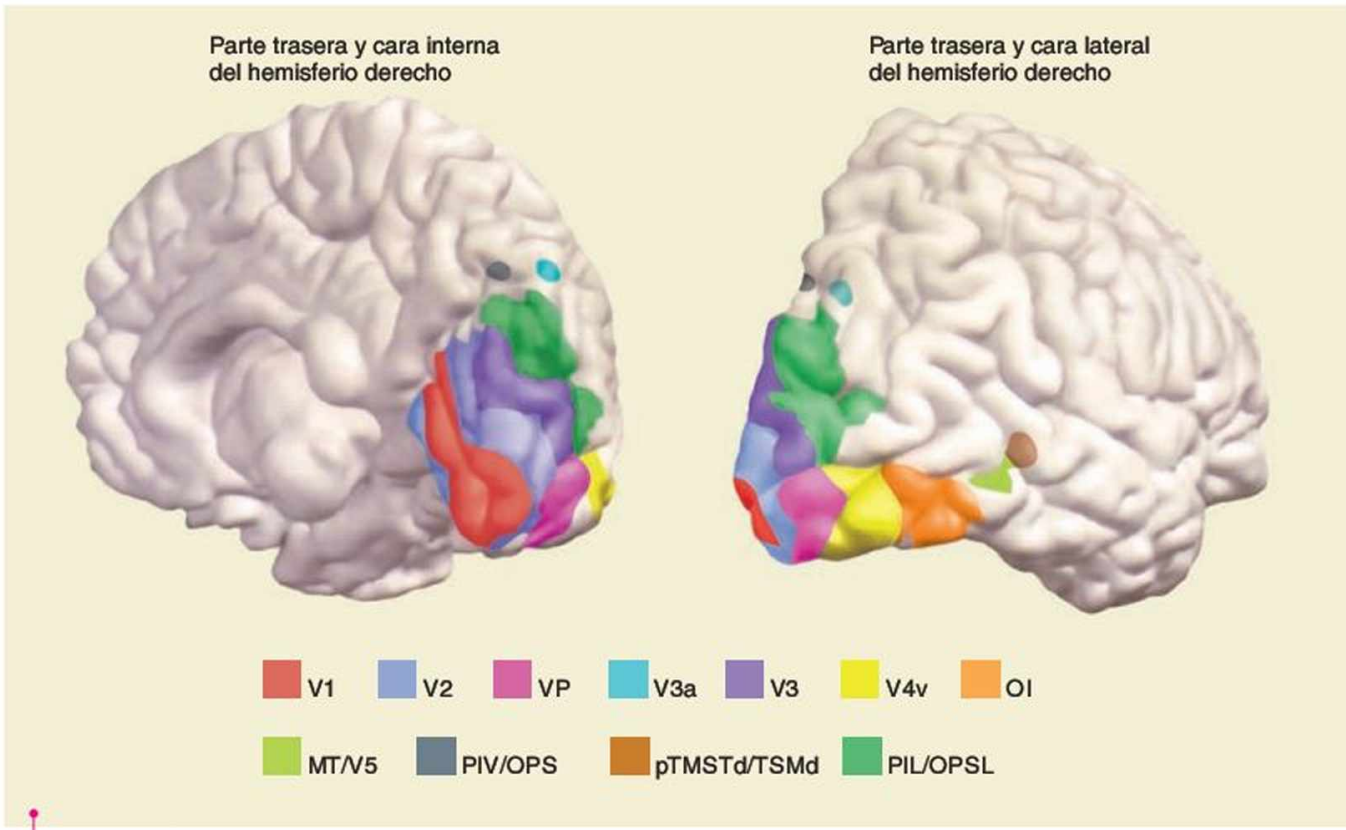


FIGURA 7.8 Áreas de la corteza visual descubiertas hasta el momento en seres humanos. Sus denominaciones se basan en la similitud con las áreas de la corteza visual del macaco, más estudiado. (Basado en Tootell *et al.*, 1996.)

rriente dorsal y la corriente ventral (Courtney y Ungerleider, 1997; Ungerleider y Mishkin, 1982). La **corriente dorsal** fluye desde la corteza visual primaria a la corteza preestriada dorsal, y de ahí a la corteza parietal posterior. La **corriente ventral** fluye desde la corteza visual primaria a la corteza preestriada ventral y de ahí a la corteza inferotemporal (*véase* la Figura 7.9).

Ungerleider y Mishkin (1982) propusieron que las corrientes visuales dorsal y ventral realizan funciones visuales diferentes. Sugirieron que la corriente dorsal está implicada en la percepción de «dónde» se localizan los objetos, y la corriente ventral lo está en la percepción de «qué» son los objetos.

La principal implicación de la **teoría del «dónde» frente al «qué»** y de otras teorías de procesamiento paralelo de la visión es que las lesiones de algunas áreas de la corteza pueden suprimir ciertos aspectos de la visión, dejando otros intactos. De hecho, la prueba más convincente de la influyente teoría del «dónde» frente al «qué» deriva de la comparación de los efectos específicos de la lesión de las corrientes dorsal y ventral (*véase* Ungerleider y Haxby, 1994). Los pacientes con una lesión en la corteza parietal posterior suelen tener dificultades para alcanzar con precisión objetos que no tienen dificultad en describir; y a la inversa, los pacientes con una lesión en la corteza inferotemporal a menudo no tienen problemas para alcanzar hábilmente objetos que les cuesta describir.

Aunque la teoría del «dónde» frente al «qué» cuenta con muchos partidarios, existe una interpretación alternativa de los mismos datos (Goodale, 1993; Milner y Goodale, 1993). Goodale y Milner argumentaron que la diferencia clave entre la corriente dorsal y la ventral no es el tipo de información que transmiten, sino en qué se emplea esa información. Apuntaron que la función de la corriente dorsal pudiera ser dirigir las interacciones comportamentales con los objetos, mientras que la de la corriente ventral sería mediar la percepción consciente de los objetos. Ésta es la teoría del **«control del comportamiento» frente a la «percepción consciente»** (*véase* Logothetis y Sheinberg, 1996).

La teoría del «control del comportamiento» frente a la «percepción consciente» puede explicar fácilmente los dos hallazgos neuropsicológicos que constituyen la base de la teoría del «dónde» frente al «qué». A saber, la teoría del «control del comportamiento» frente a la «percepción consciente» sugiere que los pacientes con daño de la corriente dorsal pueden tener un bajo rendimiento en pruebas de localización y movimiento debido a que la mayoría de este tipo de pruebas implican medidas manipulativas; y que los pacientes con daño de la corriente ventral pueden tener un bajo rendimiento en pruebas de reconocimiento visual porque la mayoría de dichas pruebas implican un informe verbal, y por lo tanto, consciente.

El mayor respaldo de la teoría del «control del comportamiento» frente a la «percepción consciente» es la confirmación de sus dos premisas básicas: 1) que algunos pacientes con lesiones bilaterales que afectan a la corriente ventral no tienen una experiencia consciente de ver y, aun así, pueden interaccionar con los objetos bajo guía visual, y 2) que algunos pacientes con lesiones bilaterales de la corriente dorsal pueden ver objetos de manera consciente, pero no son capaces de interactuar con ellos bajo orientación visual. A continuación se describen dos de estos casos.

Implicaciones clínicas

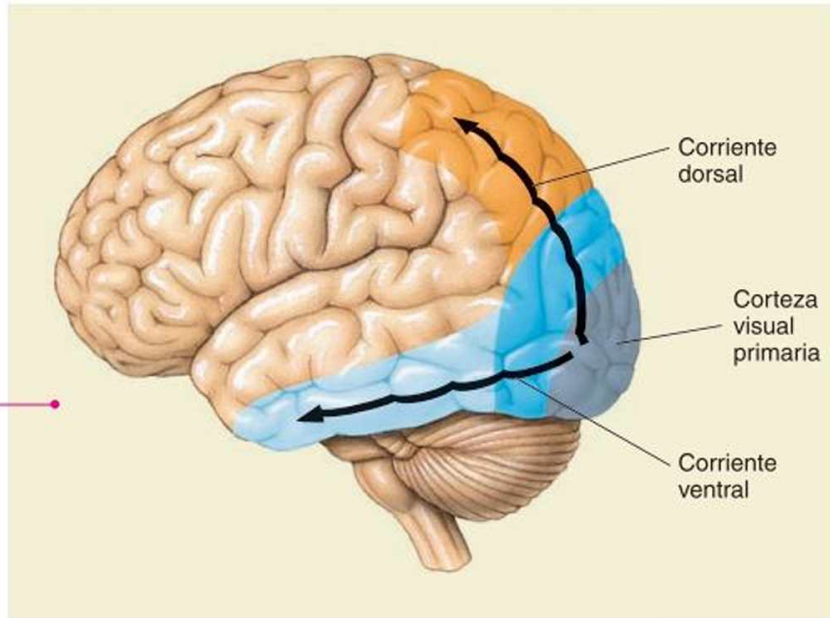


FIGURA 7.9 La información sobre aspectos particulares de una escena visual fluye desde la corteza visual primaria de la corteza a lo largo de varias vías. Las vías pueden agruparse en dos corrientes generales: la dorsal y la ventral.

El caso de D. F., la mujer que podía asir objetos que no era consciente de ver

D. F. tiene una lesión bilateral en la corteza ventral preestriada, lo cual interrumpe el flujo de la corriente ventral (Goodale *et al.*, 1991). Por sorprendente que parezca, es capaz de responder con precisión a estímulos visuales que no es consciente de ver. Goodale y Milner (1992) describen así su caso:

> Pese a su intensa discapacidad para reconocer el tamaño, la forma y la orientación de los objetos visuales, D. F. presentaba una notoria precisión para guiar los movimientos de las manos y los dedos hacia esos mismos objetos. Así, cuando se le mostraba un par de cubos rectangulares de igual o diferente tamaño, no podía distinguirlos. Cuando se le pedía que indicara la anchura de uno de los cubos con sus dedos índice y pulgar, sus apreciaciones no guardaban relación con las dimensiones del objeto, y variaban considerablemente de un ensayo a otro. Sin embargo, cuando sólo se le pedía que extendiera la mano y cogiera el cubo, cambiaba sistemáticamente la apertura entre sus dedos pulgar e índice en función de la anchura del objeto, como los sujetos normales. En otras palabras, D. F. ajustaba sus manos al tamaño de los objetos que asía, aunque parecía ser incapaz de «percibir» [conscientemente] ese tamaño.
>
> Se observaba una disociación parecida en sus respuestas a la orientación de los estímulos. Cuando se le mostraba una rendija grande que podía situarse en una serie de diferentes orientaciones, se hacía evidente que padecía una marcada dificultad para indicar, ya fuera verbal o manualmente (esto es, girando la mano o una tarjeta sostenida con la mano), su orientación. No obstante, era igual de capaz que los sujetos normales de alcanzar y colocar su mano o la tarjeta en la rendija, girando la mano del modo apropiado desde el principio del movimiento. (p. 22)

El caso de A. T., la mujer que no podía asir con precisión los objetos desconocidos que veía

El caso de A. T. es, en líneas generales, complementario al de D. F. La paciente, A. T. es una mujer con una lesión en la región parietoccipital, lesión que probablemente interrumpía la corriente dorsal.

> A. T. podía reconocer objetos y también podía indicar su tamaño con los dedos. Por lo contrario, ponía mal la mano en los movimientos dirigidos a un objeto. No había relación entre el tamaño del objeto y el grado de apertura de la mano, por lo que no podía asir los objetos con las puntas de los dedos. En lugar de ello la paciente hacía complicados movimientos de prensión con la palma de la mano. El esquema de referencia ofrece una explicación convincente de esta alteración. Como la lesión había destruido los esquemas de prensión, o los había desconectado del *input* visual, la apertura de la mano no se detenía al alcanzar la medida requerida, el cierre de la mano se retrasaba y el movimiento de transporte se prolongaba con el fin de permanecer coordinado con el asimiento.
>
> A. T. no podía adaptar previamente la mano a objetos imprecisos, como cilindros de plástico; sin embargo, frente a un objeto conocido cuyo tamaño es una de sus propiedades semánticas, como una barra de labios, lo podía asir con mediana precisión. Esta interacción refleja el papel de las numerosas interconexiones anatómicas entre los dos sistemas corticales (Jeannerod *et al.*, 1995, p. 320)

Prosopagnosia

La prosopagnosia es un interesante y, como el lector verá, controvertido trastorno neuropsicológico del reconocimiento visual. Su investigación ha procurado un mayor apoyo a la teoría del «control del comportamiento» frente a la «percepción consciente».

¿Qué es la prosopagnosia? La **prosopagnosia,** dicho en pocas palabras, es una agnosia visual para las caras. Vamos a explicarlo. Una **agnosia** consiste en una ausencia de reconocimiento (*gnosis* significa «conocer») que no puede atribuirse a una deficiencia sensitiva, o a un deterioro verbal o intelectual. La **agnosia visual** es una agnosia específica para estímulos visuales. Los pacientes con agnosia visual pueden ver los estímulos visuales, pero no saben lo que son. (Recuérdese el caso del Dr. P., el hombre que confundió a su mujer con un sombrero.)

Las agnosias visuales en sí mismas suelen ser específicas para un aspecto determinado del *input* visual, y se denominan acorde a ello; por ejemplo, la *agnosia de movimiento*, la *agnosia de objetos* y *la agnosia de color* son dificultades para reconocer el movimiento, los objetos y el color, respectivamente. Se supone que cada agnosia visual específica es consecuencia del daño de un área de la corteza visual secundaria, la cual media el reconocimiento de ese atributo en concreto. Los pacientes con prosopagnosia son personas con una agnosia visual que les impide reconocer caras.

Los pacientes con prosopagnosia pueden, por lo general, reconocer una cara en tanto que una cara, pero tienen problemas para reconocer a quién pertenece. A menudo dicen ver una maraña de rasgos faciales individuales (p. ej.,

ojos, nariz, barbilla, mejillas) que por alguna razón nunca se funden, o integran, en un todo fácilmente reconocible. En casos extremos, los pacientes con prosopagnosia no pueden reconocerse a sí mismos; imagine el lector lo que sería mirarse en el espejo cada mañana y no reconocer la cara que le devuelve la mirada.

La idea de que la prosopagnosia es una alteración específica del reconocimiento de rostros se ha cuestionado. Para entender este enjuiciamiento, el lector ha de saber que el diagnóstico de prosopagnosia de costumbre se aplica a los pacientes neuropsicológicos que tienen dificultad para reconocer caras particulares, pero pueden identificar con facilidad otros objetos de prueba (p.ej., una silla, un perro o un árbol). Ésta parece ser una sólida prueba de que los pacientes con prosopagnosia tienen dificultades de reconocimiento específico de rostros. No es así. Detengámonos un momento y pensemos en esta prueba: presenta graves fallas.

Dado que los pacientes con prosopagnosia no tienen dificultades para reconocer una cara como una cara, el hecho de que puedan reconocer una silla como una silla, un lápiz como un lápiz y una puerta como una puerta no es relevante. La cuestión fundamental es si son capaces de reconocer de qué silla, qué lápiz y qué puerta se trata. La evaluación cuidadosa de pacientes con prosopagnosia ha puesto de manifiesto que sus anomalías de reconocimiento no se limitan a las caras: un granjero perdió su capacidad de reconocer a cada una de sus vacas cuando padeció prosopagnosia y un ornitólogo perdió la de distinguir las especies de pájaros. Estos casos sugieren que muchas personas con prosopagnosia tienen un problema general de reconocimiento de objetos específicos que pertenecen a categorías complejas de objetos (p.ej., coches o casas determinados), y no un problema específico para reconocer caras (*véase* Dixon, Bub y Arguin, 1998; Gauthier, Behrmann y Tarr, 1999). Aunque en la actualidad está bien establecido que las alteraciones de reconocimiento de la mayoría de los pacientes con prosopagnosia no se restringen a las caras, hay unos cuantos casos de prosopagnosia en los que una evaluación minuciosa no ha logrado detectar deficiencias de reconocimiento no relacionadas con las caras (De Renzi, 1997; Farah, 1990).

Reflexión crítica

R. P., un caso típico de prosopagnosia

R. P. padece una típica prosopagnosia. En las pruebas habituales manifestó una grave alteración de la capacidad de reconocer caras e identificar expresiones faciales (Laeng y Caviness, 2001), pero no otros problemas de reconocimiento. Si la evaluación se hubiera detenido ahí, se hubiera concluido que R. P. era una paciente con agnosia, con problemas de reconocimiento de rostros humanos específicamente. Sin embargo, una evaluación más exhaustiva sugirió que R. P. tenía problemas para reconocer todos los objetos con superficies curvas complejas (p. ej., formas ameboideas), no sólo caras.

Implicaciones clínicas

El diagnóstico de prosopagnosia por lo general se asocia con daño de la corriente ventral en el área limítrofe entre los lóbulos occipitales y temporales. Esta área de la corteza ha llegado a conocerse como el *área fusiforme de la cara*.

Una hipótesis interesante sobre la prosopagnosia deriva de la teoría del «control del comportamiento» frente a la «percepción consciente» (recuérdese que dijimos que el estudio de la prosopagnosia ha prestado apoyo a esta teoría). El hecho de que la prosopagnosia provenga de una lesión bilateral de la corriente ventral sugiere que la función de la corriente dorsal puede estar intacta. En otras palabras, sugiere que los pacientes con prosopagnosia pueden ser capaces de reconocer inconscientemente las caras que no pueden reconocer conscientemente. Por increíble que parezca, de hecho esto es lo que sucede.

Reflexión crítica

Tranel y Damasio (1985) fueron los primeros en demostrar que en la prosopagnosia hay un reconocimiento facial inconsciente. Enseñaron una serie de fotografías a cada paciente, algunas de ellas conocidas para el paciente y otras no. Los sujetos aseguraron que no reconocían ninguna de las caras. Sin embargo, cuando se les presentaron fotos de caras conocidas, y no desconocidas, los sujetos presentaron una amplia respuesta de conductibilidad de la piel, lo cual indica que las caras estaban siendo reconocidas de forma inconsciente por zonas no dañadas del cerebro.

Implicaciones clínicas

Áreas de la corriente ventral especializadas en el reconocimiento de categorías específicas de objetos

Las afirmaciones de que algunos pacientes neuropsicológicos padecen deficiencias del reconocimiento facial estimuló la búsqueda de áreas concretas del cerebro implicadas en el reconocimiento de caras. De hecho, la neuroimagen funcional ha revelado un marcado aumento de actividad en el área fusiforme de la cara durante el reconocimiento de rostros, pero no durante el reconocimiento de otros objetos (Gauthier *et al.*, 2000; Ishai *et al.*, 2000).

El descubrimiento de que existen áreas de la corteza humana que parecen estar especializadas en el reconocimiento facial ha motivado la búsqueda de áreas corticales que pudieran estar especializadas en la percepción de otras categorías de objetos. Se ha informado de varias. Por ejemplo, los estudios que han utilizado neuroimagen funcional han identificado diferentes áreas de la corriente ventral humana que parecen activarse específicamente ante la vista de seres humanos (Downing *et al.*, 2001), gatos (Haxby *et al.*, 2001) o casas (Epstein y Kanwisher, 1998).

Neurociencia cognitiva

Hay dos cosas importantes que el lector tiene que saber acerca de estas áreas específicas de categorías para el reconocimiento visual de objetos (*véase* Grill-Spector, 2003). Primero, hay más de un área de la corriente ventral que responde a cada categoría de objetos; y segundo, se da una gran superposición entre las áreas que responden a diversas categorías de objetos. Así pues, si existen circuitos neurales en la corteza humana que son específicos para el reconocimiento visual de categorías específicas de objetos, tales como caras, parece ser que están intercalados con circuitos para reconocer otros objetos. Quizá es por esto por lo que no es probable que el daño cerebral produzca casos de agnosia que sean específicos para una sola clase de objetos.

Conclusión intermedia

Antes de acabar este apartado sobre percepción visual, revise el lector mentalmente los temas que se han examinado: la conclusión visual, la visión ciega, los contornos subjetivos, la prosopagnosia, las corrientes dorsal y ventral y los casos de D. B., D. F., A. T. y R. P. Esta exposición tendría que haber reforzado su conocimiento de los tres principios del procesamiento perceptivo que se presentaron al principio de este capítulo: organización jerárquica, separación funcional y procesamiento paralelo.

7.3 Audición

La función del sistema auditivo es percibir el sonido —o para ser más precisos, percibir los objetos y los acontecimientos a través de los sonidos que producen—. Los sonidos son vibraciones de las moléculas del aire que estimulan al sistema auditivo; los seres humanos oímos sólo las vibraciones moleculares que oscilan entre 20 y 20.000 hertzios (ciclos por segundo). En la Figura 7.10 se ilustra el modo en que los sonidos se registran normalmente como ondas, y la relación entre las dimensiones físicas de la vibración de los sonidos y nuestra percepción de ellos. La *amplitud, frecuencia* y *complejidad* de las vibraciones de las moléculas del aire se perciben respectivamente como *volumen, tono* y *timbre.*

Los tonos puros (vibraciones de ondas sinusoidales) sólo existen en el laboratorio y en el estudio de grabación de sonido; en la vida real, el sonido siempre se asocia con patrones complejos de vibraciones. Por ejemplo, en la Figura 7.11 se representa la onda sonora compleja que se asocia con una nota de clarinete. La figura también ilustra que cualquier onda sonora compleja puede descomponerse

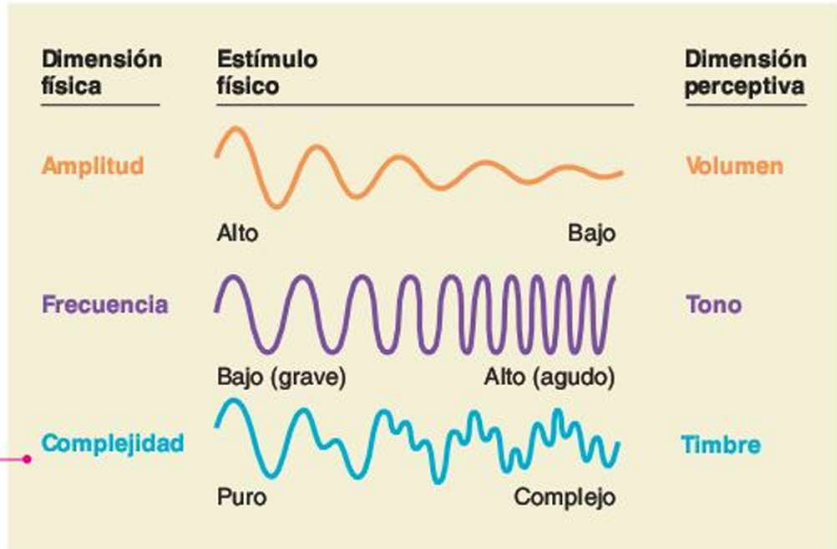


FIGURA 7.10 Relación entre las dimensiones físicas y perceptivas del sonido.

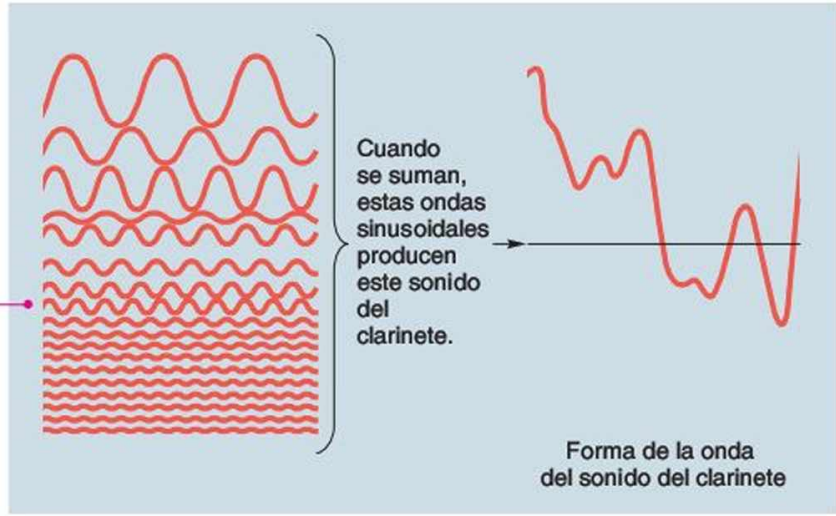


FIGURA 7.11 Descomposición de un sonido —en este caso, el sonido de un clarinete— en sus ondas sinusoidales componentes mediante análisis de Fourier. Cuando se suman, las ondas sinusoidales producen la onda del sonido complejo.

matemáticamente en una serie de ondas sinusoidales de diversa frecuencia y amplitud. Estas ondas sinusoidales componentes producen el sonido original al sumarse todas ellas. Como se expuso en el Capítulo 6, el *análisis de Fourier* es el procedimiento matemático para descomponer las ondas complejas en las ondas sinusoidales que las forman. Una de las teorías de la audición sostiene que el sistema auditivo ejecuta un análisis tipo Fourier de los sonidos complejos en términos de sus ondas sinusoidales.

El oído

La Figura 7.12 es una ilustración del oído. Las ondas sonoras viajan a través del *conducto auditivo* y hacen que la **membrana timpánica** vibre. Estas vibraciones se transfieren luego a los tres **huesecillos** —los pequeños huesos del oído medio: el *martillo* («malleus»), el *yunque* («incus») y el *estribo* («stapes»)—. Las vibraciones del estribo desencadenan las vibraciones de la membrana llamada **ventana oval,** lo cual a su vez transfiere las vibraciones al líquido de la **cóclea,** que tiene forma de caracol (*kokhlos* significa «caracol terrestre»). La cóclea es un largo tubo enrollado que contiene una membrana interna que la atraviesa casi hasta su extremo. En esta membrana interna se sitúa el órgano receptor auditivo, el **órgano de Corti.**

Todo cambio de presión que se produce en la ventana oval viaja por el órgano de Corti en forma de onda. El órgano de Corti está compuesto por dos membranas: la membrana basilar y la membrana tectorial. Los receptores auditivos, las **células ciliadas,** se apoyan sobre la **membrana basilar,** y la **membrana tectorial** se extiende sobre las células ciliadas. En consecuencia, una desviación del órgano de Corti en cualquier punto a lo largo suyo produce una fuerza de esquileo sobre las células ciliadas en ese mismo punto (Corwin y Warchol, 1991). Dicha fuerza estimula las células ciliadas, desencadenando así potenciales de acción en los axones del **nervio auditivo** —una rama del VIII par craneal, el *nervio estato-acústico*—. Las vibraciones del líquido coclear se desvanecen finalmente al llegar a la *ventana redonda,* una membrana elástica en la pared de la cóclea.

El principio fundamental de la codificación coclear es que las diferentes frecuencias producen la máxima estimulación de células ciliadas situadas en diferentes puntos a lo largo de la membrana basilar —las frecuencias más altas producen la mayor activación cerca de las ventanas[5]—. Así pues, las múltiples frecuencias constituyentes que componen cada sonido complejo activan las células ciliadas en muchos puntos distintos a lo largo de la membrana basilar, y las múltiples señales originadas por un sonido complejo son transmitidas fuera del oído por muchas neuronas auditivas diferentes. Al igual que la cóclea, la mayoría de las demás estructuras del sistema auditivo se disponen conforme a la frecuencia. Así, del mismo modo que la organización del sistema visual es básicamente **retinotópica,** la organización del sistema auditivo es básicamente **tonotópica.**

Esto nos lleva al principal misterio sin resolver del procesamiento auditivo. Imagínese el lector en un ambiente acústico complejo, como una fiesta. La música está sonando, la gente baila, come y bebe, y se mantienen numerosas conversaciones en torno suyo. Dado que las frecuencias componentes de cada sonido individual activan muchos puntos a lo largo de su membrana basilar, la cantidad de puntos activados simultáneamente en un momento dado por los ruidos de la fiesta es enorme. Pero de alguna forma su sistema auditivo se las arregla para clasificar estos mensajes de frecuencia individuales en categorías por separado y combinarlas, de modo que usted oiga

[5] Es de suponer que el autor se refiere a la ventana oval *(N. de la T.).*

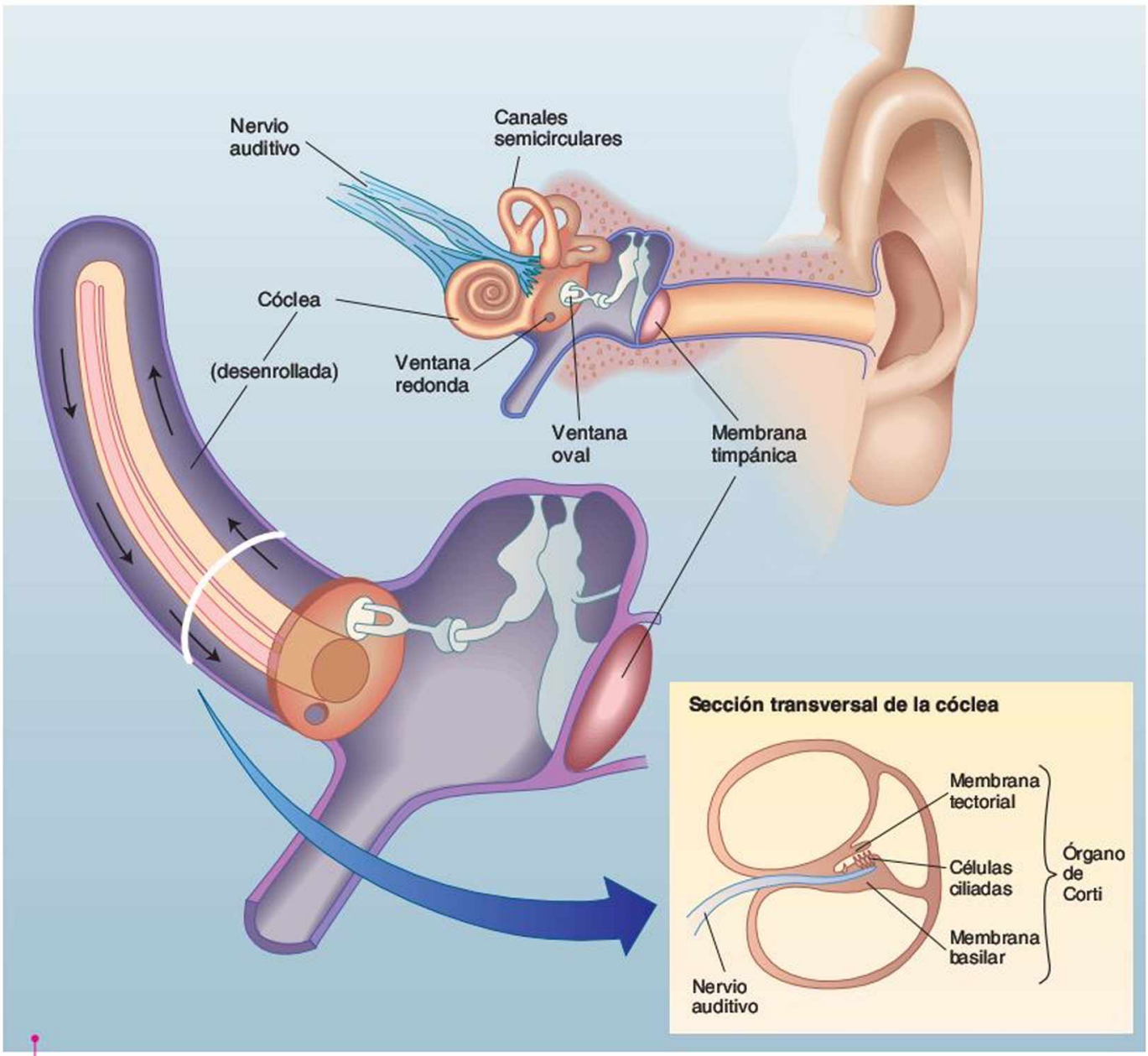


FIGURA 7.12 Anatomía del oído.

cada fuente de sonidos complejos independientemente (*véase* Feng y Ratnam, 2000). Por ejemplo, usted oye la conversación de la persona que está cerca suyo como una secuencia de sonidos por separado, pese a que contiene muchas de las mismas frecuencias componentes procedentes de otras fuentes.

En la Figura 7.12 se muestran también los **conductos semicirculares** —los órganos receptores del sistema vestibular—. El **sistema vestibular** transmite información sobre la dirección y la intensidad de los movimientos de la cabeza, lo que nos ayuda a mantener el equilibrio.

Del oído a la corteza auditiva primaria

No existe una vía auditiva principal a la corteza comparable a la vía retino-geniculo-estriada del sistema visual. En vez de ello, existe una red de vías auditivas (*véase* Masterton, 1992), algunas de las cuales se ilustran en la Figura 7.13. Los axones de cada *nervio auditivo* establecen sinapsis en los *núcleos cocleares* homolaterales, desde donde múltiples proyecciones conducen a las **olivas superiores,** localizadas en el mismo nivel neural. Los axones de las células olivares se proyectan a través del *lemnisco lateral* hasta

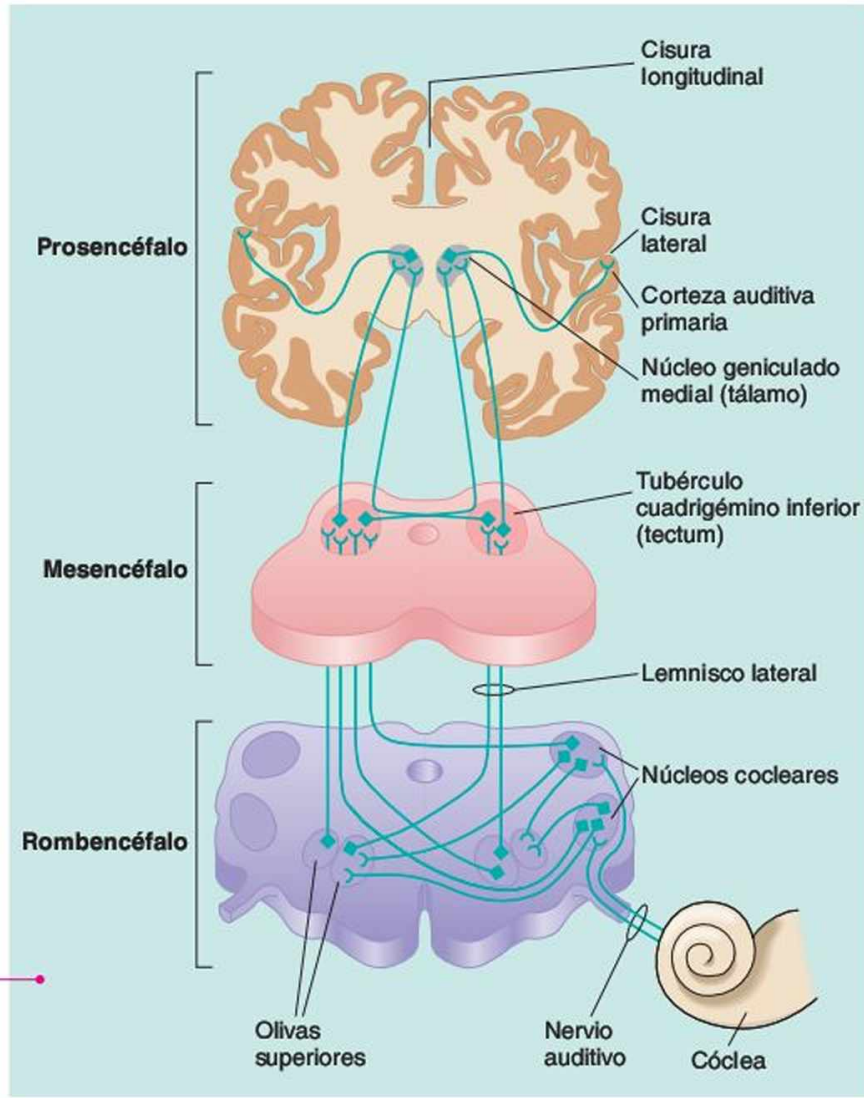


FIGURA 7.13 Algunas de las vías del sistema auditivo que conducen la información desde un oído hasta la corteza.

los **tubérculos cuadrigéminos inferiores,** donde forman sinapsis con las neuronas que proyectan a los **núcleos geniculados mediales** del tálamo, los cuales a su vez se proyectan a la *corteza auditiva primaria.* Obsérvese que las señales de cada oído se transmiten tanto a la corteza auditiva homolateral como a la contralateral.

Corteza auditiva primaria

En los seres humanos, la corteza auditiva primaria se localiza en el lóbulo temporal, oculta a la vista tras la *cisura lateral* (*véase* la Figura 7.14). Hay dos franjas de corteza auditiva secundaria adyacentes a la corteza auditiva primaria. Se piensa que existen dos o tres áreas de corteza auditiva primaria y unas siete áreas de corteza auditiva secundaria (*véase* Semple y Scott, 2003).

Se han identificado dos importantes principios de organización de la corteza auditiva primaria. El primero consiste en que, al igual que otras áreas de la corteza cerebral, la corteza auditiva primaria está organizada en columnas funcionales (*véase* Schreiner, 1992): todas las neuronas que se encuentran a lo largo de una trayectoria vertical de un microelectrodo insertado en la corteza auditiva primaria (esto es, insertándolo en sentido perpendicular a las capas corticales) dan su respuesta óptima ante sonidos del mismo rango de frecuencias. El segundo se refiere a que, del mismo modo que sucede en la cóclea, la corteza auditiva primaria está organizada tonotópicamente (*véase* Schreiner, Read y Sutter, 2000): las regiones posteriores son más sensibles a las frecuencias más altas.

Poco se sabe acerca de las neuronas de la corteza auditiva secundaria en el primate, ya que responden débil e inconsistentemente a los tonos puros que por lo general utilizan los investigadores. Rauschecker, Tian y Hauser (1995), basándose en lo que se sabía sobre las neuronas de la corteza visual secundaria, pensaron que podrían avan-

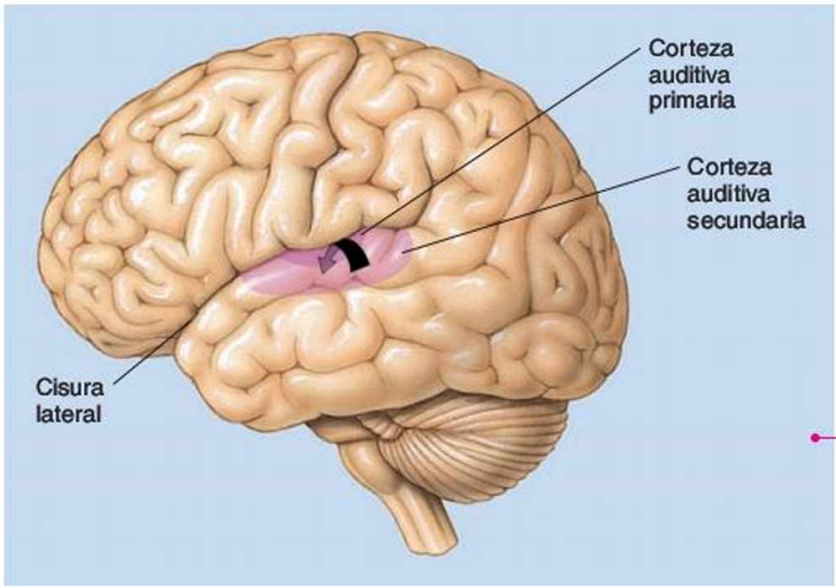


FIGURA 7.14 Localización de la corteza auditiva primaria y secundaria en la corteza temporal. La mayoría de la corteza auditiva está oculta tras la cisura lateral.

zar más en el estudio de neuronas de la corteza auditiva secundaria si empleaban estímulos más complejos —las neuronas de la corteza visual secundaria responden a estímulos visuales complejos, pero su respuesta a puntos de luz es exigua—. Estos investigadores encontraron que, en los monos, los tonos puros son más eficaces para activar las neuronas de la corteza auditiva primaria, pero que los chillidos de los monos son más eficaces para activar las neuronas de su corteza auditiva secundaria. Mediante RMf se ha documentado una pauta similar de activación preferencial de la corteza auditiva primaria y secundaria por los sonidos puros y complejos, respectivamente (Wessinger *et al.*, 2001). Esto sugiere que la corteza auditiva se organiza jerárquicamente en seres humanos y primates (Semple y Scott, 2003).

Perspectiva evolutiva

Localización del sonido

La localización espacial del sonido está mediada por los núcleos lateral y medial de la oliva superior, aunque de distinto modo. Cuando un sonido se origina a la izquierda de una persona, primero alcanza el oído izquierdo, y es más intenso en el oído izquierdo. Algunas neuronas de la *oliva superior medial* responden a ligeras diferencias en el tiempo de llegada de las señales desde los dos oídos, mientras que algunas neuronas de la *oliva superior lateral* responden a ligeras diferencias en la amplitud de los sonidos procedentes de los dos oídos (*véase* Heffner y Masterton, 1990).

La oliva superior medial y la lateral proyectan a los *tubérculos cuadrigéminos superiores* (que no aparecen en la Figura 7.13), así como a los *tubérculos cuadrigéminos inferiores*. A diferencia de la organización tonotópica general del sistema auditivo, las capas profundas de los tubérculos cuadrigéminos superiores, que reciben *input* auditivo, se disponen conforme a un mapa del espacio auditivo (King, Schnupp y Thompson, 1998). Las capas superficiales de los tubérculos cuadrigéminos superiores, que reciben *input* visual, están organizadas retinotópicamente. Así pues, parece ser que la función general de los tubérculos cuadrigéminos superiores es localizar el origen del *input* sensorial en el espacio.

Muchos investigadores interesados en la localización del sonido han estudiado a las lechuzas debido a que éstas son capaces de localizar la fuente del sonido mejor que cualquier otro animal cuya audición se haya estudiado (*véase* Konishi, 2003). Éstas cazan por la noche y necesitan poder localizar a los ratones de campo[6] basándose exclusivamente en el sonido susurrante que hacen los ratones en la oscuridad (*véase* Cohen y Knudsen, 1999).

Perspectiva evolutiva

Efectos del daño de la corteza auditiva

Los esfuerzos por precisar los efectos del daño de la corteza auditiva se han visto dificultados por el hecho de que la mayor parte de la corteza auditiva humana se sitúa en las profundidades de la cisura lateral. Por consiguiente, pocas veces se destruye en su totalidad, y de ser así, se produce inevitablemente una lesión que se extiende al tejido que la rodea. Como resultado de este problema, los intentos de averiguar los efectos del daño de la corteza auditiva se han basado en gran parte en estudios de sujetos no humanos.

Perspectiva evolutiva

[6] O campañoles (*N. de la T.*).

Sorprendentemente, las lesiones bilaterales totales de la corteza auditiva primaria en mamíferos de laboratorio no producen alteraciones permanentes en su capacidad para detectar la presencia de sonidos (*véase*, p. ej., Kavanagh y Kelly, 1988), aun cuando las lesiones afecten a una parte sustancial de la corteza auditiva secundaria. No obstante, tales lesiones alteran la capacidad de localizar sonidos breves y de reconocer secuencias rápidas y complejas de sonidos.

7.4 Somatestesia: tacto y dolor

Sin duda el lector ha experimentado una amplia variedad de sensaciones que emanan de su cuerpo. Éstas se conocen por lo general como *somatestesia*[7]. El sistema que media estas sensaciones corporales —el *sistema somatosensitivo*— consiste de hecho en tres sistemas distintos aunque relacionados: 1) un *sistema de exterosensibilidad* [a veces designado exteroceptivo], que detecta los estímulos externos aplicados a la piel; 2) un *sistema de propiosensibilidad* [o propioceptivo], el cual registra la información concerniente a la posición del cuerpo que proviene de los músculos, articulaciones y órganos del equilibrio, y 3) un *sistema de interosensibilidad* [o interoceptivo] (*véase* Craig, 2002), que proporciona información general sobre el estado en el interior del cuerpo (p. ej., temperatura y tensión arterial). Esta exposición trata casi exclusivamente del sistema *de exterosensibilidad*, el cual abarca tres divisiones algo distintas: una para percibir *estímulos mecánicos* (tacto), otra para *estímulos térmicos* (temperatura) y otra para *estímulos dolorosos* (dolor).

Receptores cutáneos

Existen varios tipos diferentes de receptores en la piel (*véase* Johnson, 2001). En la Figura 7.15 se representan cuatro de ellos que se encuentran tanto en la piel con vello como en la piel lampiña [glabra], como es la de las palmas de la mano. Los receptores cutáneos más sencillos son las **terminaciones nerviosas libres** (terminaciones neuronales que no tienen estructuras especializadas), las cuales son especialmente sensibles a los cambios de temperatura y al dolor. Los receptores cutáneos más grandes y más profundos son los **corpúsculos de Pacini,** con forma de cebolla. Puesto que se adaptan rápidamente, responden mejor a distorsiones repentinas de la piel. Por lo contrario, los *discos de Merkel* y las *terminaciones de Ruffini* se adaptan ambos lentamente y dan la mejor respuesta a inflexiones graduales de la piel y a estiramientos graduales de la piel, respectivamente.

Para apreciar el significado funcional de los receptores de adaptación rápida y los de adaptación lenta hay que considerar qué sucede cuando se aplica una presión constante sobre la piel. La presión provoca una salva de disparos en todos los receptores, lo cual se corresponde con la sensación de ser tocado: sin embargo, tras unos cuantos cientos de milisegundos, sólo los receptores de adaptación lenta permanecen activos y la calidad de la sensación cambia. De hecho, a menudo se es del todo inconsciente de una presión constante en la piel; por ejemplo, corrientemente no se siente la sensación que produce la ropa sobre el cuerpo hasta que se centra la atención sobre ello. En consecuencia, cuando se intenta identificar objetos mediante el tacto, se tocan con las manos de modo que la pauta de estímulación cambia continuamente. La identificación de los objetos por el tacto se llama **estereognosia.**

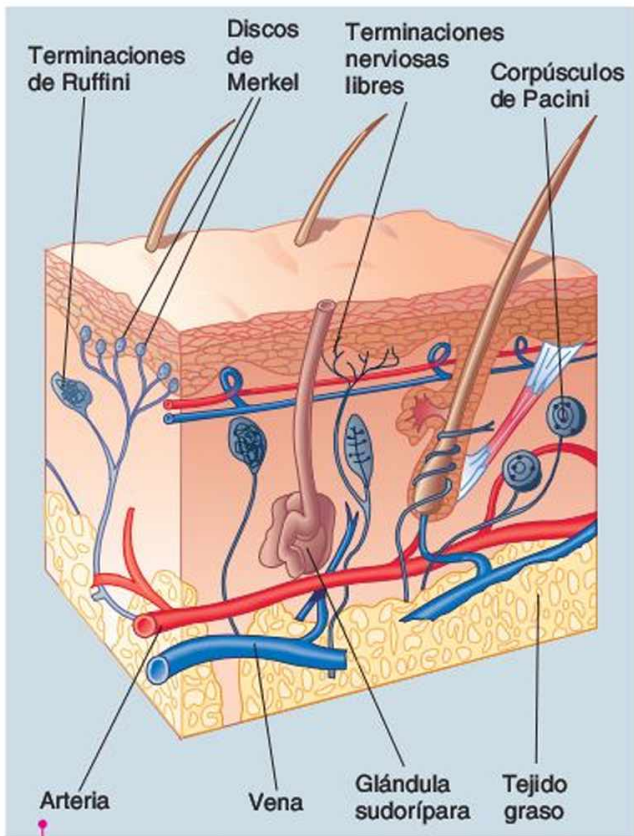


FIGURA 7.15 Cuatro receptores cutáneos que se encuentran tanto en la piel lampiña como en la piel con vello.

[7] También llamadas sensaciones somáticas o somatognosia *(N. de la T.)*.

Dermatomas

Las fibras nerviosas que transmiten la información desde los receptores cutáneos y otros receptores somatosensitivos se reúnen formando nervios y penetran en la médula espinal a través de las *raíces dorsales*. La zona del cuerpo que está inervada por las raíces dorsales izquierda y derecha de un segmento determinado de la médula espinal se llama **dermatoma.** En la Figura 7.16 se presenta un mapa de los dermatomas del cuerpo humano. Dado que hay una considerable superposición entre dermatomas adyacentes, la destrucción de una única raíz dorsal por lo general produce una pérdida somatosensitiva mínima.

Las dos vías somatosensitivas ascendentes principales

La información somatosensitiva asciende hasta la corteza humana a lo largo de dos vías somatosensitivas principales: el cordón dorsal del sistema del lemnisco medial y el sistema anterolateral. El **cordón dorsal del sistema del lemnisco-medial** conduce información sobre tacto y propiosensibilidad. El **sistema anterolateral** lleva información sobre dolor y temperatura.

El cordón dorsal del sistema del lemnisco-medial se muestra en la Figura 7.17. Las neuronas sensitivas de este sistema penetran en la médula espinal a través de una raíz dorsal, ascienden por la zona homolateral en los **cordones dorsales** y establecen sinapsis en los *núcleos del cordón dorsal* del bulbo raquídeo. Los axones de las neuronas de los núcleos del cordón dorsal *decusan* (cruzan al otro lado del encéfalo) y luego ascienden en el **lemnisco medial** hasta el **núcleo ventral posterior** contralateral del tálamo. Los núcleos ventrales posteriores también reciben *input* a través de las tres ramas del *nervio trigémino*, el cual transporta información somatosensitiva procedente de las regiones contralaterales de la cara. La mayor parte de las neuronas del núcleo ventral posterior se proyectan a la *corteza somatosensitiva primaria (SI);* otras se proyectan a la *corteza somatosensitiva secundaria (SII)* o a la corteza

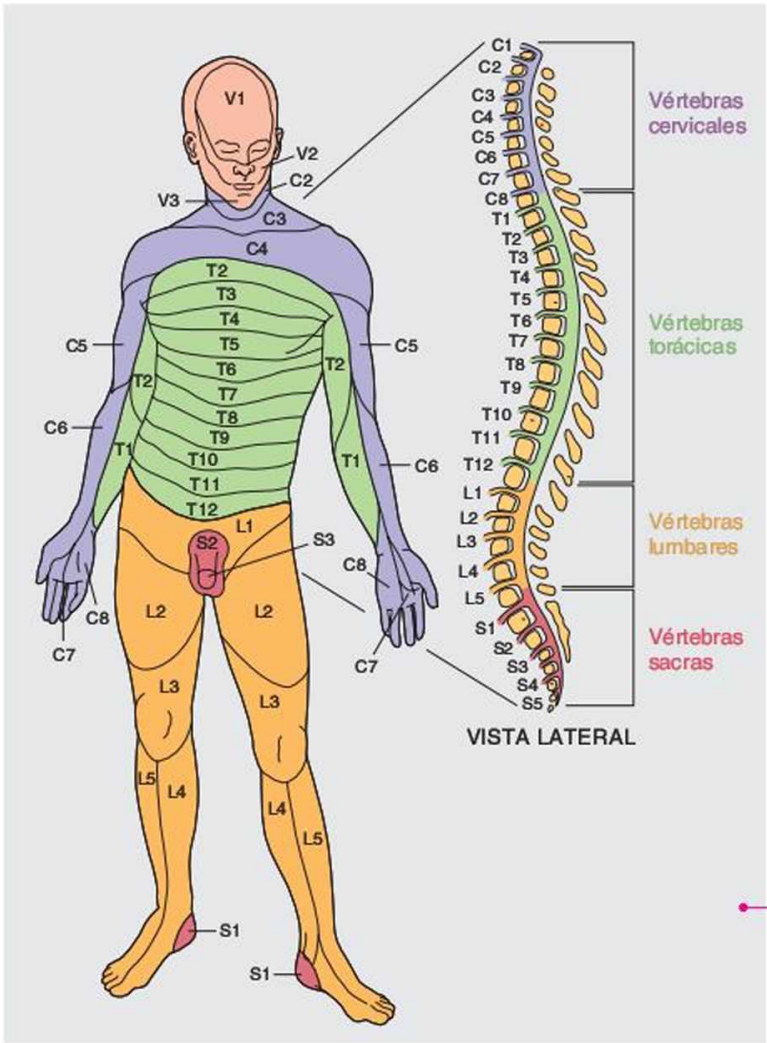


FIGURA 7.16 Dermatomas del cuerpo humano. S, L, T y C se refieren, respectivamente, a las regiones *sacra, lumbar, torácica* y *cervical* de la médula espinal. V1, V2 y V3 representan las tres ramas del nervio trigémino.

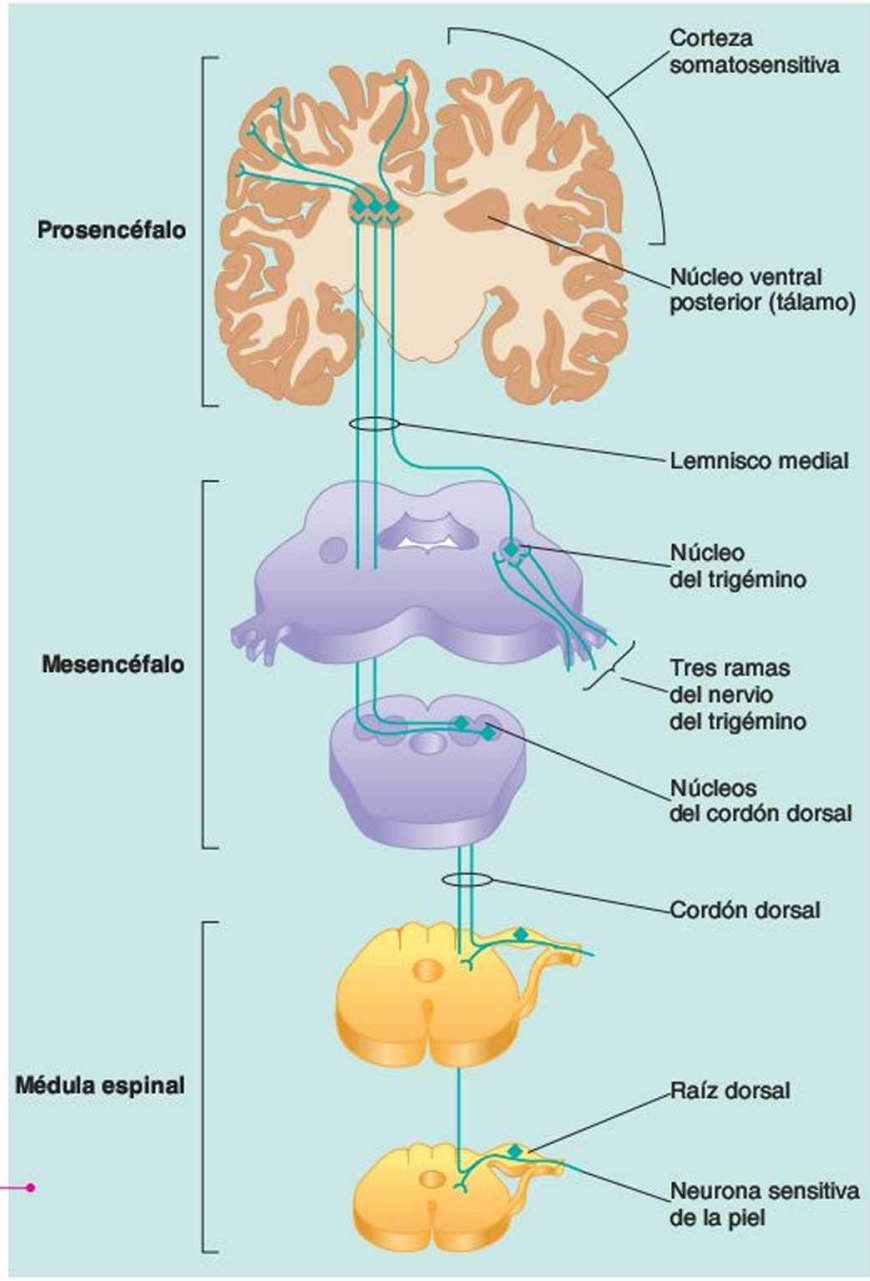


FIGURA 7.17 Cordón dorsal del sistema del lemnisco medial.

parietal posterior. Los entusiastas de las anécdotas neurocientíficas querrán seguramente añadir a su colección el hecho de que las neuronas del cordón dorsal que se originan en los dedos de los pies son las neuronas de mayor longitud del cuerpo humano.

El sistema anterolateral se presenta en la Figura 7.18. La mayoría de las neuronas de la raíz dorsal del sistema anterolateral forman sinapsis en cuanto entran en la médula espinal. Los axones de la mayor parte de las neuronas de segundo orden decusan y luego ascienden al encéfalo en la parte anterolateral contralateral de la médula espinal; sin embargo, algunas no decusan sino que ascienden homolateralmente. El sistema anterolateral contiene tres fascículos diferentes: el *fascículo espinotalámico,* que proyecta al *núcleo ventral posterior* del tálamo (al igual que el cordón dorsal del sistema del lemnisco-medial); el *fascículo espinorreticular,* que proyecta a la *formación reticular* (y de ahí a los *núcleos parafasciculares* y *núcleos intralaminares* del tálamo) y el *fascículo espinotectal,* que proyecta al *tectum* (tubérculos cuadrigéminos). Las tres ramas del nervio trigémino llevan información acerca de dolor y temperatura de la zona de la cara hasta los mismos lugares del tálamo. La información de dolor y temperatura que llega al tálamo se envía entonces a SI y SII, la corteza parietal posterior, así como a otras partes del encéfalo.

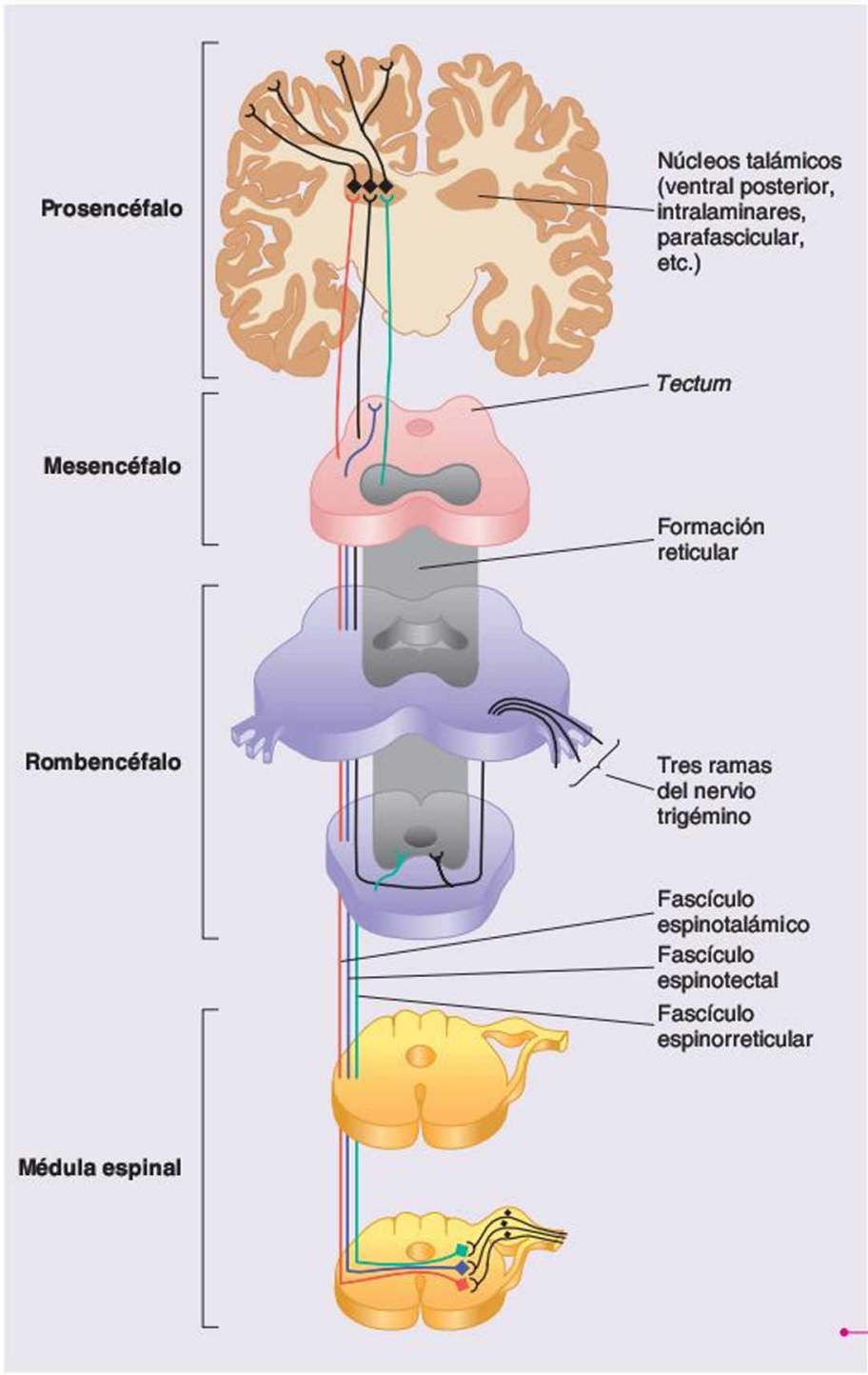


FIGURA 7.18 Sistema anterolateral.

Mark, Ervin y Yakolev (1962) evaluaron los efectos de las lesiones talámicas sobre el dolor crónico en pacientes en fases avanzadas de cáncer. Las lesiones en los núcleos ventrales posteriores, que reciben *input* tanto del fascículo espinotalámico como del cordón dorsal del sistema del lemnisco-medial, produjeron una pérdida moderada de sensibilidad cutánea al tacto, cambios de temperatura y dolor agudo; pero no tuvieron efecto alguno en el dolor crónico, profundo: Por lo contrario, las lesiones que afectaban a los núcleos parafasciculares e intralaminares, los cuales reciben *input* del fascículo espinorreticular, redujeron el dolor crónico agudo sin alterar la sensibilidad cutánea.

Implicaciones clínicas

Áreas corticales de la somatestesia

En 1937, Penfield y sus colaboradores cartografiaron la corteza somatosensitiva primaria de pacientes durante una intervención neuroquirúrgica (*véase* la Figura 7.19). Penfield aplicó estimulación eléctrica en diversos puntos de la superficie cortical y, los pacientes, que estaban completamente conscientes bajo anestesia local, describieron lo que sentían. Cuando el estímulo se aplicó sobre la *circunvolución poscentral*, los pacientes dijeron experimentar sensaciones somatosensitivas en diversas partes del cuerpo. Cuando Penfield cartografió la relación entre cada punto de estimulación y la parte del cuerpo en la que se percibía la sensación, descubrió que la corteza somatosensitiva primaria (SI) humana es **somatotópica** —está organizada siguiendo un mapa de la superficie corporal—. Este mapa somatotópico se conoce por lo general como el **homúnculo somatosensitivo** (*homunculus* significa «pequeño hombre»).

Repárese en la Figura 7.19 que el homúnculo somatosensitivo está distorsionado; la mayor parte de SI está encargada de recibir *input* de las partes del cuerpo que son capaces de realizar la discriminación táctil más fina (p. ej., las manos, los labios y la lengua).

Hay una segunda región organizada somatotópicamente, SII, la cual se sitúa justo en posición ventral respecto

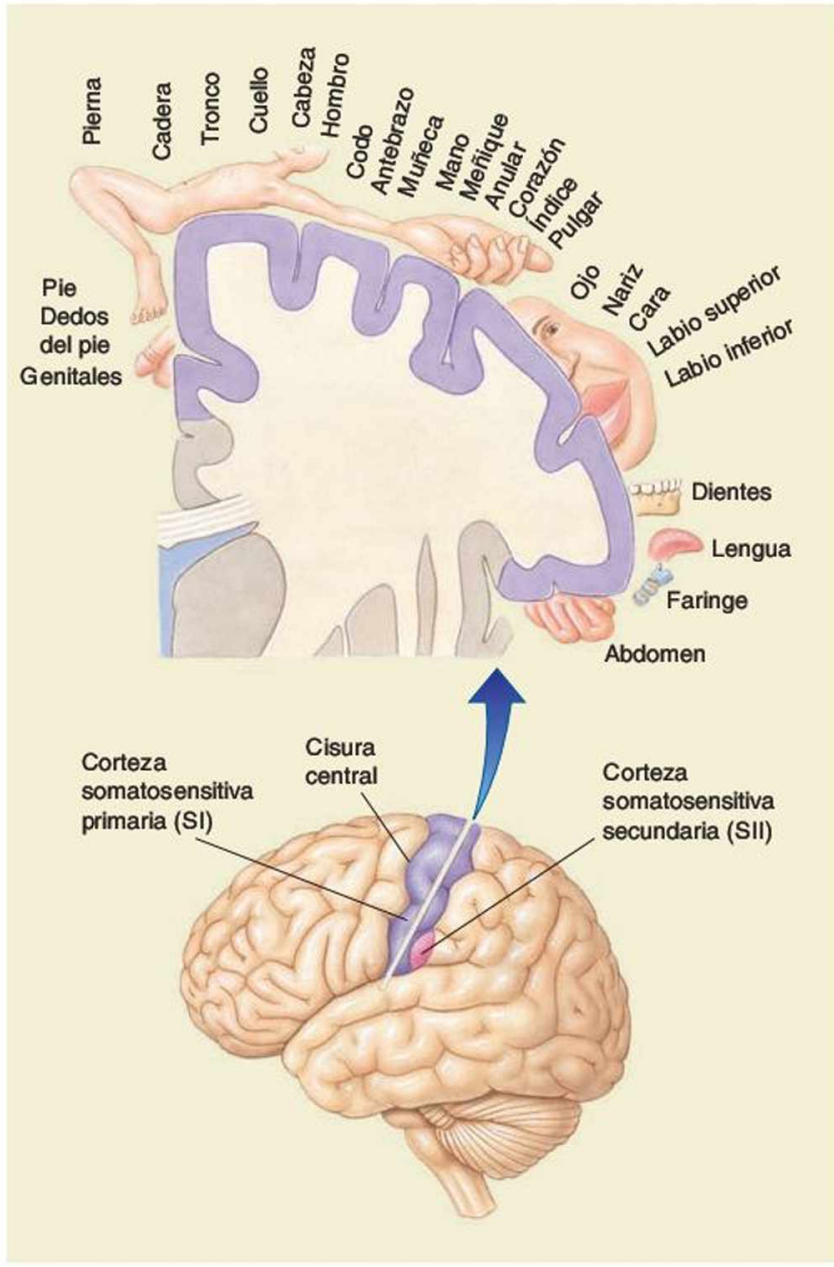


FIGURA 7.19 Localizaciones de la corteza somatosensitiva primaria (SI) humana y un área de la corteza somatosensitiva secundaria (SII) con la tradicional representación del homúnculo somatosensitivo. Siempre me ha desconcertado algo de esta representación del homúnculo somatosensitivo: el cuerpo está al revés, mientras que la cabeza está en su posición normal. Parece ser que esta representación tradicional es errónea. Los resultados de un estudio de RMf sugieren que la representación de la cara también está invertida. (Servos *et al.*, 1999.)

a SI en la circunvolución poscentral, y gran parte de ella se extiende en el interior de la cisura lateral. La región SII recibe la mayor parte de su *input* de SI y por tanto se considera corteza somatosensitiva secundaria. A diferencia de SI, cuyo *input* es predominantemente contralateral, SII recibe un *input* considerable de ambos lados del cuerpo. Gran parte del *output* de SI y de SII se dirige a la corteza de asociación del *lóbulo parietal posterior.*

Existen otras varias áreas de corteza somatosensitiva en los seres humanos (*véase* Kaas y Collins, 2001). Por ejemplo, hay dos estrechas bandas, una a cada lado de SI, y otra adyacente a SII. Cada una está organizada somatotópicamente, pero la función de cada una está aún por aclarar.

Kass y colaboradores (1981) hallaron que la corteza somatosensitiva primaria se compone de cuatro bandas funcionales, cada una con una organización somatotópica semejante, pero particular. Cada banda de corteza somatosensitiva primaria presenta la máxima sensibilidad ante un tipo diferente de *input* somatosensitivo (p. ej., a un roce suave o a la temperatura). Así pues, si se registrara la actividad de las neuronas a lo largo de una línea horizontal que cruzase las cuatro bandas, se encontrarían neuronas que «prefieren» uno de los cuatro tipos diferentes de estimulación táctil, todas ellas procedentes de la misma parte del cuerpo. Asimismo, se encontraría que al desplazarse desde la zona anterior a la posterior las preferencias de las neuronas tenderían a ser cada vez más complejas y específicas (*véase* Caselli, 1997), lo que sugiere que existe un esquema jerárquico anterior-posterior (Iwamura, 1998).

Los campos receptores de muchas neuronas de la corteza somatosensitiva primaria, al igual que los de las neuronas de la corteza visual, pueden dividirse en áreas excitadoras e inhibidoras antagonistas (DiCarlo y Johnson, 2000; Di Carlo, Johnson y Hsaio, 1998). En la Figura 7.20, se ilustra el campo receptor de una neurona de la corteza somatosensitiva primaria que responde a un roce suave de la piel (Mountcastle y Powell, 1959).

Efectos del daño de la corteza somatosensitiva primaria

Como ocurre con los efectos del daño de la corteza auditiva, los efectos del daño de la corteza somatosensitiva primaria suelen ser sorprendentemente moderados. Corkin, Milner y Rasmussen (1970) evaluaron las capacidades somatosensitivas de pacientes con epilepsia antes y después de una ablación unilateral que incluía a SI. Tras la intervención, los pacientes manifestaron dos alteraciones contralaterales leves: una disminución de la capacidad para detectar un roce suave y una disminución de la capacidad para reconocer los objetos mediante el tacto (esto es, una deficiente estereognosia). Estas anomalías eran bilaterales sólo en los casos en los que la lesión unilateral invadía SII.

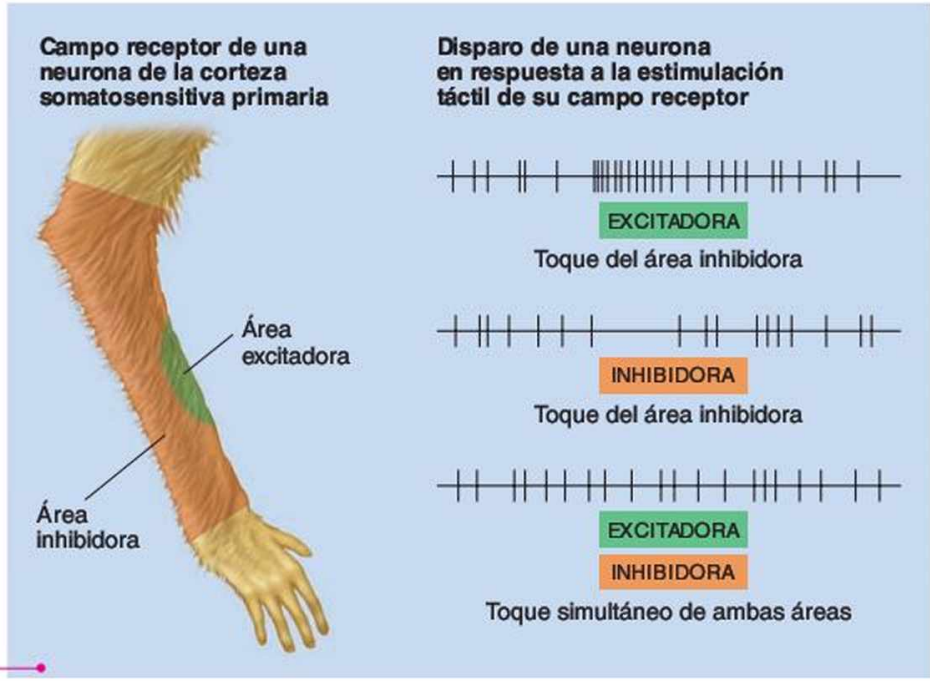


FIGURA 7.20 Campo receptor de una neurona de la corteza somatosensitiva primaria. Obsérvense las áreas excitadoras e inhibidoras antagonistas.

Agnosias somatosensitivas

Existen dos tipos principales de agnosia somatosensitiva. Una de ellas es la **estereoagnosia**[8] (incapacidad para reconocer los objetos por el tacto). Los casos de estereognosia pura —los que tienen lugar sin que haya anomalías sensitivas simples— son poco frecuentes (Corkin, Milner y Rasmussen, 1970). El otro tipo de agnosia somatosensitiva es la **somatoagnosia** [o autotopoagnosia], la incapacidad para reconocer las partes del propio cuerpo. La somatoagnosia habitualmente es unilateral: afecta sólo al lado izquierdo del cuerpo, y suele asociarse a lesiones extensas del lóbulo parietal posterior derecho. El lector ya ha visto un caso de somatoagnosia en este libro, el del hombre que se cayó de la cama; otro caso es el de la tía B.

Implicaciones clínicas

El caso de la tía B., que perdió la mitad de su cuerpo

Ya era hora de ver a la tía B. —en realidad, no era mi tía, pero crecí pensando que lo era—. Era la mejor amiga de mi madre. Había sufrido un accidente cerebrovascular en el hemisferio derecho.

Mientras íbamos hacia su habitación, uno de los estudiantes de medicina describió el caso. «Hemiplejía izquierda [parálisis del lado izquierdo]», se me dijo.

La tía B. estaba acostada de espaldas, su cabeza y ojos vueltos a la derecha. «Betty», la llamé. No tía Betty sino Betty. Yo tenía 37 años: había dejado de llamarla «tía» hacía tiempo —dos años, por lo menos—.

Me acerqué a su cama por el lado izquierdo, pero la tía B. no volvió su cabeza ni sus ojos para mirarme.

«Hal», llamó. «¿Dónde estás?»

Volví su cabeza suavemente hacia mí. Hablamos. Estaba claro que no tenía problemas para hablar, ni pérdida de memoria ni confusión. Estaba tan lúcida como de costumbre. Pero sus ojos seguían mirando a la derecha, como si la parte izquierda de su mundo no existiese.

Tomé su mano derecha y la sostuve delante de sus ojos. «¿Qué es esto?», le pregunté.

«Mi mano, por supuesto», dijo en un tono que me dio a entender lo que pensaba acerca de mi pregunta.

«Bien, entonces, ¿qué es esto?» le dije mientras sujetaba su inerte mano izquierda de modo que ella pudiese verla.

«Una mano».

«¿La mano de quién?»

«Tu mano, supongo», contestó. Parecía francamente perpleja. Puse con cuidado su mano sobre la cama

«¿Por qué has venido a este hospital?», pregunté.

«Para verte», contestó dubitativa. Hubiera dicho que en realidad no sabía qué responder.

«¿Te ocurre algo?»

«No».

«¿Qué pasa con tu mano y pierna izquierdas?»

«Están bien», dijo. « ¿Y las tuyas?»

«También están bien», contesté. No había nada que hacer. La tía B. tenía problemas.

(Parafraseado de pp.12-14 de *Newton's Madness: Further Tales of Clinical Neurology* [*La locura de Newton: más relatos de neurología clínica*], por Harold L. Klawans, New York: Harper y Row, 1990.)

Como en el caso de la tía B., la somatoagnosia a menudo se acompaña de **anosognosia** —la falta de consciencia de los pacientes neuropsicológicos de sus propios síntomas—. La somatoagnosia también suele acompañarse de **negligencia contralateral** —la tendencia a no responder a los estímulos contralaterales a una lesión en el hemisferio derecho—. (En el Capítulo 8 se verá algo más sobre la negligencia.)

Las paradojas del dolor

Una paradoja es una contradicción lógica. La percepción del dolor es paradójica en tres aspectos importantes, razón por la cual se ha escogido el dolor para estudiarlo particularmente. Las tres paradojas del dolor se explican en los tres subapartados siguientes.

El potencial de adaptación del dolor Una de las paradojas del dolor es que una experiencia que en todos los aspectos parece ser tan mala, de hecho es extremadamente importante para nuestra supervivencia. Para el dolor no existe un estímulo especial; es una respuesta ante una estimulación (potencialmente dañina) excesiva de cualquier tipo (*véase* Craig, 2003). La mejor manera de explicar el valor que tiene el dolor es exponer el caso de una persona que no lo experimenta:

El caso de la Srta. C., la mujer que no sentía el dolor

El caso de insensibilidad congénita al dolor mejor documentado es el de la Srta. C., una joven canadiense, estudiante en la Universidad de McGill en Montreal...

[8] Para no confundir la estereoagnosia, o astereognosia, con su antónimo, estereognosia, puede emplearse el término esteroanestesia, aunque su uso está menos extendido *(N. de la T.)*.

Implicaciones clínicas

La joven era muy inteligente y parecía normal en todos los aspectos, excepto en que nunca había sentido el dolor. Cuando niña, se había arrancado de un mordisco la punta de la lengua al masticar la comida y había sufrido quemaduras de tercer grado tras arrodillarse sobre un radiador para mirar por la ventana.... No sentía dolor alguno cuando se aplicaba a una parte de su cuerpo una intensa descarga eléctrica, agua caliente a temperaturas que normalmente se dice que producen un dolor ardiente, o una prolongada ducha fría. Igual de sorprendente era el hecho de que no mostraba cambios en la tensión arterial, frecuencia cardíaca o respiración cuando se le aplicaban dichos estímulos. Además, no recordaba haber estornudado ni tosido jamás. El reflejo faríngeo [de náusea] sólo se le podía provocar con mucha dificultad, y no se registraban los reflejos de la córnea (que protegen los ojos). Otros varios estímulos, tales como insertar un bastoncillo por las ventanas de la nariz, pinzar los tendones o inyectar histamina bajo la piel —todos ellos considerados como formas de tortura—, tampoco lograban producirle dolor.

La Srta. C. tenía serios problemas médicos. Manifestaba cambios patológicos en las rodillas, la cadera y la columna vertebral, y se la sometió a diversas operaciones ortopédicas. El cirujano atribuyó estos cambios a la falta de protección de las articulaciones que normalmente proporciona la sensación dolorosa. Al parecer, no cambiaba el peso de un lado al otro del cuerpo cuando permanecía de pie, no se daba la vuelta mientras dormía ni evitaba ciertas posturas que suelen prevenir la inflamación de las articulaciones....

La Srta. C. murió a la edad de veintinueve años debido a una infección masiva... y a extensos traumas en la piel y los huesos.

(De *The Challenge of Pain* [La prueba del dolor] pp. 16-17, por Ronald Melzack y Patrick D. Wall, 1982, London: Penguin Books Ltd., Copyright© Ronald Melzack y Patrick D. Wall, 1982.)

Ausencia de representación cortical evidente del dolor La segunda paradoja del dolor es que no tiene una representación cortical obvia (Rainville, 2002). Los estímulos dolorosos por lo general activan áreas de la corteza, pero las áreas de activación han variado marcadamente de un estudio a otro (Apkarian, 1995).

Los estímulos dolorosos habitualmente inducen respuestas en SI y SII. Sin embargo, la ablación de SI y SII en seres humanos no se asocia con cambio alguno en el umbral del dolor. De hecho, los pacientes *hemisferotomizados* (aquellos a los que se les ha extirpado uno de los hemisferios cerebrales) pueden seguir percibiendo dolor procedente de ambos lados del cuerpo.

El área cortical que se ha relacionado más frecuentemente con la experiencia de dolor es la **corteza cingulada anterior** (la corteza de la región anterior de la circunvolución del cíngulo; (*véase* la Figura 7.21). Por ejemplo, utilizando TEP, Craig y colaboradores (1996) demostraron que la actividad en la corteza cingulada anterior aumentaba cuando los sujetos colocaban la mano sobre barras tremendamente frías o calientes, o incluso en una serie de barras alternativamente frescas y caldeadas, lo que produce una ilusión de estimulación dolorosa.

Neurociencia cognitiva

La evidencia sugiere que la corteza cingulada anterior participa en la reacción emocional al dolor más que en la percepción del dolor en sí misma (Panksepp, 2003; Price, 2000). Por ejemplo, la *lobulotomía prefrontal*, que daña la corteza cingulada anterior y sus conexiones, reduce por lo general la reacción emocional al dolor sin variar el umbral del dolor.

Control descendente del dolor La tercera paradoja del dolor es que siendo la forma más contundente de todas las experiencias sensoriales pueda suprimirse tan eficazmente mediante factores cognitivos y emocionales. Por ejemplo, hombres que participan en una determinada ceremonia religiosa se balancean colgados de una cuerda enganchada a la espalda por medio de un gancho de colgar carne, con pocos signos de dolor; heridas graves sufridas por soldados en batalla se asocian a menudo con escaso dolor; y personas heridas durante una situación vital amenazante no suelen sentir dolor hasta que ha pasado el peligro.

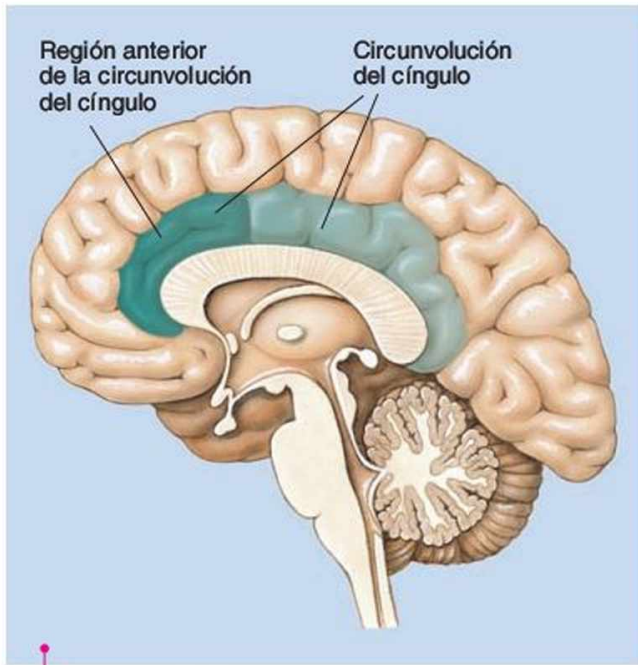


FIGURA 7.21 Localización de la región anterior de la circunvolución del cíngulo en la circunvolución del cíngulo.

Melzack y Wall (1965) propusieron la **teoría de la puerta de control**[9] para explicar la capacidad de los factores cognitivos y emocionales de bloquear el dolor. Postularon que las señales que descienden del encéfalo pueden activar circuitos neurales de compuerta de la médula espinal para bloquear las señales de dolor aferentes.

Tres descubrimientos condujeron a la identificación de un circuito descendente de control del dolor. Primero fue el descubrimiento de que la estimulación eléctrica de la **sustancia gris periacueductal (SGP)** tiene efectos analgésicos (que bloquean el dolor): Reynolds (1969) logró realizar una intervención quirúrgica en ratas sin más analgesia que la proporcionada por la estimulación de la SGP. Segundo fue el descubrimiento de que la SGP y otras regiones del encéfalo contienen receptores especializados para los fármacos analgésicos opiáceos como la morfina. Y tercero fue el aislamiento de varios analgésicos opiáceos endógenos (que se producen en el interior del cuerpo), las **endorfinas,** que vimos en el Capítulo 4. En conjunto, estos tres hallazgos sugieren que las sustancias analgésicas y los factores psicológicos podrían bloquear el dolor a través de un circuito sensible a las endorfinas que desciende desde la SGP.

En la Figura 7.22 se representa el circuito analgésico descendente sugerido inicialmente por Basbaum y Fields (1978). Propusieron que el *output* de la SGP excita a las neuronas serotoninérgicas de los *núcleos del rafe* (un grupo de núcleos serotoninérgicos en la parte central del bulbo raquídeo), que a su vez proyectan hacia abajo por el cordón dorsal de la médula espinal y excitan a interneuronas que bloquean en el asta dorsal las señales de dolor aferentes.

Las vías analgésicas descendentes han sido objeto de exhaustiva investigación desde que Basbaum y Fields propusieron el primer modelo en 1978. Con el fin de incorporar el cuerpo de datos acumulados, se han desarrollado modelos de los circuitos analgésicos descendentes mucho más complejos (*véase* Borszcz, 1999; McNally, 1999). Todavía sigue siendo una parte esencial de la mayoría de estos modelos un componente descendente que implica la actividad opiácea en la SGP y la actividad serotoninérgica en los núcleos del rafe.

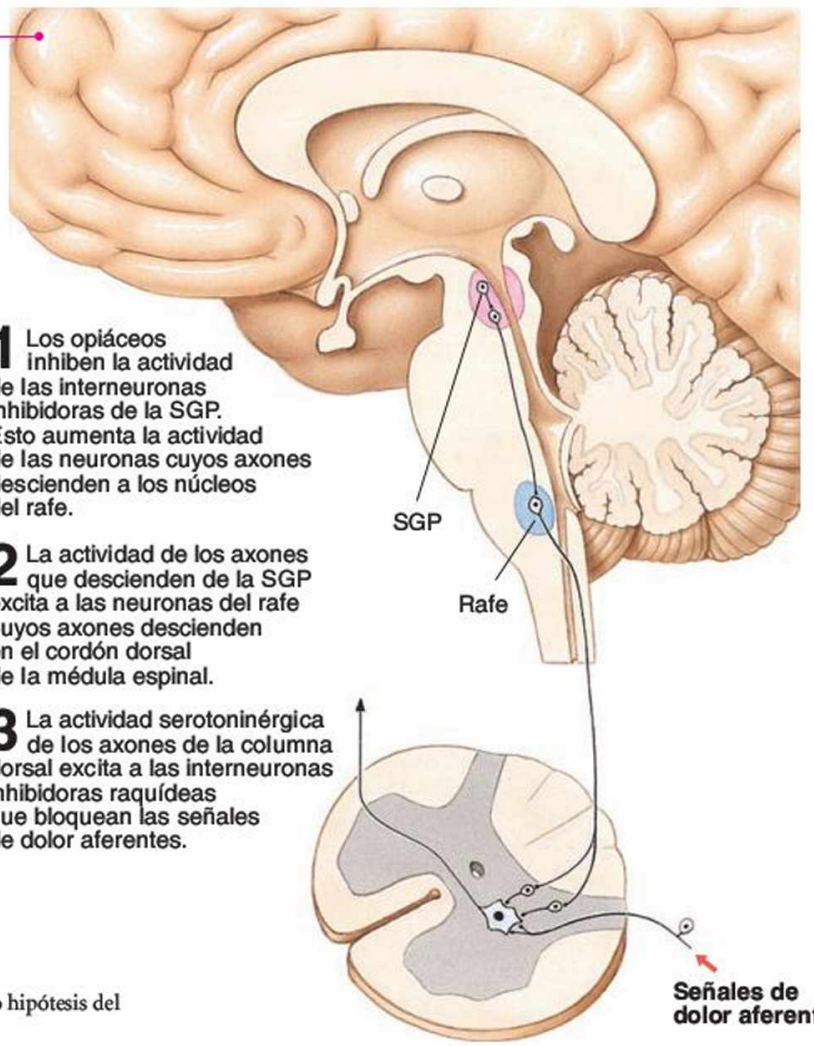


FIGURA 7.22 Modelo de Basbaum y Field (1978) el circuito descendente de la analgesia.

[9] También conocida como teoría del control de entrada o hipótesis del control regulado *(N. de la T.)*.



7.5 Sentidos químicos: olfato y gusto

Al *olfato* (olor) y el *gusto* (sabor o degustación) se les da el nombre de sentidos químicos porque su función es inspeccionar el contenido químico del ambiente. El olor es la respuesta del sistema olfativo a las sustancias químicas transportadas en el aire que son atraídas por inhalación hacia los receptores de las fosas nasales, y el gusto es la respuesta del sistema gustativo a las sustancias químicas en solución en la cavidad bucal.

Al comer, el olfato y el gusto actúan conjuntamente. Las moléculas de comida excitan tanto los receptores del gusto como los del olfato y producen una impresión sensorial integrada a la que llamamos **sabor.** A menudo se infravalora la contribución del olfato al sabor, pero no caeremos en este error si recordamos que quiénes carecen de olfato tienen dificultad para distinguir el sabor de la manzana del de la cebolla.

Posiblemente, el aspecto más interesante de los sentidos químicos es el papel que representan en el comportamiento social de muchas especies (*véase*, p. ej., DeCatanzaro *et al.*, 2000; Luo, Fee y Katz, 2003). Los miembros de muchas especies liberan **feromonas** —sustancias químicas que influyen en la fisiología y el comportamiento de los *congéneres* (miembros de una misma especie)—. Por ejemplo, Murphy y Schneider (1970) demostraron que la conducta sexual y la agresiva del hámster están controladas por las feromonas. El hámster macho normal ataca y mata a los machos desconocidos que se introducen en su colonia, mientras que montan y fecundan a las hembras desconocidas sexualmente receptivas. Sin embargo, el hámster macho que no es capaz de oler a los intrusos no se involucra en conductas agresivas ni sexuales. Murphy y Schneider confirmaron la base olfativa del comportamiento agresivo y sexual del hámster de una manera particularmente enrevesada. Untaron a un macho intruso con un exudado de las secreciones vaginales de una hembra sexualmente receptiva antes de introducirlo en una colonia de desconocidos y, al hacerlo, le convirtieron en un objeto de deseo en vez de un objeto de asesinato para los demás.

Perspectiva evolutiva

La posibilidad de que los seres humanos liberen feromonas sexuales ha suscitado un considerable interés debido a su potencial económico y de recreo. Ha habido varios hallazgos sugerentes. Por ejemplo, 1) la sensibilidad olfativa de las mujeres es mayor cuando están en periodo de ovulación; 2) el ciclo menstrual de las mujeres que viven juntas tiende a sincronizarse; 3) los seres humanos —en especial las mujeres— son capaces de saber el sexo de una persona basándose en el aliento o en el olor de las axilas y 4) los hombres pueden determinar el momento del ciclo menstrual de la mujer por su olor vaginal. Sin embargo, todavía no existe una prueba clara de que los olores humanos puedan servir como un motivo de atracción sexual. La mayor parte de los sujetos no encontraron los olores antes citados especialmente atrayentes.

Otra particularidad de los sentidos químicos que ha atraído la atención es el hecho de que intervienen en algunas formas de aprendizaje. Como se aprendió en el Capítulo 5, los animales que sufren problemas gastrointestinales tras haber ingerido un alimento determinado adquieren una *aversión condicionada* a ese gusto. A la inversa, se ha comprobado que las ratas manifiestan preferencias por los sabores que encontraban en la leche materna o en el aliento de sus congéneres (Galef, 1989). Y que las ratas macho adultas que fueron criadas al nacer por hembras que olían a limón copulaban más vigorosamente con ratas que olieses a limón (Fillion y Blass, 1986 —fenómeno que acertadamente se ha denominado *quiero una chica que sea justo como la que se casó con mi viejo papá* (Diamond, 1986)—.

Sistema olfativo

En la Figura 7.23 se ilustra el sistema olfativo. Los receptores olfativos se localizan en la parte superior de la nariz, inmersos en una capa de tejido mucoso llamada **mucosa olfativa.** Tienen sus propios axones, que atraviesan una parte porosa del cráneo (la placa o *lámina cribrosa)* y entran en los **bulbos olfativos,** donde forman sinapsis con las neuronas que proyectan a través de las *cintillas olfativas* hasta el encéfalo.

EN EL CD



Consulte *Investigar la olfacción: la nariz reconoce.* En este módulo encontrará todo lo que siempre quiso saber acerca de la olfacción y el sistema olfativo.

Se han identificado aproximadamente un millar de tipos de receptores acoplados a proteínas, cada uno sensible a diferentes olores (*véase* Gibson y Garbers, 2000). En los mamíferos, cada célula receptora olfativa contiene un tipo de molécula proteica receptora (Serizawa *et al.*, 2003). A esto se alude como la *regla de un receptor olfativo-una neurona* (Lewcock y Reed, 2003). Los investigadores han intentado descubrir el principio funcional por el cual los diversos receptores se distribuyen en la mucosa olfativa. Si tal principio existe, todavía no se ha descubierto. Parece ser que cada tipo de receptor está disperso por toda la mucosa, lo que no aporta indicios sobre la organización del sistema.

Pese al hecho de que cada tipo de receptor olfativo parece repartirse por la mucosa olfativa, de alguna manera todos los receptores olfativos con la misma proteína receptora proyectan al mismo enclave general del bulbo ol-

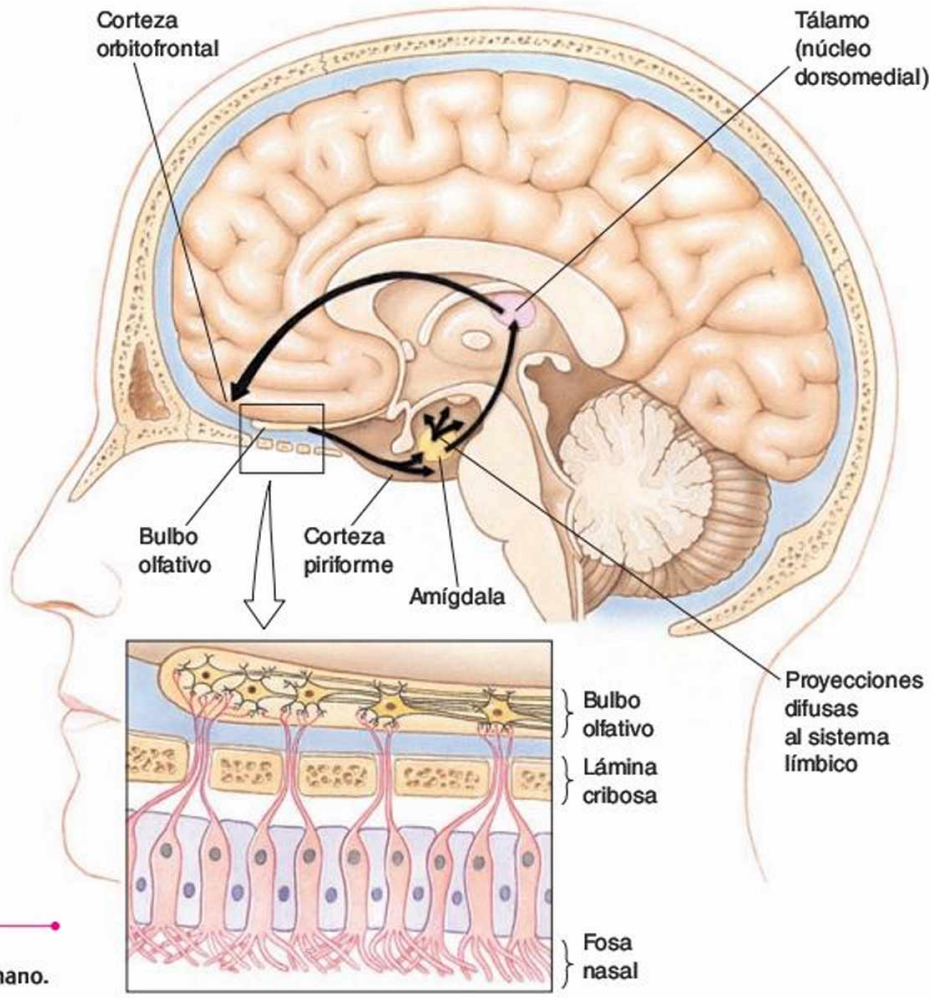


FIGURA 7.23 Sistema olfativo humano.

fativo (*véase* Lewcock y Reed, 2003). Conforme a ello, diferentes olores producen diferentes pautas de actividad espaciales en los bulbos olfativos; pautas que pueden detectarse con la técnica de 2-desoxiglucosa (Leon y Johnson, 2003). Puesto que cada tipo de receptor responde en diverso grado a una amplia variedad de olores, parece ser que cada olor está codificado por un procesamiento de sus componentes —esto es, por el patrón de actividad que presentan muchos tipos de receptor (Doty, 2001)—.

Las células receptoras olfativas difieren de las células receptoras de otros sistemas sensitivos en algo importante. A lo largo de la vida de cada individuo se originan nuevos receptores olfativos para reemplazar a los que se han deteriorado (Doty, 2001). Una vez creados, la nueva célula receptora desarrolla axones, los cuales crecen hasta que alcanzan el punto apropiado en el bulbo olfativo.

Cada cintilla olfativa proyecta a varias estructuras del lóbulo temporal medial, incluyendo la amígdala y la **corteza piriforme** —un área de la corteza temporal medial adyacente a la amígdala—. La corteza piriforme se considera corteza olfativa primaria. El sistema olfativo es el único sistema sensitivo cuyas vías sensitivas principales llegan a la corteza cerebral sin pasar antes por el tálamo.

De la región amígdala-corteza piriforme parten dos vías olfativas principales. Una proyecta difusamente al sistema límbico y la otra, a través de los **núcleos dorsomediales** del tálamo, proyecta a la **corteza orbitofrontal** —la región de la corteza situada en la cara interna de los lóbulos frontales, cercana a las *órbitas* (cuencas oculares)—. Se piensa que la proyección límbica media la respuesta emocional a los olores y que la proyección talámica-orbitofrontal interviene en su percepción consciente. Poco se sabe acerca de cómo las neuronas que responden a diferentes olores se organizan en la corteza (*véase* Savic. 2002).

Sistema gustativo

Los receptores del gusto se encuentran en la lengua y en partes de la cavidad bucal; suelen hallarse en grupos de unos cincuenta formando **botones gustativos.** En la superficie de la lengua, los botones gustativos con frecuencia se sitúan alrededor de pequeños abultamientos,

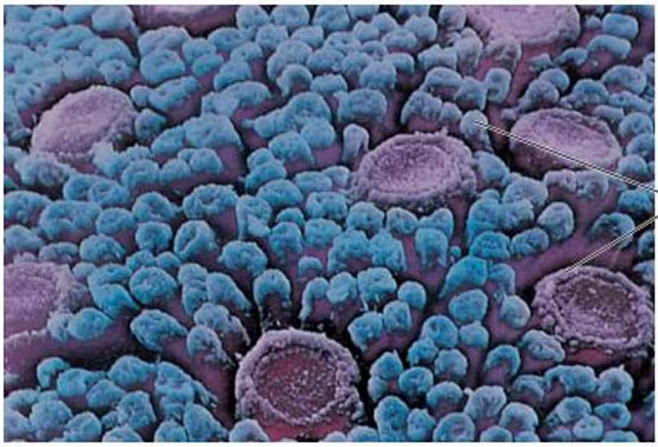
llamados *papil*as. La relación entre los receptores gustativos, los botones gustativos y las papilas, se ilustra en la Figura 7.24 (*véase* Gilbertson, Damak y Margolskee, 2000). A diferencia de los receptores olfativos, los receptores del gusto no poseen axones propios: cada neurona que transmite impulsos desde un botón gustativo recibe *input* de muchos receptores.

En un principio se pensaba que existen cuatro sabores primarios —dulce, ácido, amargo y salado— y cuatro clases de receptores gustativos, uno para cada sabor primario. Se asumía que la percepción de cada sabor era el resultado del grado de actividad relativo producido en estos cuatro tipos de receptores.

Esta simple teoría del procesamiento de los componentes del gusto presentaba varios problemas importantes (*véase* Smith y Margolskee, 2001). Uno es que actualmente está claro que al menos existen cinco sabores primarios; el *umami* (sustancioso o sabroso) es el quinto. Otro problema es que muchos sabores no pueden crearse combinando los básicos (Schiffman y Erickson, 1980). Otro más, que no parece haber receptores específicos para ciertos sabores (salado y amargo); en cambio se ha comprobado que influyen en la actividad de algunos receptores gustativos actuando directamente sobre sus canales iónicos (Montmayeur y Matsunami, 2002).

Las principales vías a través de las que se conducen las señales gustativas a la corteza se muestran en la Figura 7.25. Las neuronas gustativas aferentes dejan la boca formando parte de los *pares craneales facial* (VII), *glosofaríngeo* (IX) y *vago (X)*, los cuales llevan la información procedente de la punta de la lengua, la parte posterior de la lengua y la parte posterior de la cavidad bucal, respectivamente. Todas estas fibras convergen en el **núcleo solitario** del bulbo raquídeo, donde establecen sinapsis con neuronas que proyectan al *núcleo ventral posterior* del tálamo. Los axones gustativos del núcleo ventral posterior proyectan a la *corteza gustativa primaria*, que está cerca de la región de la cara en el homúnculo somatosensitivo, y a la corteza *gustativa secundaria*, que está oculta tras la cisura lateral (Sewards y Sewards, 2001). A diferencia de las proyecciones de otros sistemas sensitivos, las del sistema gustativo son primordialmente homolaterales.

Surperficie de la lengua



Sección representativa de una papila

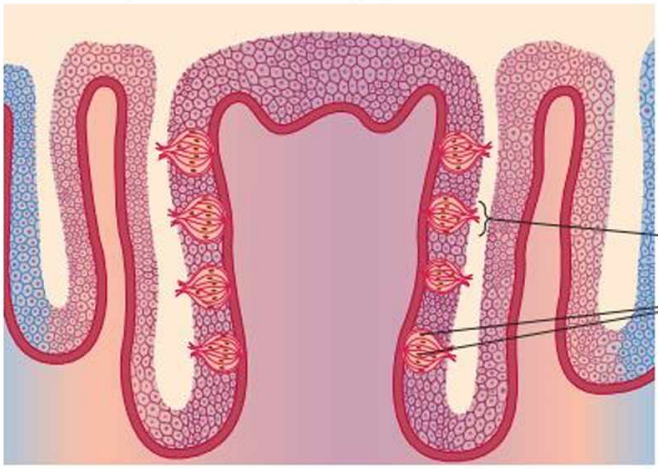


FIGURA 7.24 Receptores gustativos, botones gustativos y papilas en la superficie de la lengua. En la fotografía pueden verse dos tamaños de papilas; sólo las papilas más grandes contienen botones y receptores gustativos.

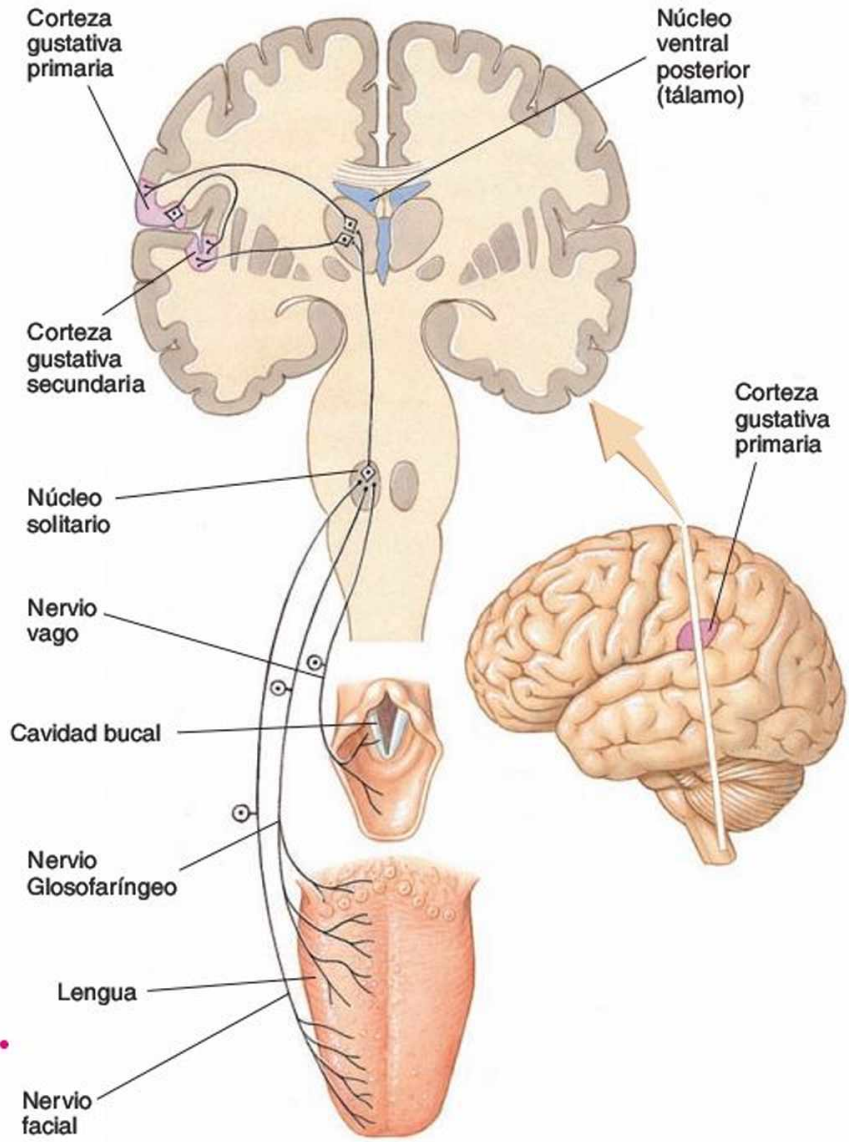


FIGURA 7.25 Sistema gustativo humano.

Aunque aún no existen pruebas de que haya un procesamiento componente simple del gusto a nivel de receptores, los registros electrofisiológicos de neuronas del sistema gustativo, tanto periféricas como centrales, sugieren que se da algún tipo de procesamiento componente (*véase* Smith y Margolskee, 2001). La mayoría de las neuronas gustativas responden a una serie de diversos gustos diferentes, y parece ser que cada gusto en particular está codificado en el encéfalo por el perfil de actividad de grupos de neuronas (p.ej., alto en unos y bajo en otros).

Daño cerebral y sentidos químicos

La dificultad de oler se llama **anosmia;** la dificultad de saborear, **ageusia.** La causa neurológica más frecuente de anosmia es un golpe en la cabeza que provoque el desplazamiento del encéfalo dentro del cráneo y desgarre los nervios olfativos a su paso por la lámina cribrosa. Una deficiencia no tan completa de olfacción se ha relacionado con una amplia serie de trastornos neurológicos, incluyendo enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, epilepsia, esclerosis múltiple y enfermedad de Parkinson (*véase* Doty, 2001).

La ageusia es poco frecuente, probablemente debido a que las señales sensitivas que parten de la boca son transportadas a través de tres vías independientes. No obstante, en ocasiones se ha observado ageusia parcial, restringida a los dos tercios anteriores de la lengua en uno de sus lados, tras una lesión del oído del mismo lado del cuerpo. Ello se debe a que la rama del nervio facial (VII) que transporta la información gustativa proveniente de los dos tercios anteriores de la lengua pasa a través del oído medio.

Implicaciones clínicas



EXPLORE SU CEREBRO

Ahora que el lector ha llegado al apartado final de este capítulo, a la atención selectiva, debería examinar su cerebro para comprobar sus conocimientos sobre los sistemas sensitivos. Complete cada frase con el nombre del sistema adecuado. Las respuestas correctas se presentan en la parte inferior de esta página. Antes de seguir adelante, revise los datos relacionados con sus errores y omisiones.

1. La corteza inferotemporal es un área de la corteza _____ secundaria.
2. Las corrientes dorsal y ventral forman parte del sistema _____.
3. La corteza _____ primaria está organizada tonotópicamente.
4. Los tubérculos cuadrigéminos inferiores y los núcleos geniculados mediales son componentes del sistema _____ .
5. El cordón dorsal del sistema del lemnisco medial y el sistema anterolateral son vías del sistema _____.
6. Los núcleos ventrales posteriores, los núcleos intralaminares y los núcleos parafasciculares son todos núcleos talámicos del sistema_____.
7. La sustancia gris periacueductal y los núcleos del rafe participan en el bloqueo de la percepción del _____.
8. Una vía del sistema _____ proyecta desde la amígdala y la corteza piriforme a la corteza orbitofrontal.
9. Partes de los núcleos ventrales posteriores son núcleos de relevo talámico tanto del sistema somatosensitivo como del _____.
10. A diferencia de las proyecciones de todos los demás sistemas sensitivos, las proyecciones del sistema _____ son básicamente homolaterales.



7.6 Atención selectiva

Sólo percibimos conscientemente un pequeño subgrupo de los muchos estímulos que excitan nuestros órganos de los sentidos en un momento determinado y en gran medida ignoramos el resto. El proceso por lo que esto ocurre es la **atención selectiva.**

La atención selectiva presenta dos aspectos: mejora la percepción de los estímulos que son su objetivo e interfiere en la percepción de los estímulos que no son de su interés. Por ejemplo, si se centra la atención en un aviso de megafonía potencialmente importante en un aeropuerto aumenta la posibilidad de captarlo, pero a la vez disminuye la posibilidad de captar un comentario hecho por un compañero de viaje.

La atención puede centrarse de dos modos distintos: mediante procesos cognitivos internos (*atención endógena*) o mediante sucesos externos (*atención exógena*) —*véase* Treue (2003)—. Por ejemplo, la atención puede concentrarse en la superficie de una mesa porque se están buscando las llaves (atención endógena) o puede retirarse de allí porque el gato ha volcado una lámpara (atención exógena). Se piensa que la atención endógena está mediada por mecanismos neurales de *arriba a abajo* (desde los niveles superiores a los inferiores), mientras que la atención exógena se supone mediada por mecanismos neurales de *abajo a arriba* (desde los niveles inferiores a los superiores).

La atención es un aspecto extremadamente importante de la percepción. No hay mejor explicación de su importancia que el fenómeno de **ceguera al cambio** (Rensink, 2002). Para estudiar la ceguera al cambio, se le muestra al sujeto la imagen de una foto en una pantalla de ordenador y se le pide que señale cualquier cambio que se produzca en la imagen en cuanto lo advierta. De hecho, la imagen se compone de dos imágenes alternantes con un desfase inferior a una décima de segundo entre ellas. Las dos imágenes fotográficas son idénticas excepto en un de-

Respuestas a *Explore su cerebro:* (1) visual, (2) visual, (3) auditivo, (4) auditivo, (5) somatosensitivo, (6) somatosensitivo, (7) dolor, (8) olfativo, (9) gustativo, (10) gustativo.

talle importante. Por ejemplo, las dos imágenes de la Figura 7.26 son idénticas salvo en que en una de ellas falta la foto en el centro de la pared. Podría pensarse que cualquiera se daría cuenta inmediatamente de que la foto de la pared aparece y desaparece. Pero esto no es lo que sucede —la mayoría de los sujetos pasan muchos segundos mirando la foto y buscando, según se les ha dicho, algún cambio antes de reparar en la foto que desaparece y reaparece—. Cuando finalmente sucede, se quedan extrañados de haber tardado tanto en darse cuenta.

EN EL CD

Consulte el módulo *Ceguera al cambio*. Para poder apreciarla, la ceguera al cambio ha de experimentarse. Es algo que va a querer compartir con sus amigos.

Por qué ocurre la ceguera al cambio? Porque, en contra de nuestra impresión, cuando observamos una escena no conservamos ningún recuerdo de las partes de la escena en las que no centramos nuestra atención. Al mirar la escena de la Figura 7.26, la mayoría de los sujetos prestan atención a las dos personas y no notan que la foto de la pared desaparece del espacio de pared que hay entre ellas. Ya que no guardan recuerdo de las partes de la imagen a las que no han atendido, no se dan cuenta de que esas partes cambian.

El fenómeno de la ceguera al cambio no ocurre sin que haya breves intervalos (a saber, menores de 0,1 segundos) entre las imágenes, aunque apenas provocan un parpadeo. Sin los intervalos, no se requiere memoria y los cambios se perciben inmediatamente.

Moran y Desimone (1985) fueron los primeros en demostrar los efectos de la atención sobre la actividad neural en el sistema visual. Entrenaron a monos para que centraran la mirada en un punto de fijación de la pantalla mientras registraban la actividad de las neuronas en una región preestriada que forma parte de la corriente ventral y es especialmente sensible al color. En uno de los experimentos registraron la actividad de neuronas individuales que responden a franjas de luz, ya sean rojas o verdes, en sus campos receptores. Cuando se entrenaba al mono para realizar una tarea que requería prestar atención a la señal roja, la respuesta a la señal roja aumentaba y la respuesta a la señal verde disminuía. Lo contrario sucedía cuando el mono prestaba atención al verde.

Experimentos similares a éstos en monos se han llevado a cabo en seres humanos utilizando técnicas de neuroimagen funcional. Por ejemplo, Corbetta y colaboradores (1990) presentaron a sus sujetos una colección de estímulos en movimiento, coloreados y de distintos tamaños, pidiéndoles que discriminaran entre los estímulo basándose en su movimiento, color *o* forma. Prestar atención a la forma o al color produjo un aumento de actividad en regiones de la corriente ventral; prestar atención al movimiento lo produjo en una región de la corriente dorsal.

Neurociencia cognitiva

En otro estudio sobre atención realizado en sujetos humanos, Ungerleider y Haxby (1994) mostraron a los sujetos una serie de caras. Se les preguntó si las caras eran de la misma persona o si estaban colocadas en la misma posición con respecto al marco. Cuando los sujetos atendían a la identidad, las regiones de la corriente ventral estaban más activas; cuando atendían a la posición, lo estaban las de la corriente dorsal.

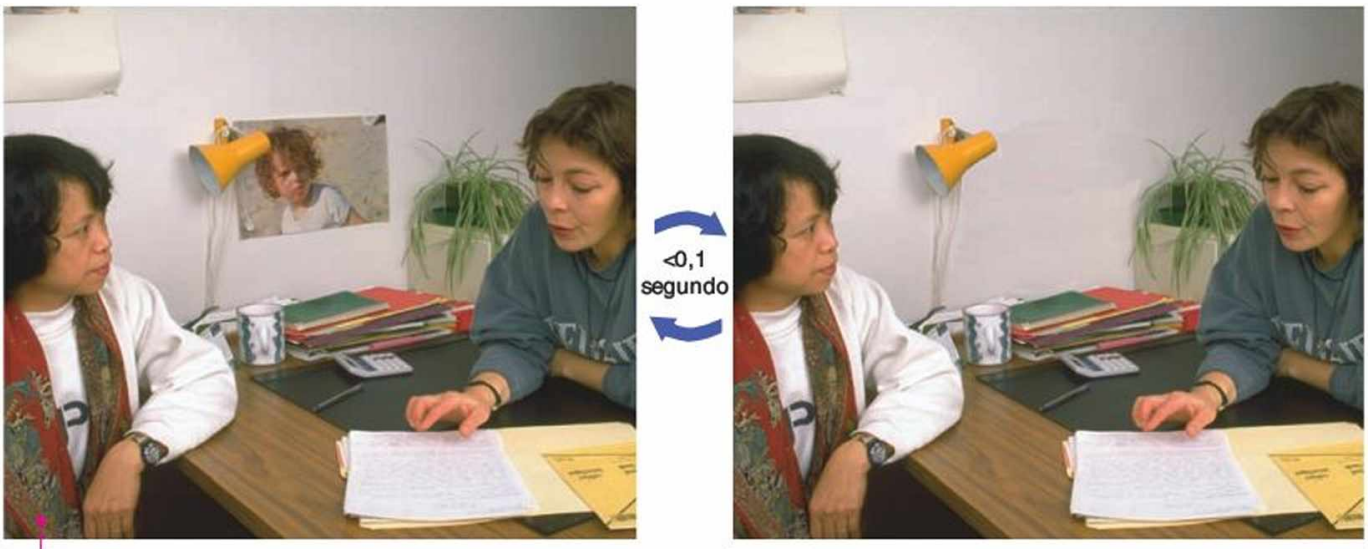


FIGURA 7.26 Fenómeno de ceguera al cambio. Estas dos ilustraciones se alternaron continuamente, con un breve (menos de 0.1 segundo) intervalo entre cada presentación, y se les pidió a los sujetos que informaran de cualquier cambio que apreciaran. Sorprendentemente, a la mayoría de ellos les llevó varios segundos notar la desaparición y reaparición de la foto situada en el centro de la pared. (Fotografías preparadas por James Enns, *Department of Psychology, University of British Columbia.*)

¿Cómo operan los mecanismos de la atención selectiva? Conforme a las teorías actuales, las representaciones neurales de diversos aspectos de una presentación visual compiten uno con otro. Se piensa que la atención selectiva opera reforzando las representaciones de los aspectos que se esperaban y debilitando los otros (Chun y Marois, 2002). En general, la anticipación de un estímulo aumenta la actividad neural en los mismos circuitos afectados por el estímulo en sí mismo (Carlsson *et al.*, 2000).

Un experimento de neurociencia cognitiva efectuado por Kastner y sus colegas (1998) ejemplifica el tipo de pruebas en que se basan estas teorías. Los investigadores utilizaron RMf para cuantificar la actividad en varias áreas de la corteza visual durante la presentación visual de un objeto y luego de cuatro. Primero, demostraron que la actividad producida por la presencia de único objeto declinaba pronunciadamente cuando los otros tres objetos se presentaban junto a él. Segundo, demostraron que la magnitud de este declive era menor si se les decía a los sujetos que atendieran al primer objeto.

Neurociencia cognitiva

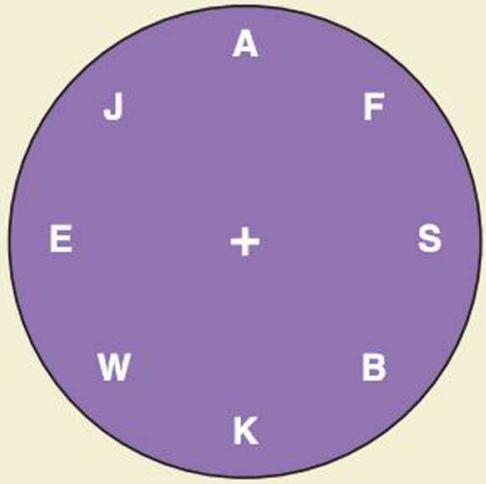
Los movimientos oculares a menudo desempeñan una función importante en la atención visual, pero es importante tener en cuenta que la atención visual puede cambiarse sin cambiar la dirección del enfoque visual (Rees *et al.*, 1999). Para comprobar esto por sí mismo, *véase* la *demostración.*

Una última característica importante de la atención selectiva es el fenómeno de la fiesta (*véase* Feng y Ratnam, 2000). El **fenómeno de la fiesta** consiste en el hecho de que incluso cuando se está tan centrado en una conversación que se es totalmente inconsciente del contenido de otras conversaciones que tienen lugar alrededor, la mención de nuestro nombre en una de las otras conversaciones accederá inmediatamente a nuestra consciencia. Este fenómeno sugiere que nuestro cerebro puede impedir el paso a la percepción consciente a todos los estímulos, excepto a aquellos de una clase en particular, mientras sigue controlando de modo inconsciente los estímulos bloqueados por si surge alguno que requiere atención.

No, no nos hemos olvidado de que pedimos al lector que recordara al paciente cuyo caso abrió este capítulo. Podía identificar objetos en cualquier parte de su campo visual si se le presentaban individualmente; por tanto, no sufría ceguera ni otras alteraciones del campo visual. El suyo era un trastorno de atención visual. Padecía **simultagnosia**, una dificultad para atender a más de un objeto visual a la vez. Ya que la corriente dorsal está encargada de localizar los objetos en el espacio, el lector podría haber supuesto que el problema del paciente se asociaba con un daño de esta área. Si así lo ha hecho, está en lo cierto. El daño que se asocia con la simultagnosia es por lo general bilateral.

Implicaciones clínicas

Demostración



Fije su mirada en la +, centrada en ella. Luego, cambie su atención a una de las letras sin desviar la mirada de +. Ahora, cambie su atención a otras letras, de nuevo sin desviar la mirada de la +. Usted ha experimentado *atención encubierta* —un cambio de la atención visual sin el correspondiente movimiento ocular—. Un cambio en la atención visual que implica un cambio de la mirada se denomina *atención encubierta.*

Revisión de los temas

El tema de las implicaciones clínicas ha sido el predominante en este capítulo, pero lo hemos enfocado desde una perspectiva diferente. Los capítulos anteriores se han centrado en cómo la investigación biopsicológica está conduciendo al desarrollo de nuevos tratamientos; este capítulo se ha centrado en casos clínicos particulares que ponen de manifiesto la organización de los sistemas somatosensitivos indemnes. Los casos siguientes han desempeñado un papel clave en este capítulo: el paciente con simultagnosia visual; El Dr. P., paciente con agnosia visual que confundió a su mujer con un sombrero; Karl Lashley, el

Implicaciones clínicas

psicólogo fisiológico que se sirvió de su escotoma para convertir la cabeza de un amigo en un modelo de papel de pared con rayas; D. B., el hombre con visión ciega; D. F., que demostró mediante su precisión para asir objetos que percibía el tamaño, la forma y la orientación de objetos que no podía describir; A. T., que podía describir el tamaño y la forma de objetos que no podía asir con precisión; R. P., un paciente con un prosopagnosia típica; la tía B., la paciente con somatoagnosia que perdió la parte izquierda de su cuerpo, y la Srta. C., la estudiante que no sentía el dolor y murió como consecuencia de ello.

Los otros tres temas principales se han desarrollado asimismo en este capítulo. El lector se ha documentado sobre cómo se ha extendido el estudio de la organización de los sistemas sensitivos a sujetos humanos utilizando las técnicas de neuroimagen funcional de la neurociencia cognitiva. Ha aprendido que el estudio comparativo de ciertas especies ha sido particularmente útil para proporcionar información, debido a su especialización evolutiva (p. ej., las capacidades de localización auditiva de la lechuza y la propensión de la corteza auditiva secundaria de los monos a responder a los chillidos de los monos). Y ha aprendido cómo la reflexión crítica ha llevado a una reevaluación del concepto de prosopagnosia.

Neurociencia cognitiva

Perspectiva evolutiva

Reflexión crítica

EN EL CD

Para lecturas relacionadas con el Capítulo 7, *véase* la copia impresa.

Cuestiones para reflexionar

1. ¿Cómo ha modificado este capítulo el concepto de percepción que tenía el lector?
2. Algunas vías sensitivas controlan la conducta directamente sin producir una percepción consciente, mientras que otras la controlan mediando las percepciones conscientes. Discútanse las implicaciones evolutivas de este hecho. ¿Por qué evolucionó la consciencia?
3. La investigación biopsicológica comparativa a menudo se centra en especies que son similares a los seres humanos en aspectos importantes; sin embargo, este tipo de investigación en ocasiones se centra, de un modo productivo, en especies que difieren de los seres humanos en aspectos importantes. Explíquese y discútase esto.
4. Uno de los objetivos de la investigación biopsicológica es ayudar a los pacientes neuropsicológicos, pero éstos también ayudan a los biopsicólogos a entender los mecanismos neurales de los procesos psicológicos. Explíquese.

EN EL CD

¿Estudiando para un examen? Intente hacer los ejercicios de práctica del Capítulo 7.

Palabras clave

Ageusia, 200
Agnosia, 181
Anosmia, 200
Anosognosia, 194
Atención selectiva, 201
Botones gustativos, 198
Bulbos olfativos, 197
Ceguera al cambio, 201
Células ciliadas, 184
Cóclea, 184
Conclusión visual, 176
Conductos semicirculares, 185
Contornos subjetivos, 177
Cordón dorsal del sistema del lemnisco medial, 189
Cordón dorsal, 189
Corpúsculos de Pacini, 188
Corriente dorsal, 180
Corriente ventral, 180
Corteza cingulada anterior, 195
Corteza de asociación, 172
Corteza inferotemporal, 175
Corteza orbitofrontal, 198
Corteza parietal posterior, 175
Corteza piriforme, 198
Corteza preestriada, 175
Corteza sensitiva primaria, 172
Corteza sensitiva secundaria [de asociación unimodal], 172
Dermatoma, 189
Endorfinas, 196
Escotoma, 176
Estereoagnosia, 194
Estereognosia, 188
Fenómeno de la fiesta, 203
Feromonas, 197
Hemianopsia, 176
Homúnculo somatosensitivo, 192
Huesecillos, 184
Lemnisco medial, 189
Membrana basilar, 184
Membrana tectorial, 184
Membrana timpánica, 184
Mucosa olfativa, 197
Negligencia contralateral, 194
Nervio auditivo, 184
Núcleo solitario, 199
Núcleo ventral posterior, 189
Núcleos dorsomediales, 198
Núcleos geniculados mediales, 186
Olivas superiores, 185
Organización jerárquica, 172
Órgano de Corti, 184
Percepción, 174
Procesamiento paralelo, 174
Prosopagnosia, 181
Prueba de perimetría, 176
Retinotópico, 184
Sabor, 197
Sensación, 174
Separación funcional, 174
Simultagnosia, 203
Sistema anterolateral, 189
Sistema vestibular, 185
Sistemas sensitivos de exterosensibilidad [exteroceptivos], 172
Somatoagnosia, 194
Somatotópico, 192
Sustancia gris periacueductal, 196
Teoría de la puerta de control, 196
Teoría del «control del comportamiento» frente a la «percepción consciente», 180
Teoría del «dónde» frente al «qué», 180
Terminaciones nerviosas libres, 188
Tonotópico, 184
Tubérculos cuadrigéminos inferiores, 186
Ventana oval, 184
Vías corticofugales, 174
Visión ciega, 176

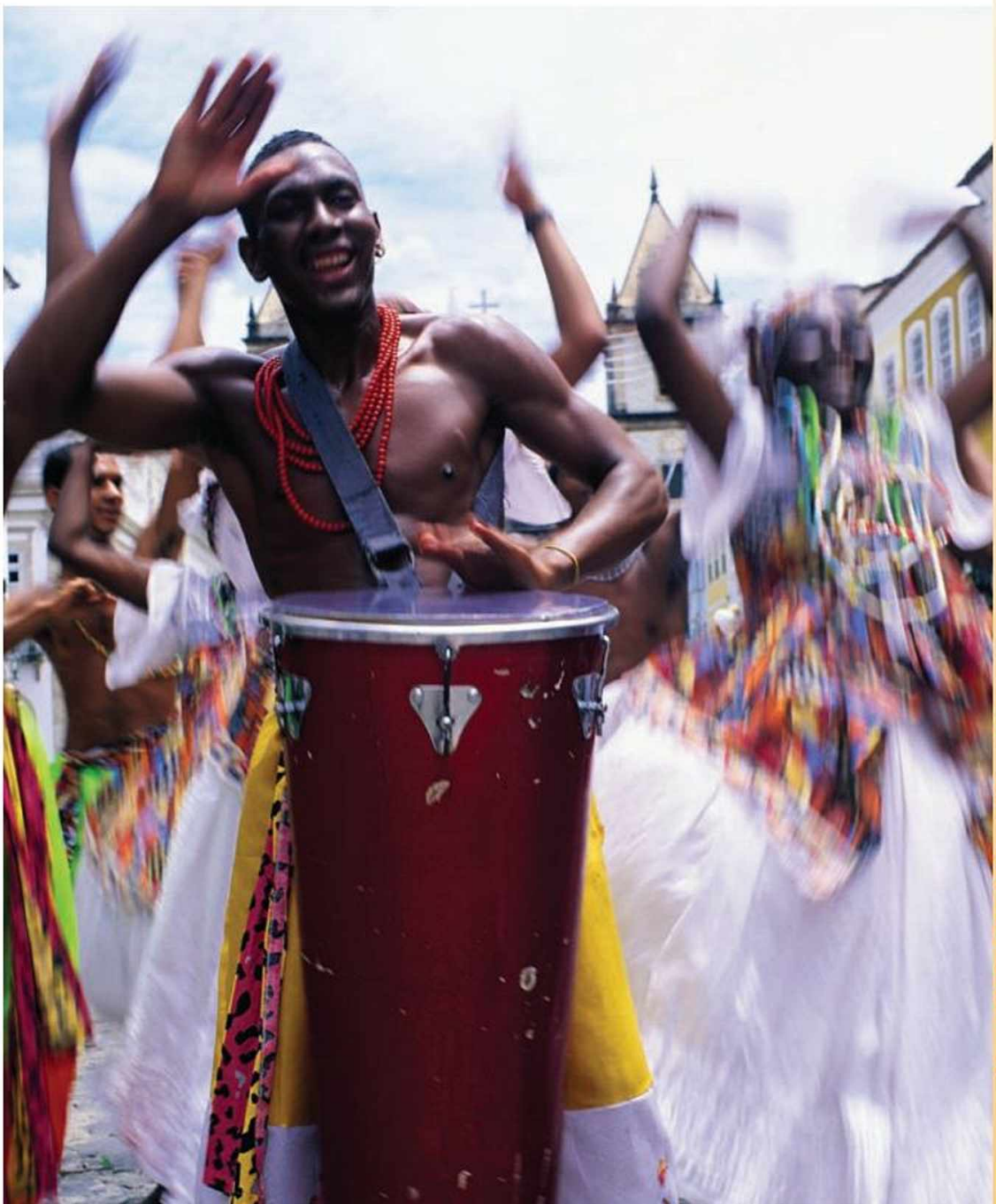
EN EL CD

¿Necesita ayuda para estudiar las palabras clave de este capítulo? Revise las fichas informáticas breves del Capítulo 7.

capítulo 8

Sistema sensitivomotor

Cómo hacemos lo que hacemos



8.1 Tres principios de la función sensitivomotora
8.2 Corteza de asociación sensitivomotora
8.3 Corteza motora secundaria
8.4 Corteza motora primaria
8.5 Cerebelo y ganglios basales
8.6 Vías motoras descendentes
8.7 Circuitos medulares sensitivomotores
8.8 Programas sensitivomotores centrales

La tarde antes de que empezara a escribir este capítulo, estaba en la cola de la caja de un supermercado de mi zona. Mientras esperaba, eché un vistazo a los titulares destacados de las revistas expuestas: MUJER DA A LUZ UN GATO, PLATILLO VOLANTE ATERRIZA EN UN CENTRO COMERCIAL DE CLEVELAND; CÓMO PERDER 9 KILOS EN 2 DÍAS. Entonces, mi mente comenzó a divagar y me puse a pensar en escribir este capítulo. Fue entonces cuando empecé a observar los movimientos de R. y a pensar acerca de los sistemas neurales que los controlan. R. era la cajera —lo mejor de ese lugar—.

El caso de R., la hábil cajera

Me impresionó la complejidad de incluso el más simple de los movimientos de R. Cuando colocaba habilidosamente una bolsa de tomates en la balanza, se producía un ajuste coordinado en casi todas las partes de su cuerpo. Además de los evidentes movimientos de sus dedos, manos, brazo y hombro, movimientos coordinados de su cabeza y ojos seguían el movimiento de su mano hacia los tomates; y se daban una serie de ajustes en los músculos de sus pies, piernas, tronco corporal y del otro brazo, lo cual evitaba que se inclinara hacia adelante. La precisión de estas respuestas sugería que, en parte, estaban guiadas por los patrones de cambios visuales, somatosensitivos y vestibulares que se producían. El término *sensitivomotor* en el título de este capítulo reconoce oficialmente la contribución crítica del *input* sensitivo a la orientación del *output* motor.

Mientras mi compra desfilaba a través de su mano izquierda, R. registraba los precios con su mano derecha y bromeaba con P., el que metía la compra en las bolsas. Me fascinó que la menor cosa de lo que R. estaba haciendo pareciera estar bajo control consciente. Tomaba decisiones generales acerca de qué artículo tomar y dónde ponerlo, pero daba la impresión de no pensar en los medios puntuales mediante los que estas decisiones se llevaban a cabo. Cada una de sus respuestas podría haberse realizado con una cantidad infinita de combinaciones diferentes de ajustes en sus dedos, muñeca, codo, hombro y cuerpo; pero de algún modo elegía una inconscientemente. Parecía que los componentes superiores de su sistema sensitivomotor —quizá la corteza— enviaban órdenes generales conscientes a los otros componentes del sistema, los cuales producían de manera inconsciente un patrón específico de respuestas musculares que las llevaban a cabo.

El automatismo del rendimiento de R. estaba muy lejos de las respuestas lentas y esforzadas que caracterizaron sus primeros días de trabajo. De alguna manera, la experiencia había integrado los movimientos individuales formando secuencias fluidas y parecía haber transferido el control de los movimientos de una modalidad que implicaba esfuerzo consciente a otra que no lo implicaba.

De repente, una voz me sacó de mis pensamientos «Señor, discúlpeme, señor, son 18,65 dólares» dijo R. con un deje de diversión al haberme pillado en plena ensoñación. Pagué la cuenta deprisa, murmuré «gracias» y me escabullí del supermercado.

Mientras escribo esto, sonrío tanto al recordar mi timidez como al pensar que R. ha servido sin saberlo para presentar al lector los tres principios del control sensitivomotor que son la base de este capítulo: 1) El sistema sensitivomotor está organizado jerárquicamente; 2) el *output* motor está guiado por el *input* sensitivo y 3) el aprendizaje cambia la naturaleza y el lugar [locus] de control sensitivomotor.



8.1 Tres principios de la función sensitivomotora

Antes de entrar en los detalles del sistema sensitivomotor, hay que analizar con mayor profundidad los tres principios de la función sensitivomotora introducidos con el caso de R. Se apreciarán mejor estos principios si se reconoce que son exactamente los mismos que rigen la gestión de una empresa grande y eficaz —quizá porque ambos son sistemas de control del rendimiento que han evolucionado en un medio competitivo—.

El sistema sensitivomotor está organizado jerárquicamente

El funcionamiento del sistema sensitivomotor y el de una empresa grande y eficaz están dirigidos por órdenes que fluyen en cascada en sentido descendente a través de los niveles de una jerarquía (*véase* Koechlin, Ody y Kouneiher, 2003), desde la corteza de asociación o el presidente de la

Reflexión crítica

empresa (los niveles más altos) hasta los músculos o los operarios (los niveles más bajos). Al igual que las órdenes que parten del despacho del presidente de la compañía, las órdenes que surgen de la corteza de asociación, antes que planes de actuación, especifican metas. Ni la corteza de asociación ni el presidente de la compañía intervienen en los detalles. La principal ventaja de esta *organización jerárquica* es que los niveles superiores de la jerarquía quedan libres, a fin de realizar tareas más complejas.

Tanto el sistema sensitivomotor como las grandes empresas eficaces son sistemas jerárquicos paralelos; esto es, son sistemas jerárquicos donde los mensajes fluyen a través de los niveles por múltiples vías (*véase* Darian-Smith, Burman y Darian-Smith, 1999). Esta estructura paralela permite a la corteza de asociación o al presidente de la compañía ejercer el control sobre los niveles inferiores de la jerarquía en más de un sentido. Por ejemplo, la corteza de asociación puede inhibir directamente el reflejo de parpadeo para permitir que se coloque una lentilla, y el presidente de una empresa puede organizar personalmente el envío de un pedido a un cliente importante.

Las jerarquías sensitivomotoras y las de una empresa también se caracterizan por una *separación funcional*. Es decir, cada nivel de la jerarquía sensitivomotora y de la compañía suele estar compuesto por distintas unidades (estructuras neurales o departamentos), cada uno de los cuales realiza una función diferente.

En suma, el sistema sensitivomotor —así como los sistemas sensitivos expuestos en el Capítulo 7— es un sistema paralelo, separado funcionalmente, jerárquico. La principal diferencia entre los sistemas sensitivos y el sistema sensitivomotor es la dirección principal del flujo de la información. En los sistemas sensitivos, la información fluye primordialmente en sentido ascendente a través de la jerarquía. En el sistema sensitivomotor, lo hace en sentido descendente.

El output motor está guiado por el input sensitivo

Las empresas eficaces supervisan continuamente los efectos de sus actividades y utilizan esta información para regularlas. El sistema sensitivomotor hace lo mismo (Dietz, 2002b). Los ojos, los órganos del equilibrio y los receptores de la piel, músculos y articulaciones registran todos ellos las respuestas del cuerpo y devuelven la información a los circuitos sensitivomotores. En la mayoría de los casos, esta **retroalimentación sensitiva** desempeña un papel importante dirigiendo la continuidad de las respuestas que ha producido. Las únicas respuestas que habitualmente no están influidas por la retroalimentación sensitiva son los *movimientos balísticos* —movimientos muy rápidos, breves, de «todo o nada», como aplastar una mosca—.

El comportamiento que se produce sin que haya un tipo semejante de retroalimentación sensitiva —la retroalimentación llevada a cabo por los nervios somatosensitivos de los brazos— se estudió en la persona de G. O., un antiguo campeón de dardos.

El caso de G. O., el hombre con demasiada poca retroalimentación

Implicaciones clínicas

Una infección había destruido selectivamente los nervios somatosensitivos de los brazos de G. O. Tenía grandes problemas para realizar acciones complejas, tales como abotonarse o recoger monedas, incluso bajo guía visual. Otros problemas derivaban de su incapacidad para ajustar su *output* motor ante alteraciones externas inesperadas; por ejemplo, no podía evitar que se derramara su taza de café si alguien le rozaba. No obstante, el mayor problema de G. O. era su incapacidad para mantener un nivel constante de contracción muscular:

> El resultado de esta anomalía era que, incluso en la más sencilla de las tareas que requieren un *output* motor constante hacia la mano, G. O. tenía que mantener control visual de cómo se efectuaba. Por ejemplo, cuando llevaba una maleta, tenía que mirarla con frecuencia para asegurarse de que no la había dejado caer algunos pasos antes. Sin embargo, incluso la retroalimentación visual le resultaba poco útil en muchas tareas. Éstas solían ser las que requerían un *output* de fuerza constante, tal como sujetar un bolígrafo al escribir o sostener una taza. En estos casos, no le bastaba la información visual para poder corregir cualquier error que se produjera en el *output* ya que, después de un cierto tiempo, no tenía indicios de la presión que estaba ejerciendo sobre un objeto; todo lo que veía era que ya fuera el bolígrafo o la taza resbalaban de sus manos (Rothwell *et al.*, 1982, pág. 539).

Muchos de los ajustes que ocurren en el *output* motor como respuesta a la retroalimentación sensitiva están controlados de manera inconsciente por los niveles inferiores de la jerarquía sensitivomotora, sin que participen los niveles superiores (*véase* Poppele y Bosco, 2003). De modo parecido, las grandes empresas funcionan más eficazmente si el personal no tiene que consultar al presidente de la compañía cada vez que surge un pequeño problema.

El aprendizaje cambia la naturaleza y el locus sensitivomotor

Cuando una compañía acaba de empezar su andadura, cada una de las decisiones la toma el presidente tras una cuidadosa reflexión. Sin embargo, a medida que la empresa

progresa, muchas de las acciones individuales se coordinan en secuencias de procedimientos establecidos que son ejecutados como trámites rutinarios por el personal de niveles inferiores de la jerarquía.

Durante el aprendizaje sensitivomotor se dan cambios parecidos (*véase* Willingham, 1999). A lo largo de las etapas iniciales del aprendizaje motor, cada respuesta individual se lleva a cabo bajo control consciente; luego, después de mucha práctica, las respuestas individuales se organizan en secuencias de acción integradas y continuas que fluyen suavemente y que se modulan mediante retroalimentación sensitiva, sin control consciente. Si se piensa un momento en las habilidades sensitivomotoras que se han adquirido (p. ej., mecanografiar, nadar, hacer punto, jugar al baloncesto, bailar, tocar el piano) podrá comprenderse que la mayor parte del aprendizaje sensitivomotor se caracteriza por la organización de las respuestas individuales en programas motores continuos, así como por la transferencia de su control a los niveles inferiores del sistema nervioso.

EN EL CD

Consulte *El tropiezo continúa*. En este módulo Pinel demuestra una importante característica del sistema sensitivomotor.

Un modelo general de la función del sistema sensitivomotor

La Figura 8.1 es un modelo que ilustra varios principios de la organización del sistema sensitivomotor; representa el marco de referencia de este capítulo. Repárese en su estructura jerárquica, la separación funcional de los niveles (p. ej., de la corteza motora secundaria), las conexiones paralelas entre los niveles y las numerosas vías de retroalimentación.

Este capítulo se centra en las estructuras neurales que cumplen un papel importante en el control de una conducta voluntaria (por ejemplo, coger una manzana de un árbol). Ésta comienza a nivel de la corteza de asociación y dispone las principales señales motoras a medida que descienden por la jerarquía sensitivomotora hasta los músculos esqueléticos que, finalmente, ejecutan los movimientos.

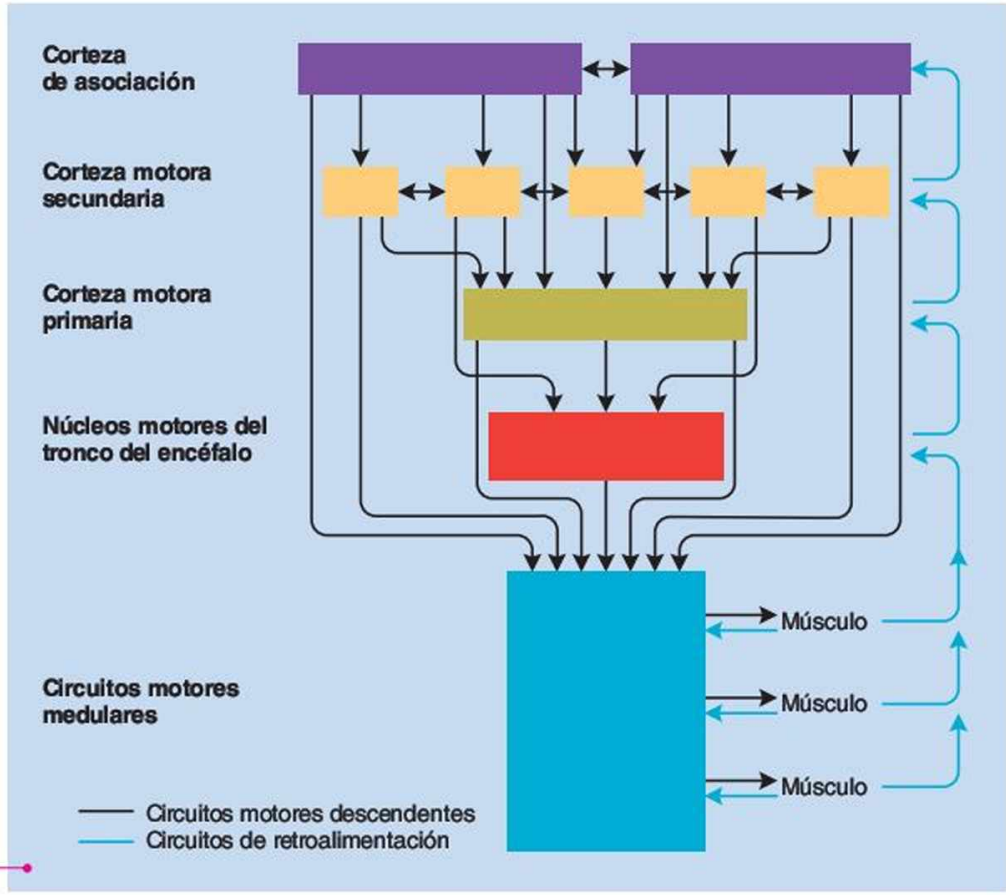


FIGURA 8.1 Un modelo general del sistema sensitivomotor. Obsérvese su estructura jerárquica, su separación funcional, sus vías descendentes paralelas y sus circuitos de retroalimentación.

8.2 Corteza de asociación sensitivomotora

La corteza de asociación se sitúa en lo más alto de nuestra jerarquía sensitivomotora. Existen dos zonas principales de corteza de asociación sensitivomotora: la corteza de asociación parietal posterior y la corteza de asociación prefrontal dorsolateral (*véase* Barash, 2003; Szameitat *et al.*, 2002). Los expertos están de acuerdo en que estas dos zonas se componen a su vez de varias áreas distintas, cada una de las cuales tiene una función diferente (*véase* Culham y Kanwisher, 2001; Fuster, 2000); sin embargo, no lo están todavía respecto a cuál es la mejor manera de dividirlas (*véase* Rushworth, 2000).

Corteza de asociación parietal posterior

Antes de que pueda iniciarse un movimiento eficaz se requiere cierta información. El sistema nervioso necesita saber la posición inicial de las partes del cuerpo que van a moverse y necesita saber la posición de cualquier objeto externo con el que vaya a interaccionar el cuerpo. La **corteza de asociación parietal posterior** desempeña una función importante integrando estos dos tipos de información y dirigiendo la atención (*véase* Andersen y Buneo, 2003, Assad, 2003; Cohen y Andersen, 2002).

En el Capítulo 7 se ha visto que la corteza parietal posterior se clasifica como *corteza de asociación* porque recibe *input* de más de un sistema sensitivo. Recibe información de los tres sistemas sensitivos que participan en la localización del cuerpo y de los objetos externos en el espacio: el sistema visual, el sistema auditivo y el sistema somatosensitivo (*véase* Andersen y Buneo, 2003; Macaluso, Driver y Frith, 2003). A su vez, una gran parte del *output* de la corteza parietal posterior se dirige a zonas de la corteza motora, las cuales se sitúan en la corteza frontal: a la *corteza de asociación prefrontal dorsolateral*, a las distintas zonas de *corteza motora secundaria* y al **campo ocular frontal** —una pequeña zona de la corteza prefrontal que controla los movimientos oculares (*véase* la Figura 8.2)—.

La lesión de la corteza parietal posterior puede producir una serie de anomalías sensitivomotoras, incluyendo anomalías de la percepción y de la memoria de las relaciones espaciales, de la precisión de alcanzar y asir los objetos, del control de los movimientos oculares y de la atención (Freund, 2003). No obstante, la apraxia y la negligencia contralateral son dos de las consecuencias más llamativas de la lesión de la corteza parietal posterior.

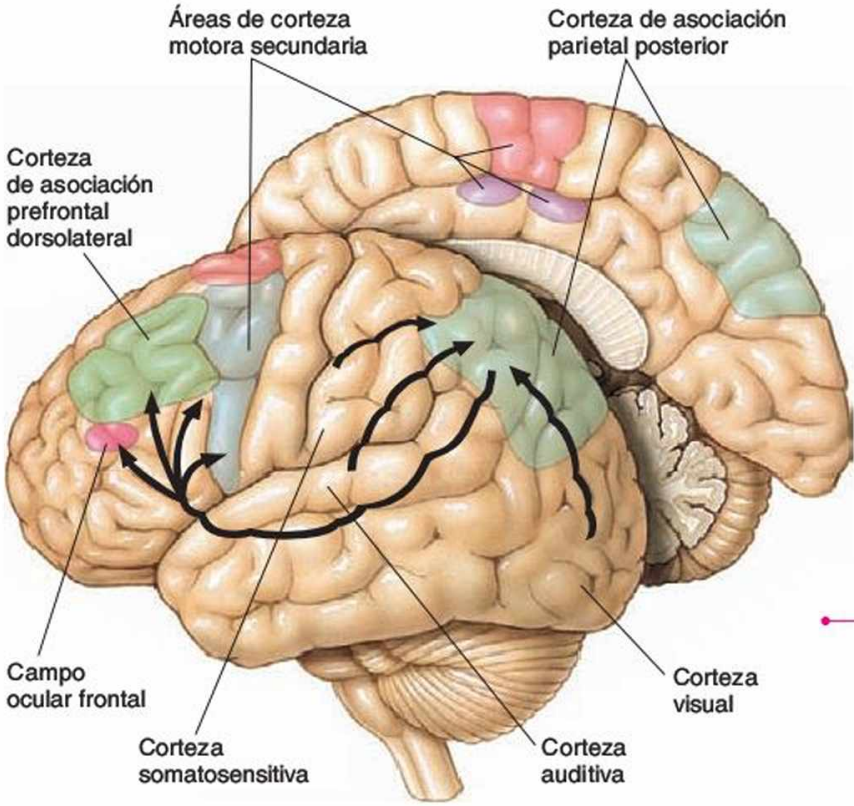


FIGURA 8.2 Principales vías corticales de *input* y *output* de la corteza de asociación parietal posterior. Se muestran la cara lateral del hemisferio izquierdo y la cara medial del hemisferio derecho.

La **apraxia** es una alteración de los movimientos voluntarios que no puede atribuirse a un simple anomalía motora (p. ej., parálisis o debilidad) o a una falta de comprensión o motivación (*véase* Heilman, Watson y Rothi, 1997). Es de señalar que los pacientes con apraxia tienen dificultades para realizar movimientos específicos cuando se les pide que los hagan, especialmente si están fuera de contexto. No obstante, suelen ser capaces de hacer estos mismos movimientos en condiciones naturales, cuando no están pensando en ello. Por ejemplo, un carpintero con apraxia que no tiene dificultad alguna para clavar un clavo mientras trabaja, podría no ser capaz de reproducir los movimientos necesarios para clavar un clavo cuando se le pide que lo haga, sobre todo si no tiene un martillo en la mano. Aunque los síntomas de la apraxia son bilaterales, por lo general se debe a una lesión unilateral del lóbulo parietal posterior izquierdo o de sus conexiones.

Implicaciones clínicas

La **negligencia contralateral** es una alteración de la capacidad del paciente para responder a estímulos en el lado del cuerpo opuesto (contralateral) a la sede de la lesión cerebral (*véase* Heilman, Watson y Valenstein, 1997). La alteración suele asociarse con extensas lesiones del lóbulo parietal posterior derecho (*véase* Mort *et al.*, 2003). Por ejemplo, la Sra. M. sufrió negligencia contralateral tras un infarto cerebral[1] masivo en las regiones posteriores del hemisferio derecho. Al igual que muchos otros pacientes neuropsicológicos, encontró distintas formas de afrontar su deficiencia.

Implicaciones clínicas

El caso de la Sra. S., la mujer que giraba en círculos

> Ha perdido por completo la noción de «izquierda» con respecto tanto al mundo como a su propio cuerpo. A veces se queja de que sus raciones de comida son demasiado pequeñas, pero es porque sólo come del lado derecho del plato —nunca se le ha ocurrido que el plato tenga también una mitad izquierda—. A veces se pone carmín y maquillaje en la parte derecha de la cara, dejando la mitad izquierda desatendida por completo: es casi imposible tratar esto debido a que no se puede atraer su atención hacia ello...
>
> ...Ha desplegado estrategias para enfrentarse a su [problema]. No puede mirar hacia la izquierda, directamente, no puede volverse hacia la izquierda; de modo que lo que hace es volverse a la derecha —y a la derecha, haciendo un círculo—. Así que pidió, y se le dio, una silla de ruedas giratoria. Y ahora, si no puede encontrar algo que sabe que debería estar allí, gira a la derecha dándose la vuelta hasta que ese objeto aparece a la vista.... Si sus raciones le parecen demasiado pequeñas, gira hacia la derecha, manteniendo la vista a la derecha, hasta que aparece ante su vista la mitad del plato antes perdida; se lo come, o más bien se come la mitad, y se siente menos hambrienta que antes. Pero si sigue con hambre, o si piensa en ello, y se da cuenta de que puede haber percibido sólo la mitad de la mitad perdida, da una segunda vuelta hasta que la cuarta parte restante aparece a la vista.

(Reproducido con permiso de Simon and Schuster Adult Publishing Group de *The Man Who Mistook His Wife for a Hat and Other Clinical Tales* [El hombre que confundió a su mujer con un sombrero y otros relatos clínicos] por Oliver Sacks. Copyright © 1970, 1981, 1983, 1984, 1985, por Oliver Sacks.)

A la mayoría de los pacientes con negligencia contralateral les cuesta responder a lo que está situado a la izquierda. ¿Pero a la izquierda de qué? Ésta es una cuestión objeto de intensa investigación en el momento actual (*véase* Bartholmeo y Chokron, 2002; Kerkoff, 2001; Palovskaya *et al.*, 2002). En la mayor parte de ellos, las dificultades de respuesta ocurren cuando se trata de estímulos que se localizan a la izquierda de sus propio cuerpo, a lo que se alude como *izquierda egocéntrica*. La izquierda egocéntrica se define en parte por coordenadas gravitacionales porque cuando los pacientes inclinan la cabeza, su campo de negligencia no se inclina normalmente con él (*véase* la parte superior de la Figura 8.3).

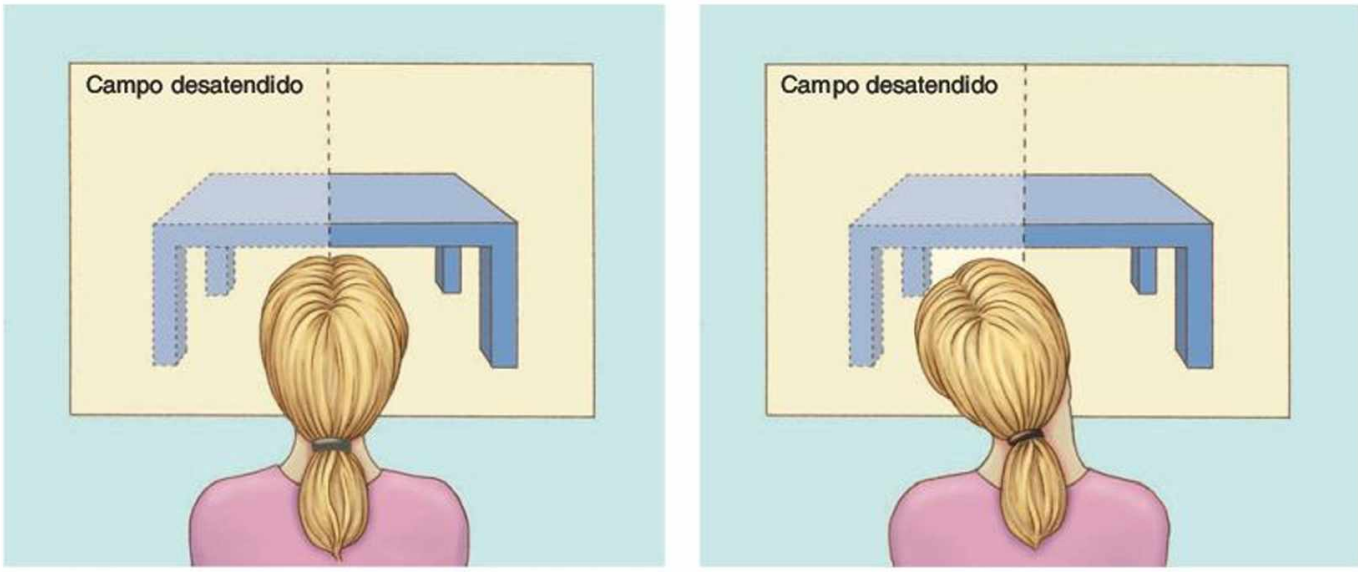
Además de no poder responder a los objetos en su izquierda egocéntrica, muchos pacientes suelen no responder a la parte izquierda de los objetos, independientemente de si los objetos están en su campo visual. En la corteza parietal del primate se han encontrado neuronas que tienen campos receptores egocéntricos y otras con campos receptores basados en el objeto (Olson, 2003; Pouget y Driver, 2000).

En la parte inferior de la Figura 8.3 se presenta un ejemplo de negligencia contralateral basada en el objeto. En este ejemplo, los pacientes con negligencia contralateral tenían fallos en responder a la mano derecha de un investigador que estaba enfrente suyo, independientemente de su posición específica en el campo visual del paciente.

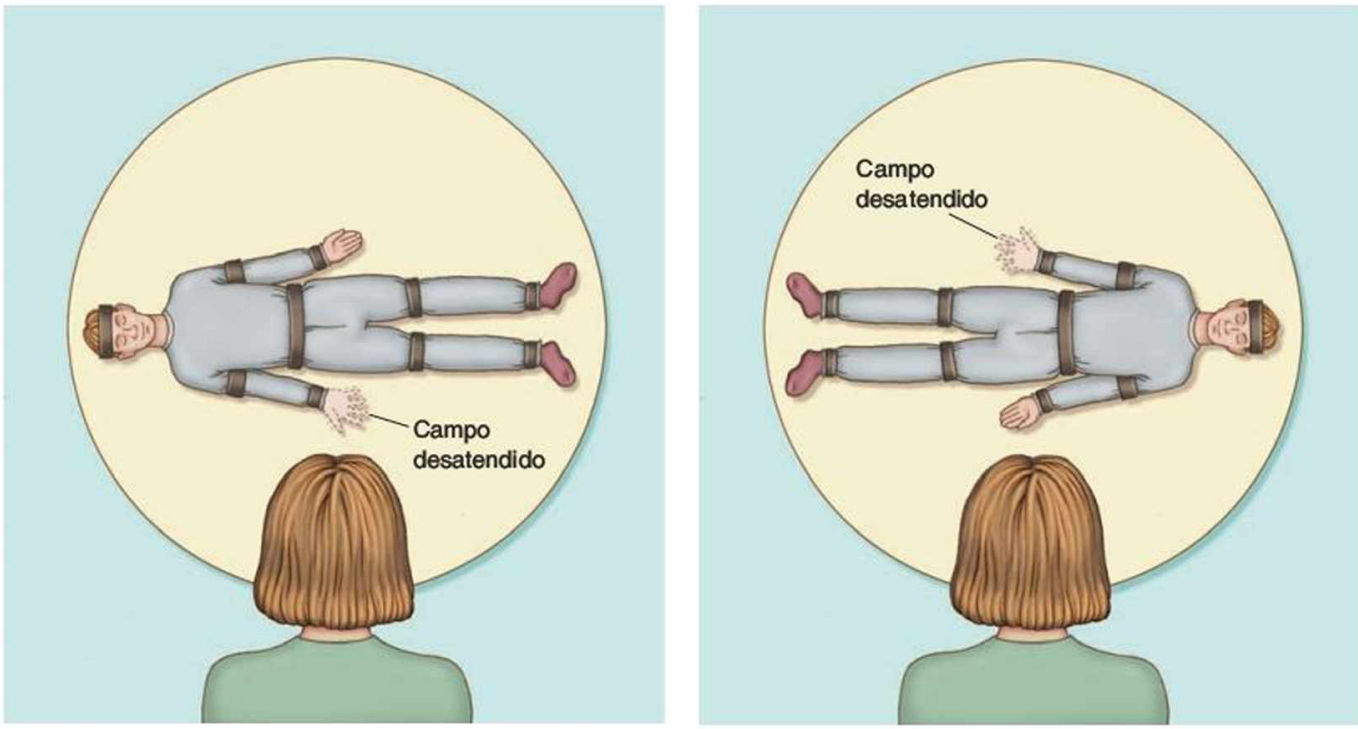
Un estudio somatosensitivo de la negligencia contralateral ha demostrado asimismo que no hay una forma sencilla de definir el campo de negligencia. Se encontró que los pacientes eran más sensibles a contactos en su «desatendida» mano izquierda si tenían los brazos cruzados (Aglioti, Smania y Peru, 1999).

Los pacientes con negligencia contralateral a menudo no pueden responder a estímulos visuales presentados en la izquierda de su cuerpo. Sin embargo, ya hemos aprendido en los capítulos precedentes que el fallo en percibir conscientemente un objeto no significa necesariamente que el objeto no se perciba. En efecto, dos tipos de prue-

[1] Apoplejía, ictus o accidente cerebrovascular *(N. de la T.)*.



El paciente no responde a los objetos situados a la izquierda, incluso si tiene la cabeza inclinada.



La negligencia contralateral a veces se manifiesta en términos de coordenadas basadas en el objeto.

FIGURA 8.3 La negligencia contralateral se manifiesta unas veces en términos de coordenadas gravitacionales, otras en términos de coordenadas basadas en el objeto.

bas sugieren que la información sobre objetos que no son percibidos por pacientes con negligencia contralateral es, de hecho, percibida inconscientemente. En primer lugar, cuando se presentaron repetidamente objetos en el mismo punto a la izquierda a pacientes con negligencia contralateral, tendían a mirar al mismo punto en los siguientes ensayos aunque no tenían consciencia de los objetos (Geng y Behrmann, 2002). En segundo lugar, los pacientes podían identificar con más facilidad dibujos fragmentados (parciales) vistos a su derecha si se habían presentado ver-

siones completas a la izquierda, donde no se percibían conscientemente (Vuilleumier *et al.*, 2002).

Corteza de asociación prefrontal dorsolateral

La otra amplia zona de la corteza de asociación que tiene importantes funciones sensitivomotoras es la **corteza de asociación prefrontal dorsolateral.** Recibe proyecciones de la corteza parietal posterior y envía proyecciones a áreas de la *corteza motora secundaria,* a la corteza *motora primaria* y al *campo ocular frontal* Dichas proyecciones se muestran en la Figura 8.4. No se representan las principales proyecciones de vuelta de la corteza prefrontal dorsolateral a la corteza parietal posterior

Parece ser que la corteza prefrontal dorsolateral interviene en la evaluación de los estímulos externos y el inicio de las reacciones voluntarias a ellos (Christoff y Gabrieli, 2000; Ohbayashi, Ohki y Miyashita, 2003). Este supuesto se basa en las características de respuesta de neuronas en esta área de la corteza de asociación. Varios estudios han determinado la actividad de neuronas prefrontales dorsolaterales de monos cuando éstos identifican y responden a objetos (*véase*, p. ej., Rao, Rainer y Miller, 1997). La actividad de ciertas neuronas depende de las características de los objetos; la actividad de otras depende de la localización de los objetos; y la actividad de otras depende de una combinación de ambos factores. La actividad de otras neuronas prefrontales dorsolaterales se relaciona con la respuesta, más que con el objeto. Es propio de dichas neuronas empezar a disparar antes de la respuesta y continuar disparando hasta que se ha consumado la respuesta. Hay neuronas en todas las áreas corticales motoras que empiezan a disparar anticipando una actividad motora, pero las de la corteza de asociación prefrontal disparan primero.

Perspectiva evolutiva

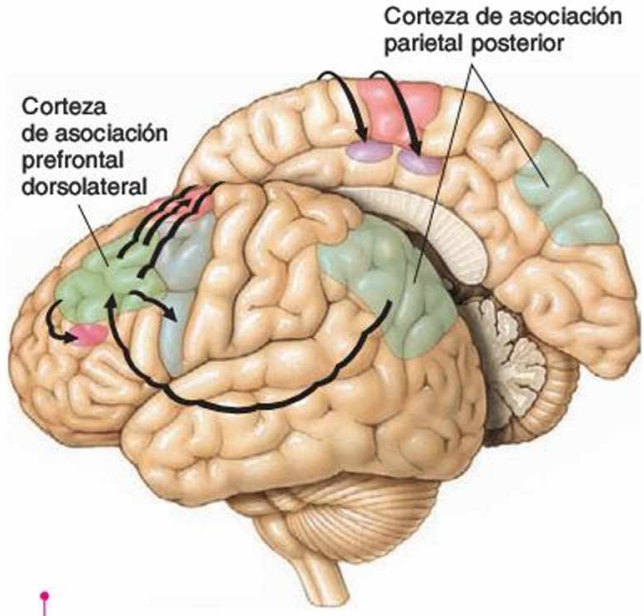


FIGURA 8.4 Principales vías corticales de input y output de la corteza de asociación prefrontal dorsolateral. Se muestran la cara lateral del hemisferio izquierdo y la cara medial del hemisferio derecho.

Las propiedades de respuesta de las neuronas prefrontales dorsolaterales y el patrón de conexiones entre esta área y otras áreas de corteza sensitivomotora sugieren que la decisión de iniciar un movimiento voluntario puede ser tomada en dicha área de la corteza (Rowe *et al.*, 2000; Tanji y Hoshi, 2001). No obstante, es más probable que tales decisiones provengan de una interacción entre la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza parietal posterior (Connolly, Andersen y Goodale, 2003; Jeannerod y Farne, 2003; Rushworth *et al.*, 2003).

8.3 Corteza motora secundaria

Las regiones de la **corteza motora secundaria** son aquellas que reciben una gran parte de su *input* de la corteza de asociación y que envían una gran parte de su *output* a la corteza motora primaria (*véase* la Figura 8.5). Durante muchos años sólo se conocían dos regiones de corteza motora secundaria: el área motora suplementaria y la corteza premotora. Las dos amplias áreas pueden verse claramente en la superficie lateral del lóbulo frontal, justo delante de la *corteza motora primaria.* El **área motora suplementaria** rodea la parte superior del lóbulo frontal y se extiende hacia abajo por la cara media dentro de la cisura longitudinal, y la **corteza premotora** discurre formando una banda desde el área motora suplementaria hasta la cisura lateral.

En los últimos años, esta idea simplista de dos áreas de corteza motora secundaria se ha hecho más compleja. Las investigaciones neuroanatómicas y neurofisiológicas con monos han puesto de relieve que existen al menos siete áreas diferentes en cada hemisferio: dos áreas motoras suplementarias diferentes (AMS y preAMS), dos áreas premotoras (dorsal y ventral) y tres pequeñas áreas —las **áreas motoras cinguladas**— en la corteza de la circunvolución del cíngulo.

Recientes estudios de neuroimagen funcional han sugerido que la corteza motora secundaria del ser humano es similar a la de otros primates (*véase* Rizzolatti, Fogassi y Gallese, 2002). Existen pruebas de que existen al menos dos áreas motoras cinguladas en los seres humanos y existen razones para subdividir tanto el área motora suplementaria como la corteza premotora. Sin embargo, aún no se ha logrado un acuerdo general acerca de las delimitaciones precisas de estas áreas recientemente identificadas, ni siquiera sobre si sería mejor clasificarlas como corteza motora secundaria o como corteza de asociación (*véase* Kollias *et al.*, 2001; Picard y Strick, 2001).

Neurociencia cognitiva

Las diversas cuestiones sin resolver respecto a la corteza motora secundaria son en la actualidad motivo de un gran trabajo de investigación. Para ser calificada como corteza motora secundaria, un área ha de estar conectada apropiadamente con otras áreas sensitivomotoras (*véase* la Figura 8.5). Desde una perspectiva funcional, la estimulación eléctrica de un área de corteza motora secundaria produce típicamente movimientos complejos, que a menudo implican a ambos lados del cuerpo; y las neuronas de un área de corteza motora secundaria suelen activarse más justo antes de que se inicie un movimiento voluntario y continúan activas durante el movimiento.

En general, se cree que las regiones de la corteza motora secundaria participan en la planificación de patrones específicos de movimientos tras recibir instrucciones generales de la corteza prefrontal dorsolateral. Las pruebas a favor de dicha función proceden de estudios de neuroimagen cerebral en los que se han medido los patrones de la actividad cerebral mientras el sujeto se imaginaba a sí mismo realizando una serie particular de movimientos o planificando la realización de esos movimientos (*véase* Kosslyn, Ganis y Thompson, 2001; Sirigu y Duhamel, 2001) Por ejemplo, Parsons y colaboradores (1995) observaron que se daba un aumento de la actividad registrada con TEP en el área motora suplementaria, en la corteza premotora y en las áreas motoras cinguladas cuando los sujetos imaginaban que alcanzaban y asían un objeto.

Neurociencia cognitiva

Pese a la evidencia de semejanzas entre las áreas de corteza motora secundaria, se ha dedicado un considerable esfuerzo a descubrir sus diferencias. Hasta hace poco esta investigación se ha centrado en las diferencias entre el área motora suplementaria y la corteza premotora tal como se definieron en un principio. Aunque se han propuesto varias teorías para explicar las diferencias funcionales entre dichas áreas, ninguna ha recibido un apoyo consistente. Una vez establecidas la cantidad y localización de las diversas áreas de la corteza motora secundaria humana, debería resultar más fácil determinar la función de cada área.

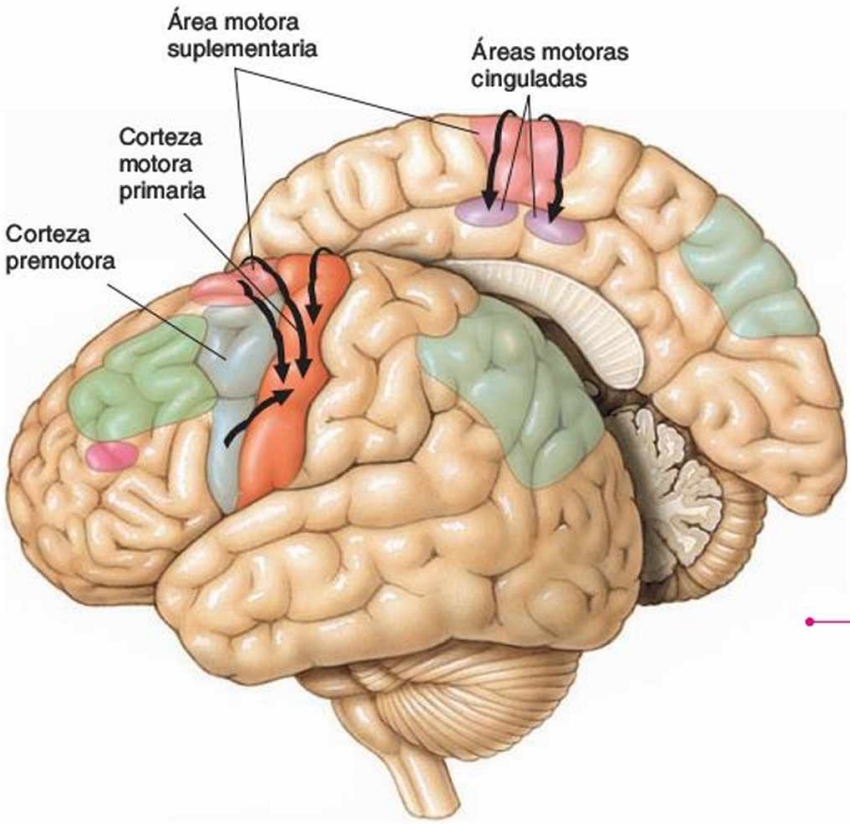


FIGURA 8.5 Cuatro áreas de corteza motora secundaria —el área motora suplementaria, la corteza promotora y dos áreas motoras cinguladas— y su *output* a la corteza motora primaria. Se muestran la cara lateral del hemisferio izquierdo y la cara medial del hemisferio derecho.

Una interesante línea de investigación sobre las neuronas de la corteza promotora se ha centrado en cómo codifican las relaciones espaciales (Graziano y Gross, 1998). Muchas neuronas promotoras responden al tacto, y cada una de ellas tiene un campo receptor somatosensitivo en una parte determinada del cuerpo. Muchas de estas neuronas también responden a *input* visual y son por tanto denominadas *neuronas bimodales* (neuronas que pueden ser afectadas por estímulos de dos modalidades de estímulo diferentes). El campo receptor de una neurona bimodal es siempre adyacente a su campo receptor somatosensitivo. Por ejemplo, si una neurona bimodal tiene su campo receptor somatosensitivo en la mano izquierda, su campo receptor visual está por lo general en el espacio adyacente a la mano izquierda. Es de señalar que el campo receptor visual permanece próximo a la mano izquierda independientemente de dónde está la mano izquierda o de dónde se centran los ojos. Está claro que una neurona semejante se dedica a programar los movimientos de la mano izquierda.



8.4 Corteza motora primaria

La **corteza motora primaria** se halla en la *circunvolución precentral* del lóbulo frontal (*véanse* las Figuras 8.5 y 8.6). Constituye el principal punto de convergencia del *input* sensitivomotor cortical, y es el principal punto de partida de las señales sensitivomotoras que emanan de la corteza cerebral.

En 1937, Penfield y Boldrey cartografiaron la corteza motora primaria de pacientes humanos conscientes durante una intervención neuroquirúrgica aplicando estimulación eléctrica en diversos puntos de la superficie cortical y observando qué partes del cuerpo se movían en respuesta a cada estimulación. Advirtieron que la corteza motora primaria está organizada somatotópicamente. A esta disposición **somatotópica** (se dispone ateniéndose a un mapa del cuerpo) de la corteza motora primaria humana se alude corrientemente como al **homúnculo motor** (*véase* la Figura 8.6). Repárese en que la mayor parte de la corteza motora primaria se dedica al control de las partes del cuerpo capaces de realizar movimientos complejos, como las manos y la boca.

Las investigaciones más recientes han requerido una substancial revisión del homúnculo motor de la corteza propuesto inicialmente por Penfield y Boldrey en lo referente a las regiones de las manos. El registro de la actividad de neuronas individuales de la corteza motora primaria en monos mientras realizaban movimientos de cada dedo puso de manifiesto que el control de cualquiera de estos movimientos individuales dependía de la actividad de una red de neuronas que, más que situarse en una región de los dedos somatotópicamente separada, se distribuía ampliamente por la región de la mano de la corteza motora primaria, (Schieber y Hibbard, 1993). Mediante RMf se ha documentado asimismo un modelo similar de la región de la mano de la corteza motora primaria humana (Sanes *et al.*, 1995). Además, las lesiones pequeñas en la región de la mano de la corteza motora primaria de seres humanos (Schieber, 1999) y de primates (Schieber y Poliakov, 1998) nunca alteran selectivamente la actividad de un solo dedo. Actualmente está claro que el área de la corteza motora primaria que rige un dedo en particular es amplia y se superpone con áreas que controlan otros dedos.

Cada región general de la corteza motora primaria controla el movimiento de grupos determinados de músculos y cada una recibe retroalimentación somatosensitiva, a través de la corteza somatosensitiva, de los receptores de dichos músculos y de las articulaciones en las que influyen. Se ha descrito, en monos, una excepción interesante a este modelo general de retroalimentación: en los monos existen dos regiones diferentes de las manos en la corteza motora primaria de cada hemisferio, y una recibe *input* de los receptores de la piel más que de los receptores de los músculos y las articulaciones. Es de suponer que esta adaptación facilita la **estereognosia** —el mecanismo de identificación de objetos mediante el tacto—. Cierre el lector los ojos y explore un objeto con las manos: se dará cuenta de cómo la estereognosia depende de una compleja interacción entre las respuestas motoras y la estimulación somatosensitiva producida por ellas.

Las neuronas de la corteza motora primaria correspondientes a la región del brazo disparan al máximo cuando se extiende el brazo en una dirección en particular: cada neurona tiene su dirección preferida. Georgopoulos (1995) separó la dirección de la fuerza y la dirección del movimiento aplicando fuerzas externas a los brazos de los monos mientras los brazos se extendían en diversas direcciones. El disparo de las neuronas de la corteza motora primaria se correlacionó con la dirección del movimiento resultante más que con la dirección de la fuerza que se generaba para producir el movimiento. Cada neurona disparó al máximo durante y justo antes del movimiento en una dirección preferente, aunque también disparó ante movimientos en otras direcciones; cuanto más cerca de su dirección preferida, más disparaba.

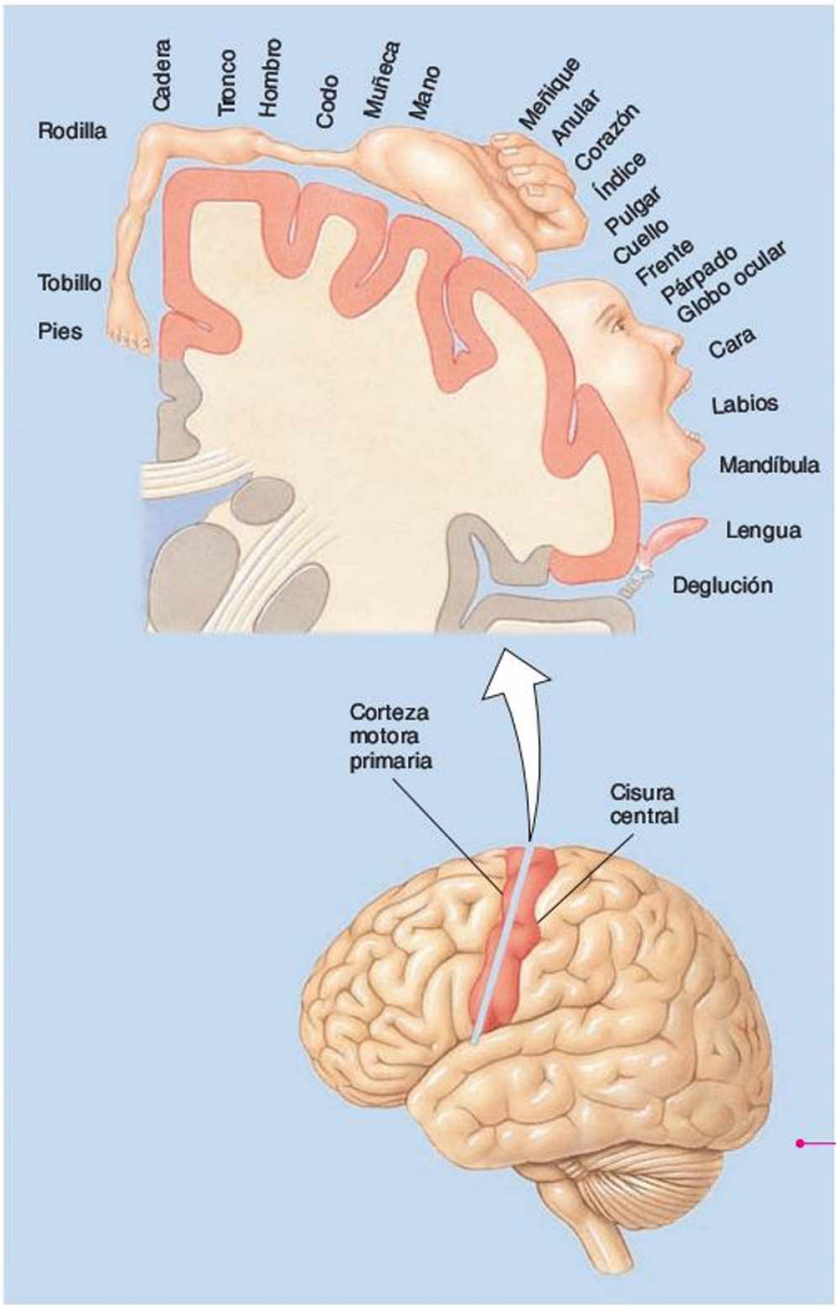


FIGURA 8.6 Homúnculo motor: mapa somatotópico de la corteza motora primaria humana. La estimulación de puntos de la corteza motora primaria produce movimientos sencillos en las partes del cuerpo que se indican. (Modificado de Penfield y Rasmussen, 1950.)

B., el mono que controlaba un robot con su mente

Las neuronas de la corteza motora primaria desempeñan una importante función en el inicio de los movimientos corporales y el control de su dirección. ¿Con una conexión apropiada, podrían controlar los movimientos de una máquina (*véase* Craelius, 2002; König y Verschure, 2002; Taylor, Tillery y Schwartz, 2002)? B. dice: «sí».

En el laboratorio de Miguel Nicolesis y John Chapin (2002), un minúsculo mono búho hembra llamado B. miraba una serie de luces en un panel de control. B. había aprendido que si movía la palanca situada en su mano derecha hacia la dirección de la luz sería recompensado con una gota de zumo de frutas. Ese día en concreto, Nicolesis y Chapin demostraron una asombrosa hazaña. Cuando centelleó una luz en el panel, 100 microelectrodos realizaron un registro extracelular de la actividad neuronal de la corteza motora primaria de B. Esta actividad movió el brazo de B. ha-

cia la luz, pero al mismo tiempo las señales fueron analizadas por un ordenador, que condujo el *output* a un laboratorio a varios cientos de kilómetros de allí, en el Instituto de Tecnología de Massachusetts [MIT]. En el MIT, las señales del cerebro de B. entraron en los circuitos de un brazo de robot. En cada ensayo la actividad de la corteza motora primaria de B. movía su brazo hacia la luz de prueba y movía el brazo robótico en la misma dirección. Las señales neurales de B: estaban dirigiendo la actividad de un robot.

Esta proeza verdaderamente extraordinaria brindó una posibilidad. Quizá un día las personas lesionadas serían capaces de controlar sillas de ruedas, extremidades ortopédicas o incluso sus propios miembros paralizados mediante el poder de sus propios pensamientos.

Las lesiones extensas de la corteza motora primaria del ser humano tienen menos efecto del que podría esperarse, considerando que esta corteza es el principal punto de partida de las fibras motoras desde la corteza cerebral. Las lesiones extensas de la corteza motora primaria pueden alterar la capacidad del paciente para mover una parte del cuerpo (p. ej., un dedo) independientemente de otras: puede producir estereoagnosia (falta de estereognosia) y pueden reducir la velocidad, precisión y fuerza de los movimientos del paciente. No suprimen, sin embargo, el movimiento voluntario, supuestamente porque existen vías que descienden directamente de las áreas motoras secundarias hasta los circuitos motores subcorticales sin pasar por la corteza motora primaria.

Implicaciones clínicas



Cerebelo y ganglios basales

El cerebelo y los ganglios basales (*véanse* las Figuras 3.21 y 3.29) son ambas estructuras sensitivomotoras de gran importancia, pero ninguna constituye una parte fundamental de la vía por la cual descienden las señales a través de la jerarquía sensitivomotora; en lugar de ello, tanto el cerebelo como los ganglios basales interaccionan con diferentes niveles de la jerarquía sensitivomotora, y al hacerlo coordinan y modulan su actividad. Se piensa que las interacciones entre las áreas sensitivas y motoras a través del cerebelo y los ganglios basales son la razón por la que la lesión de las conexiones corticales de la corteza visual y las áreas motoras no suprimen las respuestas guiadas visualmente (Glickstein, 2000.)

Cerebelo

La estructura del cerebelo sugiere su complejidad. Aunque sólo constituye el 10% de la masa del encéfalo, contiene más de la mitad de sus neuronas (*véase* Goldowitz y Hamre, 1998; Voogd y Glickstein, 1998). El cerebelo recibe información de la corteza motora primaria y secundaria, información sobre las señales motoras que descienden desde los núcleos motores del tronco encefálico, y retroalimentación de las respuestas motoras a través de los sistemas somatosensitivo y vestibular. Se supone que el cerebelo compara estas tres fuentes de *input* y corrige los movimientos en curso que lo desvían de la dirección en que se pretende dirigirlo (*véase* Garwicz, 2002; Ohyama *et al.*, 2003). Al realizar esta función, se considera que el cerebelo desempeña un papel fundamental en el aprendizaje motor, particularmente en el aprendizaje de secuencias de movimientos en las que la sincronización es un factor crítico (Medina *et al.*, 2000; Spencer *et al.*, 2003).

Las consecuencias de una lesión cerebelosa difusa sobre la función motora son devastadoras. El paciente pierde su capacidad para controlar con precisión la dirección, fuerza, velocidad y amplitud de sus movimientos, así como la capacidad para adaptar los patrones de *output* motor al cambio de condiciones. Le resulta difícil mantener una postura estacionaria (por ejemplo, permanecer de pie) y los intentos de lograrlo frecuentemente desembocan en temblores. También se dan graves anomalías del equilibrio, la marcha, el habla y el control de los movimientos oculares. Aprender nuevas secuencias motoras resulta muy difícil (Shin e Ivry, 2003; Thach y Bastian, 2004).

Implicaciones clínicas

La idea tradicional de que la función del cerebelo se limita al aprendizaje y sintonía precisa de las respuestas motoras se ha puesto en tela de juicio. La base de esta controversia deriva de la observación de la actividad del cerebelo mediante neuroimagen funcional durante la ejecución de una serie de tareas cognitivas no motoras por parte de sujetos humanos sanos (*véase*, p. ej., Lotze *et al.*. 1999) así como de la verificación de alteraciones cognitivas en pacientes con daño en el cerebelo (*véase*, p. ej., Fabbro *et al.*, 2004; Townsend *et al.*, 1999). Se han propuesto diversas teorías alternativas, pero las más parcas suelen argumentar que el cerebelo interviene en el ajuste y aprendizaje de las respuestas cognitivas de la misma manera que lo hace en el ajuste y aprendizaje de las respuestas motoras (*véase*, p. ej., Doya, 2000).



EXPLORE SU CEREBRO

¿Está preparado el lector para continuar profundizando en los circuitos sensitivomotores de la médula espinal? Este es un buen momento para que haga una pausa a fin de examinar su cerebro para evaluar su conocimiento de los circuitos sensitivomotores de la corteza, el cerebelo y los ganglios basales, completando las siguientes frases. Las respuestas correctas se presentan en la parte inferior de esta página. Antes de seguir adelante, revise los datos relacionados con sus errores y omisiones.

1. Los *input* visual, auditivo y somatosensitivo convergen en la corteza de asociación _____.
2. Una pequeña área de la corteza frontal, llamada _____ frontal, desempeña una importante función en el control de los movimientos oculares.
3. La negligencia contralateral a menudo se asocia con amplias lesiones del lóbulo _____ derecho.
4. Parece ser que la corteza prefrontal _____ participa en el inicio de las respuestas voluntarias complejas.
5. El área motora secundaria que se sitúa justo dorsalmente a la corteza promotora y en gran parte está oculta en la cara medial de cada hemisferio es _____.
6. La mayoría del *input* sensorial directo al área motora suplementaria procede del sistema _____.
7. La mayor parte del *input* sensorial directo a la corteza premotora proviene del sistema _____.
8. La corteza _____ es el principal punto de partida de de las señales motoras procedentes de la corteza cerebral a los niveles inferiores de la jerarquía sensitivomotora.
9. El área del pie del homúnculo motor se localiza en la cisura _____.
10. Aunque el _____ constituye sólo el 10% de la masa del encéfalo, contiene más de la mitad de sus neuronas.
11. Los _____ forman parte de los bucles neurales que reciben *input* de varias áreas corticales y lo transmiten de vuelta a varias áreas de la corteza motora a través del tálamo.
12. Aunque ambas se consideran estructuras motoras, la lesión de _____ o de _____ producen alteraciones cognitivas.

Ganglios basales

Los ganglios basales no contienen tantas neuronas como el cerebelo, pero en cierto sentido son más complejas. A diferencia del cerebelo, que está organizado sistemáticamente en lóbulos, columnas y capas, los ganglios basales componen un conjunto heterogéneo de núcleos interconectados.

La estructura anatómica de los ganglios basales sugiere que, al igual que el cerebelo, estos ganglios realizan una labor de modulación. No aportan fibras a las vías motoras descendentes, en lugar de ello, forman parte de bucles neurales que reciben *input* cortical de diversas regiones corticales y lo transmite a través del tálamo a diversas regiones de la corteza motora (*véase* Bar- Gad y Bergman, 2001; Groenewegen, 2003).

Las teorías sobre la función de los ganglios basales han evolucionado —en gran parte, en el mismo sentido que han cambiado las teorías de la función del cerebelo—. El punto de vista tradicional era que los ganglios basales, así como el cerebelo, participan en la modulación del *output* motor. Ahora se piensa que los ganglios basales están implicados en una serie de funciones cognitivas además del papel que desempeñan en la modulación del *output* motor (*véase* Perkel y Farries, 2000). Esta visión ampliada de la función de los ganglios basales concuerda con el hecho de que los ganglios basales proyectan a áreas corticales conocidas por sus funciones cognitivas (p. ej., los lóbulos prefrontales).

En experimentos llevados a cabo con ratas, se ha demostrado que los ganglios basales intervienen en el aprendizaje de la respuesta correcta a asociaciones aprendidas, un tipo de aprendizaje de respuesta de que de modo característico progresa gradualmente, ensayo a ensayo (*véase*, p. ej., MacDonald y White, 1993). No obstante, no parece que las funciones cognitivas de los ganglios basales se restrinjan a este tipo de aprendizaje de respuestas (*véase*, p. ej., Ravizza e Ivry, 2001).

Respuestas a *Explore su cerebro:* (1) parietal posterior, (2) campo ocular, (3) parietal, (4) dorsolateral, (5) área motora suplementaria, (6) somatosensitivo, (7) visual, (8) motora primaria , (9) longitudinal, (10) cerebelo, (11) ganglios basales, (12) cerebelo; ganglios basales.



8.6 Vías motoras descendentes

Las señales neurales son conducidas desde la corteza motora primaria hasta las neuronas motoras de la médula espinal por cuatro vías diferentes. Dos vías descienden por la región *dorsolateral* de la médula espinal y dos por la región *ventromedial* (*véase* Iwaniuk y Whishaw, 2000).

Fascículo corticoespinal dorsolateral y fascículo corticorrubroespinal dorsolateral

Un grupo de axones que desciende de la corteza motora lo hace a través de las *pirámides bulbares* —dos protuberancias en la superficie ventral del bulbo raquídeo—, luego decusa y continúa su descenso por la sustancia blanca medular dorsolateral contralateral. Este grupo de axones constituye el **fascículo corticoespinal dorsolateral.** Las más destacables de sus neuronas son las **células de Betz** —neuronas piramidales extraordinariamente grandes de la corteza motora primaria—. Sus axones terminan en las regiones inferiores de la médula espinal, contactando con neuronas motoras que proyectan a los músculos de las piernas. Se piensa que son el medio por el cual se ejerce un control voluntario rápido y enérgico sobre las piernas.

La mayoría de los axones del fascículo corticoespinal dorsolateral establecen sinapsis con pequeñas interneuronas de la sustancia gris medular, las cuales establecen sinapsis con neuronas motoras de los músculos distales de la muñeca, las manos, los dedos de las manos y los de los pies. Los primates y otros pocos mamíferos capaces de mover sus dedos independientemente (por ejemplo, el hámster y el mapache) tienen neuronas del fascículo corticoespinal dorsolateral que forman sinapsis directamente con las neuronas motoras de los dedos (*véase* Porter y Lemon, 1993).

Un segundo grupo de axones que desciende de la corteza motora primaria establece sinapsis en el *núcleo rojo* del mesencéfalo. Los axones de las neuronas del núcleo rojo decusan luego y descienden a lo largo del bulbo raquídeo, donde algunas terminan en los núcleos de los nervios craneales que controlan los músculos de la cara. El resto sigue descendiendo por la región dorsolateral de la médula espinal. Esta vía se denomina **fascículo corticorrubroespinal dorsolateral** (*rubro* hace referencia al núcleo rojo). Los axones del fascículo corticorrubroespinal dorsolateral forman sinapsis con interneuronas que, a su vez, establecen sinapsis con las neuronas motoras que se proyectan hacia los músculos distales de los brazos y piernas.

Las dos divisiones de la vía motora dorsolateral —el fascículo corticoespinal dorsolateral directo y el fascículo corticorrubroespinal dorsolateral indirecto—, se ilustran esquemáticamente en la Figura 8.7.

Fascículo corticoespinal ventromedial y fascículo cortico-tronco encefálico-espinal ventromedial

Así como existen dos divisiones principales de la vía motora dorsolateral, una directa (el fascículo corticoespinal) y otra indirecta (el fascículo corticorrubroespinal), existen dos divisiones principales de la vía motora ventromedial, una directa y otra indirecta. La vía ventromedial directa es el **fascículo corticoespinal ventromedial** y la indirecta —como se habrá podido deducir de su engorroso pero descriptivo nombre— es el **fascículo cortico-troncoencefálico-espinal.**

Los largos axones del fascículo corticoespinal ventromedial descienden en sentido homolateral de la corteza motora primaria directamente a las regiones ventromediales de la sustancia blanca medular. A medida que desciende cada axón del fascículo corticoespinal ventromedial, se ramifica difusamente e inerva circuitos de interneuronas en varios segmentos medulares diferentes a ambos lados de la sustancia gris medular.

El fascículo cortico-troncoencefálico-espinal ventromedial contiene axones de la corteza motora que suministran información a una compleja red de estructuras del tronco cerebral. Los axones de algunas de las neuronas de esta compleja red motora del tronco del encéfalo descienden luego bilateralmente en la parte ventromedial de la médula espinal. Por cada lado se transmiten señales procedentes de ambos hemisferios y cada neurona establece sinapsis con interneuronas de varios segmentos distintos de la médula espinal que controlan los músculos proximales del tronco y las extremidades.

¿Qué estructuras del tronco del encéfalo se relacionan con el fascículo cortico-troncoencefálico-espinal ventromedial? Figuran cuatro principales: 1) el ***tectum,*** que recibe información auditiva y visual sobre la situación espacial; 2) el **núcleo vestibular,** que recibe información sobre equilibrio desde los receptores de los conductos semicirculares del oído interno; 3) la **formación reticular,** que, entre otras cosas, contiene programas motores que regulan complejos movimientos comunes a una especie, tales como andar, nadar y saltar; y 4) los núcleos motores de los nervios craneales que controlan los músculos de la cara.

En la Figura 8.8 se ilustran las dos divisiones de la vía ventromedial descendente —el fascículo corticoespinal ventromedial directo y el fascículo cortico-troncoencefálico-espinal indirecto—.

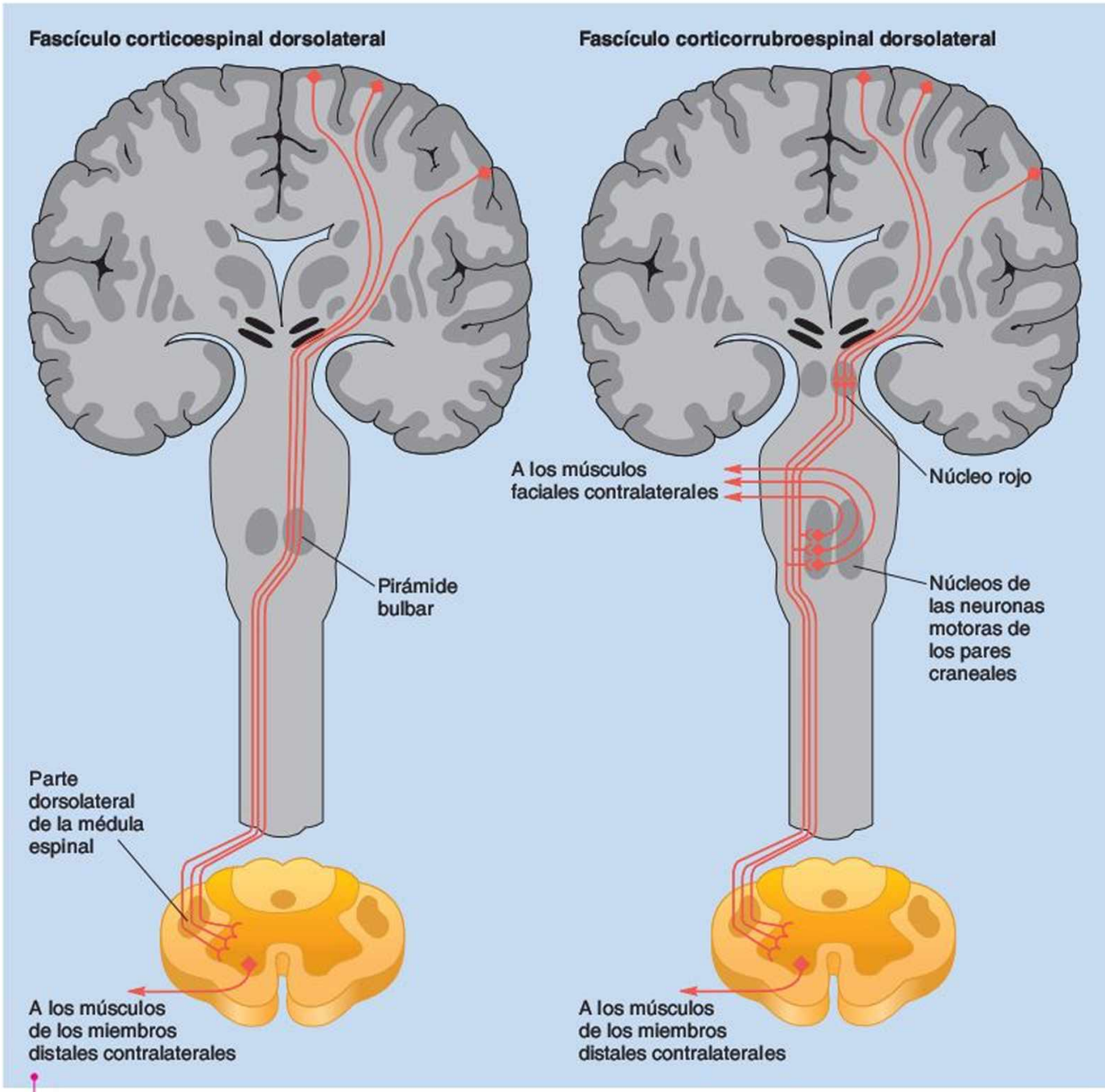


FIGURA 8.7 Las dos divisiones de la vía motora dorsolateral: el fascículo corticoespinal dorsolateral y el fascículo corticorrubroespinal dorsolateral. Sólo se representan las proyecciones de un único hemisferio.

Comparación de las dos vías motoras dorsolaterales y las dos vías motoras ventromediales

Las vías descendentes dorsolateral y ventromedial se asemejan en que cada una se compone de dos fascículos principales: uno, cuyos axones descienden directamente hasta la médula espinal; y otro, cuyos axones forman sinapsis en el tronco del encéfalo con neuronas que, a su vez, descienden hasta la médula espinal. Sin embargo, los dos fascículos dorsolaterales difieren de los dos ventromediales en dos aspectos principales:

1. Los dos fascículos ventromediales son mucho más difusos. Muchos de sus axones inervan interneuronas localizadas a ambos lados de la sustancia gris medular y en varios segmentos diferentes, mientras que los axones de los dos fascículos dorsolaterales fi-

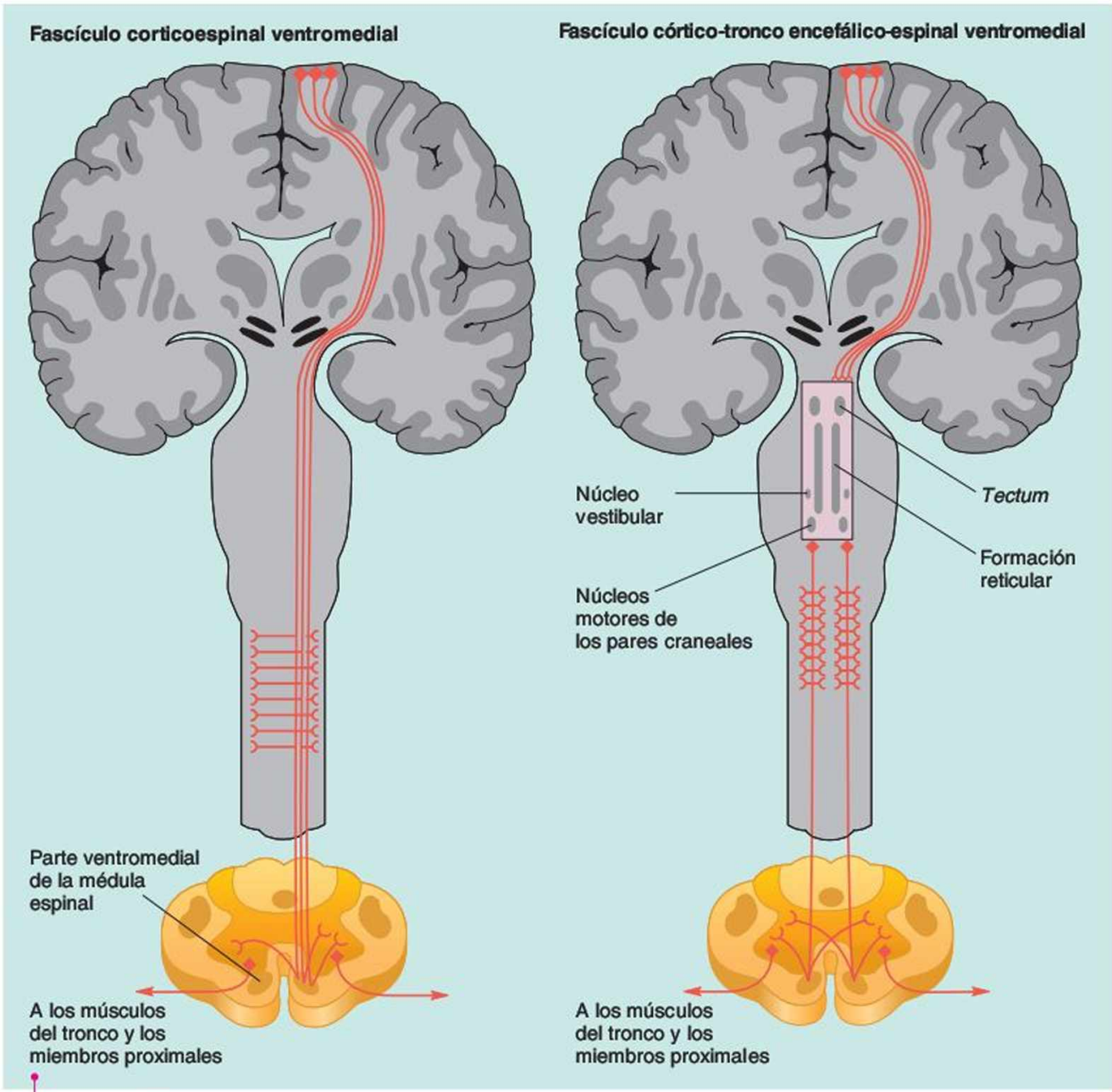


FIGURA 8.8 Las dos divisiones de la vía motora ventromedial: el fascículo corticoespinal ventromedial y el fascículo córtico-tronco encefálico-espinal ventromedial. Sólo se representan las proyecciones de un único hemisferio.

nalizan en la mitad contralateral de un segmento de la médula espinal, en ocasiones directamente en una neurona motora.

2. Las neuronas motoras que son activadas por los dos fascículos ventromediales proyectan a los músculos proximales del tronco y las extremidades (p. ej., los músculos del hombro), mientras que las neuronas motoras que son activadas por los dos fascículos dorsolaterales proyectan a los músculos distales (p. ej., los músculos de los dedos).

Puesto que los cuatro fascículos motores descendentes se originan en la corteza cerebral, se supone que los cuatro median movimientos voluntarios; sin embargo, importantes diferencias en sus trayectorias y destinos sugieren que su función es diferente. Esta diferencia se demostró por primera vez en dos experimentos publicados por Lawrence y Kuypers en 1968.

En su primer experimento, Lawrence y Kuypers (1968a) hicieron una sección medular completa (un corte transversal) de los fascículos corticoespinales dorsola-

terales izquierdo y derecho en sus sujetos, monos, a nivel de las pirámides bulbares, justo por encima de la decusación de estos fascículos. Tras la intervención, los monos podían mantenerse de pie, andar y trepar con bastante facilidad; sin embargo, su capacidad de utilizar sus extremidades para otras actividades estaba menoscabada. Por ejemplo, los movimientos para alcanzar objetos eran débiles y estaban mal dirigidos, sobre todo los primeros días después de la operación. Aunque al cabo de las siguientes semanas se produjo una notable mejoría en la habilidad de los monos para alcanzar objetos, hubo dos anomalías que persistieron. Primero, los monos nunca recuperaron la capacidad de mover sus dedos independientemente uno de otro: cuando recogían porciones de comida lo hacían con todos los dedos juntos como una unidad, como si estuvieran pegados. Segundo, nunca recuperaron la capacidad para soltar los objetos que habían asido; en consecuencia, una vez que habían recogido una porción de comida, a menudo tenían que hurgar con la otra mano para cogerla como un cerdo hurga en la tierra cuando busca trufas. En vista de este último problema, es de sorprender que no tuvieran problemas para soltar de las manos los barrotes de su jaula cuando trepaban por ella. Este punto es importante porque demuestra que una misma respuesta, realizada en un contexto diferente, puede estar controlada por partes diferentes del sistema nervioso central.

Perspectiva evolutiva

En su segundo experimento, Lawrence y Kuypers (1968b) hicieron secciones medulares completas adicionales en los monos a los que se les habían seccionado los fascículos corticoespinales dorsolaterales en el primer experimento. Se seccionó el fascículo corticorrubroespinal dorsolateral en un grupo de estos monos. Los monos eran capaces de mantenerse de pie, andar y trepar después de esta segunda sección transversal; pero cuando estaban sentados sus brazos colgaban inertes a los lados (recuérdese que los monos normalmente se sirven de los brazos para mantenerse de pie y para andar). En los pocos casos en que los monos empleaban un brazo para alcanzar algo, lo utilizaban como un rastrillo de cinta elástica —lanzándolo desde el hombro y usándolo para arrastrar de vuelta pequeños objetos de su interés por el suelo—.

Al otro grupo de monos del segundo experimento se les seccionó ambos fascículos ventromediales. Por el contrario a los del primer grupo, estos sujetos presentaban graves anomalías posturales: tenían una marcada dificultad para andar o sentarse. Si conseguían sentarse o mantenerse de pie sin sujetarse a los barrotes de las jaulas, la más ligera perturbación, como un ruido fuerte, frecuentemente les hacía caerse. Aunque tenían cierta capacidad de utilizar los brazos, la sección de los dos fascículos ventromediales suprimió su capacidad de controlar los hombros. Cuando se alimentaban, lo hacían con movimientos del codo y toda la mano mientras que el antebrazo colgaba inerte a los lados.

¿Qué nos dicen estos experimentos sobre el papel de los diversos fascículos sensitivomotores descendentes en el control del movimiento? Sugieren que los dos fascículos ventromediales están implicados en el control de la postura y de los movimientos globales del cuerpo (p. ej., andar y trepar) y que pueden ejercer un control sobre el movimiento de las extremidades que intervienen en dichas actividades. Por el contrario, ambos fascículos dorsolaterales —el corticoespinal y el corticorrubroespinal— controlan los movimientos de las extremidades. Esta redundancia constituyó probablemente la base de la buena recuperación del movimiento de las extremidades tras las lesiones iniciales del fascículo dorsolateral corticoespinal. No obstante, sólo la división corticoespinal del sistema dorsolateral es capaz de mediar los movimientos independientes de los dedos.



8.7 Circuitos medulares sensitivomotores

Músculos

Las **unidades motoras** constituyen las unidades más pequeñas de la actividad motora. Cada unidad motora induye una única neurona motora y todas las fibras musculares esqueléticas individuales que inerva (*véase* la Figura 8.9). Cuando la neurona motora dispara, todas las fibras de su unidad se contraen al mismo tiempo. Las unidades motoras difieren considerablemente unas de otras en la cantidad de fibras musculares que contienen; las unidades con menor número de fibras —las de los dedos y la cara— son las que permiten el mayor grado de control motor selectivo.

Un músculo esquelético incluye cientos de miles de fibras musculares filiformes unidas por una fuerte membrana y ligadas al hueso por un *tendón.* La *acetilcolina,* que es liberada por las neuronas motoras en las *uniones neuromusculares,* activa la **placa terminal motora** en cada fibra muscular y hace que la fibra se contraiga. Todas las neuronas motoras que inervan las fibras de un único músculo constituyen el **conjunto motor.**

Aunque sea una simplificación excesiva (*véase* Gollinick y Hodgson, 1986), las fibras musculares esqueléticas suelen considerarse de dos tipos básicos: rápidas y lentas. Las *fibras musculares rápidas,* como se habrá podido suponer, son las que se contraen y se relajan rápidamente Aunque

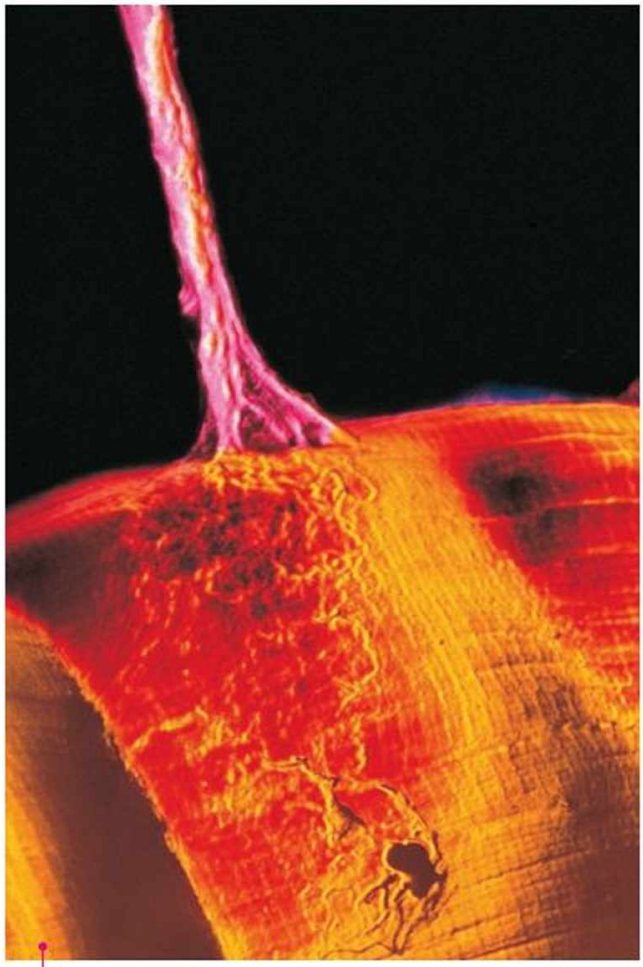


FIGURA 8.9 Microfotografía de una unidad motora; una neurona motora (en rosa) y las fibras musculares que inerva.

capaces de generar una gran fuerza, se cansan rápidamente porque están muy poco vascularizadas (lo que les da un color pálido). Por el contrario, las *fibras musculares lentas*, aunque más lentas y débiles, son capaces de una contracción mantenida porque están muy vascularizadas (y por lo tanto son mucho más rojas). Dependiendo de su función, los músculos contienen una proporción distinta de fibras rápidas y lentas,

Muchos músculos esqueléticos pertenecen inequívocamente a una de estas dos categorías: flexores o extensores. Los **flexores** actúan para doblar o flexionar una articulación y los **extensores para** estirarla o extenderla. En la Figura 8.10 se ilustran el *bíceps* y el *tríceps* —el flexor y el extensor, respectivamente, de la articulación del codo—. A dos músculos cuya contracción produzca el mismo movimiento, ya sea flexión o extensión, se les denomina **músculos sinérgicos;** a los que actúan de manera opuesta, como el bíceps y el tríceps, se les llama **músculos antagonistas.**

Para comprender cómo funcionan los músculos, es importante advertir que tienen propiedades elásticas, en lugar de propiedades inflexibles similares a las de los cables. Si se piensa en un aumento de la tensión muscular como algo análogo a un aumento de la tensión de un ligamento elástico que une dos huesos, se advertirá que la contracción muscular puede ser de dos tipos. La activación de un músculo puede aumentar la tensión que ejerce sobre dos huesos sin necesidad de acortarlos ni unirlos; esto se denomina **contracción isométrica.** O puede acortarlos y unirlos; lo que se llama **contracción dinámica.** La tensión de un músculo puede incrementarse aumentando la cantidad de neuronas de su conjunto motor que están disparando, aumentando la frecuencia de disparo de los que ya están disparando o, más habitualmente, combinando ambos hechos.

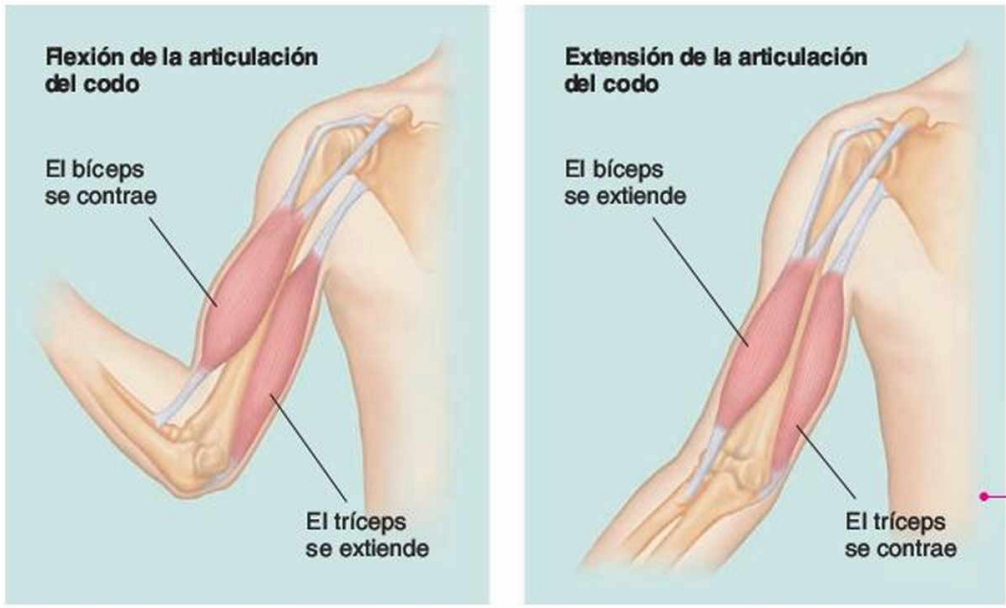


FIGURA 8.10 El bíceps y el tríceps, que son el flexor y el extensor, respectivamente, de la articulación del codo.

Órganos receptores de los tendones y músculos

La actividad de los músculos esqueléticos es controlada por dos tipos de receptores: los órganos tendinosos de Golgi y los husos musculares. Los **órganos tendinosos de Golgi** están insertados en los *tendones*, los cuales conectan cada músculo esquelético al hueso; los **husos musculares** están insertados en el tejido muscular mismo. Debido su diferente localización, los órganos tendinosos de Golgi y los husos musculares responden a distintos aspectos de la contracción muscular. Los órganos tendinosos de Golgi responden a un incremento de la tensión muscular (esto es, al tirón del músculo sobre el tendón), pero son completamente insensibles a los cambios de longitud del músculo. Por lo contrario, los husos musculares responden a cambios de longitud muscular, pero no a los de la tensión muscular.

En condiciones normales, la función de los órganos tendinosos de Golgi es proporcionar información acerca de la tensión muscular al sistema nervioso central, pero también desempeñan una función protectora. Cuando la contracción del músculo es tan intensa que hay riesgo de lesión, los órganos tendinosos de Golgi excitan a las interneuronas inhibidoras de la médula espinal que hacen que el músculo se relaje.

La Figura 8.11 es un diagrama esquemático del *circuito de retroalimentación del huso muscular*. Examinémoslo atentamente. Obsérvese que cada huso muscular tiene su propio **músculo intrafusal** filiforme, el cual es inervado por su propia **neurona motora intrafusal.** ¿Por qué ha de tener cada receptor su propio músculo y su propia neurona motora? La razón se hace evidente si se considera lo que le sucedería al huso muscular si no los tuviera. Sin su *input* motor intrafusal, el huso muscular se aflojaría cada vez que el **músculo esquelético (músculo extrafusal)** se contrajera. En este estado de laxitud, el huso muscular no podría llevar a cabo su trabajo, que es responder a ligeros cambios de longitud del músculo extrafusal. Como se ilustra en la Figura 8.12, la neurona motora intrafusal soluciona este problema acortando el músculo intrafusal cada vez que el músculo extrafusal se acorta, con lo que mantiene la tensión suficiente sobre la porción media, sensible al estiramiento, del huso muscular para poder mantener su sensibilidad a cambios ligeros de longitud del músculo extrafusal.

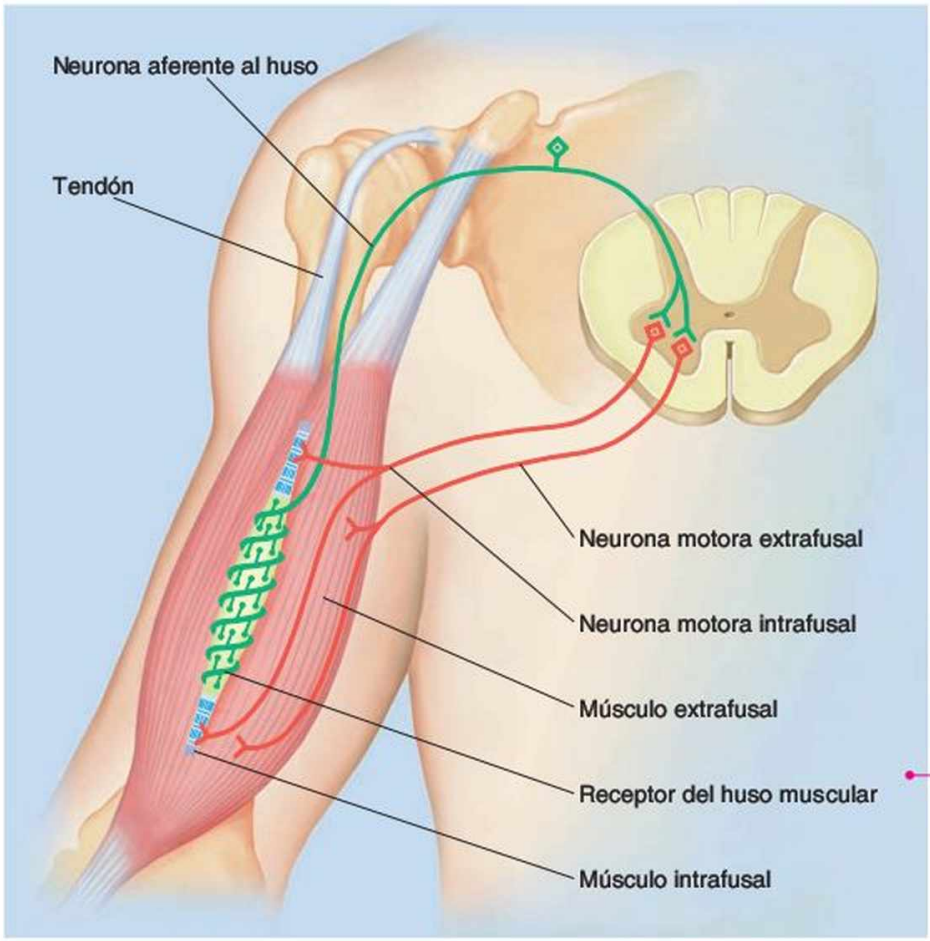
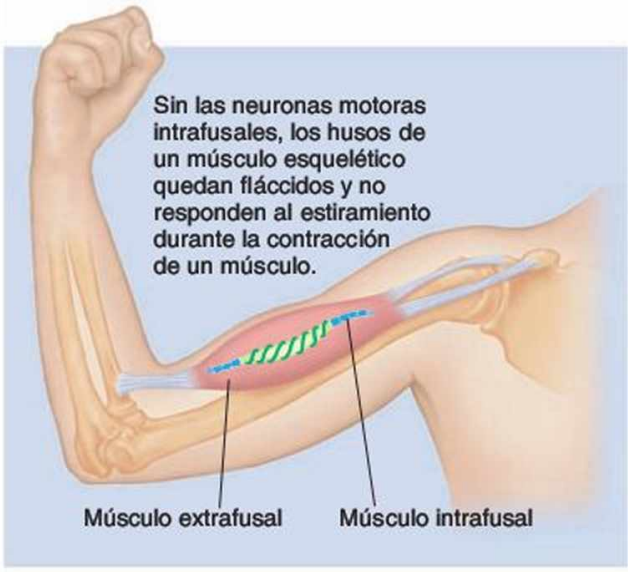


FIGURA 8.11 Circuito de retroalimentación del huso muscular. Hay muchos husos musculares en cada músculo; para simplificar aquí sólo se representa un huso muscular muy ampliado.



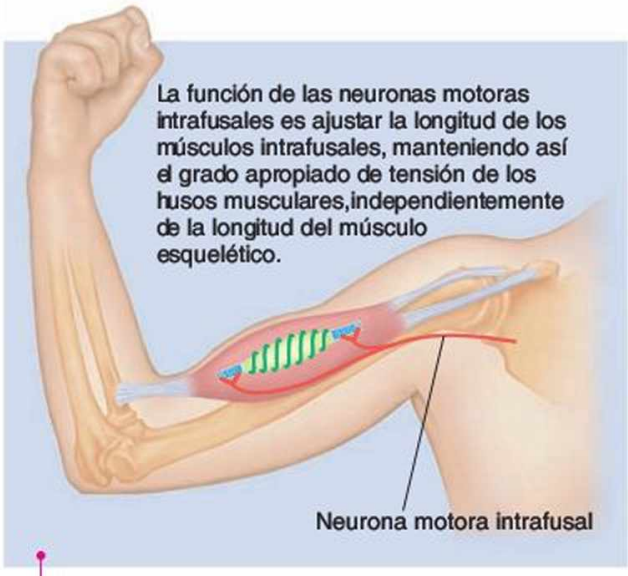


FIGURA 8.12 Función de las neuronas motoras intrafusales.

Reflejo miotático

Cuando se utiliza el término *reflejo*, muchas personas se imaginan a sí mismas sentadas en el borde de la camilla de su médico, recibiendo en la rodilla el golpecito que éste les da con su pequeño martillo. A la extensión resultante de la pierna se la designa **reflejo rotuliano** (*rótula* se refiere a rodilla). Éste es un **reflejo miotático**[2] —un reflejo provocado por una repentina fuerza de estiramiento externa sobre un músculo—.

Cuando el médico golpea el tendón de la rodilla, el músculo extensor que recorre el muslo se estira. Esto inicia la cadena de acontecimientos que se representan en la Figura 8.13. El estiramiento repentino del músculo del muslo estira los receptores de estiramiento del huso muscular, lo que a su vez promueve una descarga de potenciales de acción que son transmitidos desde los receptores de estiramiento hasta la médula espinal, por las **neuronas aferentes al huso** a través de la *raíz dorsal*. Esta descarga de potenciales de acción excita a las neuronas motoras del *asta ventral* de la médula espinal, las cuales responden enviando de vuelta potenciales de acción al músculo cuyo estiramiento provocó en un principio que se excitaran (*véase* Illert y Kummel, 1999). La vuelta de estos impulsos a su punto de partida tiene como resultado una contracción muscular compensatoria y una repentina extensión de la pierna.

El método del que se sirve habitualmente el médico en su consulta para provocar el reflejo rotuliano —esto es, un



FIGURA 8.13 Exploración del reflejo miotático. Durante un reflejo miotático se activan todos los husos musculares de un músculo, pero aquí sólo se reproduce un único huso muscular.

[2] También llamado reflejo de extensión monosináptico *(N. de la T.)*.

golpe seco en el tendón de un músculo totalmente relajado— está pensado para que el reflejo pueda observarse con facilidad. Sin embargo, dice poco sobre su significado funcional. En la vida real, la función del reflejo miotático consiste en evitar que una fuerza externa altere la postura intencionada del cuerpo. Cuando una fuerza externa, tal como un empujón en el brazo mientras se sostiene una taza de café, provoca un inesperado estiramiento muscular extrafusal, el circuito de retroalimentación del huso muscular produce una contracción compensatoria inmediata del músculo que contrarresta la fuerza y evita que se derrame el café —menos, por supuesto, cuando llevamos puesta nuestra mejor ropa—.

El mecanismo por el cual el reflejo miotático mantiene la estabilidad de las extremidades se ilustra en la Figura 8.14. Examínese detenidamente porque ilustra dos de los principios de la función del sistema sensitivomotor que son el tema principal de este capítulo: el importante papel que

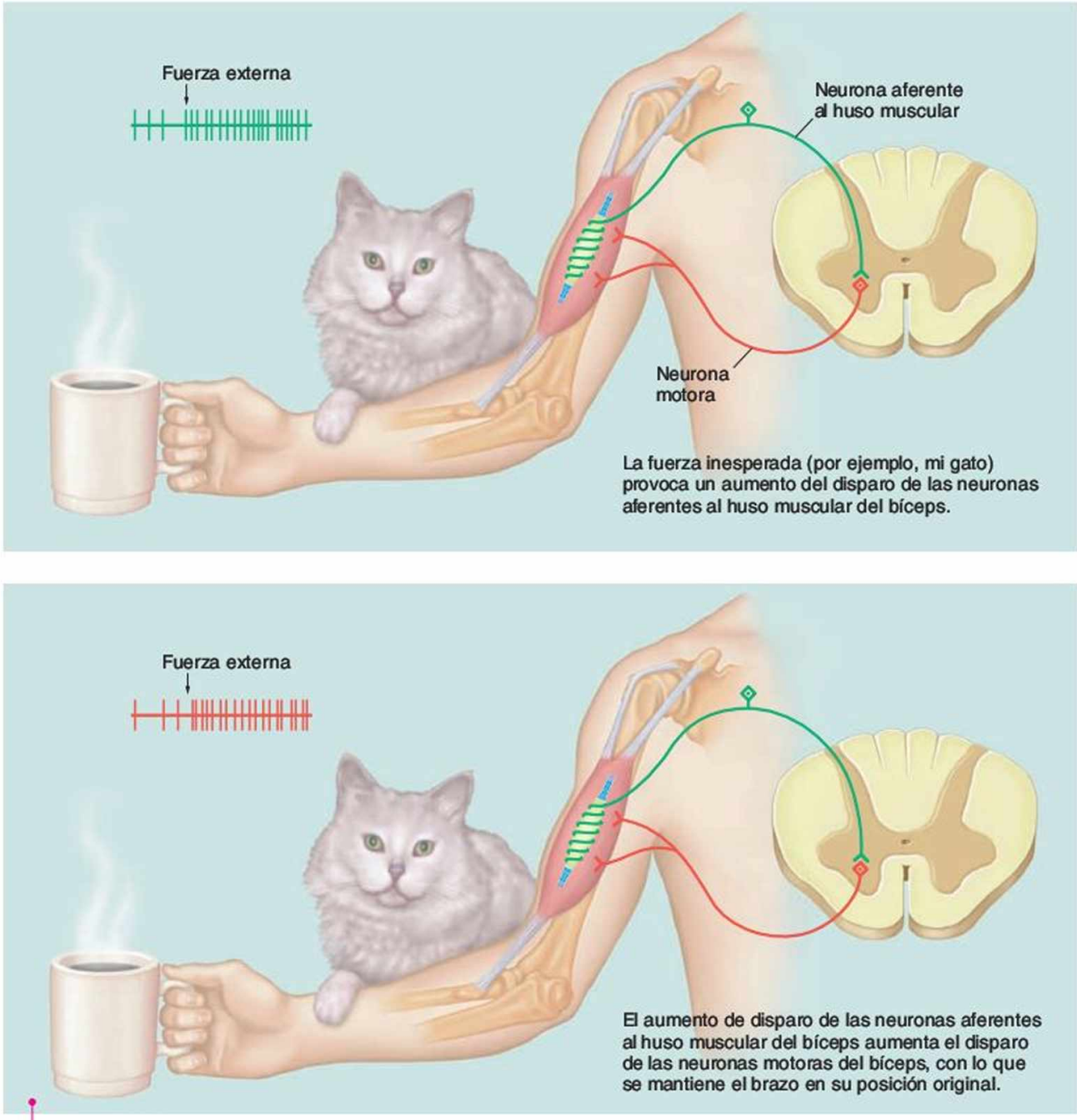


FIGURA 8.14 Mantenimiento automático de la posición de la extremidad por el sistema de retroacción músculo-huso muscular.

juega la retroalimentación sensitiva en la regulación del *output* motor, y la capacidad de los circuitos inferiores de la jerarquía motora para ocuparse de los «pormenores de la empresa», sin que intervengan los niveles superiores.

Reflejo de retirada

Seguro que en alguna ocasión todos hemos tocado algo doloroso —un recipiente caliente, por ejemplo— y hemos retirado de golpe la mano. Esto es un **reflejo de retirada.** A diferencia del reflejo miotático, el reflejo de retirada *no es monosináptico*. Cuando se aplica a la mano un estímulo doloroso, las primeras reacciones se registran en las neuronas motoras de los músculos flexores del brazo unos 1.6 milisegundos después, aproximadamente el tiempo que tarda una señal neural para traspasar dos sinapsis. Así pues, la vía más corta en el circuito del reflejo de retirada implica una interneurona. Otras respuestas se registran en las neuronas motoras de los músculos flexores del brazo tras la descarga inicial; estas respuestas son desencadenadas por señales que han viajado por vías multisinápticas —algunas de las cuales implican a la corteza—. (*Véase* la Figura 8.15.)

Inervación recíproca

La **inervación recíproca** representa un principio importante de los circuitos de la médula espinal. Se refiere al hecho de que los músculos antagonistas están inervados de modo que permitan una respuesta motora suave y sin impedimentos. Cuando uno se contrae, el otro se relaja. En la Figura 8.15 se ejemplifica el papel de la inervación recíproca en el reflejo de retirada. Las «malas noticias» de un suceso doloroso repentino que se ha producido en la mano llegan al asta dorsal de la médula espinal y tienen dos efectos: las señales excitan tanto a las interneuronas excitadoras como a las interneuronas inhibidoras. Las interneuronas excitadoras excitan a las neuronas motoras de los músculos flexores del codo. Las interneuronas inhibidoras inhiben las neuronas motoras de los músculos extensores del codo. Así pues, un *input* sensitivo individual produce un patrón coordinado de *output* motor: las actividades de los agonistas y los antagonistas son coordinadas automáticamente por los circuitos internos de la médula espinal.

Los movimientos son más rápidos cuando tiene lugar una excitación simultánea de todos los agonistas y una inhibición completa de todos los antagonistas; no obstante, no es así como suelen producirse normalmente los movimientos voluntarios. La mayoría de los músculos están siempre contraídos hasta cierto punto, y los movimientos se producen por medio de ajustes en el nivel de co-contracción relativa entre los antagonistas. Los movimientos producidos por **co-contracción** son suaves, y pueden detenerse con precisión por medio de un ligero aumento de contracción de los músculos antagonistas. Por otra parte, la co-contracción nos cubre de los efectos de fuerzas externas inesperadas.

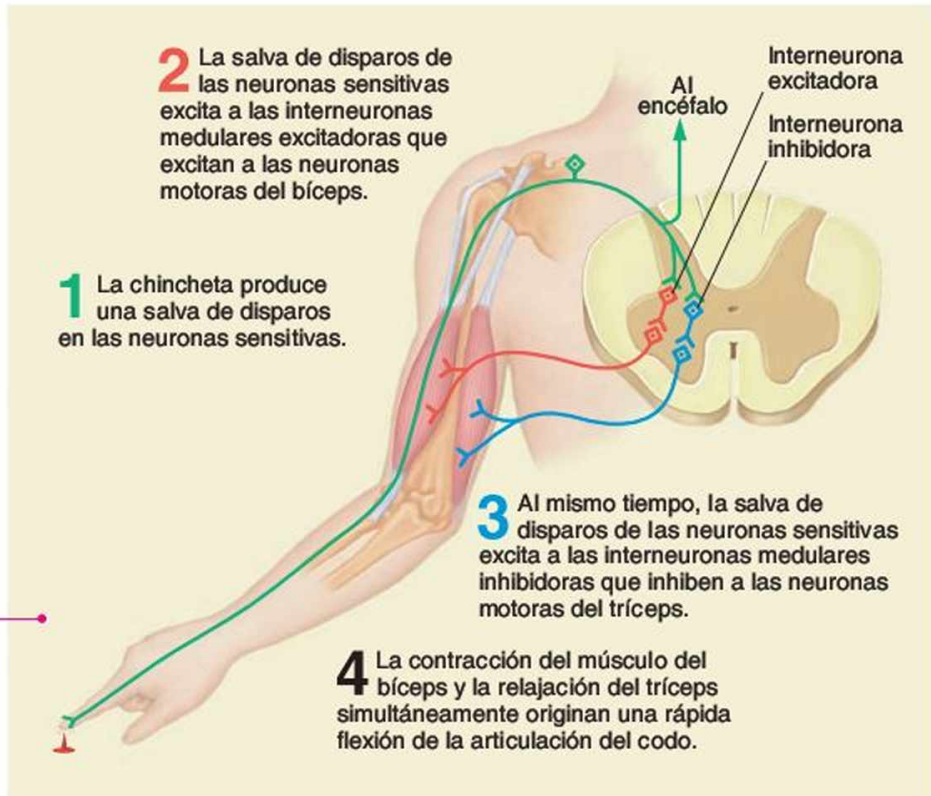


FIGURA 8.15 Inervación recíproca de los músculos antagonistas del brazo. Durante un reflejo de retirada se excitan los flexores del codo y se inhiben sus extensores.

Inhibición colateral recurrente

Como la mayoría de los trabajadores, las fibras musculares y las neuronas motoras que las inervan necesitan descansar de vez en cuando, y existen neuronas inhibidoras en la médula espinal que se ocupan de que puedan hacerlo. Cada neurona motora se ramifica justo antes de salir de la médula espinal y la ramificación forma sinapsis con una pequeña interneurona inhibidora, la cual inhibe a la misma neurona motora de la que recibe su *input* (*véase* Illert y Kummel, 1999). La inhibición producida por estos circuitos de retroalimentación local se designa **inhibición colateral recurrente**, y las pequeñas interneuronas inhibidoras que median la inhibición colateral recurrente se llaman *células de Renshaw*. Como consecuencia de la inhibición colateral recurrente, cada vez que una neurona motora dispara se inhibe momentáneamente a sí misma y transfiere la responsabilidad de la contracción de un músculo en particular a otros miembros del conjunto motor muscular.

En la Figura 8.16 se aporta un resumen; en ella se ilustran la inhibición colateral recurrente y otros factores que excitan o inhiben directamente a las neuronas motoras.

Andar: un complejo reflejo sensitivomotor

La mayoría de los reflejos son mucho más complejos que los reflejos de retirada y de extensión [miotático]. Piénsese por un momento en la complejidad del programa de reflejos que se necesita para controlar una actividad como andar (*véase* Capaday, 2002; Dietz, 2002a; Nielsen, 2002). Un programa semejante ha de integrar información visual procedente de los ojos, información somatosensitiva de los pies, rodillas, caderas, brazos, etc., e información sobre equilibrio proveniente de los conductos semicirculares del oído interno. Y, basándose en esta información, debe producir una serie integrada de movimientos que implican a los músculos del tronco, piernas, pies y antebrazos. Este programa de reflejos tiene que ser asimismo increíblemente flexible: ha de ser capaz de ajustar su *output* de modo inmediato a los cambios en la pendiente del terreno, a las instrucciones recibidas del cerebro o a fuerzas externas tales como una bolsa de la compra. Nadie ha conseguido todavía construir un robot que se acerque siquiera a reproducir estas proezas.

Grillner (1985) demostró que la locomoción puede estar controlada por circuitos de la médula espinal. Los

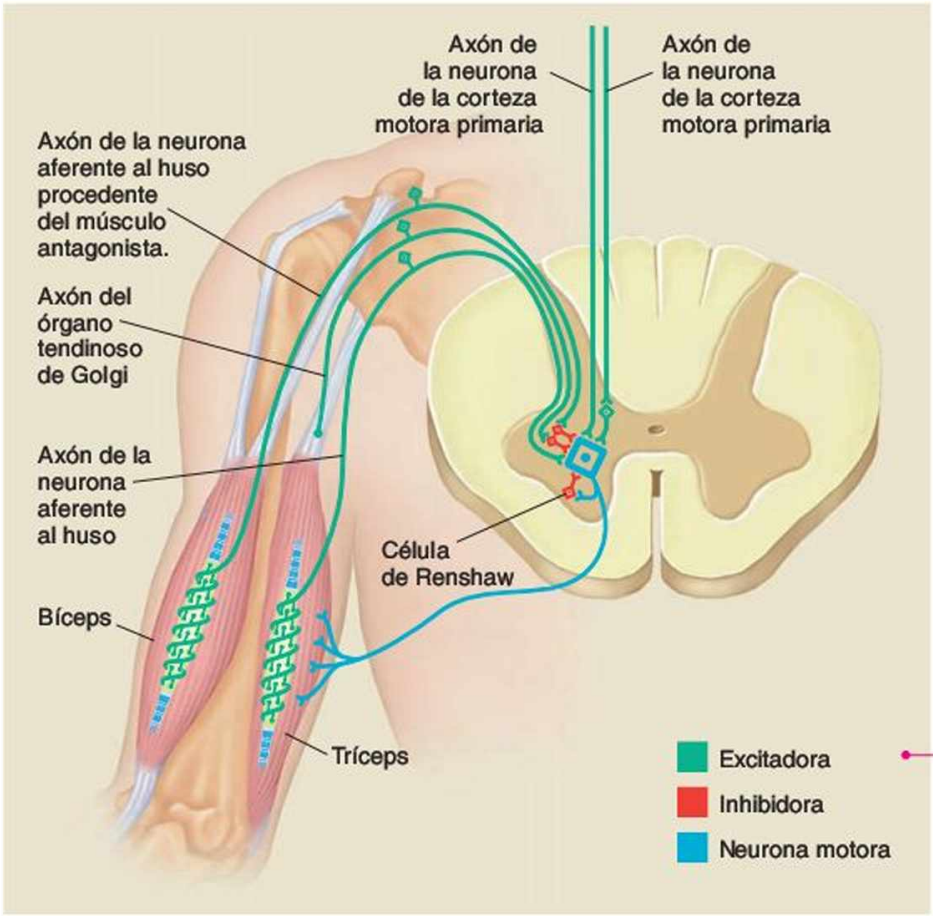


FIGURA 8.16 Señales excitadoras e inhibidoras que influyen directamente en la actividad de una neurona motora.

sujetos de Grillner eran gatos a los que se les había separado la médula espinal del encéfalo mediante sección medular. Colocó a los gatos en un cabestrillo sobre una cinta sin fin [«tapiz rodante»]; sorprendentemente, cuando la cinta empezó a moverse y los gatos recibieron retroalimentación sensitiva del tipo que normalmente acompaña a la locomoción, éstos empezaron a andar (*véase* Drew, Jiang y Widajewicz. 2002)



8.8 Programas sensitivomotores centrales

En este capítulo se ha aprendido que el sistema sensitivomotor se parece a la jerarquía de una gran y eficaz empresa. Se ha visto cómo las instancias ejecutivas —la corteza prefrontal dorsolateral, el área motora suplementaria y la corteza premotora— emiten órdenes basándose en la información que les suministra la corteza posterior parietal. También se ha visto cómo estas órdenes se le remiten al director gerente (la corteza motora primaria) para que se distribuyan por los cuatro principales canales de comunicación (las dos vías motoras espinales dorsolaterales y las dos ventromediales) hasta los, metafóricamente, directores de departamento de la jerarquía sensitivomotora (los circuitos sensitivomotores espinales). Por último, se ha visto cómo los circuitos sensitivomotores espinales dirigen la actividad de los trabajadores (los músculos).

Una de las teorías sobre la función sensitivomotora es que el sistema sensitivomotor incluye una jerarquía de **programas sensitivomotores centrales** (*véase* Brooks, 1986; Georgopoulos, 1991). La teoría del programa sensitivomotor central sugiere que todos los niveles del sistema sensitivomotor, excepto los superiores, tienen por sí mismos determinadas pautas de actividad programada y que los movimientos complejos se producen activando la combinación adecuada de tales programas (*véase* Swinnen, 2002; Tresch *et al.*, 2002). Según esto, si la corteza de asociación decide que a uno le puede apetecer hojear una revista, activa los programas corticales de los niveles superiores, los cuales a su vez activan los programas de los niveles inferiores —quizá localizados en el tronco del encéfalo— para andar, inclinarse, tomar la revista y hojearla. Dichos programas activan a su vez programas espinales específicos que controlan los diversos elementos de las secuencias y hacen que los músculos consigan el objetivo.

Una vez activado, cada nivel del sistema sensitivo-motor puede operar a partir de la retroalimentación sensitiva existente, sin el control directo de los niveles superiores. Así pues, aunque los niveles superiores del sistema sensitivomotor conserven la opción de controlar directamente la actividad del sujeto, la mayoría de las respuestas individuales que se efectúan se llevan a cabo sin implicación cortical directa, y apenas se es consciente de ellas.

De modo parecido, cuando un presidente de una compañía quiere abrir una nueva sucursal simplemente da la orden a uno de sus ejecutivos, y éste responde como de costumbre dando una serie de órdenes a las personas apropiadas de los niveles inferiores de la jerarquía, que a su vez hacen lo mismo. Cada uno de los ejecutivos y los trabajadores de la empresa sabe cómo llevar a cabo muchas tareas diferentes y las ejecuta considerando las condiciones vigentes cuando se les pide que lo hagan. Las empresas eficaces disponen de mecanismos para asegurar que los programas de acción de los distintos niveles de la jerarquía están bien coordinados y son eficaces. En el sistema sensitivomotor parece ser que estos mecanismos corren a cargo del cerebelo y los ganglios basales.

Los programas sensitivomotores centrales tienen capacidad de equivalencia motora

Al igual que una gran y eficaz empresa, el sistema sensitivo motor no realiza siempre una tarea determinada exactamente del mismo modo. El hecho de que puedan llevarse a cabo los mismos movimientos básicos de modos diferentes que implican a músculos diferentes se denomina **equivalencia motora**. Por ejemplo, hemos aprendido a firmar con nuestro nombre mediante movimientos estereotipados de los dedos y la mano; aun cuando firmemos con el pie en la arena de la playa, la firma conservará muchas de sus características típicas. Este ejemplo de equivalencia motora sugiere que los programas sensitivomotores centrales para firmar no están almacenados en circuitos neurales que controlan directamente la mano que habitualmente utilizamos, sino a un nivel superior de la jerarquía motora. ¿Pero dónde?

En un estudio de RMf, Rijntjes y colaboradores (1999) encontraron que los programas sensitivomotores centrales para firmar parecen estar almacenados en áreas de la corteza motora secundaria que controlan la mano de preferencia. Es de sorprender que las mismas áreas de la mano se activaron asimismo cuando se firmó con el pie.

Neurociencia cognitiva

La información sensitiva que controla los programas sensitivomotores centrales no es necesariamente consciente

En el Capítulo 7 se estudió que los mecanismos neurales de la percepción visual consciente (corriente ventral) no

son necesariamente los mismos que los que median el control visual de la conducta (corriente dorsal). El apoyo inicial de esta teoría provino de pacientes neuropsicológicos que podían responder a estímulos visuales de los que no tenían consciencia y de otros pacientes que no podían interactuar eficazmente con objetos que percibían conscientemente.

¿Hay pruebas de la separación de la percepción consciente y el control sensorial de la conducta en sujetos indemnes? Haffenden y Goodale (1998) proporcionaron tales pruebas. Mostraron a sujetos sanos una versión tridimensional de una ilusión visual de la Figura 8.17 —obsérvese que los dos redondeles centrales parecen tener un tamaño diferente, aunque son idénticos—. Sorprendentemente, cuando se les pidió a los sujetos que indicaran el tamaño de cada redondel central con el dedo pulgar e índice derechos, éstos juzgaron que el redondel de la izquierda era más pequeño que el de la derecha; sin embargo, cuando se les pidió que extendieran el brazo y alcanzaran los redondeles con los mismos dedos, la separación preliminar de los dedos estaba en función del tamaño real de cada redondel más que del tamaño percibido.



FIGURA 8.17 Ilusión de Ebbinghaus. Obsérvese que el redondel central situado a la izquierda parece mayor que el de la derecha. Haffenden y Goodale (1998) hallaron que cuando los sujetos alargaban el brazo para alcanzar cualquiera de los discos centrales, la posición de sus dedos al aproximarse a los redondeles indicaba que sus respuestas estaban siendo controladas por el tamaño real de los redondeles, no por el tamaño que percibían conscientemente.

Los programas sensitivomotores centrales pueden desarrollarse sin práctica

¿Qué tipo de experiencia se necesita para que se desarrollen normalmente los programas motores centrales? En concreto, ¿es necesario practicar una conducta determinada para que se desarrolle su programa sensitivomotor central?

Aunque los programas sensitivomotores centrales de algunas conductas pueden establecerse practicando dicha conducta, los programas sensitivomotores centrales de muchas conductas típicas de especie se establecen sin una práctica explícita de ese comportamiento. Esta cuestión quedó bien clara a partir del estudio clásico de Fentress (1973). Dicho autor demostró que ratones adultos criados desde el nacimiento sin patas delanteras seguían haciendo los patrones de movimientos de omóplatos —típicos del acicalamiento en su especie— y que estos movimientos estaban bien coordinados con los de la lengua, la cabeza y los ojos. Por ejemplo, el ratón parpadeaba cada vez que realizaba el movimiento de omóplatos que hubiera hecho al restregarse los ojos con las patas delanteras. El estudio de Fentress demostró igualmente la importancia de la retroalimentación sensitiva en el funcionamiento de los programas sensitivomotores centrales. Los ratones que no tenían patas delanteras, privados del contacto habitual entre la zarpa y la lengua al acicalarse la cara, a menudo interrumpían una aparente secuencia de acicalamiento para lamer a un compañero de jaula o incluso el suelo.

Perspectiva evolutiva

La práctica puede producir programas sensitivomotores centrales

Aunque los programas sensitivomotores centrales de muchas conductas típicas de especies se desarrollan sin práctica, la práctica es un modo seguro de generar o modificar tales programas. Las teorías del aprendizaje sensitivomotor resaltan dos tipos de procesos que influyen en el aprendizaje de programas sensitivomotores centrales: integración de fragmentos de respuesta y transferencia del control a los niveles inferiores del sistema sensitivomotor.

Integración de la respuesta Según la **hipótesis de la integración de la respuesta,** la práctica combina los programas sensitivomotores centrales que controlan respuestas individuales formando programas que controlan secuencias (fragmentos) de conducta. En el caso de una mecanógrafa novata, cada respuesta necesaria para escribir a máquina una palabra se desencadena y controla in-

dividualmente; en el de una mecanógrafa experta las secuencias de letras se activan como una unidad, con un marcado aumento de velocidad y continuidad.

Un principio importante de la integración de fragmentos es que los fragmentos mismos pueden combinarse en fragmentos de un nivel superior. Por ejemplo, las respuestas requeridas para mecanografiar cada una de las letras y los dígitos de una dirección pueden agruparse en secuencias más largas necesarias para formar las palabras y las cifras individuales, y estos fragmentos pueden combinarse a su vez de modo que pueda escribirse la dirección completa como una unidad.

Transferencia del control a niveles inferiores Durante el proceso de aprendizaje de un programa sensitivomotor central, el control se transfiere de los niveles superiores de la jerarquía sensitivomotora a los inferiores (*véase* Ramnami y Passingham, 2001; Sanes, 2003). El traspaso del nivel de control a los niveles inferiores del sistema sensitivomotor durante el entrenamiento (*véase* Seitz *et al.*, 1990) ofrece dos ventajas. Una es que libera a los niveles superiores para que puedan ocuparse de otros aspectos más enigmáticos. Por ejemplo, los pianistas virtuosos pueden concentrarse al interpretar una pieza musical porque no tienen que centrarse de manera consciente en presionar la tecla adecuada. La otra ventaja de la transferencia del nivel de control es que permite una gran velocidad, ya que los diferentes circuitos de los niveles inferiores de la jerarquía pueden actuar simultáneamente, sin interferir unos con otros. Es posible mecanografiar 120 palabras por minuto sólo porque los circuitos responsables de activar cada presión de tecla se activan antes de que se haya completado la respuesta precedente.

Neuroimagen cerebral funcional del aprendizaje sensitivomotor

Las técnicas de neuroimagen funcional han proporcionado una oportunidad de estudiar los correlatos neurales del aprendizaje sensitivomotor. Mediante el registro de la actividad cerebral de sujetos humanos cuando están aprendiendo a realizar nuevas secuencias motoras los investigadores pueden elaborar hipótesis sobre el papel que desempeñan diversas estructuras en el aprendizaje sensitivomotor.

Un buen ejemplo es el estudio con TEP de Jenkins y colaboradores (1994). Estos investigadores registraron la actividad TEP de humanos que realizaban dos secuencias diferentes de pulsación de teclas. Había cuatro teclas diferentes y cada secuencia era la de la pulsación de cuatro teclas. Las pulsaciones se realizaban con la mano derecha, una cada 3 segundos, y un tono indicaba si se había pulsado o no la tecla correcta. Había tres condiciones experimentales: una, de referencia, de descanso; una durante la que los sujetos ejecutaban una secuencia recién aprendida; y una en la cual los sujetos ejecutaban una secuencia ya practicada.

Neurociencia cognitiva

A continuación se describen seis resultados fundamentales de este estudio (*véase* la Figura 8.18). Sirven de resumen de los planteamientos más importantes que ya se han hecho en este capítulo.

Resultado 1: La corteza parietal posterior se activó durante la ejecución tanto de secuencias recién aprendidas como de las ya practicadas, pero se activó más durante las secuencias recién aprendidas. Este resultado concuerda con la hipótesis de que la corteza parietal posterior integra los estímulos sensitivos (en este caso, los tonos de aviso) que se utilizan para guiar las secuencias motoras y coincide con los datos que indican que la corteza parietal posterior está más activa cuando los sujetos están más atentos a los estímulos, como suele suceder durante las primeras etapas del aprendizaje motor.

Resultado 2: La corteza prefrontal dorsolateral se activó durante la ejecución de la secuencia recién aprendida, pero no durante la ejecución de la ya practicada. Esto sugiere que la corteza prefrontal dorsolateral representa un papel especialmente importante cuando las secuencias motoras se están realizando en gran parte bajo control consciente, como suele suceder durante las primeras etapas del aprendizaje motor.

Resultado 3: Las áreas de la corteza motora secundaria respondieron de modo diferente. La corteza premotora contralateral estuvo más activa durante la ejecución de la secuencia motora recién aprendida, mientras que el área motora suplementaria lo estuvo bilateralmente durante la de la secuencia bien aprendida. Este hallazgo es coherente con la hipótesis de que la corteza premotora desempeña un papel más destacado cuando la ejecución está siendo guiada en gran parte por estímulos sensitivos, como suele suceder durante las primeras etapas del aprendizaje motor, y que el área motora suplementaria juega un papel más destacado cuando la ejecución es en gran medida independiente de los estímulos sensitivos, como ocurre a menudo con las secuencias motoras ya practicadas, las cuales pueden producirse automáticamente con poca retroalimentación sensitiva.

Resultado 4: La corteza motora primaria y la somatosensitiva contralaterales se activaron por igual durante la ejecución de secuencias motoras tanto nuevas como ya practicadas. Este hallazgo es compatible con el hecho de que los elementos motores fueron los mismos durante ambas secuencias.

Resultado 5: Los ganglios basales contralaterales se activaron en el mismo grado durante la ejecución de

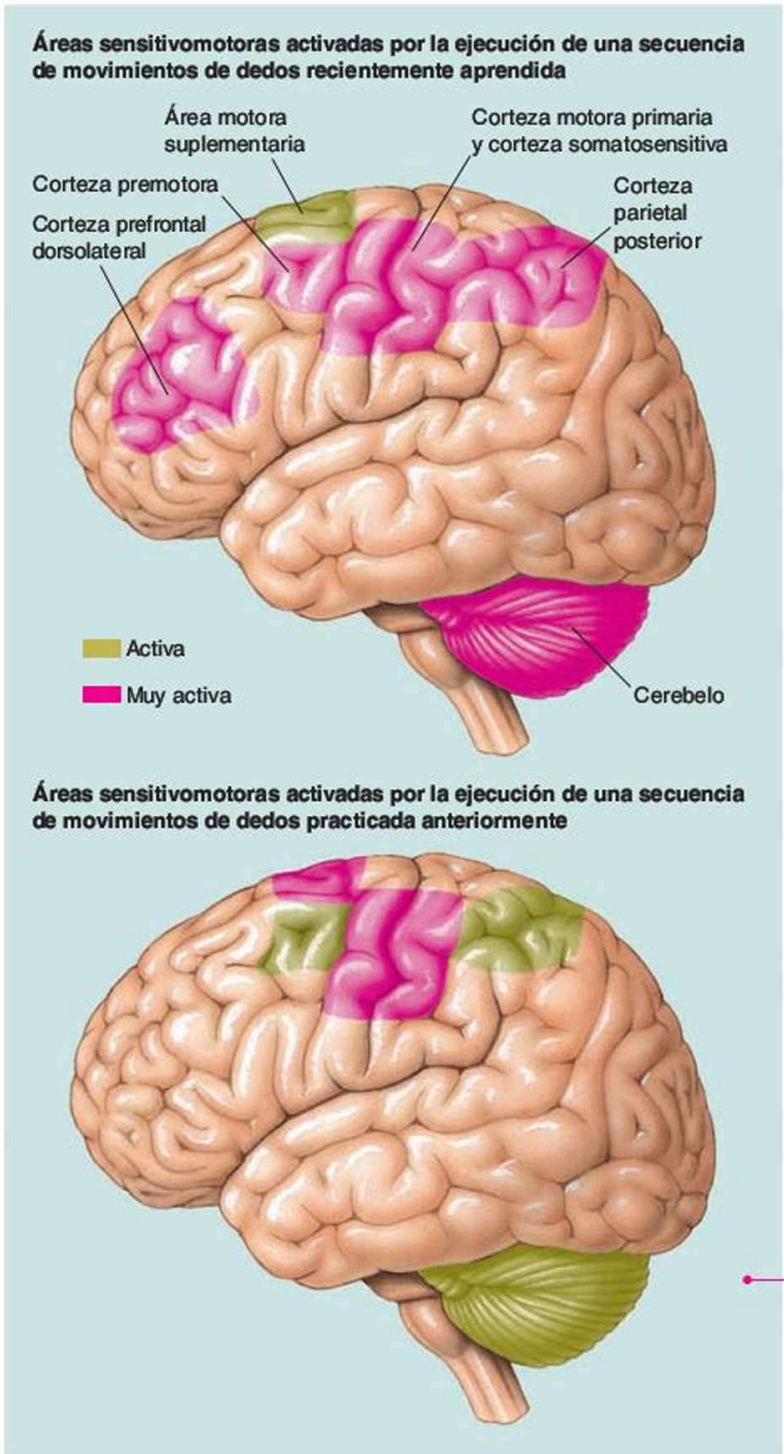


FIGURA 8.18 Actividad registrada por exámenes de TEP durante la ejecución de secuencias de movimientos de dedos recientemente aprendidas y de secuencias ya practicadas. (De Jenkins *et al.*, 1994.)

la secuencia motora recién aprendida como de la ya practicada. Jenkins y colaboradores especularon que diferentes subpoblaciones de neuronas de los ganglios basales podrían haberse activado durante las dos condiciones, pero que esto no pudo detectarse debido a la escasa resolución espacial de la exploración con TEP.

Resultado 6: El cerebelo se activó bilateralmente durante la ejecución tanto de las secuencias recién aprendidas como de las ya practicadas, pero se activó más durante la secuencia recién aprendida. Esto es coherente con la idea de que el cerebelo desempeña una función primordial en el aprendizaje motor

Revisión del caso de R.

Unos cuantos días después de que hubiera acabado de escribir este capítulo, me detuve un momento para comprar algo de verdura y pescado para cenar y me encontré de nuevo esperando en la cola de la caja de R. Era la cola más larga, pero soy una persona de hábitos. Esta vez me sentía más bien engreído cuando la miraba. Toda la lectura y reflexión que había dedicado a preparar este capítulo me había aportado algunos nuevos conocimientos de lo que ella estaba haciendo y cómo lo hacía. Me preguntaba si ella apreciaría tanto como yo su propio sistema sensitivomotor, tan finamente sintonizado. Entonces ideé mi plan —una pequeña prueba del sistema de retroalimentación entre el músculo y huso muscular de R.— ¿Cómo reaccionaría el delicadamente sintonizado sistema sensitivomotor de R. a la bolsa que parecía pesada pero que en realidad era muy ligera? La próxima vez tomaría una de esas bolsas de papel del estante de champiñones, la inflaría, metería un champiñón en ella y luego doblaría el borde de la bolsa de modo que pareciera completamente llena. Sonreí al pensarlo. Pero no fui el único en sonreír. Mi ensoñación acabó bruscamente y la sonrisa se esfumó de mi cara cuando advertí que R. me extendía la mano con una divertida sonrisa abierta ¿Es que nunca aprenderé?

Revisión de los temas

En este capítulo se han abordado los cuatro temas de este libro. Los más destacados han sido los temas de las implicaciones clínicas y de la neurociencia cognitiva. Hemos aprendido cómo la convergencia de la investigación de pacientes neuropsicológicos con alteraciones neuropsicológicas así como los estudios de neuroimagen funcional de sujetos humanos dedicados a actividades sensitivomotoras han contribuido a las teorías actuales del funcionamiento sensitivomotor.

Implicaciones clínicas

Neurociencia cognitiva

El tema de la perspectiva evolutiva ha sido evidente al examinar varios experimentos comparativos sobre el sistema sensitivomotor, realizados en su mayor parte en primates no humanos. Un punto importante a retener es que a pesar de que las funciones sensitivomotoras de los primates no humanos son similares a las de los seres humanos, no son idénticas (p. ej., los monos andan sobre sus manos y sus pies).

Perspectiva evolutiva

Por último, hemos aprendido cómo pueden utilizarse los ejemplos para pensar de un modo productivo sobre la ciencia —en particular, cómo una gran y eficaz compañía puede servir de útil metáfora aplicada al sistema sensitivomotor—.

Reflexión crítica

EN EL CD



Para lecturas adicionales sobre el Capítulo 8, *véase* la copia impresa.

Cuestiones para reflexionar

1. Tanto los sistemas sensitivomotores como las grandes empresas son sistemas complejos que intentan sobrevivir en un medio competitivo. No es por casualidad que funcionen de manera similar. Discútase esto.
2. Los humanos tendemos a considerar los mecanismos corticales como preeminentes, supuestamente porque somos la especie con la corteza más amplia. Sin embargo, se podría argumentar que, desde distintas perspectivas, los circuitos sensitivomotores inferiores son más importantes. Discútase esto.
3. En este capítulo se han presentado más datos de procesamiento paralelo: algunos circuitos neurales realizan su función bajo percepción consciente y otros llevan a cabo la misma función sin que haya consciencia. Discútase esto.
4. B., el mono búho hembra, controló el brazo de un robot con su cerebro. ¿Cómo podría utilizarse la tecnología que le permitió hacer esto para mejorar la vida de pacientes con parálisis?

EN EL CD



¿Estudiando para un examen? Intente hacer los ejercicios de práctica del Capítulo 8.

Palabras clave

Apraxia, 210
Área motora suplementaria, 212
Áreas motoras cinguladas, 212
Campo ocular frontal, 209
Células de Betz, 218
co-contracción, 226
Conjunto motor, 221
Contracción dinámica, 222
Contracción isométrica, 222
Corteza de asociación parietal posterior, 209
Corteza de asociación prefrontal dorsolateral, 212
Corteza motora primaria, 214
Corteza motora secundaria, 212
Corteza premotora, 212
Equivalencia motora, 228
Estereognosia, 214
Extensores, 222
Fascículo corticoespinal dorsolateral, 218
Fascículo corticoespinal ventromedial, 218
Fascículo corticorrubroespinal dorsolateral, 218
Fascículo cortico-troncoencefálico-espinal, 222
Flexores, 222
Formación reticular, 218
Hipótesis de la integración de la respuesta, 229
Homúnculo motor, 214
Husos musculares, 223
Inervación recíproca, 226
Inhibición colateral recurrente, 227
Músculo esquelético (músculo extrafusal), 223
Músculo intrafusal, 223
Músculos antagonistas, 222
Músculos sinérgicos, 222
Negligencia contralateral, 210
Neuronas aferentes al huso, 224
Neuronas motoras intrafusales, 223
Núcleo vestibular, 218
Órganos tendinosos de Golgi, 223
Placa terminal motora, 221
Programas sensitivomotores centrales, 228
Reflejo de retirada, 226
Reflejo miotático [reflejo de extensión], 224
Reflejo rotuliano, 224
Retroalimentación sensitiva, 207
Somatotópico, 214
Tectum, 218
Unidades motoras, 221

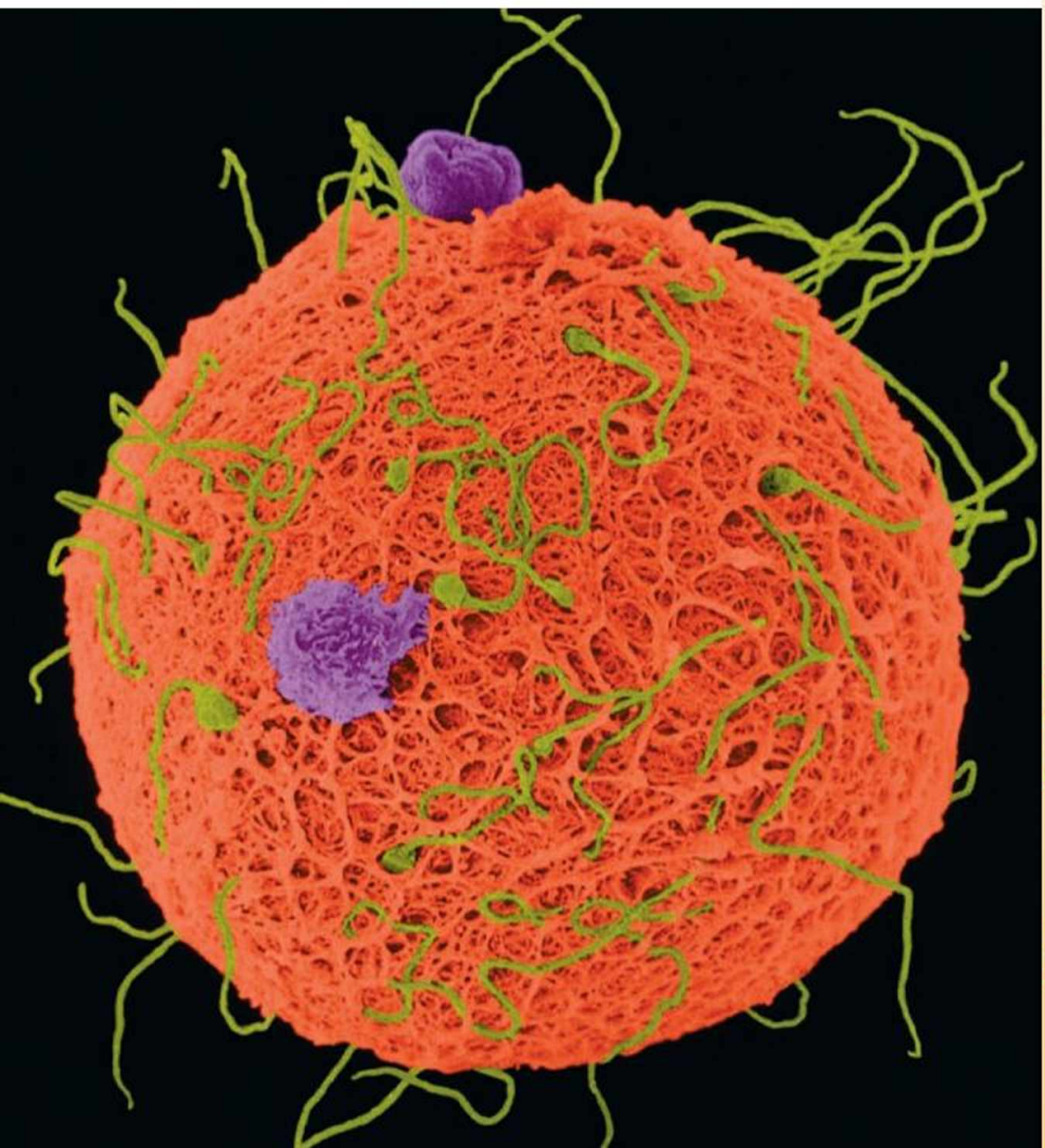
EN EL CD

¿Necesita ayuda para estudiar las palabras clave de este capítulo? Revise las fichas informáticas breves del Capítulo 8.

capítulo 9

Desarrollo del sistema nervioso

Del óvulo fecundado a nosotros



9.1 Fases del desarrollo neural

9.2 Desarrollo cerebral postnatal en bebés humanos

9.3 Efectos de la experiencia en el desarrollo inicial, mantenimiento y reorganización de los circuitos neurales

9.4 Plasticidad neural en adultos

9.5 Trastornos del desarrollo neural: autismo y síndrome de Williams

La mayoría de nosotros imaginamos el sistema nervioso como un complejo tridimensional de elementos nerviosos «conectados» entre sí formando una enorme red de circuitos. La mera magnitud y complejidad de un esquema de conexiones semejante resulta asombrosa, pero la analogía no le basta al sistema nervioso ya que no capta una de sus características más importantes. El sistema nervioso no es una red estática de elementos interconectados, tal como implica el modelo de esquema de conexiones; es más bien un órgano vivo, con *plasticidad* (que puede cambiar), el cual se desarrolla y cambia continuamente en respuesta a sus programas genéticos y la interacción con su medio ambiente.

Este capítulo se centra en el sorprendente proceso del *desarrollo neural*, que comienza con un único óvulo fecundado (*véase* la fotografía que encabeza el capítulo) y acaba en un encéfalo adulto funcional. Hay tres puntos clave: 1) la complejidad y el prodigio del desarrollo neural, 2) el importante papel que desempeña la experiencia en el desarrollo neural y 3) las nefastas consecuencias de las anomalías del desarrollo neural. Este capítulo desarrolla estos tres puntos y culmina en una exposición de dos devastadores trastornos del desarrollo neural humano: el autismo y el síndrome de Williams.

Pero primero veamos el triste caso de G. Se suele subestimar el papel de la experiencia en el desarrollo neural y psicológico del ser humano. Una de las razones es que la mayoría de nosotros hemos sido criados en ambientes similares. Puesto que las experiencias iniciales de la mayor parte de las personas varían poco, la decisiva función de la experiencia en el desarrollo neural y psicológico humanos no resulta obvia. Esta equivocación puede corregirse considerando casos en los que se ha criado a niños en ambientes extremadamente anómalos. G. es un caso de éstos (Curtiss, 1977; Rymer, 1993).

Reflexión crítica

El caso de G.

Cuando G. fue admitida en el hospital a los 13 años sólo medía 1.35 metros y pesaba 28.1 kilogramos. No podía mantenerse derecha, ni masticar comida sólida, ni controlar la vejiga o los intestinos. Desde los 20 meses, G. había pasado la mayoría de los días atada a un orinal en una pequeña y oscura habitación cerrada. Su única vestimenta era un trapo con correas que le impedía mover cualquier parte de su cuerpo que no fueran los pies y las manos. Al anochecer, se la trasladaba a un jergón con una camisa de fuerza. Su padre no toleraba el ruido y le golpeaba si emitía cualquier sonido. Según su madre, que era casi totalmente ciega, el padre y el hermano de G. casi nunca le hablaban, aunque a veces le gritaban como si fuera un perro. Se le permitió a la madre estar sólo unos cuantos minutos con G. cada día, tiempo durante el que le daba de comer cereales o comida para niños —no se le daban a G. alimentos sólidos—. La grave privación que sufrió G. durante la infancia le dejó graves cicatrices. Cuando se le admitió en el hospital, apenas emitía ningún sonido y era totalmente incapaz de hablar.

Implicaciones clínicas

Después de que se descubriera a G., se hizo un gran esfuerzo para dar marcha atrás en su desarrollo y para comprobar sus problemas y sus progresos; no obstante, tras unos cuantos años G. «desapareció» en una serie de procesos legales, casas de acogida e instituciones. (Rymer, 1993)

Aunque G. manifestó cierta mejoría en los años posteriores a su rescate, tiempo durante el que recibió cuidados especiales, podía verse claramente que nunca alcanzaría algo que se aproximara a un desarrollo psicológico normal. Algunos de sus problemas continuos eran los siguientes: no reaccionaba al frío ni al calor extremos, tendía a tener rabietas silenciosas durante las que podía agitarse, escupir, arañar, orinarse y restregarse toda ella con sus propios «mocos»; se asustaba con facilidad (p.ej., de los perros y de los hombres vestidos de caqui), no era capaz de masticar, sólo podía decir palabras cortas, mal pronunciadas. En la actualidad G. vive en una residencia para adultos con retraso mental. Está claro que la experiencia desempeña un importante papel en los procesos de desarrollo neural, procesos en los que el lector está a punto de iniciarse.



9.1 Fases del desarrollo neural

En un principio existe un *cigoto*, una célula única formada por la fusión de un *óvulo* y un *espermatozoide*. El cigoto se divide formando dos células hijas. Éstas se dividen formando cuatro, las cuatro se dividen formando ocho, y así sucesivamente hasta que se produce un organismo maduro. Por supuesto, el desarrollo tiene que consistir en algo más que esto; de no ser así cada uno de nosotros habría terminado siendo como un tazón de arroz con leche: una masa amorfa de células homogéneas.

Para salvarnos de este destino, han de ocurrir tres cosas además de la multiplicación celular. En primer lugar, las células deben *diferenciarse*: algunas deben convertirse en células musculares, otras en neuronas multipolares, otras en neurogliocitos, y así sucesivamente. En segundo lugar, las células han de dirigirse a los lugares adecuados y alinearse con las células en torno suyo para formar estructuras concretas. Y en tercer lugar, las células tienen que establecer relaciones funcionales adecuadas con otras células (Kozloski, Hamzei-Sichani y Yuste, 2001). En este apartado se describe cómo las neuronas en desarrollo llevan a cabo esto a lo largo de cinco fases: 1) inducción de la placa neural, 2) proliferación neuronal, 3) migración y agrupamiento, 4) crecimiento del axón y formación de sinapsis, y 5) muerte neuronal y nueva disposición sináptica.

Inducción de la placa neural

Tres semanas después de la concepción, el tejido que está destinado a formar el sistema nervioso humano puede reconocerse en forma de **placa neural** —un pequeño fragmento de tejido ectodérmico situado en la superficie dorsal del embrión en desarrollo—. El ectodermo es la capa más externa de las tres capas de células embrionarias: *ectodermo, mesodermo* y *endodermo*. El desarrollo de la placa neural constituye la primera fase importante del desarrollo nervioso en todos los vertebrados.

Parece ser que el desarrollo de la placa neural está *inducido* por señales químicas procedentes de un área del **mesodermo** subyacente —área a la que en consecuencia se alude como a un *organizador* (*véase* Dodd, Jessel y Placzeck, 1998—. Si se toma tejido del mesodermo dorsal de un embrión (esto es, del *donante)* y se implanta bajo el ectodermo ventral de otro embrión (esto es, del *anfitrión*), se induce el desarrollo de una placa neural adicional en la superficie ventral del anfitrión.

La búsqueda de una sustancia específica que sea liberada por el organizador e induzca el desarrollo de la placa neural está en pleno cambio (*véase* Muñoz-Sanjuán y Brivanlou, 2002). Parece ser que un suceso clave en la inducción es la inhibición de un tipo de proteínas que normalmente suprime el desarrollo neural, las proteínas morfogenéticas del hueso [«*bone morphogenetic proteins*» o BMPs]. Sin embargo, todavía no se sabe cuáles son los mecanismos que inician dicha inhibición.

Las células del sistema nervioso en desarrollo sufren un cambio importante aproximadamente en la misma etapa en que se hace visible la placa neural. Las primeras células del embrión humano son **plenipotenciales** —es decir, tienen la capacidad de convertirse en cualquier tipo de célula del organismo si se transplantan al lugar apropiado—. Sin embargo, a medida que el embrión se desarrolla se va *especificando* más el destino de diversas células. Con el desarrollo de la placa neural, sus células pierden gran parte de su potencial para convertirse en diferentes tipos de células. Cada célula de la placa neural conserva aún la posibilidad de convertirse en cualquier tipo de célula del sistema nervioso maduro, pero normalmente no puede transformarse en otro tipo de células. A tales células se les llama **pluripotenciales**, en vez de plenipotenciales.

A menudo se alude a las células de la placa neural como **células madre [hemocitoblastos]** embrionarias. Las células madre son células que cumplen dos criterios específicos (*véase* Brivanlou *et al.*, 2003; Seaberg y van der Kooy, 2003): 1) tienen una aparentemente ilimitada capacidad de regenerarse a sí mismas y 2) tienen la capacidad de convertirse en diferentes tipos de células maduras. Las células de la placa neural cumplen estos dos criterios; si se mantienen en un cultivo celular apropiado continúan multiplicándose y, como se acaba de aprender, tienen la capacidad de convertirse en cualquier tipo de célula del sistema nervioso adulto. No obstante, a medida que se desarrolla el tubo neural algunas de sus células se van definiendo específicamente como futuros neurogliocitos de varios tipos y otras como futuras neuronas de varios tipos. Puesto que estas células mantienen la capacidad de regenerarse a sí mismas ilimitadamente y siguen siendo pluripotenciales, estas células se denominan *células madre neurogliales* y *células madre neurales*, respectivamente.

Teniendo en cuenta la capacidad de las células madre embrionarias para convertirse en diferentes tipos de células maduras, en la actualidad se investiga intensamente su potencial terapéutico. ¿Se convertirán las células madre embrionarias injertadas en una parte lesionada del cerebro maduro en la estructura cerebral apropiada y mejorarán su función? El lector aprenderá algo más acerca del potencial de la terapia de las células madre en el Capítulo 10.

Como se ilustra en la Figura 9.1 la placa neural se pliega para formar el *surco neural*, luego los labios del surco neural se fusionan para formar el **tubo neural**. El interior del tubo neural finalmente se convierte en los *ventrículos cerebrales* y el *conducto raquídeo*. A los 40 días después de la concepción, pueden verse tres tumescencias en el extremo anterior del tubo neural; estas tumescencias acaban convirtiéndose en el *prosencéfalo*, el *mesencéfalo* y el *rombencéfalo* (*véase* la Figura 3.19).

Proliferación neuronal

Una vez que se han fusionado los labios del surco neural para originar el tubo neural, las células del tubo comienzan *a proliferar* (su cantidad aumenta extraordinariamente). Esta **proliferación neuronal** no se produce de modo simultáneo o de la misma forma en todas las partes del tubo. En cada especie, las células de distintas partes del tubo neural proliferan siguiendo una secuencia característica, la cual es responsable de la configuración de abultamientos y pliegues que dan al encéfalo su forma

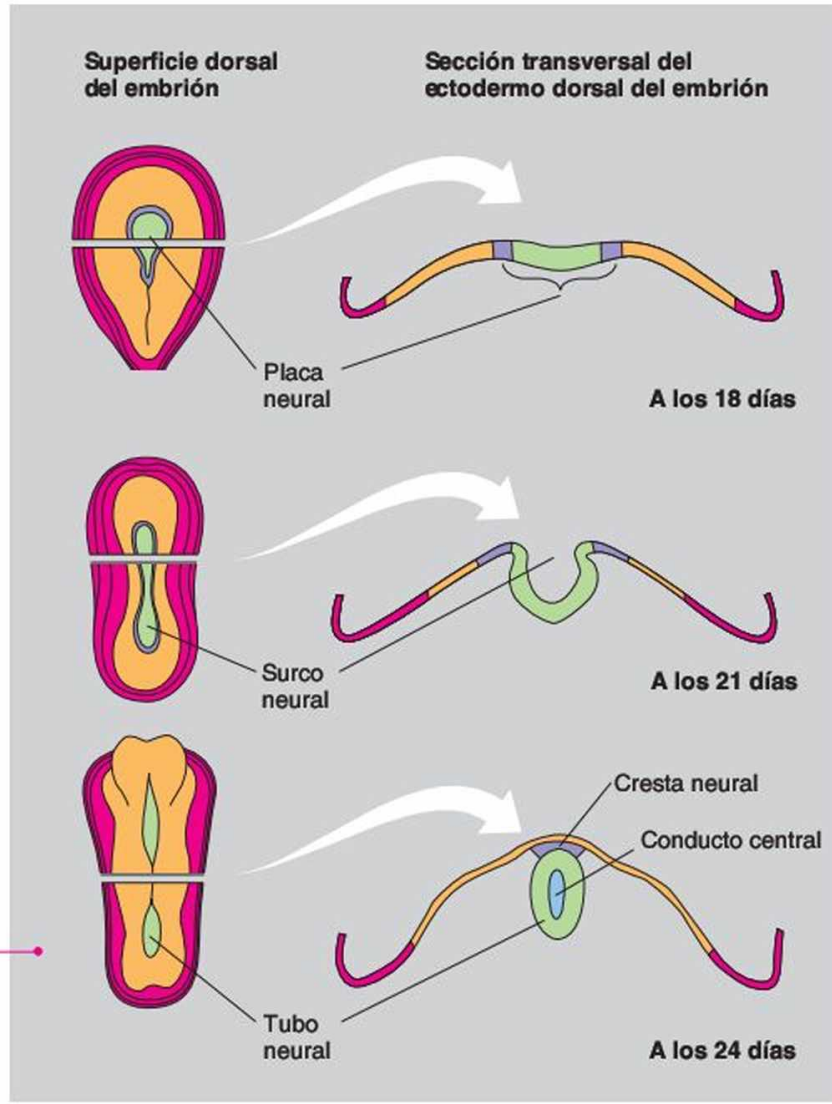


FIGURA 9.1 Cómo la placa neural se convierte en el tubo neural durante la tercera y cuarta semanas del desarrollo embriológico humano. (Modificado de Cowan, 1979.)

característica de especie. La mayor parte de la división de las células del tubo neural tiene lugar en la **zona ventricular** —la región adyacente al *ventrículo* (el centro del tubo repleto de líquido)—.

Migración y agrupamiento

Migración Una vez que se han generado células mediante división celular en la zona ventricular del tubo neural, éstas migran hasta el lugar de destino apropiado. Durante este período de **migración**, las células están todavía en un estado inmaduro: carecen de las prolongaciones (esto es, de los axones y las dendritas) que caracterizan a las neuronas maduras.

Se considera que la migración celular en el tubo neural en vías de desarrollo es de dos tipos (*véase* la Figura 9.2): la **migración radial** avanza hacia afuera desde la zona ventricular en línea recta hasta la pared externa del tubo; la **mi-**

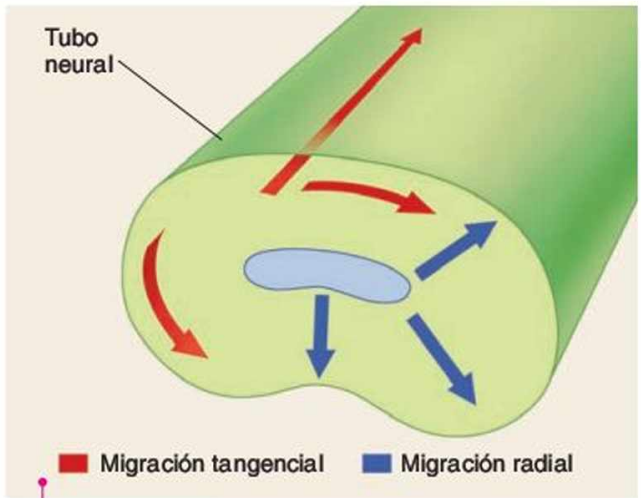


FIGURA 9.2 Dos tipos de migración neural: migración radial y migración tangencial.

gración tangencial se da en ángulo recto a la migración radial —esto es, paralela a las paredes del tubo—. La mayoría de las células se implican tanto en la migración radial como en la tangencial para llegar desde su punto de origen en la zona ventricular hasta su punto de destino (*véase* Hatten, 2002).

Hay dos métodos según los cuales migran las células en vías de desarrollo (*véase* la Figura 9.3). Uno es el cambio de localización en el soma. En el **cambio de localización en el soma**, se forma una extensión en la célula que se está desarrollando en la dirección general de la migración; la extensión se comporta como si explorara el entorno inmediato en busca de señales de atracción y rechazo a medida que crece. Luego, el mismo cuerpo celular se desplaza hacia el interior y a lo largo de la prolongación en extensión, y las prolongaciones que marcan la pista se retraen (*véase* Nadarajah y Parnavelas, 2002; Ridley *et al.*, 2003).

El segundo método de migración es la **migración mediada por neuroglia** (*véase* la Figura 9.3). Una vez que el período de proliferación neural está en marcha y las paredes del tubo neural han engrosado, aparece en el tubo neural en desarrollo una red temporal de neurogliocitos, llamados **neurogliocitos radiales** (Campbell y Gotz, 2002). En este momento, la mayoría de las células comprometidas en la migración radial lo hacen desplazándose a lo largo de la red de neuroglia radial (*véase* Nadarajah y Parnavelas, 2002).

La mayor parte de la investigación sobre el tubo neural en desarrollo se ha centrado en la corteza (*véase* Marin y Rubenstein, 2001; Qi, Stapp y Qiu, 2002). Esta línea de investigación resalta un aspecto importante de la migra-

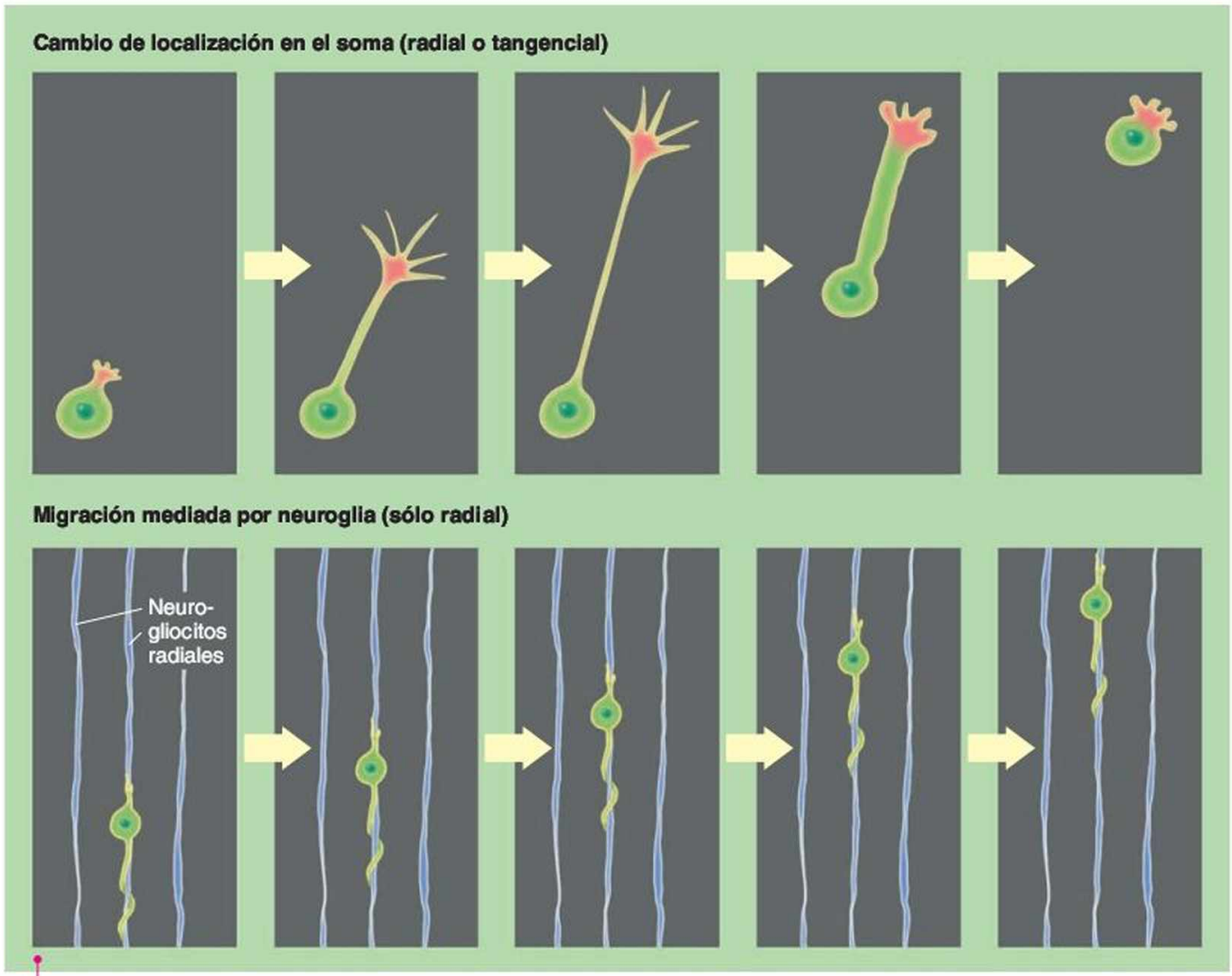


FIGURA 9.3 Dos métodos por los que las células migran en el tubo neural en desarrollo: migración por cambio de localización en el soma y migración mediada por neuroglia.

ción: el desarrollo cronológico lo es todo. Las neuronas de cada una de las seis capas de la corteza se producen y migran en seis momentos diferentes; luego desarrollan características anatómicas y funcionales específicas de capa (Hanashima *et al.*, 2004; Levitt, 2004).

El principal interés de la mayoría de los estudios de la migración de neuronas corticales han sido las pautas radiales. Dichos estudios han puesto de manifiesto oleadas ordenadas de células migratorias, que avanzan desde las capas más profundas hasta las más superficiales. Puesto que cada oleada de células corticales migra a través de las capas de corteza inferiores ya formadas antes de detenerse, este pauta radial de desarrollo cortical se conoce como patrón o **pauta de dentro a fuera.** No obstante, está claro que las pautas de migración cortical son mucho más complejas de lo que se pensaba inicialmente: muchas células corticales se implican en una migración tangencial prolongada para alcanzar su destino final. Las interneuronas y los neurogliocitos en desarrollo tienden a emprender largos viajes tangenciales.

La **cresta neural** es una estructura que se sitúa justo en el plano dorsal al tubo neural (*véase* la Figura 9.1). Está compuesta por células que se desprenden del tubo neural cuando éste se está formando. Las células de la cresta neural se convierten en neuronas y en neurogliocitos del sistema nervioso periférico; por ello, muchas de ellas tienen que migrar a distancias considerables. Por esta razón, son motivo preferente de estudio sobre la migración neural.

Se ha descubierto una gran cantidad de sustancias químicas que guían la migración de las neuronas, ya sea atrayéndolas o repeliéndolas (Marin y Rubenstein, 2003). Algunas de estas sustancias son liberadas por los neurogliocitos (*véase* Auld, 2001; Marin *et al.* 2001).

Agrupamiento Una vez que las neuronas en desarrollo han migrado deben alinearse con otras neuronas que han migrado a la misma zona para formar las estructuras del sistema nervioso. Este proceso se denomina **agrupamiento.** Se piensa que tanto la migración como el agrupamiento están mediados por **moléculas de adherencia celular** [*«cell-adhesión molecules»*] **(MACs)**, las cuales se localizan en la superficie de las neuronas y de otras células. Las moléculas de adherencia celular tienen la capacidad de reconocer moléculas de otras células y adherirse a ellas.

Crecimiento del axón y formación de sinapsis

Crecimiento del axón Una vez que las neuronas han migrado a su lugar adecuado y se han agrupado en estructuras nerviosas comienzan a surgir de ellas axones y dendritas. Para que el sistema nervioso funcione, estas proyecciones han de extenderse hasta sus objetivos adecuados. En cada extremo en crecimiento de un axón o dendrita se encuentra una estructura con forma de ameba, denominada **cono de crecimiento**, que extiende y retrae extensiones citoplásmicas parecidas a dedos, llamadas filopodios (*véase* la Figura 9.4, como si buscara el itinerario correcto.

Sorprendentemente, la mayoría de los conos de crecimiento alcanzan sus objetivos correctos, incluso cuando han de recorrer una distancia considerable. Una serie de estudios sobre regeneración neural, efectuados por Roger Sperry a principios de 1940, demostraron por primera vez que los axones pueden tener un crecimiento preciso y sugirieron cómo se da este crecimiento preciso.

EN EL CD

El módulo *Estudio clásico de Roger Sperry sobre la regeneración axónica* aporta una vívida visión de este notable estudio.

En un estudio, Sperry seccionó los nervios ópticos de ranas, rotó sus globos oculares 180° y esperó a que se *regenerasen* (crecieran de nuevo) los axones de las **células ganglionares retinianas,** los cuales componen el nervio óptico. (Las ranas, a diferencia de los mamíferos, tienen células ganglionares retinianas que se regeneran.) Cuando se hubo completado la regeneración, Sperry utilizó una prueba comportamental adecuada para evaluar las capacidades visuales de las ranas (*véase* la Figura 9.5). Al hacer oscilar un señuelo detrás de las ranas, éstas lanzaron su lengua hacia delante, lo que indicaba que su mundo visual, al igual que sus ojos, había rotado 180°. Las ranas cuyos ojos

Perspectiva evolutiva

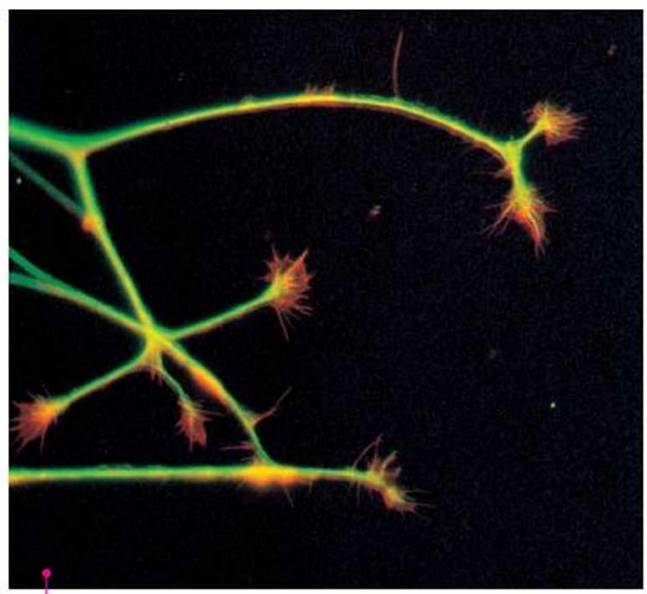


FIGURA 9.4 Conos de crecimiento. Los dedos citoplásmicos (filopodia) de los conos de crecimiento parecen avanzar por la ruta correcta. (Cortesía de Naweed I. Syed, Ph. D., Departments of Anatomy and Medical Physiology, the University of Calgary.)

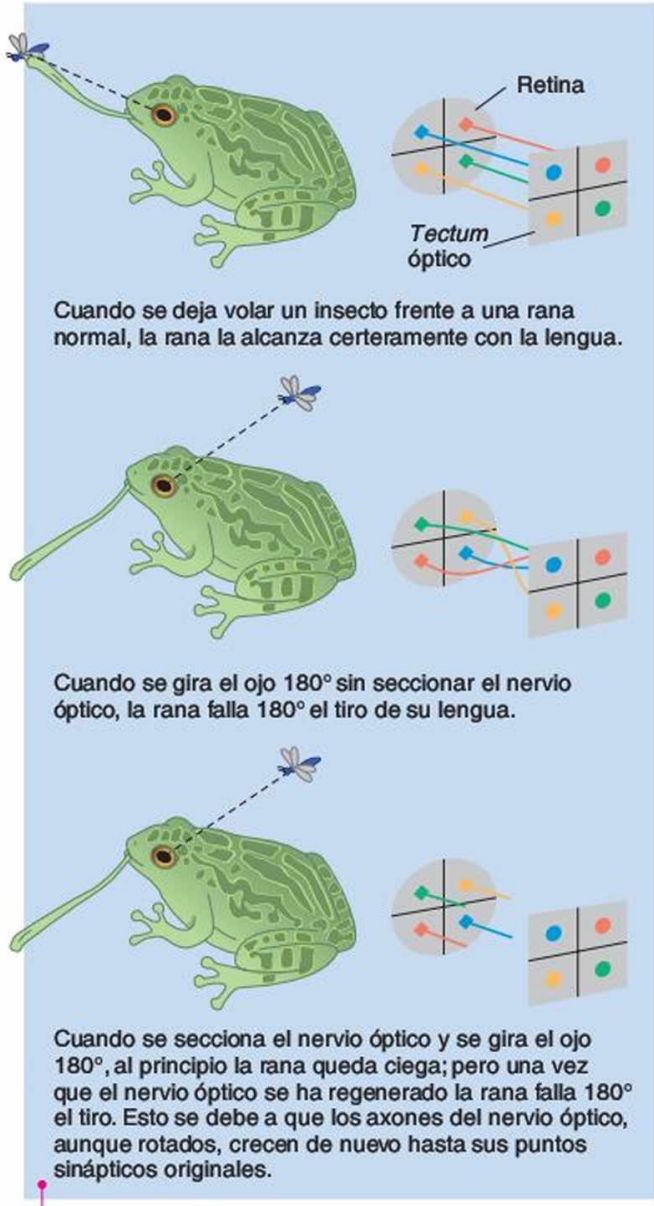


FIGURA 9.5 El estudio clásico de Sperry sobre rotación ocular y regeneración.

se habían rotado, pero cuyos nervios ópticos no habían sido seccionados, respondieron exactamente de la misma forma. Esto era una sólida prueba comportamental de que cada célula ganglionar de la retina se había desarrollado de nuevo hasta llegar a la misma zona del ***tectum* óptico** a la que había estado conectada originalmente. Las investigaciones neuroanatómicas han confirmado que esto es exactamente lo que sucede (*véase* Guo y Udin, 2000)

Basándose en sus estudios sobre regeneración, Sperry propuso la **hipótesis de la quimioafinidad** del crecimiento axónico (*véase* Sperry, 1963). Planteó la hipótesis de que cada superficie postsináptica del sistema nervioso libera un marcador químico específico y que cada axón en crecimiento es atraído por el marcador hasta su objetivo postsináptico, tanto durante el desarrollo nervioso como durante la regeneración. En realidad, es difícil imaginar otro mecanismo por el que un axón que está creciendo de un globo ocular rotado pueda encontrar su objetivo preciso en el *tectum* óptico.

Aunque la hipótesis de la quimioafinidad supuso un primer paso importante hacia la comprensión de los mecanismos del crecimiento axónico preciso en el sistema nervioso en desarrollo, no puede explicar una de las principales características de dicho desarrollo. La hipótesis de la quimioafinidad no explica el hecho de que algunos axones sigan exactamente la misma ruta tortuosa para llegar a su objetivo en todos los miembros de una especie, en vez de extenderse directamente hasta él (*véase* Araújo y Tear, 2003).

Desde la investigación pionera de Sperry mucho se ha averiguado acerca de los procesos de crecimiento axónico preciso. Algo fundamental en el avance de nuestro conocimiento de tales procesos es el hecho de que se ha encontrado que los mecanismos que guían a los axones en crecimiento en invertebrados simples (p.ej., gusanos y moscas) llevan a cabo las mismas funciones en los vertebrados (*véase* Jessell y Sanes, 2000). De esta investigación comparada está surgiendo una noción revisada de cómo los axones en crecimiento alcanzan sus objetivos específicos. Este nuevo concepto es una elaboración de la hipótesis original de Sperry sobre la quimioafinidad.

Perspectiva evolutiva

Según esta nueva hipótesis, una neurona en crecimiento no es atraída hasta su objetivo por un solo factor atrayente específico liberado por el objetivo, como supuso Sperry. En lugar de ello, parece ser que el crecimiento axónico está influido por una serie de señales químicas a lo largo de la ruta. Algunas de estas *moléculas de orientación* atraen a los axones en crecimiento, mientras que otras los repelen (*véase* Guan y Rao, 2003). Se han identificado varias familias de moléculas de orientación; incluso los neurotransmisores pueden servir de moléculas de orientación en el sistema nervioso en desarrollo (*véase* Holmberg y Frisén 2002; Inantani *et al.*, 2003; Markus, Patel y Snider, 2002; Owens y Kriegstein, 2002). Es de resaltar que varias moléculas de orientación son liberadas por la neuroglia (Lemke, 2001).

Las moléculas de orientación no son la única señal que guía a los axones en crecimiento hasta sus objetivos. Otras señales proceden de los axones en crecimiento adyacentes. Se supone que los **conos de crecimiento pioneros** —los primeros conos de crecimiento que viajan a lo largo de una ruta determinada en un sistema nervioso en desarrollo— siguen la pista correcta interactuando con moléculas de orientación a lo largo de la ruta. Posteriormente, los conos de crecimiento siguientes que emprenden el mismo viaje siguen

la ruta abierta por los pioneros. La tendencia de los axones en desarrollo a desarrollarse a lo largo de las vías establecidas por los axones precedentes se denomina **fasciculación.** Cuando se destruyeron con láser los axones pioneros de la médula espinal de un pez, los axones posteriores de los mismos nervios no llegaron a sus destinos habituales.

Gran parte del desarrollo axónico en sistemas nerviosos complejos implica el crecimiento desde un conjunto topográfico de neuronas a otro. Las neuronas de un conjunto proyectan al otro, manteniendo la misma relación topográfica que tenían con el primero; por ejemplo, el mapa topográfico de la retina se mantiene en el *tectum* óptico.

En un principio se supuso que la integridad de las relaciones topográficas en el desarrollo del sistema nervioso se mantenía por una afinidad química punto por punto, en la que cada célula ganglionar retiniana crece hacia un marcador químico específico. Sin embargo, los datos indican que el mecanismo debe ser más complejo. En la mayoría de las especies, las conexiones sinápticas entre la retina y el *tectum* óptico se establecen mucho antes de que cualquiera de las dos estructuras alcance su tamaño total. Posteriormente, cuando la retina y el *tectum* óptico se desarrollan a un ritmo diferente, las conexiones sinápticas iniciales cambian a otras neuronas del *tectum* de modo que la retina es siempre fielmente cartografiada en el *tectum*, independientemente de su tamaño relativo.

Los estudios de regeneración (más que los de desarrollo) de las proyecciones retina-*tectum* nos dicen algo similar. En una informativa serie de estudios, se seccionaron los nervios ópticos de ranas o peces maduros y se evaluaron sus pautas de regeneración después de que se hubieran destruido partes, o bien de su retina o bien del *tectum* óptico. En ambos casos, los axones no crecieron hasta sus puntos originales de conexión (como la hipótesis de quimioafinidad predijo que harían); en vez de ello crecieron para cubrir el espacio disponible de un modo ordenado. Los axones que crecen de la porción restante de una retina lesionada se «dispersan» de modo ordenado para completar el espacio de un *tectum* intacto. A la inversa, los axones que crecen de una retina intacta se «comprimen» de modo ordenado para completar el espacio restante de un *tectum* lesionado. Estos resultados se ilustran esquemáticamente en la Figura 9.6.

Perspectiva evolutiva

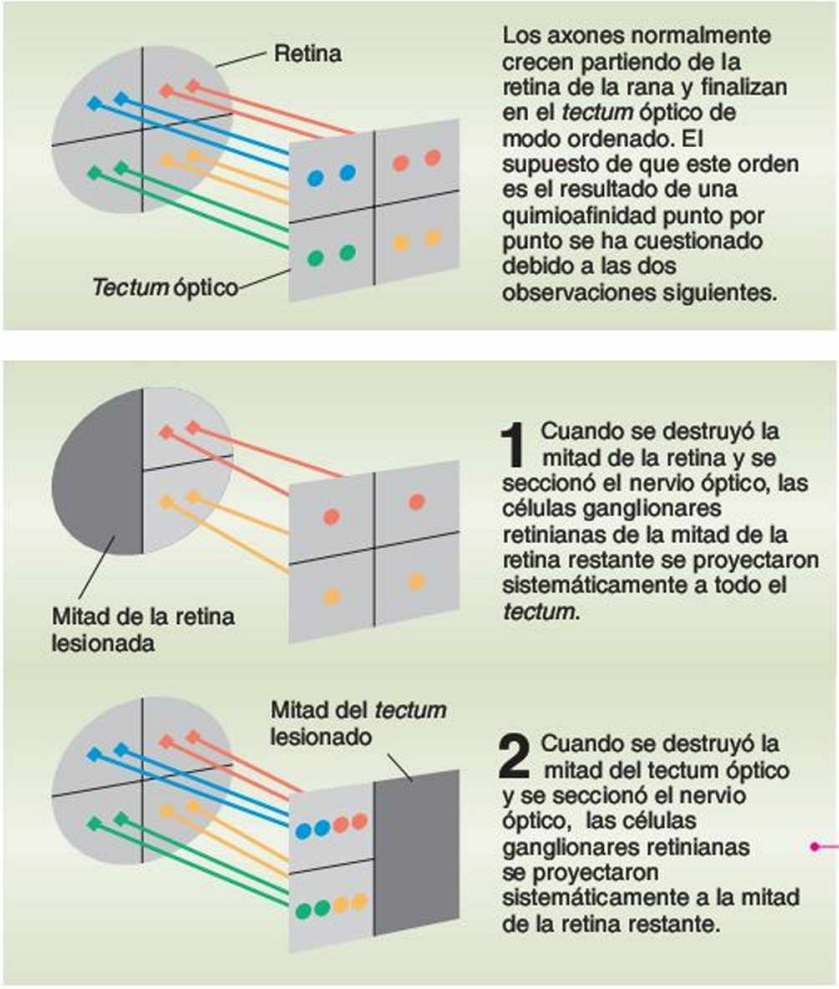


FIGURA 9.6 Regeneración del nervio óptico de la rana después de haberse destruido partes de la retina o del tectum óptico. Estos fenómenos apoyan la hipótesis del gradiente topográfico.

Para explicar el crecimiento axónico preciso que implica la cartografía topográfica en el cerebro en desarrollo se ha propuesto la **hipótesis del gradiente topográfico** (*véase* Debski y Cline, 2002; Grove y Fukuchi-Shimogori, 2003; McLaughlin, Hindges y O'Leary, 2003). Conforme a esta hipótesis, los axones que se desarrollan a partir de una superficie topográfica (p.ej., la retina) a otra (p.ej., el *tectum* óptico) son guiados a objetivos específicos que están dispuestos sobre la superficie terminal del mismo modo que lo están los axones de los cuerpos celulares sobre la superficie original. La parte clave de esta hipótesis es que los axones en crecimiento son guiados a sus destinos por dos gradientes señal en intersección (p.ej., un gradiente anterior-posterior y un gradiente medial-lateral). El mecanismo se ilustra en la Figura 9.7.

Formadón de sinapsis Una vez que los axones han alcanzado el objetivo deseado, han de establecer un modelo de sinapsis apropiado. Una neurona individual puede desarrollar un axón por sí misma, pero se requiere una actividad coordinada entre al menos dos neuronas para crear una sinapsis entre ellas (*véase* Yuste y Bonhoeffer, 2004). Esta es una de las razones por las que nuestro conocimiento de cómo los axones conectan con sus objetivos se ha rezagado en comparación con nuestro conocimiento de cómo los alcanzan (*véase* Benson, Colman y Huntley, 2001; Lee y Sheng, 2000). Aún así, se ha hecho algún apasionante gran descubrimiento.

Quizá, el descubrimiento reciente más apasionante sobre la **sinaptogénesis** (la formación de nuevas sinapsis) es que depende de la presencia de neurogliocitos (*véase* Barres y Smith, 2001; Fields, 2004; Slezak y Pfrieger, 2003). Células ganglionares retinianas que se mantuvieron en cultivo establecieron siete veces más sinapsis cuando había astrocitos. Además, las sinapsis establecidas en presencia de astrocitos se perdieron rápidamente cuando aquellas células se suprimieron. Otra investigación ha sugerido que las neuronas en desarrollo necesitan altos niveles de colesterol durante el período de formación de sinapsis y que este colesterol adicional es suministrado por los astrocitos (Mauch *et al.*, 2001; Pfreiger, 2002)

La mayoría de la investigación actual sobre la sinaptogénesis se ha centrado en esclarecer cuáles son las señales químicas que han de intercambiarse entre las neuronas presinápticas y postsinápticas para que se origine una sinapsis (*véase* Scheiffele, 2003). Una complicación a la que se enfrenta este estudio es la promiscuidad que manifiestan las neuronas en desarrollo cuando se llega a la sinap-

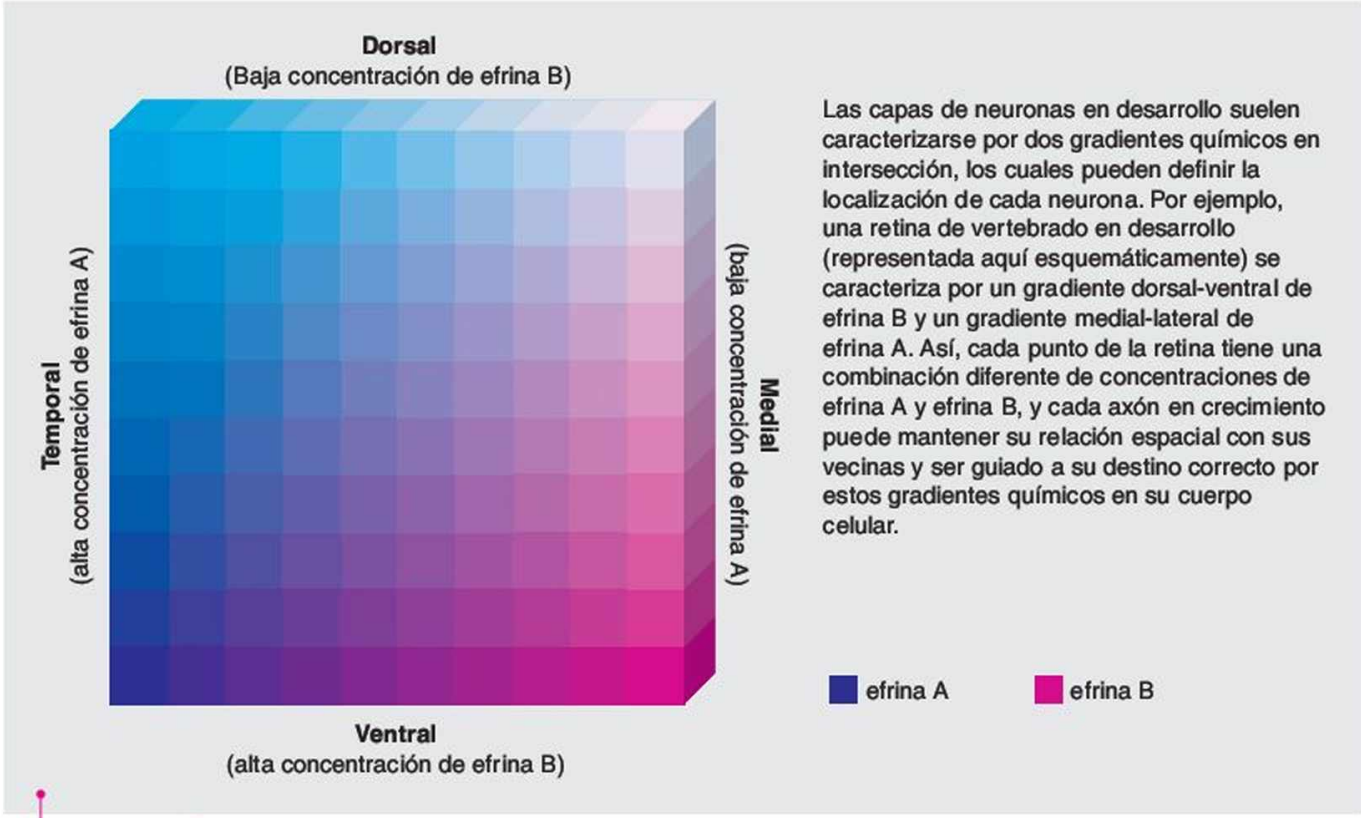


FIGURA 9.7 Hipótesis del gradiente topográfico. Gradientes de la efrina A y la efrina B en la retina en desarrollo (*véase* McLaughlin et al., 2003).



EXPLORE SU CEREBRO

¿Está preparado el lector para centrarse en el desarrollo neural del encéfalo humano después del nacimiento? Para averiguarlo, examine su cerebro rellenando los espacios en blanco en la siguiente lista cronológica de fases del desarrollo neural. Las respuestas correctas se presentan en la parte inferior de esta página. Antes de seguir adelante, revise los datos relacionados con sus errores y omisiones.

1. Inducción de la _____ neural
2. Formación del tubo _____
3. _____ neural
4. _____ neural.
5. Acumulación _____
6. Crecimiento de _____ neuronales
7. Formación de _____
8. _____ neuronal y _____ de sinapsis

togénesis. Por una parte, parece ser que, para funcionar, el cerebro tiene que ser establecer conexiones conforme a un plan específico; sin embargo, *in vitro*, cualquier tipo de neurona formará sinapsis con cualquier otro tipo de neurona. Esto sugiere que una sinapsis determinada no se crea bajo el control de un solo conjunto de señales químicas. Antes bien, tiene que estar operando un proceso más jerárquico, en el que cada neurona presináptica y postsináptica sopese una serie de señales que promueven sinapsis y señales que inhiben sinapsis antes de establecer sinapsis con las mejores células disponibles. Este no debe ser un problema fácil de resolver.

Muerte neuronal y nueva disposición sináptica

Muerte neuronal La muerte neuronal es una parte normal e importante del desarrollo nervioso. Tal desarrollo parece operar siguiendo el principio de supervivencia del más apto: se producen muchas más neuronas —alrededor de un cincuenta por ciento más— de las que se requieren y sólo sobreviven las más aptas. La muerte a gran escala no constituye una fase del desarrollo limitada en el tiempo; se produce en oleadas en diversas partes del encéfalo a lo largo del desarrollo.

Tres hallazgos sugieren que las neuronas en desarrollo mueren debido a su incapacidad de competir con éxito por sustancias químicas vitales que les suministran sus lugares de destino [u objetivos]. En primer lugar, la implantación de objetivos adicionales reduce la muerte neuronal. Por ejemplo, injertar un miembro adicional en un costado de un embrión de pollo reduce la muerte de neuronas motoras en ese lado. En segundo lugar, destruir algunas de las neuronas que crecen en un área antes del período de muerte celular aumenta la tasa de supervivencia de las neuronas restantes. En tercer lugar, aumentar la cantidad de axones que inervan inicialmente un objetivo disminuye la proporción de neuronas que sobreviven.

Se han identificado varias sustancias químicas vitales que son suministradas a las neuronas en desarrollo por sus objetivos. La clase más destacada de estas sustancias químicas es la de las **neurotrofinas**. El **factor de crecimiento nervioso** (FCN) fue la primera neurotrofina que se aisló (*véase* Levi-Montalcini, 1952, 1975), pero desde entonces se han identificado otras tres en mamíferos. Las neurotrofinas realizan una serie de funciones. Por ejemplo, promueven el desarrollo y la supervivencia de las neuronas, funcionan como moléculas de orientación del axón y estimulan la sinaptogénesis (*véase* Huang y Reichardt, 2001; Vicario-Abejón *et al.*, 2002).

Inicialmente se suponía que la muerte neuronal durante el desarrollo es un proceso pasivo. Se asumía que se requerían las neurotrofinas adecuadas para que sobrevivieran las neuronas y que sin ellas las neuronas degeneraban pasivamente y morían. Sin embargo, ahora está claro que la muerte celular durante el desarrollo suele ser un proceso activo. La ausencia de las neurotrofinas adecuadas puede desencadenar un programa genético interno de las neuronas que haga que éstas se suiciden activamente. La muerte celular pasiva se denomina **necrosis;** la muerte celular activa se denomina **apoptosis.**

La apoptosis es menos peligrosa que la necrosis. Las células necróticas se fragmentan y vierten su contenido al líquido extracelular; la consecuencia es una inflamación potencialmente perjudicial. Por el contrario, en la muerte celular apoptótica, el ADN y otras estructuras internas se parten y son empaquetadas dentro de membranas antes de

Respuestas a *Explore su cerebro:* (1) placa, (2) neural, (3) proliferación, (4) migración, (5) neural, (6) prolongaciones (axones y dendritas), (7) sinapsis, (8) Muerte; nueva disposición.

que la célula se fragmente. Estas membranas contienen moléculas que atraen fagocitos y otras que previenen la inflamación (Li *et al.*, 2003; Savill, Gregory y Haslett, 2003; Wang *et al.*, 2003).

Durante la fase de muerte neuronal, la apoptosis elimina las neuronas excedentes —por ejemplo, neuronas que no obtienen suficientes neurotrofinas— de un modo seguro, pulcro y ordenado. Pero la apoptosis también tiene un lado oscuro. Si se inhiben los programas genéticos de muerte celular apoptótica, la consecuencia puede ser el cáncer; si los programas se activan de forma inadecuada, la consecuencia puede ser una enfermedad neurodegenerativa.

Nueva disposición sináptica Durante el período de muerte celular, las neuronas que han establecido conexiones incorrectas son particularmente propensas a morir. Cuando mueren, el espacio que han dejado vacante en las membranas postsinápticas es ocupado por los terminales axónicos que brotan de las neuronas supervivientes. Así pues, la muerte celular da lugar a una reorganización masiva de las conexiones sinápticas. Esta fase de reorganización sináptica tiende a agrupar el *output* de cada neurona en una pequeña cantidad de células postsinápticas, aumentando así la selectividad de la transmisión (*véase* la Figura 9.8).

9.2 Desarrollo cerebral postnatal en bebés humanos

La mayor parte de nuestro conocimiento sobre el desarrollo neural procede del estudio de especies no humanas. Este hecho resalta el valor de la aproximación comparativa y la perspectiva evolutiva. Hay, sin embargo, un aspecto en el que el desarrollo del cerebro humano es único: el cerebro humano se desarrolla bastante más lentamente que el de otras especies y no alcanza su plena madurez hasta el final de la adolescencia (Spear, 2000).

Perspectiva evolutiva

Este apartado se ocupa de la parte del desarrollo del cerebro humano que ocurre después del nacimiento. Se centra en el desarrollo de la corteza prefrontal (*véase* la Figura 1.7). La corteza prefrontal es la última parte del cerebro que alcanza la madurez, y se piensa que media muchas capacidades cognitivas superiores.

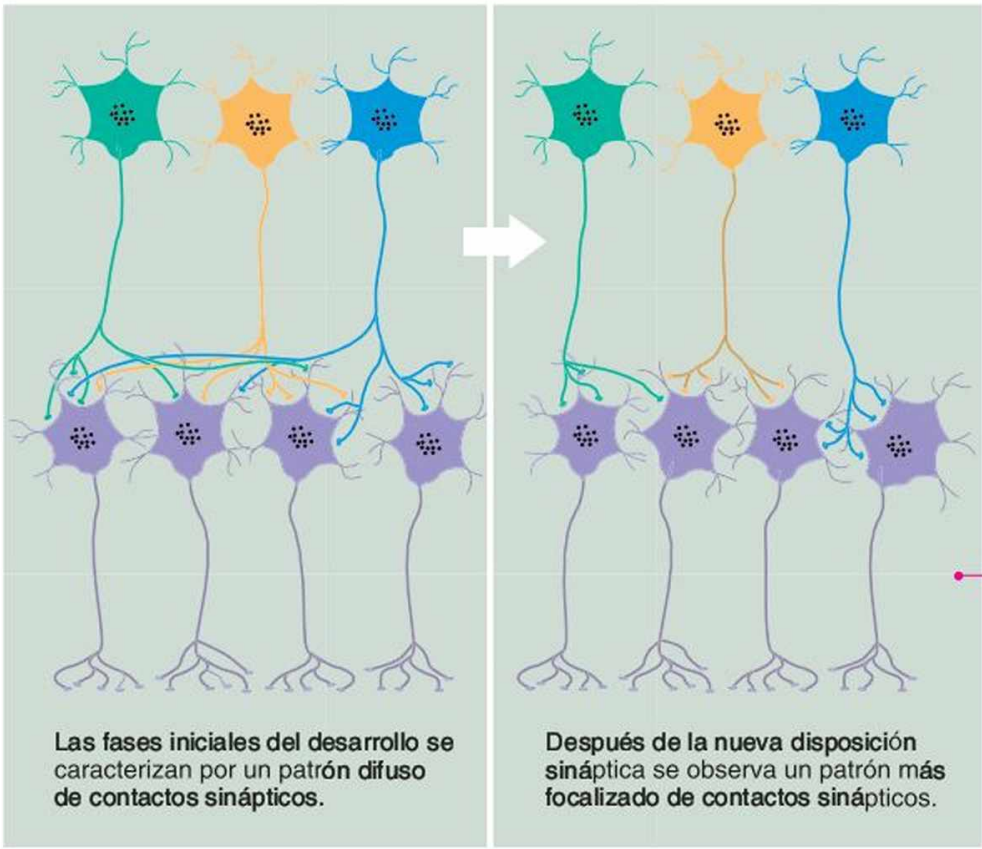


FIGURA 9.8 Efecto de la muerte neuronal y la nueva disposición sináptica en la selectividad de la transmisión sináptica. Los contactos sinápticos de cada axón se concentran en una pequeña cantidad de células.

Crecimiento postnatal del encéfalo humano

El encéfalo humano crece considerablemente después del nacimiento: su volumen se cuadriplica entre el nacimiento y la vida adulta (*véase* Johnson, 2001). Este aumento de tamaño no se debe, sin embargo, al desarrollo de neuronas adicionales. A excepción de una cuantas estructuras (p. ej., el bulbo olfativo y el hipocampo) en las que continúan produciéndose muchas neuronas nuevas durante los años adultos, todas las neuronas que compondrán el encéfalo humano adulto se han desarrollado y migrado a su lugar apropiado en el séptimo mes del desarrollo prenatal. Parece ser que el crecimiento postnatal del encéfalo humano proviene de otros tres tipos de crecimiento: *sinaptogénesis*, mielinización de muchos axones y aumento de la ramificación de las dendritas.

Se ha dado un particular interés por la formación postnatal de sinapsis debido a que se asume que la cantidad de conexiones entre neuronas en una región determinada del encéfalo es un índice de la capacidad analítica de esa región. Parece haber un incremento en el ritmo de formación de sinapsis en toda la corteza humana poco después del nacimiento, pero hay diferencias entre las regiones corticales en el curso de este desarrollo (Huttenlocher, 1994). Por ejemplo, en la corteza visual y auditiva primarias se da una primera salva de sinaptogénesis en el cuarto mes postnatal, y la máxima densidad sináptica (150% de los niveles adultos) se consigue en el séptimo u octavo mes; mientras que la sinaptogénesis en la corteza prefrontal ocurre a un ritmo relativamente regular, alcanzándose la máxima densidad sináptica en el segundo año de vida.

La mielinización aumenta la velocidad de conducción axónica, y la mielinización de diversas áreas del encéfalo humano durante el desarrollo es aproximadamente paralela a su desarrollo funcional. La mielinización de las áreas sensitivas tiene lugar en los primeros meses inmediatamente después del nacimiento, y la mielinización de las áreas motoras le sigue pronto; mientras que la mielinización de la corteza prefrontal continúa hasta la adolescencia.

En general, la pauta de ramificación dendrítica duplica la pauta original de migración neural. Así como las células de las capas más profundas son las primeras en migrar a su lugar definitivo y las células de capas progresivamente más superficiales migran a su través para alcanzar sus lugares de destino, la ramificación dendrítica progresa desde las capas más profundas a las más superficiales. Por ejemplo, parece ser que el crecimiento de árboles dendríticos en la capa V precede siempre al de las capas II y III, independientemente del área cortical.

El desarrollo postnatal del cerebro humano no es una vía de sentido único; se dan cambios regresivos además de crecimiento (Huttenlocher, 1994). Por ejemplo, una vez que se alcanzado la máxima densidad sináptica, hay períodos de pérdida sináptica. Al igual que los períodos de sinaptogénesis, los períodos de pérdida sináptica ocurren en momentos diferentes en diferentes partes del encéfalo, Por ejemplo, la densidad sináptica en la corteza visual primaria desciende hasta los niveles propios del adulto aproximadamente a los tres años de edad, mientras que su disminución a los niveles adultos en la corteza prefrontal no acaba hasta la adolescencia. Se ha sugerido que el exceso de producción de sinapsis puede subyacer a la mayor plasticidad que tiene el encéfalo joven.

Desarrollo de la corteza prefrontal

Como se acaba de aprender, la corteza prefrontal presenta el período de desarrollo más prolongado de cualquier región cerebral. Se piensa que su desarrollo es en gran parte responsable del curso del desarrollo cognitivo humano, que ocurre aproximadamente en el mismo período.

Considerando el tamaño, la complejidad y la heterogeneidad de la corteza prefrontal, no es de sorprender que no haya una única teoría ampliamente aceptada que explique su función. No obstante, se han relacionado sistemáticamente tres tipos de funciones cognitivas con este área en estudios de adultos con lesión prefrontal. Al parecer, la corteza prefrontal interviene en: 1) la memoria de trabajo, esto es, mantener accesible información relevante durante cortos períodos de tiempo mientras se completa la tarea, 2) la planificación y ejecución de secuencias de acciones y 3) la inhibición de respuestas que son inadecuadas en el contexto actual pero no en otros (*véase* Hauser, 1999).

Una interesante línea de investigación sobre el desarrollo de la corteza prefrontal se basa en los estudios clásicos de Piaget sobre el desarrollo psicológico de bebés humanos. En sus estudios de bebés de 7 meses, Piaget observó un fascinante error. Se le enseñaba un juguete pequeño a un bebé; luego se colocaba, cuando el niño estaba mirando, detrás de una de dos mamparas, derecha o izquierda. Tras un breve intervalo, se le permitía al niño atrapar el juguete. Piaget encontró que la mayoría de los niños de 7 meses alcanzaba la mampara detrás de la cual habían visto que se colocaba el juguete. Sin embargo, si después de que se hubiera colocado detrás de la misma mampara en varios ensayos consecutivos, se colocaba detrás de la otra mampara (cuando el niño estaba mirando), la mayoría de los niños de 7 meses seguía intentando obtenerlos de detrás de la mampara previamente correcta más que de la pantalla que en ese momento ocultaba el juguete. Los niños tendían a hacer este *error perseverante* entre los 7 y los 12 meses, pero no después de esa edad (Diamond, 1985). La **perseveración** es la tendencia a continuar dando una respuesta previamente correcta cuando en ese momento es incorrecta.

Diamond (1991) planteó la hipótesis de que este error

perseverativo ocurría en niños de 7 a 12 meses debido a que los circuitos neurales de la corteza prefrontal no están completamente desarrollados durante dicho período. La sinaptogénesis en la corteza prefrontal no es máxima hasta el comienzo del segundo año de vida, y la ejecución correcta de la tarea en ese estudio implicaba a dos de las principales funciones de esa área cerebral: mantener la información en la memoria de trabajo y suprimir las respuestas previamente correctas, pero actualmente incorrectas.

Para apoyar su hipótesis, Diamond llevó a cabo una serie de experimentos comparativos. Primero, demostró que las crías de monos, pero no los monos adultos, cometían el mismo error perseverativo que los bebés de 7 a 12 meses de la prueba de Piaget. Luego examinó a monos adultos con lesiones bilaterales en la corteza prefrontal dorsolateral (para ver la localización de dicha área cortical, *véase* la Figura 8.2) y encontró que los monos adultos con lesiones cometían errores de perseveración similares a los que hacían las crías de monos. Los monos del grupo de referencia con lesión en el hipocampo o en la corteza parietal posterior no cometían tales errores.

Perspectiva evolutiva



Efectos de la experiencia en el desarrollo inicial, mantenimiento y reorganización de los circuitos neurales

Los programas genéticos del desarrollo nervioso no actúan en el vacío. El desarrollo nervioso se despliega a partir de interacciones entre las neuronas y su ambiente. En el primer apartado de este capítulo se ha visto cómo los factores de su ambiente más inmediato (por ejemplo, las neurotrofinas y las MACs) pueden influir en la migración, agrupamiento y crecimiento de las neuronas. Este apartado se centra en la forma en que las experiencias del organismo en desarrollo influyen en el desarrollo, mantenimiento y reorganización de los circuitos neurales. El principio fundamental que rige los efectos de las primeras experiencias sobre los circuitos neurales nerviosos es sencillo: las neuronas y las sinapsis que no son activadas por la experiencia por lo general no sobreviven (*véase* Hockfield y Kalb, 1993; Kalil, 1989). Es decir, se usa o se pierde.

Como se acaba de aprender, los seres humanos somos excepcionalmente lentos en nuestro desarrollo neural. Una ventaja de esta lentitud puede ser que ofrece muchas oportunidades para tener experiencias a los delicadamente sintonizados sistemas en desarrollo (Johnson, 2001).

Perspectiva evolutiva

Estudios iniciales de la experiencia y desarrollo neural

Muchas de las primeras demostraciones de las repercusiones de las primeras experiencias sobre el desarrollo neural proceden de dos líneas de investigación: el estudio de los efectos de la privación visual temprana y el estudio de la exposición temprana a ambientes ricos en estímulos. Por ejemplo, se ha encontrado que las ratas criadas desde el nacimiento en oscuridad tienen menos sinapsis y menos espinas dendríticas en la corteza visual primaria, así como una visión de profundidad y de patrones visuales deficiente cuando llegan a ser adultas. Por el contrario, las ratas que se han criado en jaulas de grupo con muchos estímulos (complejas) en vez de criarse solas en jaulas estériles [con pocos estímulos] tienen cortezas más gruesas, con más espinas dendríticas y más sinapsis por neurona.

Carácter competitivo de la experiencia y el desarrollo neural

La experiencia fomenta el desarrollo de circuitos neurales activos y el mantenimiento o la reorganización de los existentes, pero en esto parece haber un aspecto competitivo. Este aspecto competitivo queda ilustrado claramente por los perjudiciales efectos de la privación monocular temprana.

Privar de estímulos visuales a un ojo durante unos cuantos días en una etapa temprana de la vida tiene un efecto adverso duradero sobre la visión del ojo privado, pero esto no sucede si también se ciega el otro ojo. Cuando solamente se ciega un ojo, se reduce la capacidad de ese ojo para activar la corteza visual, mientras que la capacidad del otro ojo aumenta. Estos dos efectos ocurren porque la privación monocular temprana cambia el patrón del *input* sináptico a la capa IV de la corteza visual primaria.

En muchas especies, las columnas de dominancia ocular (*véase* la Figura 6.22) de la capa IV de la corteza visual primaria están casi completamente desarrolladas al nacer (*véase* Katz y Crowley, 2002). No obstante, si se priva de luz a un ojo durante varios días en algún momento durante los primeros meses de vida, el sistema se reorganiza: se reduce el ancho de las columnas que reciben *input* del ojo privado y aumenta el ancho de las columnas que lo reciben del ojo no privado (Hata y Stryker, 1994; Hubel, Wiesel y LeVay, 1977). El momento exacto del *período sensible* para este efecto es específico en cada especie.

Perspectiva evolutiva

Ya que los efectos adversos de la privación monocular temprana se manifiestan tan rápidamente (esto es, en

pocos días), se supuso que no podían estar mediados por cambios estructurales. Sin embargo, Antonini y Stryker (1993) hallaron que unos pocos días de privación monocular producen un descenso formidable de la ramificación axónica en las neuronas del núcleo geniculado lateral que normalmente transmiten señales del ojo privado a la capa IV de la corteza visual primaria (*véase* la Figura 9.9).

El carácter competitivo de los efectos de la actividad neural sobre la reorganización sináptica se ha demostrado asimismo en experimentos realizados con neuronas motoras y células musculares. En los *neonatos* (recién nacidos), cada célula muscular está inervada normalmente por varias neuronas motoras y luego, en el transcurso del desarrollo, se eliminan todas menos una. Lo y Poo (1991) estudiaron una preparación *in vitro* en la que una célula muscular en desarrollo estaba inervada por dos neuronas motoras en desarrollo. La aplicación de descargas de estimulación eléctrica a una de estas neuronas provocó una rápida degradación de los contactos sinápticos de la otra. Al parecer, las neuronas motoras compiten entre sí por los contactos sinápticos con las células musculares y las sinapsis activas adquieren prioridad.

Efectos de la experiencia sobre los mapas corticales sensitivos topográficos

Algunas de las demostraciones más notables de los efectos de la experiencia sobre la organización del sistema nervioso vienen de estudios sobre mapas corticales topográficos en los sistemas sensitivos. Los siguientes son cuatro de tales estudios.

En primer lugar, Roe y colaboradores (1990) alteraron quirúrgicamente el trayecto de los axones en desarrollo de células ganglionares retinianas en hurones, de modo que los axones establecieran sinapsis en el núcleo geniculado medial perteneciente al sistema auditivo en lugar de hacerlo en el núcleo geniculado lateral del sistema visual. Sorprendentemente, la experiencia del *input* visual hizo que la corteza auditiva de los hurones se organizara retinotópicamente (dispuesta como un mapa de la retina). Para una revisión de los experimentos de nuevas conexiones transmodales, *véase* Pallas (2001).

En segundo lugar, Knudsen y Brainard (1991) criaron lechuzas con prismas en sus ojos que distorsionaban la visión. Esto llevó a un cambio correspondiente en el mapa auditivo espacial del *tectum*. Por ejemplo, una lechuza que fue criada llevando prismas que giraban el mundo visual 23º hacia la derecha tenía un mapa auditivo que estaba también girado 23º hacia la derecha, de modo que los objetos se oían donde se debían ver (*véase* Gutfreund, Zheng y Knudsen, 2002; Millar y Knudsen, 1999).

Perspectiva evolutiva

En tercer lugar, Weliky y Katz (1997) alteraron periódicamente la actividad espontánea del nervio óptico en hurones recién nacidos que acababan de abrir los ojos. Esto alteró la selectividad de la orientación y la dirección a la que respondían las neuronas de la corteza visual primaria en los hurones. Así pues, parece ser que el patrón de actividad neural espontánea que emana de los ojos fetales antes de que se inicie la visión cumple una función en el desarrollo o mantenimiento de la corteza visual (*véase* Katz y Shatz, 1996).

En cuarto lugar, varios estudios han demostrado que la formación musical temprana influye en la organización de la corteza auditiva humana (*véase* Münte, Altenmüller y Jänke, 2002). En particular, los estudios de RMf han demostrado que la formación musical temprana tiende a expandir el área de corteza auditiva que responde a los tonos musicales complejos, y los estudios comportamentales han puesto de manifiesto que la formación musical

Neurociencia cognitiva

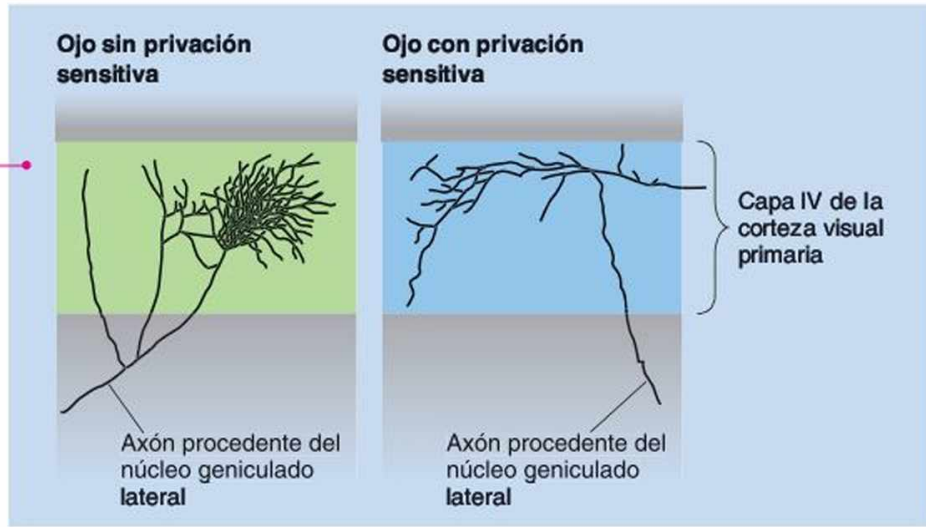


FIGURA 9.9 Efecto de unos cuantos días de privación monocular temprana en la estructura de los axones que proyectan desde el núcleo geniculado lateral a la capa IV de la corteza visual primaria. Los axones que transmiten información desde el ojo con privación sensitiva presentaron una ramificación bastante menor. (Modificado de Antonini y Stryker, 1993.)

temprana lleva al desarrollo del *oído absoluto* (la capacidad de identificar el tono de cualquier frecuencia de vibración sonora)

Mecanismos por los que la experiencia puede influir en el desarrollo neural

Está bien establecido que la experiencia ejerce un efecto trascendental sobre el desarrollo y el mantenimiento de los circuitos neurales, pero todavía no se conocen bien los mecanismos a través de los que la experiencia ejerce esos efectos. El problema no es la falta de posibles mecanismos, sino más bien que son demasiados (*véase* Gottlieb, 2000). A continuación se indican tres posibilidades.

En primer lugar, se ha demostrado que la actividad neural regula la expresión de genes que dirigen la síntesis de moléculas de adherencia celular (MACs). Así, al influir en la actividad neural, la experiencia podría producir cambios en la adherencia celular.

En segundo lugar, se ha comprobado que la actividad neural influye en la liberación de neurotrofinas (Thoenen, 1995). Por lo tanto, al influir sobre la actividad neural, la experiencia podría fomentar y dirigir el crecimiento de neuronas e influir en su supervivencia.

En tercer lugar, algunos circuitos neurales están espontáneamente activos en una etapa temprana del curso del desarrollo cerebral, y para que progresen normalmente ciertos aspectos del desarrollo cerebral se requiere la actividad de estos circuitos (Huberman *et al.*, 2003). De este modo, influyendo en la actividad de circuitos neurales espontáneamente activos, la experiencia podría influir en el curso del desarrollo del cerebro.



Plasticidad neural en adultos

Si este libro fuera una carretera que el lector y yo estuviéramos recorriendo juntos, en este punto aparecerían las siguientes señales de autopista: DESPACIO, PUNTO DE VISTA IMPORTANTE DELANTE.

Como ve, está a punto de toparse con una idea que es actualmente una de las más influyentes en toda la neurociencia, una que está cambiando el modo de pensar de los neurocientíficos sobre el cerebro humano.

Hasta la última década se pensaba que la neuroplasticidad se restringía al período de desarrollo del cerebro. Los cerebros maduros se consideraban estancados, incapaces de una reorganización sustancial. Ahora es evidente que los cerebros maduros también tienen plasticidad. Ha quedado claro que el cerebro maduro no es un órgano estático, sino que está cambiando y adaptándose continuamente. Descubrir la naturaleza de estos cambios es en la actualidad una de las máximas prioridades de la investigación neurocientífica (*véase* Kolb, Gibb y Robinson, 2003). Muchas líneas de investigación están contribuyendo al entusiasmo de los neurocientíficos por la neuroplasticidad adulta. Por ahora, examinemos las dos siguientes. El lector encontrará más en los dos capítulos siguientes.

Neurogénesis en mamíferos adultos

Cuando era estudiante aprendí dos importantes principios del desarrollo neural. El primero lo aprendí con la experiencia: el cerebro humano empieza a funcionar en el útero y no deja nunca de trabajar hasta que uno se pone de pie para hablar en público. El segundo lo aprendí en un curso sobre desarrollo cerebral: la **neurogénesis** (el crecimiento de nuevas neuronas) no se da en adultos. El primer principio al parecer es básicamente correcto, al menos en lo que a mí respecta; pero el segundo ha resultado ser incorrecto (*véase* Kempermann y Gage, 1999; Ormerod y Galea, 2001).

Antes de que comenzaran los años ochenta, se pensaba que todas las neuronas se producían durante las fases iniciales del desarrollo. Consecuentemente, el desarrollo posterior del cerebro se consideraba como una pendiente en declive: las neuronas mueren continuamente a lo largo de la vida de la persona, y se asumía que las células perdidas nunca eran reemplazadas por células nuevas. Aunque los investigadores empezaron a socavar esta equivocación al principio de los ochenta, ha persistido hasta hace poco como uno de los principios básicos del desarrollo nervioso.

La primera controversia seria sobre la suposición de que la neurogénesis se restringe a las primeras fases del desarrollo llegó a principios de los ochenta, con el descubrimiento del desarrollo de nuevas neuronas en los cerebros de aves adultas. Nottebohm y colaboradores (*véase*, p. ej., Goldman y Nottebohm, 1983) encontraron que las estructuras cerebrales implicadas en el canto empezaban a crecer en pájaros cantores justo antes de cada época de apareamiento y que este crecimiento era resultado de un aumento de la cantidad de neuronas. Este descubrimiento estimuló que se volvieran a examinar las tesis iniciales no confirmadas de que se producen nuevas neuronas en el hipocampo de ratas adultas.

Perspectiva evolutiva

Posteriormente, en 1990, los investigadores, equipados con marcadores inmunohistoquímicos recientemente

desarrollados que tenían una afinidad selectiva por neuronas originadas recientemente, demostraron de modo convincente que, en efecto, en el hipocampo de la rata se da neurogénesis adulta (Cameron *et al.*, 1993) —*véase* la Figura 9.10—. Y poco después se descubrió que continuamente se están sumando nuevas neuronas a los bulbos olfativos adultos. Después se informó de que nuevas neuronas se añaden a la corteza de asociación del mono adulto (Gould *et al.*, 1999); esta información conmocionó bastante, pero al parecer se había producido un error (Kornack y Rakic, 2001). Por lo tanto, en mamíferos adultos parece ser que la neurogénesis se restringe al bulbo olfativo y al hipocampo.

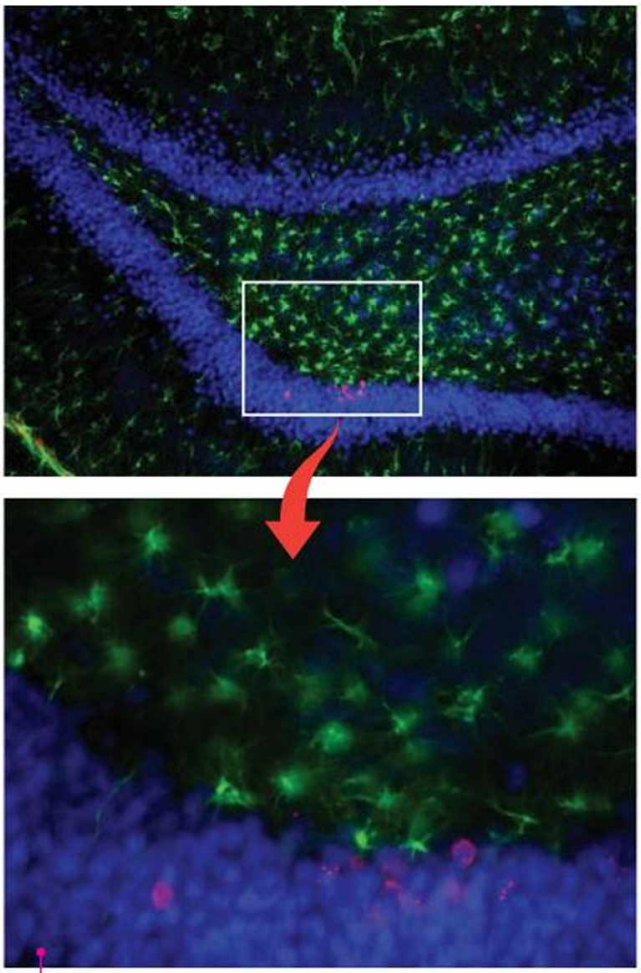


FIGURA 9.10 Neurogénesis adulta. En la parte superior de la figura se muestran nuevas células en la circunvolución dentada del hipocampo —los cuerpos celulares de las neuronas están teñidos en azul, los neurogliocitos maduros lo están en verde y las nuevas células en rojo—. En la parte inferior se muestran las nuevas células de la parte superior con más amplificación, lo que hace evidente que las nuevas células han absorbido tanto el tinte azul como el rojo y son, por lo tanto, nuevas neuronas. (Cortesía de mis amigos Carl Ernst y Brian Christie, Department of Psychology, University of British Columbia.)

Al principio, los informes de neurogénesis en adultos no fueron aceptados por una generación de neurocientíficos que se habían formado en la creencia de que el cerebro adulto es algo consolidado, pero la aceptación aumentó cuando se acumularon los informes que lo confirmaban. Influyeron en particular los hallazgos de que se agregan nuevas neuronas al hipocampo de primates (Kornack y Rakic, 1999), incluyendo a los humanos (Erikkson *et al.*, 1998), y de que la cantidad de nuevas neuronas que se añaden al hipocampo adulto es sustancial, se calcula que unas 2.000 por hora (West, Slomianka y Gunderson, 1991).

¿De donde proceden las neuronas creadas por la neurogénesis adulta? Las *células madre [hemocitoblastos] adultas* se producen en lugares determinados de la *capa ependimaria* que rodea los ventrículos y en la capa de tejido neural adyacente (Momma, Johansson y Frisén, 2000; Morshead y van der Kooy, 2001); desde aquí migran a los bulbos olfativos. Por lo contrario, parece ser que las nuevas células hipocampales se producen cerca de su emplazamiento final.

Muchas líneas de investigación se han centrado en las células madre neurales adultas y el lector sabrá algo de ellas en capítulos posteriores. Una línea particularmente prometedora se inició con un estudio de los efectos, en roedores adultos, de vivir en ambientes ricos en estímulos. Resultó que las ratas adultas que habitaban en ambientes «enriquecidos» (ambientes cambiantes, con juguetes, ruedas giratorias y otras ratas) producían un 60% más de nuevas neuronas hipocampales que las ratas adultas que habitaban en ambientes no enriquecidos (Kempermann y Gage, 1999). No obstante, antes de que el lector empiece a «enriquecer» su casa, ha de ser consciente de que el efecto positivo observado en la neurogénesis en el hipocampo de la rata adulta no es una consecuencia directa de los ambientes enriquecidos. El efecto depende en gran medida, si no en su totalidad, del aumento de ejercicio físico que suele darse en tales ambientes (Farmer *et al.*, 2004; Van Praag *et al.*, 1999). Este descubrimiento tiene una implicación sugerente: en vista del hecho de que el hipocampo está implicado en ciertos tipos de memoria (*véase* Duffy *et al.*, 2001; Rhodes *et al.*, 2002), tal vez pueda utilizarse el ejercicio como un tratamiento para aquellos que padecen problemas de memoria (Cottman y Berchtold, 2002).

Efectos de la experiencia sobre la reorganización de la corteza en adultos

Antes se anunció que se examinarían dos líneas actuales de investigación sobre la neuroplasticidad en adultos. Se acaba de revisar la investigación sobre la neurogénesis en adultos; la segunda línea de investigación se dedica a los efectos de la experiencia en la reorganización de la corteza adulta (*véase* Elbert y Rockstroh, 2004).

Sorprendentemente, la experiencia en la vida adulta puede llevar a una reorganización de los mapas corticales sensitivos y motores (*véase*, p.ej., Jones, 2000; Sanes y Donoghue, 2000). Por ejemplo, Mühlnickel y colaboradores (1998) hallaron que el *acúfenos* (zumbido de oídos) produce una reorganización notable en la corteza auditiva primaria; por su parte Elbert y colaboradores (1995) demostraron que los músicos adultos que interpretan instrumentos de cuerda que se tocan con los dedos de la mano izquierda (p.ej., el violín) tienen aumentada el área de representación de la mano en la corteza somatosensitiva derecha. Los datos sugieren que es la práctica de la habilidad, más que la fortaleza o la tenacidad de la práctica, lo que lleva a la reorganización de la corteza motora (Remple *et al.*, 2001).

En una demostración más controlada de la capacidad que tiene la experiencia para reorganizar el cerebro humano adulto, voluntarios humanos sanos recibieron 1 hora de experiencia táctil durante 20 días (Braun *et al.*, 2000). Durante 20 horas los sujetos experimentaron patrones de contactos aplicados simultáneamente a las puntas de los dedos pulgar y meñique izquierdos. Había dos condiciones experimentales: en una los sujetos permanecían sentados pasivamente mientras se les administraban los estímulos; en la otra se les pidió a los sujetos que identificaran los patrones de estimulación. Se registraron mediante potenciales evocados EEG de alta resolución las áreas de corteza somatosensitiva derecha activadas por la estimulación de la punta, ya fuera del pulgar izquierdo o del meñique izquierdo. Los resultados difirieron en función de la condición experimental. En la condición pasiva, las áreas de corteza somatosensitiva que respondieron al contacto del pulgar y el meñique se desplazaron más cerca una de otra a medida que el experimento progresaba. En la condición de identificación activa, las áreas de corteza somatosensitiva que respondieron a contactos del pulgar y el meñique se desplazaron lejos una de otra.

El descubrimiento de la neuroplasticidad adulta está cambiando el modo de pensar sobre nosotros mismos que tenemos los seres humanos. Lo más importante para los que padecen un trastorno cerebral es que ha sugerido algunas nuevas y prometedoras opciones de tratamiento. Se aprenderá algo de ellas en el próximo capítulo.



9.5 Trastornos del desarrollo neural: autismo y síndrome de Williams

Se ha procurado enfocar este capítulo en los aspectos básicos más que en los detalles. Aún así, confiemos en que el lector haya conseguido extraer un significado de la increíble complejidad del desarrollo neural. Al igual que sucede con todos los procesos complejos, al desarrollo neural se le pierde fácilmente la pista y, desgraciadamente, la menor equivocación puede tener consecuencias trágicas y de largo alcance debido a que puede alterar todas las fases siguientes. Esto podrá verlo el lector en el presente apartado del capítulo, el final, que se centra en dos trastornos del desarrollo neural: el autismo y el síndrome de Williams.

Autismo

El **autismo** es un trastorno complejo del desarrollo neural que por lo general ocurre en aproximadamente 4 de cada 10.000 individuos. Suele manifestarse antes de los 3 años de edad y después cambia poco (Happé y Frith , 1996). El diagnóstico de autismo se basa en tres síntomas esenciales:1) reducida capacidad de interpretar las emociones e intenciones de los demás (*véase* Aldolphs, Sears y Piven, 2001), 2) disminuida habilidad de interacción social y comunicación y 3) preocupación por un solo tema o actividad (Pierce y Courchesne, 2001). Aunque esta tríada de síntomas define al trastorno, otros signos se asocian por lo general, pero no en todos los casos, con él. Por ejemplo, aproximadamente el setenta y cinco por ciento de quienes padecen autismo son varones, un setenta y cinco por ciento sufre retraso mental y un treinta y cinco por ciento sufre epilepsia. A la mayoría de las personas con autismo les cuesta imitar los gestos de otras personas (Williams *et al.*, 2001).

Implicaciones clínicas

El autismo es un trastorno difícil de tratar. La terapia comportamental intensiva puede mejorar las vidas de algunos individuos, pero rara vez es posible que una persona con autismo sea independiente, incluso si representa uno de los pocos casos en los que la inteligencia es razonablemente normal ¿Cómo puede llegar a vivir en sociedad una persona que no reconoce los sentimientos y las motivaciones de los demás, que tiene dificultad para comunicarse, que golpea compulsivamente su cabeza contra la pared y que vive obsesionado por el horario del autobús?

El autismo es un trastorno heterogéneo Aunque muchos de los científicos que estudian el autismo lo hacen en un intento de ayudar a aquellos que padecen el trastorno, muchos están interesados en él a causa de una de sus principales características —su heterogeneidad. (Happé y Frith, 1996)—. En el autismo, algunas funciones están seriamente dañadas, mientras que otras son normales o incluso superiores. Son estos modelos «irregulares» de

alteraciones neuropsicológicas los que tienen más posibilidad de instruirnos acerca de las bases neurales de las funciones psicológicas

Desgraciadamente, no todos los pacientes con autismo manifiestan el mismo modelo de alteraciones y capacidades separadas, lo que complica enormemente el estudio de este trastorno. Esto sugiere que el autismo no tiene una sola causa y que es mejor considerarlo como un grupo de trastornos relacionados (Eigsti y Shapiro, 2004; Trottier, Srivastava y Walter, 1999)

Pese a la heterogeneidad del autismo, existen ciertos patrones comunes. Por ejemplo, la mayoría de los individuos con autismo —incluso los que tienen grave retraso mental— presentan las siguientes capacidades preservadas: capacidad de memorizar, habilidad de completar rompecabezas, capacidad musical y capacidad artística.

Incluso en la categoría aislada de incapacidad de lenguaje, se da a menudo un patrón de alteraciones heterogéneo. Muchos individuos con autismo tienen un vocabulario considerable, escriben bien y pueden leer en voz alta incluso cosas que no entienden. Sin embargo, los mismos individuos a menudo son incapaces de utilizar la entonación para comunicar emociones, de coordinar la dirección de la mirada y la expresión facial con el habla y de hablar metafóricamente. Alrededor de una cuarta parte de los individuos con autismo tiene poca o ninguna capacidad de lenguaje.

Eruditos autistas Quizás el aspecto más extraordinario del autismo es la tendencia de los individuos con autismo a ser eruditos. Los **eruditos** son individuos con deficiencias intelectuales que sin embargo manifiestan capacidades cognitivas o artísticas asombrosas y específicas. Alrededor de un uno por ciento de los individuos con autismo presentan capacidades eruditas. Éstas pueden tomar muchas formas, pero las siguientes son habituales entre estos raros individuos: prodigios de memoria, decir el día de la semana de cualquier fecha futura o pasada, identificar números primos (cualquier número divisible sólo por sí mismo y 1), dibujar y tocar instrumentos musicales (véase Bonnel *et al.*, 2003).

Las capacidades de erudición pueden ser el fenómeno más misterioso de todos en la neurociencia. Veamos los siguientes casos (Ramachandran y Blackeslee, 1998; Sacks, 1985).

Algunos casos de eruditos asombrosos

N. padecía un grave autismo; su CI se situaba entre 60 y 70. Apenas podía unir dos palabras. Pese a todo, a los 6 años era capaz de hacer dibujos, con calidad de galería, de personas, animales y otros temas complejos.

Implicaciones clínicas

Un erudito podía decir la hora del día con la exactitud de segundos sin mirar nunca su reloj. Incluso cuando dormía era capaz de murmurar la hora exacta.

Otra erudita podía especificar la anchura de los objetos. Por ejemplo, se le preguntó cuál era el ancho de una roca que yacía a unos 6 metros de profundidad, «Exactamente, 0.6 metros con 29.8 centímetros», respondió. Estaba en lo cierto; de hecho, siempre lo estaba.

T. era un chico de 13 años, autista y ciego, que ni siquiera podía atarse los zapatos. Nunca había recibido formación musical, pero podía interpretar en el piano la pieza más difícil tras haberla oído sólo una vez, incluso si estaba tocando de espaldas al piano. Una vez tocó una canción con una mano y otra con la otra mano, mientras cantaba una tercera.

Un par de gemelos con autismo tenían problemas para hacer sumas y restas sencillas y ni siquiera podían comprender la multiplicación y la división. Pese a ello, si se les daba cualquier fecha de los últimos o próximos 40.000 años podían especificar el día de la semana en que caería. Su memoria de dígitos a corto plazo era asombrosa: eran capaces de repetir correctamente una lista de 300 dígitos después de haberla oído solamente una vez. Una caja de cerillas se cayó al suelo: «Ciento once», gritaron inmediatamente los dos a la vez. Había 111.

Estos y muchos otros casos bien documentados de eruditos siguen siendo un misterio. Las capacidades eruditas no se desarrollan mediante aprendizaje de memoria o práctica; parece ser que surgen espontáneamente. Incluso los eruditos con capacidades lingüísticas no pueden explicar sus propias proezas. Parece ser que reconocen naturalmente patrones implícitos y relaciones que escapan a otros. Sólo podemos mirar estos casos con asombro y especular que, de alguna manera, el daño de ciertas partes de su cerebro ha llevado a un exceso de desarrollo compensatorio de otras partes. Por ejemplo, se ha sugerido que las capacidades eruditas se producen cuando el daño del hemisferio izquierdo desencadena una mejora funcional compensatoria del hemisferio derecho (Treffert y Wallace, 2002)

Base neural del autismo Dos líneas de investigación demuestran que los factores genéticos influyen en el desarrollo del autismo (*véase* Rodier, 2000). En primer lugar, se ha encontrado que el autismo se hereda en la familia; varios estudios han demostrado que hermanos de

personas con autismo tienen un cinco por ciento de probabilidad de ser diagnosticados de este trastorno. Eso está bastante por encima de la tasa en la población general, pero bastante por debajo del 50% de probabilidad que podría esperarse si el autismo estuviera causado únicamente por un solo gen dominante, o el 25% de probabilidad que sería de esperar si se debiera únicamente a un solo gen recesivo. En segundo lugar, varios estudios han señalado que el desarrollo del autismo está estrechamente relacionado en gemelos monocigóticos: si un gemelo es diagnosticado de autismo, el otro tiene un 60% de probabilidad de recibir el mismo diagnóstico. Aunque esta alta correlación demuestra que el autismo tiene una base genética, también indica que no es totalmente genético. Si lo fuera, la tasa de concordancia sería del 100% en individuos con genes idénticos. En conjunto, estas dos líneas de investigación sugieren que el autismo está desencadenado por varios genes que interactúan con el ambiente (*véase* Zoghbi, 2003).

Dada la variabilidad de un paciente a otro de tanto los síntomas como la genética del autismo, no es de sorprender que el daño cerebral asociado con el trastorno sea también variable. El daño se ha observado más frecuentemente en el cerebelo y partes relacionadas del encéfalo, pero generalmente tiende a estar extendido por todo el encéfalo (*véase* Machado *et al.* 2003; Müller *et al.*, 2001; Müller *et al.*, 2003).

Teniendo en cuenta el patrón difuso y variable del daño cerebral relacionado con el autismo, está claro que cualquier línea de investigación que se centre en un área del encéfalo no aportará respuestas definitivas acerca del trastorno. No obstante, la siguiente línea de experimentos fue un prometedor comienzo. Strömland y sus colaboradores (1994) descubrieron que una mujer embarazada que tomaba *talidomida*, la píldora contra las náuseas del embarazo que causó una epidemia de anomalías congénitas en los años 1960, aumentaba en gran medida la probabilidad de que el niño naciera con autismo, Ya que la prescripción de talidomida estaba restringida a las primeras semanas de gestación, esta relación sugiere que el autismo está producido por un error del desarrollo neural que ocurre en dicho período.

Los *embriólogos* (científicos que estudian los embriones) obtienen importantes claves al saber cuando sucede algo. Saber que el autismo inducido por la talidomida se produce justo en las primeras semanas del desarrollo embriológico ha centrado la atención en las neuronas motoras de los pares craneales que controlan la cara, la boca y los ojos, ya que pocas neuronas aparte de esas están formadas en la cuarta semana. De hecho, se ha demostrado que el autismo inducido por talidomida y el autismo típico se asocian con diversas anomalías de la cara, boca y control ocular (*véase*, p.ej., Strömland *et al.*, 1994).

Otra clave procede del análisis del aspecto físico de los individuos con autismo —esté o no el trastorno inducido por la talidomida—. Suelen tener buen aspecto; sin embargo, se observan unas cuantas anomalías físicas menores en la estructura de las orejas: tienen forma cuadrada, se sitúan demasiado bajas en la cabeza, están giradas ligeramente hacia atrás y la parte superior cuelga por encima (*véase* la Figura 9.11). Esto dio la idea de que el autismo está desencadenado por un suceso anormal que ocurre entre 20 y 24 días después de la concepción, cuando se están desarrollando los oídos. Es de señalar que la mayoría de los casos de autismo inducidos por talidomida no presentaron las extremidades achaparradas y deformes típicas de la mayor parte de los casos de anomalías congénitas inducidas por talidomida; pero sí las anomalías de la estructura externa de los oídos.

Rodier (2000) tuvo la oportunidad de llevar a cabo una autopsia del encéfalo de una mujer con autismo y bajo la influencia de las investigaciones sobre el autismo inducido por talidomida centró su examen en el tronco del encéfalo. Hizo un notable descubrimiento. El tronco del encéfalo de la mujer era más corto de lo normal, como si una sección de él no se hubiera desarrollado. Los núcleos de esta sección estaban, o bien poco desarrollados (núcleo facial), o ausentes por completo (oliva superior) (*véase* la Figura 9.12).

Cuando Rodier examinó el acortado tronco del encéfalo de la mujer con autismo experimentó una «potente impresión de reconocimiento»: había visto esta configuración antes. Entre los montones de papeles acumulados en el suelo de su despacho encontró un artículo sobre el cerebro de los ratones *knockout* [a los que se les ha supri-

Perspectiva evolutiva



FIGURA 9.11 Un niño con autismo en el que se pueden apreciar las anomalías típicas de la estructura del oído.

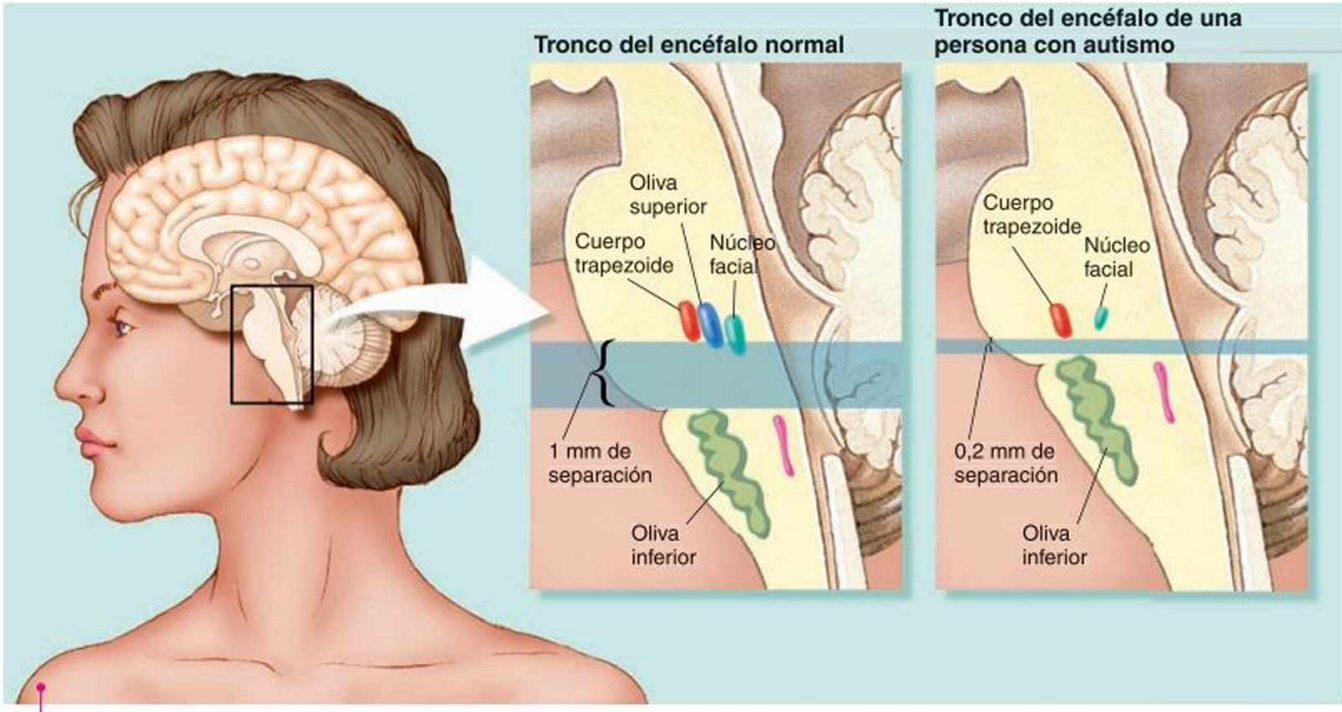


FIGURA 9.12 Se ha encontrado que el tronco del encéfalo de una mujer con autismo era más corto y en él faltaba una banda de tejido en la unión de la protuberancia y el bulbo raquídeo. (Modificado de Rodier, 2000.)

mido un gen], manipulados genéticamente para que les faltara la expresión del gen conocido como *Hox 1*. Estos ratones presentaban un acortamiento del tronco del encéfalo, un núcleo facial subdesarrollado y carecían de oliva superior, Además, los ratones tenían malformaciones del oído y movimientos oculares anómalos. Rodier (2000) descubrió posteriormente que algunas personas tienen una variante del Hox 1, que se localiza en el cromosoma 7, y que la variante prevalece en las personas con autismo —se encuentra en un 40% de las personas con autismo, en comparación con un 20% de la población general—.

Consideremos esta serie de experimentos en perspectiva. En primer lugar, es poco probable que las desviaciones del desarrollo que ocurren en el mesencéfalo sean responsables de todos, o incluso de la mayoría, síntomas del autismo. En segundo lugar, el gen Hox 1 se ha visto implicado sólo en algunos casos de autismo.

Reflexión crítica

Síndrome de Williams

El **síndrome de Williams**, al igual que el autismo, es un trastorno del desarrollo asociado con retraso mental y un patrón notoriamente desigual de capacidades y discapacidades. El síndrome de Williams se da en aproximadamente 1 de cada 20.000 nacimientos (*véase* Rourke *et al.*, 2002).

Por el contrario a las personas con autismo, retraídas, emocionalmente insensibles y no comunicativas; las que padecen el síndrome de Williams son sociables, empáticas y comunicativas. Son sus capacidades lingüísticas lo que más ha llamado la atención. Aunque manifiestan un retraso en el desarrollo del lenguaje y deficiencias del lenguaje en la vida adulta (Bishop, 1999; Paterson *et al.*, 1999), su capacidad lingüística es notable si se tiene en cuenta su característicamente bajo CI, cuyo promedio se sitúa en torno a 60. Por ejemplo, cuando se le preguntó acerca de los garabatos infantiles que había hecho en una hoja de papel, un adolescente con síndrome de Williams y grave retraso mental, cuyo CI era de 49, lo identificó como a un elefante e hizo el siguiente comentario (Bellugi *et al.*, 1999):

Implicaciones clínicas

> Qué es un elefante es un animal. Qué hace el elefante, vive en la selva. También puede vivir en el zoo. Y qué tiene el elefante, tiene grandes orejas grises, orejas de abanico, orejas que pueden volar con el viento. Tiene una trompa larga que puede recoger hierba o heno…si están de mal humor puede ser terrible…. Si el elefante se enfada puede pisar fuerte, embestir. A veces los elefantes pueden embestir. Tienen largos colmillos. Uno no quiere un elefante como animal doméstico. Quiere un gato, o un perro o un pájaro... (p. 199)

Las notables capacidades de lenguaje de los niños con síndrome de Williams se han comprobado asimismo mediante pruebas objetivas (Bellugi *et al.*, 1999). A modo de ejemplo, en una prueba, se les pidió a niños con síndrome

de Williams que nombraran tantos animales como pudieran en 60 segundos. Las respuestas incluyeron koala, yac, cabra montés, cóndor, chihuahua, brontosaurio e hipopótamo. Cuando se les pidió que miraran una foto y contaran una historia sobre ella, los niños con síndrome de Williams por lo general desplegaban una animada narración. Al contar la historia, cambiaban el tono, el volumen, el ritmo y el vocabulario de su discurso para atraer a la audiencia. Por desgracia, las habilidades verbales y sociales de estos niños llevan a menudo a los profesores a sobrestimar sus capacidades cognitivas, y por eso no siempre reciben el apoyo académico suplementario que necesitan.

Las personas con síndrome de Williams tienen otras facultades cognitivas, muchas de las cuales implican a la música (Lennoff *et al.*, 1997). Aunque la mayoría no pueden aprender a leer música, algunas tienen un tono perfecto, o casi perfecto, y un extraordinario sentido del ritmo. Muchas retienen melodías durante años y algunas son músicos profesionales. Como grupo, las personas con síndrome de Williams muestran más interés por la música, y más reacción emocional a ella, que la población general. Un niño con síndrome de Williams dijo: «La música es mi modo preferido de pensar». Otra facultad cognitiva de las personas con síndrome de Williams es su destacada capacidad de reconocer caras.

Así como cualquier grupo de individuos con un CI medio de 60, los que tienen síndrome de Williams muestran varias alteraciones cognitivas graves. Sobre este telón de fondo, destacan sus facultades. Sin embargo, hay una clase de problemas cognitivos que son dignos de atención porque son incluso más graves en ellos que en otras personas con un CI similar: tienen un profundo menoscabo de la cognición espacial. Por ejemplo, les cuesta mucho recordar la localización de unos cuantos cubos colocados sobre un tablero de prueba; su lenguaje relacionado con el espacio es deficiente y su capacidad para dibujar es casi nula (Jordan *et al.*, 2002).

El síndrome de Williams también se asocia con una serie de problemas de salud, entre los que se incluyen varios relacionados con el corazón. Irónicamente, el estudio de uno de estos trastornos en personas que no tenían el síndrome condujo a identificar un factor genético importante del síndrome. Se encontró que este trastorno cardíaco era resultado de una mutación en un gen del cromosoma 7 que controla la síntesis de *elastina*, una proteína que otorga elasticidad a muchos órganos y tejidos. Conscientes de que el mismo problema cardiaco es prevalente en pacientes con síndrome de Williams, los investigadores evaluaron el estado de este gen en dicho grupo. Sorprendentemente, encontraron que el gen en una de las dos copias del cromosoma 7 faltaba en el 95% de personas con síndrome de Williams. También faltaban otros genes; debido a un accidente de reproducción se había borrado toda una región del cromosoma 7. Una vez que se hayan identificado los otros genes de esta región y se hayan determinado sus funciones, se comprenderá más plenamente la etiología del síndrome de Williams.

Implicaciones clínicas

En general, las personas con síndrome de Williams presentan un marcado subdesarrollo de la corteza occipital y parietal, lo que podría explicar su deficiente capacidad espacial; una corteza frontal y temporal normales, lo que podría explicar que mantengan intacta su capacidad de lenguaje; y anomalías en el sistema límbico, lo que podría explicar su cálida simpatía (*véase* Bellugi *et al.*, 1999).

Sin saberlo, el lector puede haberse topado con casos de síndrome de Williams. Muchas culturas se caracterizan por cuentos que implican personajillos: pequeños duendes, elfos, genios, etc. Increíblemente, las descripciones y los dibujos de estas criaturas les retratan virtualmente idénticos a las personas con síndrome de Williams, a quienes a menudo se describe con aspecto de elfos. Suelen ser de corta estatura y tener una nariz pequeña y respingona, orejas ovaladas, bocas grandes con labios carnosos, ojos saltones y una barbilla pequeña (*véase* la Figura 9.13). En consecuencia, muchos creen que los cuentos populares sobre los elfos pueden haberse basado en un principio en personas con síndrome de Williams. Hasta las típicas características comportamentales de los elfos —cuentacuentos envolventes, músicos talentosos, amables, dignos de confianza y sensibles a los sentimientos de los demás— casan con las de las personas con síndrome de Williams.



FIGURA 9.13 Las personas con síndrome de Williams se caracterizan por su aspecto de duende, menudo y delicado.

Revisión de los temas

En este capítulo se ha hecho hincapié marcadamente en el tema de las implicaciones clínicas y el de la perspectiva evolutiva. Uno de los mejores modos de entender los principios del desarrollo normal es considerar qué sucede cuando algo va mal: conforme a ello, el capítulo dio comienzo con el trágico caso de G. y finalizó con una exposición del autismo y el síndrome de Williams. El tema de la perspectiva evolutiva se ha destacado porque gran parte de la información de la que se dispone sobre el desarrollo neural humano normal y los trastornos del desarrollo ha derivado del estudio de otras especies.

Implicaciones clínicas

Perspectiva evolutiva

La lengüeta de reflexión crítica sobre la biopsicología ha aparecido pocas veces en este capítulo, pero el tema ha estado omnipresente. Las lengüetas de reflexión crítica sobre la biopsicología han marcado análisis que recalcaban dos puntos. Primero, el desarrollo neural siempre es consecuencia de interacciones entre los genes y la experiencia, más que de la genética o del ambiente en sí mismos. Segundo, es importante no reaccionar de forma exagerada a los impresionantes avances recientes en el estudio del desarrollo neural: se han dado pasos importantes, pero aún queda un largo camino para lograr un total conocimiento.

Reflexión crítica

El tema de la neurociencia cognitiva ha surgido raramente en este capítulo. No ha sido hasta hace poco que el potencial de las técnicas de neuroimagen se ha aplicado al estudio del desarrollo neural y los trastornos del desarrollo neural.

Neurociencia cognitiva

EN EL CD



Para lecturas adicionales sobre el Capítulo 9, *véase* la copia impresa.

Cuestiones para reflexionar

1. ¿Qué puede enseñarnos el caso de G. sobre el desarrollo normal?
2. La muerte neuronal es una fase necesaria en el desarrollo neural. Discútase esto.
3. Incluso el cerebro adulto manifiesta plasticidad. ¿Cuál piensa el lector que es el significado evolutivo de esta capacidad?
4. Discútase el significado evolutivo del lento desarrollo del cerebro humano.
5. El autismo y el síndrome de Williams son opuestos en varios sentidos y puede ser fructífero estudiarlos juntos. Discútase esto.

EN EL CD



¿Estudiando para un examen? Intente hacer los ejercicios de práctica del Capítulo 9.

Palabras clave

Agrupamiento, 240
Apoptosis, 244
Autismo, 251
Cambio de localización en el soma, 239
Células ganglionares retinianas, 240
Células madre [hemocitoblastos], 237
Cono de crecimiento, 240
Conos de crecimiento pioneros, 241
Cresta neural, 240
Eruditos, 252
Factor de crecimiento nervioso (FCN), 244
Fasciculación, 242
Hipótesis de la quimioafinidad, 241
Hipótesis del gradiente topográfico, 243
Mesodermo, 237
Migración, 238
Migración mediada por neuroglia, 239
Migración radial, 238
Migración tangencial, 238
Moléculas de adherencia celular (MACs), 240
Necrosis, 244
Neurogénesis, 249
Neurogliocitos radiales, 239
Neurotrofinas, 244
Pauta de dentro a fuera, 240
Perseveración, 246
Placa neural, 237
Plenipotencial, 237
Pluripotencial, 237
Proliferación neuronal, 237
Sinaptogénesis, 243
Síndrome de Williams, 254
Tectum óptico, 241
Tubo neural, 237
Zona ventricular, 238

EN EL CD

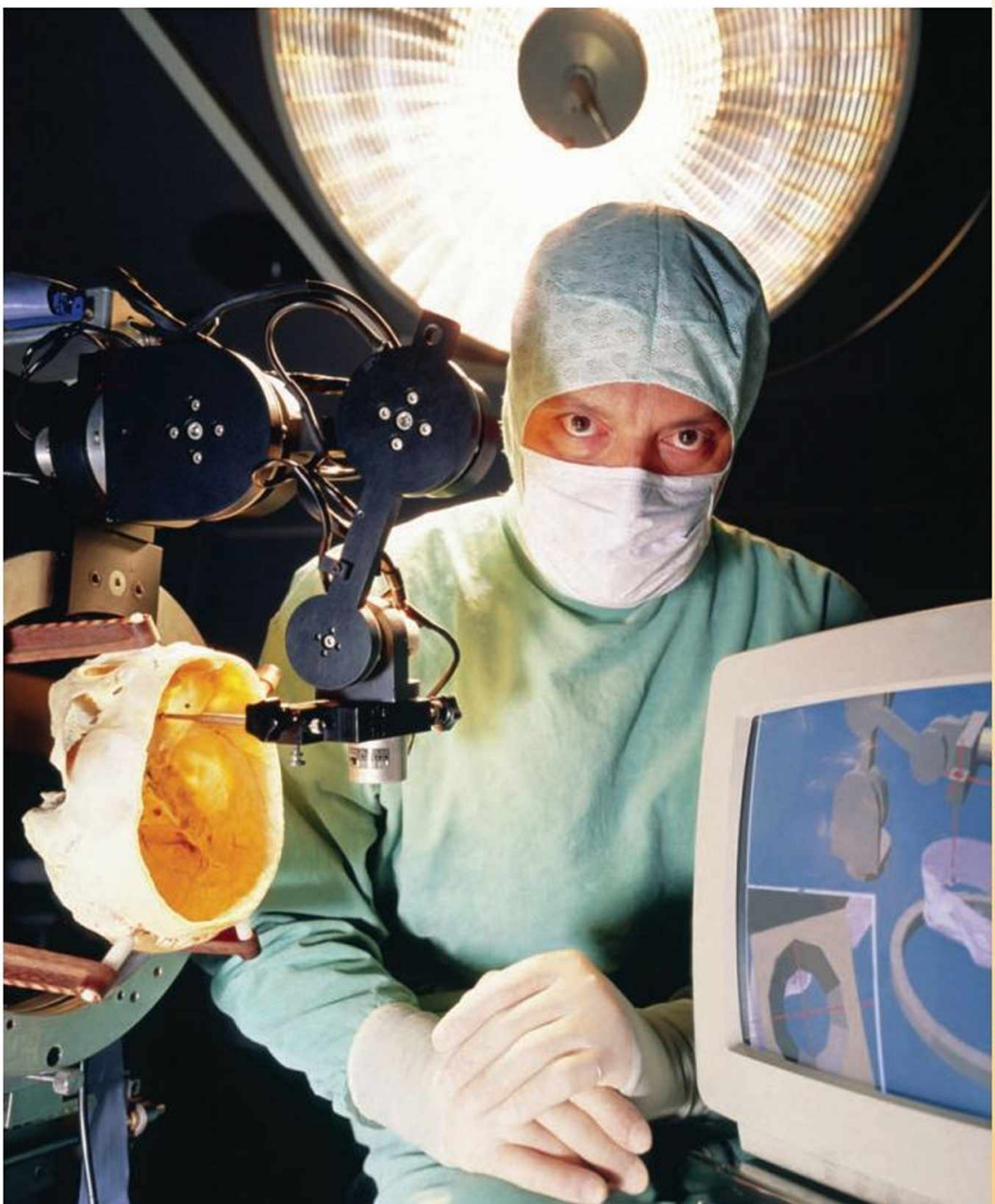


¿Necesita ayuda para estudiar las palabras clave de este capítulo? Revise las fichas informáticas breves del Capítulo 9.

capítulo 10

Daño cerebral y plasticidad neural

¿Puede recuperarse el cerebro del daño?



10.1 Causas del daño cerebral

10.2 Síndromes neuropsicológicos

10.3 Modelos animales de síndromes neuropsicológicos humanos

10.4 Respuestas de plasticidad neural daño del sistema nervioso: degeneración, regeneración, reorganización y recuperación

10.5 Plasticidad neural y tratamiento del daño del sistema nervioso

El estudio del daño cerebral en seres humanos tiene dos finalidades: aumenta nuestro conocimiento del cerebro humano sano y sirve de base para la elaboración de nuevos tratamientos. Los tres primeros apartados de este capítulo se centran en el daño cerebral. En los dos últimos se continúa desarrollando el tema de la plasticidad neural, que se presentó en el Capítulo 9. El cuarto se dedica a la recuperación y reorganización del cerebro tras el daño, y el quinto examina nuevos y emocionantes tratamientos que favorecen la neuroplasticidad. Pero primero, la continuación de la ironía del caso del profesor P., a quien conocimos en el Capítulo 5, cuenta la tragedia personal del daño cerebral.

El irónico del caso del profesor. P.

Una noche, el profesor P. se sentó delante de su mesa y se puso a mirar un dibujo de los pares craneales, muy parecido al que aparece en el Apéndice III de este libro. Mientras reflexionaba sobre la localización y función de cada par craneal (*véase* el Apéndice IV), le resultó imposible negar la dolorosa verdad. La ironía de la situación estaba en que el profesor P. era un neurocientífico, muy familiarizado con lo que le estaba sucediendo.

Los síntomas empezaron a manifestarse sutilmente, con ligeros problemas de equilibrio. Probablemente, ni siquiera se hubiera dado cuenta de ello a no ser porque su experiencia de montañero le había enseñado a prestar atención a cosas como ésta. El profesor P. achacó estas pérdidas de equilibrio ocasionales a la edad —después de todo, pensó, ya no era un jovencito, y este tipo de cosas suelen suceder—. También su médico pareció pensar que no se trataba de un problema grave, pero a pesar de ello el profesor P. vigiló sus síntomas con atención. Tres años más tarde, sus problemas de equilibrio seguían sin disminuir y el profesor P. comenzó a preocuparse seriamente. Estaba tratando de hablar por teléfono con un colega, pero no lo lograba debido, supuso, a una mala conexión. Se cambió entonces el auricular al otro oído y, de pronto, la débil voz del otro extremo se oyó más alta. En los días siguientes, probó a hacer este cambio varias veces y la conclusión fue inevitable: el profesor P. estaba quedándose sordo del oído derecho.

Inmediatamente, el profesor P. pidió una cita a su médico de cabecera y éste le envió al especialista. Tras una prueba de oído rápida y mal controlada, el especialista le dio buenas noticias. «Está usted bien, profesor P.; muchas personas sufren pérdida auditiva cuando llegan a una mediana edad, y su problema no es lo suficientemente serio para preocuparse». Al día de hoy, el profesor P. se arrepiente de no haber insistido y buscado una segunda opinión; su problema habría sido mucho más fácil de tratar en ese momento.

Había pasado aproximadamente un año cuando el profesor estaba sentado mirando la ilustración de los pares craneales. Por entonces, ya había empezado a sentir que se le adormecía la parte derecha de la boca; tenía leves problemas para tragar; y de su lacrimal derecho no salían suficientes lágrimas. Allí estaba mirando al punto donde se unen el nervio auditivo y el vestibular para formar el VIII par craneal (el nervio estato-acústico). Sabía que estaba ahí, y sabía que era lo bastante grande como para afectar también desde el V hasta el X par craneal, pero no sabía lo que era: ¿un tumor, un accidente cerebrovascular, un angioma [tumor vascular], una infección?, ¿se iba a morir?, ¿iba a tener una muerte horrible y prolongada mientras su cerebro y su intelecto se deterioraban gradualmente?

No concertó directamente una cita con su médico. Un amigo estaba haciendo un estudio de RM cerebral y el profesor P. se ofreció como voluntario para participar como sujeto del grupo de referencia, sabiendo que su problema se revelaría en la exploración. Así fue: un gran tumor ocupaba, como había previsto, en el VIII par craneal derecho.

Después, con la RM en la mano, el profesor P. volvió a ir a su médico de cabecera, quien le envió a un neurólogo que, a su vez, le remitió a un neurocirujano. Varias estresantes semanas después, el profesor P. se encontró conectado a una máquina de mantenimiento vital en la Unidad de Cuidados Intensivos del hospital local, con las manos atadas a la cama y con tubos que parecían salir de todas las partes de su cuerpo. Veamos, el tumor era tan contorneado que extirparlo llevó seis horas; y durante las seis horas que estuvo expuesto el cerebro del profesor P., entró aire en su sistema circulatorio produciéndole una neumonía. Próximo a la muerte y alucinando a causa de la morfina, el profesor P. creyó oír a su esposa, M., pidiendo ayuda, y trató de socorrerla: a esto se debía que estuviera atado. Un dócil profesor empapado en morfina no era rival para cinco fornidas enfermeras con intención de salvarle la vida.

Durante la intervención, se seccionó el nervio estato-acústico del profesor P., lo que le ha dejado permanentemente sordo y sin función vestibular en el lado derecho. También quedó con parálisis parcial de la mitad de la cara, incluyendo problemas graves de parpadeo y lagrimeo, aunque estos síntomas faciales han remitido en gran medida.

En este momento, el profesor P. se dedica de nuevo a sus alumnos, sus investigaciones y sus escritos, con la esperanza de que el tumor haya sido extirpado completamente y de no tener que someterse a otra intervención quirúrgica. De hecho, en el mismo momento que escribo estas palabras, el profesor P. está trabajando en la siguiente edición de este libro... Si todavía no lo ha descubierto, yo soy el profesor P.

EN EL CD

Consulte el módulo *Les presento a mi tumor.* Pinel, relajado en su jardín, describe su lucha con un tumor cerebral.

10.1 Causas del daño cerebral

Este apartado aporta una introducción a seis causas del daño cerebral: tumores cerebrales, trastornos cerebrovasculares, traumatismos craneoencefálicos cerrados, infecciones cerebrales, neurotoxinas y factores genéticos. Finaliza con un análisis de la muerte celular programada, la cual media muchas formas de daño cerebral.

Implicaciones clínicas

Tumores cerebrales

Un **tumor,** o **neoplasia,** (literalmente «nueva proliferación») consiste en una masa de células que proliferan independientemente del resto del organismo (*véase* Wechsler-Reya y Scott, 2001). En otras palabras, es un cáncer.

Alrededor del 20 por ciento de los tumores que se han encontrado en el encéfalo humano son **meningiomas** (*véase* la Figura 10.1) —tumores que se desarrollan entre las *meninges,* las tres membranas que recubren el sistema nervioso central—. Todos los meningiomas son **tumores encapsulados** —tumores que se desarrollan dentro de su propia membrana—. En consecuencia, son particularmente fáciles de detectar mediante una exploración con TAC, sólo pueden influir en la función cerebral por la presión que ejercen sobre el tejido circundante y casi siempre son **tumores benignos** —tumores que se pueden extirpar quirúrgicamente con poco riesgo de que vuelvan a desarrollarse en el organismo (*véase* Grimson *et al.*, 1999).

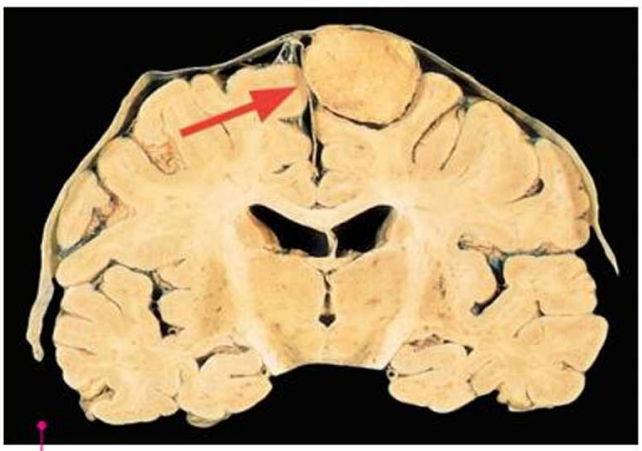


FIGURA 10.1 Meningioma. (Cortesía de Kenneth Berry, Jefe de Neuropatología, Hospital General de Vancouver.)

Desafortunadamente, cuando se trata de tumores cerebrales, el que estén envueltos por membranas es la excepción, más que la regla. Aparte de los meningiomas, la mayoría de los tumores encefálicos son infiltrantes. Los **tumores infiltrantes** son aquellos que crecen de un modo difuso a través del tejido que los rodea. En consecuencia, suelen ser **tumores malignos:** es difícil extirparlos o eliminarlos por completo, y cualquier tejido canceroso que permanezca después de la cirugía sigue desarrollándose.

Alrededor de un diez por ciento de los tumores cerebrales no se originan en el cerebro, se desarrollan a partir de fragmentos de tumores infiltrantes transportados desde otras partes del organismo hasta el cerebro por el torrente circulatorio. (El cerebro es un terreno particularmente fértil para el desarrollo de tumores.) A estos tumores se les denomina **tumores metastásicos;** *metástasis* se refiere a la propagación de la enfermedad de un órgano a otro. La mayoría de los tumores cerebrales metastásicos se originan a partir de un cáncer en los pulmones. Obviamente, la posibilidad de recuperarse de un cáncer que ya haya atacado dos o más puntos independientes es, como mucho, escasa. En la Figura 10.2, se ilustran los estragos de la metástasis.

Por fortuna, mi tumor estaba encapsulado. Los tumores encapsulados que se desarrollan en el VIII par craneal se conocen como *neurinomas estatoacústicos* (los neurinomas son tumores que crecen en los nervios o en los fascículos). La Figura 10.3, es una RM de mi neurinoma acústico, el mismo escáner que llevé a mi neurocirujano.

Trastornos vasculares cerebrales

Las **apoplejías** [o accidentes cerebrovasculares] son trastornos vasculares cerebrales que provocan daño cerebral. Hay dos tipos principales de accidentes cerebrovasculares: los que se deben a una hemorragia cerebral y los que se

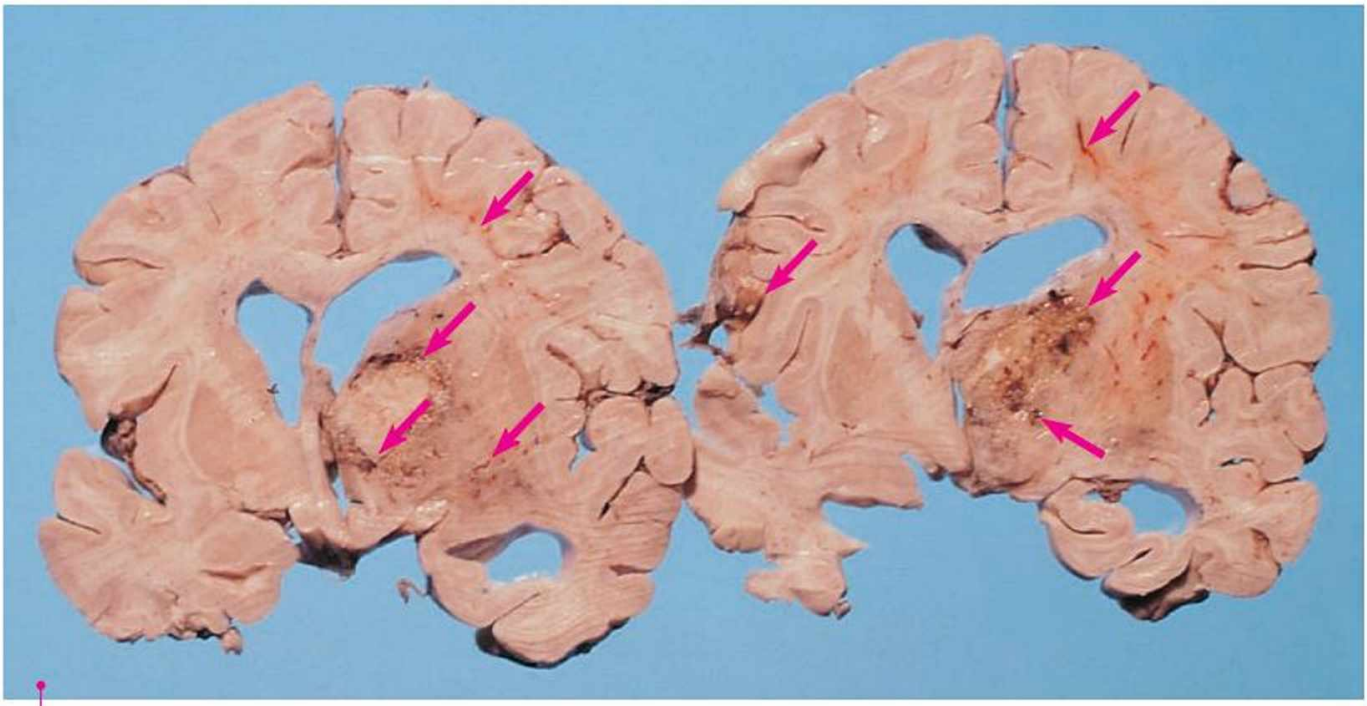


FIGURA 10.2 Tumores cerebrales metastáticos múltiples. Las flechas señalan algunas de las áreas en las el tumor se ha desarrollado más.

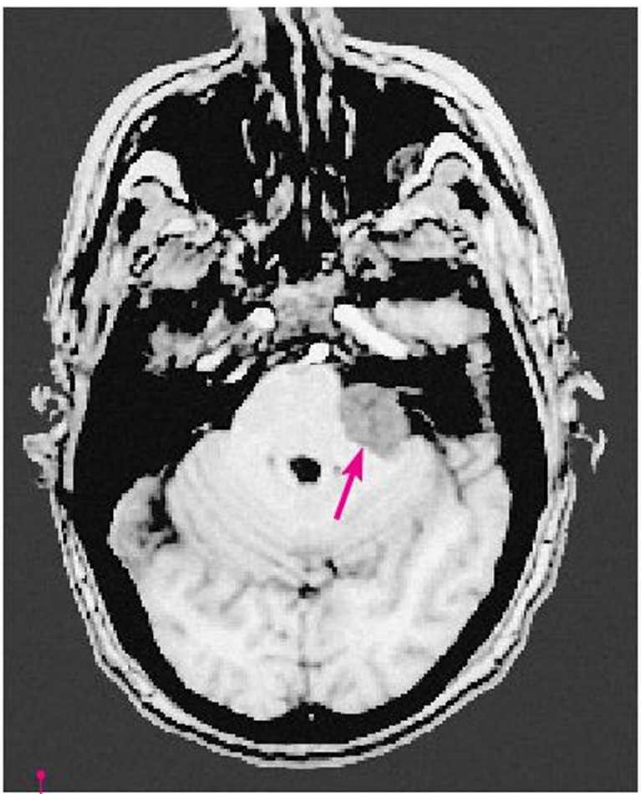


FIGURA 10.3 Una RM del neurinoma del estatoacústico [VIII par craneal] del profesor P. La flecha señala el tumor.

deben a isquemia cerebral. En Estados Unidos, el accidente cerebrovascular es la tercera causa de muerte y la causa más frecuente de invalidez en adultos (Janardhan y Qureshi, 2004). Sus consecuencias habituales son amnesia, afasia (problemas de lenguaje), parálisis y coma. La zona de tejido muerto o de tejido que está muriendo debido a un accidente cerebrovascular se denomina *infarto*.

Hemorragia cerebral La **hemorragia cerebral** (sangrado en el interior del encéfalo) ocurre cuando se rompe un vaso sanguíneo del cerebro y la sangre se infiltra en el tejido nervioso circundante, dañándolo. Una causa frecuente de hemorragia intracerebral es la rotura de un aneurisma. Un **aneurisma** es una dilatación patológica de forma abombada que se forma en la pared de un vaso sanguíneo en un punto donde la elasticidad de la pared del vaso es defectuosa. Los aneurismas pueden ser **congénitos** (existentes desde el nacimiento) o pueden ser el resultado de la exposición a agentes tóxicos vasculares o a infecciones (*véase* Kalaria, 2001). Las personas que tengan aneurismas deberían hacer todo lo posible por evitar que su tensión arterial aumente.

Isquemia cerebral La **isquemia cerebral** es una alteración del riego sanguíneo a una región del encéfalo. Las tres causas principales de la isquemia cerebral son la trombosis, la embolia y la arterioesclerosis. En la **trombosis,** se forma un tapón, denominado *trombo,* que bloquea el

riesgo sanguíneo en el punto donde se ha formado. Un trombo puede estar compuesto por un coágulo de sangre, grasa, aceite, una burbuja de aire, células tumorales, o cualquier combinación de éstas. La **embolia** es similar, salvo por el hecho de que el tapón, llamado *émbolo* en este caso, es transportado por la sangre desde un vaso más grande, donde se ha formado, hasta un vaso más pequeño, donde se aloja; básicamente, un émbolo es un trombo que ha viajado. En la **arterioesclerosis,** las paredes de los vasos sanguíneos se endurecen y los conductos se estrechan, por lo general como resultado de depósitos grasos; este estrechamiento puede llevar finalmente a la oclusión completa de los vasos sanguíneos (Libby, 2002). El *angiograma* que se presenta en la Figura 10.4 ilustra la oclusión parcial de una arteria carótida.

Gran parte del daño que produce la isquemia cerebral tarda uno o dos días en desarrollarse por completo y, paradójicamente, algunos de los propios neurotransmisores del cerebro desempeñan un papel clave en el su desarrollo (Wahlgren y Ahmed, 2004). Gran parte del daño cerebral que se asocia con el accidente cerebrovascular se debe a la excesiva liberación de neurotransmisores aminoácidos excitadores, en concreto de **glutamato,** el neurotransmisor excitador que predomina en el encéfalo.

Así se piensa que funciona este mecanismo (*véase* Dirnagl, Iadecola y Moskowitz, 1999): cuando se obstruye un vaso sanguíneo, muchas de las neuronas privadas de sangre se vuelven hiperactivas y liberan una cantidad excesiva de glutamato. A su vez, el glutamato sobreexcita a los receptores de glutamato localizados en las membranas de las neuronas postsinápticas; los receptores de glutamato que están más implicados en esta reacción son los **receptores NMDA (N-metil-D-aspartato).** Como resultado, una gran cantidad de iones de Na^+ y Ca^{2+} penetra en las neuronas postsinápticas.

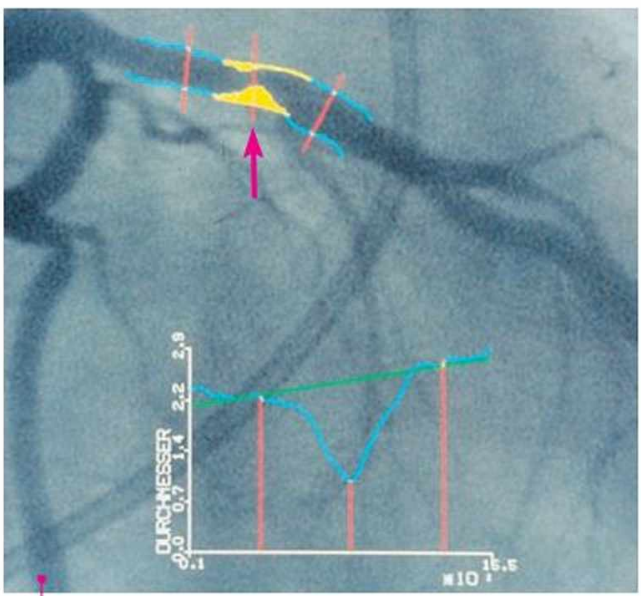


FIGURA 10.4 Angiograma que ilustra la estenosis de la arteria carótida (*véase* la flecha), la principal vía de aporte sanguíneo al encéfalo. Compárese este angiograma con el angiograma normal del la Figura 5.1.

La concentración excesiva interna de iones de Na^+ y Ca^{2+} afecta a las neuronas postsinápticas de dos modos: provoca que liberen cantidades excesivas de glutamato, difundiendo así la cascada tóxica a otras neuronas; y desencadena una secuencia de reacciones internas que, finalmente, destruyen a las neuronas postsinápticas (*véase* la Figura 10.5).

El daño cerebral inducido por isquemia tienen tres propiedades importantes (Krieglstein, 1997). Primera, tarda cierto tiempo en evolucionar. Poco después de un episodio de isquemia cerebral importante, digamos unos 10 minutos, por lo general hay pocos, o ninguno, signos de daño cerebral; sin embargo, uno o dos días después con frecuencia puede detectarse una pérdida neuronal significativa. Segunda, el daño cerebral producido por isquemia no se produce por igual en todas partes del encéfalo; las neuronas de determinadas zonas del hipocampo son especialmente susceptibles (Ohtaki *et al.*, 2003). Tercera, los mecanismos de daño inducido por isquemia varían algo de una estructura cerebral a otra.

Una implicación apasionante del descubrimiento de que la excesiva liberación de glutamato ocasiona gran parte del daño cerebral asociado con la apoplejía es la posibilidad de prevenirlo bloqueando la cascada glutamatérgica. La investigación se centra en un antagonista del glutamato que sea eficaz e inocuo para ser utilizado en quienes han padecido una apoplejía (Leker y Shomami, 2002; Lo, Dalkar y Moskowitz, 2003). Se ha demostrado que varios son eficaces en animales de laboratorio, pero hasta ahora ninguno ha demostrado reducir el daño cerebral que produce la apoplejía en seres humanos. Wahlgren y Ahmed (2004) han argumentado que para que tales tratamientos sean eficaces, han de iniciarse en la ambulancia, no horas más tarde en el hospital.

Traumatismo craneoencefálico cerrado

No es necesario que se produzca una perforación de cráneo para que el cerebro resulte gravemente lesionado. De hecho, cualquier golpe en la cabeza debiera tratarse con extrema precaución, en particular cuando a continuación se manifiestan confusión, trastornos sensitivomotores o pérdida de consciencia. Las lesiones cerebrales producidas por golpes que no perforan el cráneo se denominan *traumatismos craneoencefálicos cerrados.*

Las **contusiones** son traumatismos craneoencefálicos cerrados que suponen la lesión del sistema circulatorio cerebral. Dichas lesiones producen hemorragias internas, que dan lugar a un hematoma. Un **hematoma** consiste en

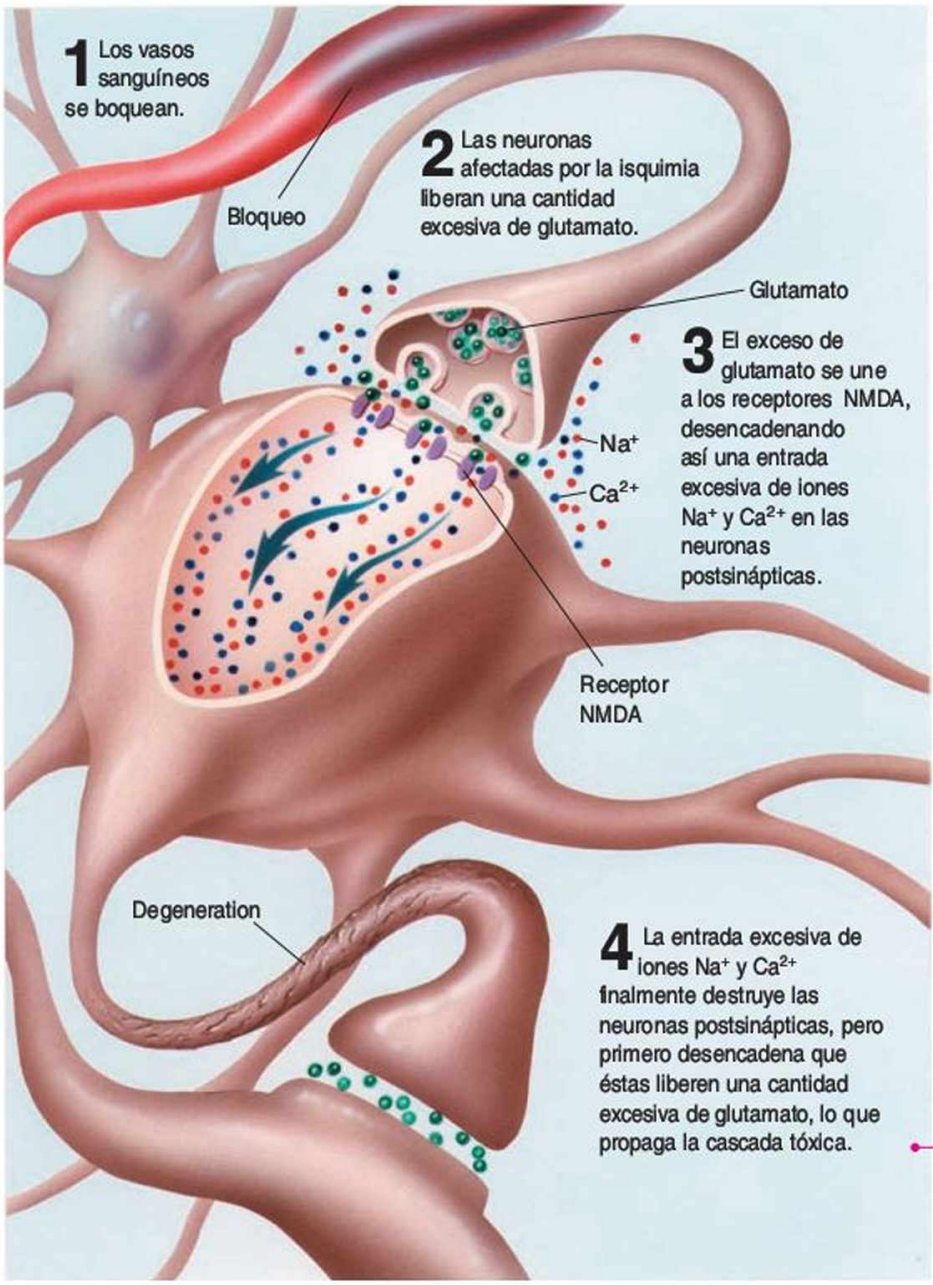


FIGURA 10.5 Cascada de acontecimientos por los que la liberación de glutamato inducida por el accidente cerebrovascular destruye las neuronas.

la acumulación localizada de coágulos de sangre en un órgano o un tejido —en otras palabras, un moretón—.

Resulta curioso que la misma dureza del cráneo, que protege al encéfalo de lesiones perforantes, sea el principal factor que ocasione contusiones. Las contusiones producidas por traumatismos craneoencefálicos cerrados ocurren cuando el encéfalo se golpea violentamente dentro del cráneo. Como se muestra en la Figura 10.6, la sangre que producen estas lesiones puede acumularse en el *espacio subdural* —espacio entre las membranas duramadre y aracnoides— y deformar gravemente en el tejido nervioso que lo rodea.

Puede que al lector le sorprenda enterarse de que las contusiones se dan con frecuencia en el lado opuesto del encéfalo dañado por el golpe. La razón de estas llamadas **lesiones por contragolpe** es que el impacto hace que el encéfalo se golpee dentro del cráneo contra el otro lado de la cabeza.

Cuando hay una alteración de la consciencia después de un golpe en la cabeza y no hay evidencia de que haya una contusión u otros daños estructurales, el diagnóstico es el de **conmoción cerebral.** Por lo general se asume que estas conmociones conllevan una alteración tempo-

Reflexión crítica

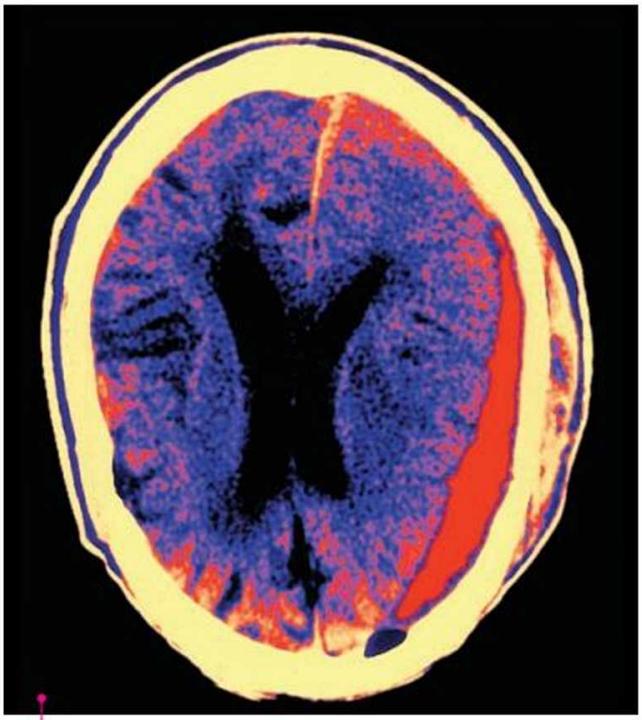


FIGURA 10.6 TAC de un hematoma subdural. Obsérvese que el hematoma subdural ha desplazado el ventrículo lateral izquierdo.

ral del funcionamiento cerebral normal, sin una lesión a largo plazo. Sin embargo, el síndrome «*punch-drunk*»[1] sugiere algo distinto. El *síndrome punch-drunk* consiste en la **demencia** (deterioro intelectual general) y las cicatrizaciones cerebrales que se observan en boxeadores y otras personas que sufren repetidamente una conmoción cerebral. Si no se produjera una lesión por una única conmoción, los efectos de muchas conmociones no se sumarían para producir una lesión grave (McCrory y Berkovic, 1998).

Uno de los aspectos más peligrosos de las conmociones es la poca importancia que el sujeto les concede. Referirse a ellas de un modo tan frívolo como «haber visto las estrellas» transmiten poco acerca de sus peligros.

El caso de J. Q., ex boxeador

Implicaciones clínicas

J. Q. se golpea su duro abdomen con ambos puños. Sonríe ante el sonido. Suena como una piedra contra un árbol.

«Golpéalo», dice orgullosamente, dándose puñetazos una y otra vez.

Golpea fuertemente su nudoso puño contra la rolliza palma de la mano. Ladea la cabeza. Mira fijamente. Ojos azules distraídos. «Tocado» a los 50. En terminología médica: *demencia pugilística* [síndrome *punch-drunk*]. Causa: miles de puñetazos en la cabeza.

Aspirante a peso pesado durante los años sesenta y setenta, Q. ahora necesita que le ayuden a afeitarse, ducharse y ponerse los calcetines y los zapatos. Pronto, probablemente, los pañales. Su hermano mayor, J., le corta la carne en trozos pequeños para que no se atragante. J. sonríe como un niño. Arrastra los pies como un viejo.

Habla lentamente, arrastrando las palabras. Pensamientos aleatorios enganchados en las ramas de un cerebro moribundo. Recuerdos distorsionados. Voces que nadie oye (Steve Wilstein, Associated Press. 1995).

Infecciones del encéfalo

Una invasión del encéfalo por microorganismos es una *infección cerebral*, y la inflamación resultante es una **encefalitis.** Existen dos tipos habituales de infecciones cerebrales: las infecciones bacterianas y las infecciones virales.

Infecciones bacterianas Cuando las bacterias infectan el encéfalo, suelen llevar a la formación de *abscesos cerebrales* —bolsas de pus en el encéfalo—. Asimismo, con frecuencia atacan e inflaman las meninges, lo que provoca un trastorno conocido como **meningitis,** la cual resulta mortal en el 25% de los adultos (Nau y Bruck, 2002). La penicilina y otros antibióticos a veces eliminan la infección, pero no pueden anularlas lesiones cerebrales que ya se han producido.

La *sífilis* es una infección cerebral bacteriana de la que probablemente el lector haya oído hablar. La bacteria de la sífilis se transmite de una persona infectada a otra no infectada a través del contacto con úlceras genitales. La bacteria infecciosa pasa entonces a una fase latente durante varios años antes de hacerse virulenta y atacar a muchas partes del organismo, incluido el encéfalo. El síndrome de enajenación mental y demencia secuela de una infección sifilítica se conoce como **paresia general.**

La sífilis tiene una historia especialmente interesante (*véase* Klawans, 1990). Los primeros europeos que viajaron a América despojaron a los nativos de su oro y les dejaron a cambio la viruela. Sin embargo, el negocio no fue del todo unilateral; el botín que trajeron de vuelta a Europa los marineros de Colón y los aventureros que les siguieron después incluía un cargamento de bacterias de sífilis. Hasta entonces, la sífilis había estado limitada a las Américas, pero se difundió rápidamente al resto del mundo.

[1] *Punch-drunk syndrome:* síndrome de «atontamiento» o, en términos médicos, encefalopatía traumática por conmociones cerebrales acumulativas *(N. de la T.)*.

Infecciones virales Hay dos tipos de infecciones virales del sistema nervioso: las que tienen una afinidad particular por el tejido neural y las que atacan al tejido neural pero no tienen por él mayor afinidad que por otros tejidos.

La *rabia*, que normalmente se transmite a través de la mordedura de un animal con rabia, es un ejemplo muy conocido de infección viral que tiene una afinidad particular por el sistema nervioso. Los arrebatos de ira provocados por los efectos del virus en el encéfalo aumentan la probabilidad de que los animales con rabia que atacan normalmente mordiendo (p.ej., los perros, los gatos, los mapaches, los murciélagos y los ratones) difundan el trastorno. Aunque los efectos del virus de la rabia sobre el encéfalo acaban siendo mortales, el virus tiene una característica favorable: no suele atacar al cerebro hasta al menos un mes después de haberse contraído, lo que permite una vacunación preventiva.

Los virus de las *paperas* y del *herpes* son ejemplos tradicionales de virus que pueden atacar al sistema nervioso pero no tienen una afinidad especial por él. Si bien estos virus a veces se extienden por el cerebro, habitualmente atacan otros tejidos del organismo.

Neurotoxinas

El sistema nervioso puede resultar dañado por la exposición a cualquiera de una serie de sustancias químicas tóxicas, que pueden penetrar en la circulación general procedentes del tubo digestivo, de los pulmones o a través de la piel. Por ejemplo, los metales pesados tales como el mercurio y el plomo pueden acumularse en el encéfalo y dañarlo de forma permanente, produciendo una **psicosis tóxica** (demencia crónica producida por una neurotoxina). ¿Se ha preguntado el lector alguna vez por qué el Sombrerero Loco de *Alicia en el país de las maravillas* era un loco sombrerero y no un loco de otro tipo? En la Inglaterra de los siglos XVIII y XIX, los fabricantes de sombreros frecuentemente se volvían locos debido al *mercurio* que empleaban para preparar el fieltro que utilizaban para hacer los sombreros. Algo parecido sucede con la palabra *chalado* [en inglés, «*crackpot*»], que originalmente hacía referencia a la psicosis tóxica observada en algunas personas —fundamentalmente en las pobres— que preparaban su té en una tetera [«*pot*»] de cerámica agrietada [«crack»] soldada con plomo.

En ocasiones, los mismos fármacos que se utilizan para tratar enfermedades neurológicas han resultado tener efectos tóxicos. Por ejemplo, algunos de los fármacos antipsicóticos que se introdujeron en el mercado a principios de los años cincuenta tuvieron efectos desastrosos. A finales de los cincuenta, se mantenía a millones de pacientes con psicosis con estos nuevos fármacos. No obstante, al cabo de varios años de tratamiento muchos de los pacientes llegaron a manifestar un trastorno motor denominado **discinesia tardía (DT).** Sus síntomas principales son movimientos involuntarios de succión y chasquido de los labios, sacar y enrollar la lengua, movimientos laterales de la mandíbula e inflar las mejillas. Desde entonces se han elaborado fármacos antipsicóticos más seguros.

El daño cerebral producido por los efectos de las drogas de abuso es también un grave problema. En el Capítulo 1 se explicó que el alcohol produce lesiones cerebrales debido a la combinación de sus efectos neurotóxicos directos con sus efectos sobre el metabolismo de la tiamina. ¿Recuerda el lector el caso de J. G.?

Algunas neurotoxinas son *endógenas* (producidas por el propio organismo del paciente). Por ejemplo, el organismo puede producir anticuerpos que ataquen determinados componentes del sistema nervioso (*véase* Newsom-Davis y Vincent, 1991).

Factores genéticos

Las células humanas normales tienen 23 pares de cromosomas; sin embargo, a veces ocurren accidentes durante la división celular, y el óvulo fecundado acaba teniendo un cromosoma anómalo o un número anormal de cromosomas normales. Posteriormente, a medida que el óvulo fecundado se divide una y otra vez, estas anomalías cromosómicas se reproducen en cada célula del organismo.

La mayoría de las enfermedades neuropsicológicas de origen genético se deben a genes recesivos anómalos que los padres transmiten a la descendencia. (En el Capítulo 2 se expuso uno de tales trastornos, la *fenilcetonuria*.) Los trastornos neuropsicológicos hereditarios rara vez se asocian con genes dominantes ya que los genes dominantes que alteran la función neuropsicológica tienden a ser eliminados de la reserva genética —cada individuo que porta uno tiene una mayor desventaja para sobrevivir y reproducirse—. Por lo contrario, quienes heredan un gen recesivo anormal no manifiestan el trastorno, y el gen se transmite a las generaciones siguientes.

Hay, sin embargo, dos situaciones posibles en las que los trastornos neurológicos pueden asociarse con genes dominantes. Una es el caso en que un gen dominante anómalo se manifiesta solamente en circunstancias ambientales poco comunes. La otra es el caso en que un gen dominante anómalo no se expresa hasta que el sujeto ha pasado con creces la pubertad.

El **síndrome de Down** es un trastorno genético causado no por un gen defectuoso sino por un accidente genético, lo cual se produce en el 0,15 por ciento de los nacimientos. El caso más frecuente es un accidente que sucede durante la ovulación. Durante la ovulación se origina un cromosoma 21 adicional en el óvulo; así, cuando el óvulo es fertilizado en el cigoto hay tres en vez de dos. Las consecuencias de este cromosoma 21 superfluo son penosas.

Además de la desfiguración característica —aplanamiento del cráneo y la nariz, pliegues en la piel en el ángulo interno de los ojos, y acortamiento de los dedos (*véase* la Figura 10.7)—, el desarrollo intelectual está retrasado y a menudo se producen complicaciones médicas graves. La probabilidad de parir un bebé con síndrome de Down aumenta a medida que aumenta la edad de la madre (Carothers *et al.*, 2001).

Muerte celular programada

En el Capítulo 9 se aprendió que las neuronas y otras células tienen programas genéticos para el suicidio, que los procesos por los que las células se destruyen a sí mismas se denomina **muerte celular programada** [también conocida como **apoptosis**] y que ésta desempeña una función crucial en el desarrollo inicial al eliminar algunas de las excesivas neuronas que se han originado inicialmente. La muerte celular programada también interviene en el daño cerebral. En realidad, parece que cada una de las seis causas de daño cerebral que ya se han analizado en este capítulo (tumores, trastornos cerebrovasculares, lesiones por traumatismo craneoencefálico cerrado, infecciones, toxinas y factores genéticos) produce sus efectos, en parte, activando programas de autodestrucción (Allsop y Fazakerley, 2000; Dirnagl, Simon y Hallenbeck, 2003; Nijhawan, Jonarpour y Wang, 2000).

En un principio se asumió que la muerte de neuronas tras daño cerebral era en su totalidad necrótica —la *necrosis* es la muerte celular pasiva resultante de una lesión—. Ahora parece ser que si las células no están dañadas demasiado gravemente intentarán conseguir recursos suficientes para suicidarse. No obstante, la muerte celular no es una situación exclusivamente de uno u otro tipo: algunas células lesionadas y moribundas manifiestan signos tanto de necrosis como de muerte celular programada (*véase* Elibol *et al.*, 2001).



FIGURA 10.7 Una niña con síndrome de Down antes y después de cirugía plástica. El objetivo de estas fotografías no es promocionar la cirugía estética sino retar a nuestra reacción cultural ante los pacientes con síndrome de Down. La niña de la izquierda y la de la derecha son la misma; merecen el mismo respeto y consideración. (Cortesía de Kenneth E. Salyer, Director, International Craniofacial Institute.)

Es fácil entender porqué han evolucionado los mecanismos de muerte celular programada: ésta es claramente más adaptativa que la necrosis. En la necrosis, las células dañadas se hinchan y se rompen comenzando por los axones y las dendritas y terminando en el soma celular. Esta fragmentación lleva a la inflamación, que puede dañar a otras células vecinas. La muerte celular necrótica es rápida, por lo general se completa en unas cuantas horas. En contraposición, la muerte celular programada es lenta, suele requerir un día o dos. La muerte celular programada de una neurona procede gradualmente, comenzando por el encogimiento del cuerpo celular. Luego, cuando partes de la neurona mueren, los desechos resultantes se empaquetan en vesículas. En consecuencia, no hay inflamación y el daño de las células vecinas se mantiene en un mínimo.

10.2 Síndromes neuropsicológicos

El apartado precedente se ha centrado en las causas del daño cerebral humano. Este apartado analiza cinco enfermedades que se asocian con daño cerebral: epilepsia, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esclerosis múltiple y enfermedad de Alzheimer.

Implicaciones clínicas

Epilepsia

El síntoma principal de la **epilepsia** es la crisis epiléptica, pero no se asume que todas las personas que sufren crisis epilépticas tengan epilepsia. No es infrecuente que una persona por lo demás sana sufra una crisis durante una enfermedad temporal o después de haber estado expuesto a un agente convulsivo. La etiqueta de *epilepsia* se aplica sólo a los pacientes cuyas crisis parecen estar generadas por su propia disfunción cerebral crónica. Alrededor de un uno por ciento de la población recibe un diagnóstico de epilepsia en algún momento de su vida.

En vista de que la epilepsia se caracteriza por crisis epilépticas —o, más exactamente, por crisis epilépticas que se repiten de forma espontánea— podría pensarse que la

tarea de diagnosticar la epilepsia es sencilla. Pero sería un error. La diversidad y la complejidad de las crisis epilépticas dificultan esta tarea. Probablemente, el lector ya conozca las crisis que toman la forma de **convulsiones** (crisis motoras); éstas a menudo incluyen temblores *(clono)*, rigidez *(tono)* así como pérdida del equilibrio y la consciencia. Pero muchas crisis no adoptan esta forma; en vez de ello implican cambios sutiles del razonamiento, del estado de ánimo o del comportamiento que no pueden distinguirse fácilmente de la actividad normal que se está desarrollando.

Son muchas las causas de la epilepsia. De hecho, todas las causas de daño cerebral que se han descrito en este capítulo —incluyendo virus, neurotoxinas, tumores y golpes en la cabeza— pueden provocar epilepsia, y se han relacionado con ella unos 70 genes defectuosos diferentes (Noebels, 2003). Muchos casos de epilepsia parecen estar asociados con fallos en las sinapsis inhibidoras que hacen que una gran cantidad de neuronas disparen en salvas sincronizadas (Köhling, 2002).

El diagnóstico de epilepsia se basa en gran medida en la electroencefalografía (EEG). El valor de la electroencefalografía registrada sobre el cuero cabelludo [EEG de superficie] en casos en los que se sospecha epilepsia deriva del hecho de que las crisis epilépticas se asocian con salvas de puntas EEG de alta amplitud, las cuales a menudo se revelan en el EEG de superficie durante una crisis (*véase* la Figura 10.8), así como del hecho de que, en los períodos libres de crisis, el EEG de superficie de las personas con epilepsia a menudo está salpicado de puntas aisladas (Cohen *et al.*, 2002). Si bien la observación de descargas eléctricas espontáneas constituye una prueba irrefutable de epilepsia, el hecho de no observarlas no siempre significa que el paciente no padezca epilepsia. Podría significar que el paciente la padece, pero que no ha sufrido descargas eléctricas durante la prueba, o que se han producido descargas eléctricas durante la prueba, pero no se han registrado mediante los electrodos situados en el cuero cabelludo.

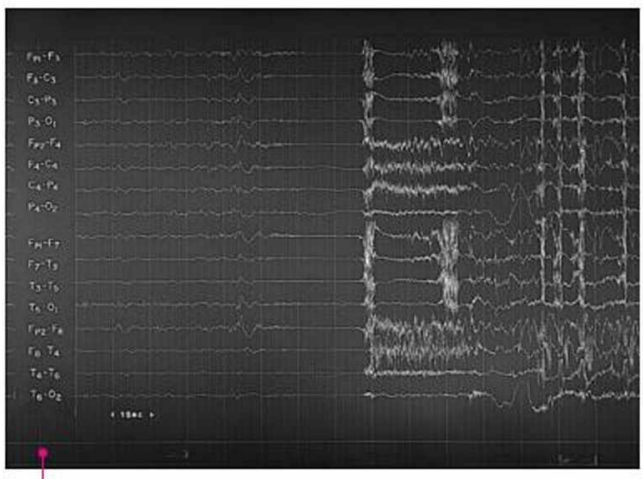


FIGURA 10.8 Electroencefalograma (EEG) cortical registrado en varios puntos del cuero cabelludo durante el comienzo de una crisis parcial compleja. Las letras y números a la izquierda de cada trazado indican la situación de los electrodos sobre los lóbulos frontal (F), temporal (T), parietal (P) y occipital O).

Algunos pacientes con epilepsia sufren cambios psicológicos característicos justo antes de una convulsión. Estos cambios, llamados **aura epiléptica,** pueden adoptar muchas formas diferentes —por ejemplo, un olor desagradable, un pensamiento concreto, una sensación vaga de familiaridad, una alucinación o una opresión en el pecho—. Las auras epilépticas son importantes debido a dos razones. Primera, la naturaleza de las auras aporta pistas importantes respecto a la localización del foco epiléptico. Segunda, ya que las auras epilépticas que experimenta un determinado paciente en una crisis y otra suelen parecerse, avisan al paciente de una convulsión inminente.

Una vez que una persona ha recibido un diagnóstico de epilepsia, es habitual clasificar la epilepsia en una de dos categorías generales —*epilepsia parcial* o *epilepsia generalizada*— y posteriormente en una de sus subcategorías respectivas. Los distintos tipos de crisis son tan diferentes unos de otros que es más adecuado considerar la epilepsia no como una enfermedad única, sino como un conjunto de enfermedades diferentes, pero relacionadas. A favor de este enfoque está el hecho de que la epilepsia no tenga una única causa; prácticamente cualquier tipo de alteración cerebral puede provocar crisis.

Crisis parciales Una **crisis parcial** es una crisis que no afecta a todo el encéfalo. Las neuronas epilépticas de un foco comienzan a disparar todas juntas en salvas, y es este disparo sincrónico de las neuronas (*véase* la Figura 10.9) lo que genera el patrón de puntas epilépticas en el EEG. La actividad sincrónica puede mantenerse restringida al foco hasta que la crisis finaliza, o puede extenderse a otras áreas del encéfalo —pero en el caso de las crisis parciales no se extienden por todo el encéfalo—. Los síntomas comportamentales específicos de una crisis epiléptica parcial dependen del lugar donde se inicien las descargas perturbadoras y de a qué estructuras se extienda. Puesto que las crisis parciales no afectan a todo el encéfalo, por lo general no suelen acompañarse de una pérdida total de la consciencia o del equilibrio.

Hay dos categorías principales de crisis parciales: simples y complejas. Las **crisis parciales simples** son crisis parciales cuyos síntomas son fundamentalmente sensitivos, motores o de ambos tipos; a veces se les llama *crisis jacksonianas,* en alusión al famoso neurólogo del siglo XIX, Hughlings Jackson. A medida que las descargas epilépticas se propagan por las áreas sensitivas o motoras del cerebro, los síntomas se propagan sistemáticamente por el cuerpo.

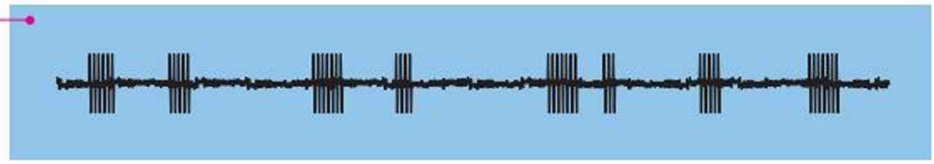


FIGURA 10.9 Salva de disparos de una neurona «epiléptica», registrada mediante registro extracelular de una unidad.

En contraposición, las **crisis parciales complejas** a menudo se restringen a los lóbulos temporales, y de quienes las sufren se dice que padecen *epilepsia del lóbulo temporal.* Durante una crisis parcial compleja, el paciente realiza conductas sencillas, compulsivas y repetitivas, que se designan habitualmente *automatismos* (p.ej., abrocharse y desabrocharse un botón) y conductas más complejas que parecen casi normales. La diversidad que presentan las crisis parciales complejas se refleja en los cuatro casos siguientes.

La sutileza de las crisis parciales complejas: cuatro casos

Implicaciones clínicas

Un veterano de guerra que padecía muchos automatismos leyó en el periódico que un hombre había abrazado a una mujer en un parque, la había seguido hasta los aseos de mujeres, y luego había subido a un autobús. Por la descripción que se daba, se dio cuenta de que él era ese hombre.

Una mañana, un médico salió de casa para atender una llamada de urgencia del hospital y volvió varias horas después, un tanto confundido, con la sensación de haber tenido un mal sueño. En el hospital había llevado a cabo una [intervención quirúrgica] difícil... con su competencia habitual, pero luego había hecho y dicho cosas que se consideran imprudentes.

Un hombre joven, profesor de música, mientras asistía a un concierto, se dirigió por el pasillo hasta el estrado, dio la vuelta alrededor del piano, dio saltos sobre el suelo, saltó a la pata coja, dio brincos, saltó de nuevo al pasillo, y recuperó el juicio a mitad de camino hacia su casa. A menudo se encontraba de pronto en un tranvía [autobús] lejos de su destino.

Durante una crisis, un hombre se dirigió a su jefe y le dijo: «Necesito ganar más dinero o me voy». Más tarde, para su sorpresa, se encontró con que le habían aumentado el sueldo (pp. 237-238).

Aunque parece que los pacientes están conscientes durante las crisis complejas parciales, habitualmente recuerdan muy poco o no recuerdan nada de ellas. Aproximadamente la mitad de todos los casos de epilepsia son de tipo parcial complejo —los lóbulos temporales tienen una especial predisposición a desarrollar descargas epilépticas—.

Crisis generalizadas Las **crisis generalizadas** afectan a todo el encéfalo. Algunas comienzan como descargas focales que gradualmente se extienden por todo el encéfalo. En otros casos, las descargas parecen iniciarse casi simultáneamente en todas las partes del encéfalo. Tales crisis generalizadas de comienzo repentino pueden derivar de una patología difusa o pueden iniciarse focalmente en una estructura, como el tálamo, que proyecta a diversas regiones del encéfalo.

Al igual que las crisis parciales, las crisis generalizadas se producen de muchas formas. Una de ellas es la **convulsión tonicoclónica generalizada**[2] (literalmente, «gran dolencia»). Los síntomas primordiales de una convulsión tonicoclónica generalizada son pérdida de consciencia, pérdida de equilibrio, y una violenta *convulsión tónico-clónica* —convulsión que implica tanto al tono [rigidez] como al clono [temblores]—. Algunas manifestaciones comunes de las convulsiones tonicoclónicas generalizadas son morderse la lengua, incontinencia urinaria y *cianosis* (quedarse azul debido la extracción excesiva de oxígeno de la sangre durante la convulsión). La **hipoxia** (disminución de aporte de oxígeno a los tejidos, por ejemplo, al encéfalo) que acompaña a una convulsión tonicoclónica generalizada puede originar por sí misma una lesión cerebral, parte de la cual se desarrolla lentamente después de la crisis y está mediada por la liberación excesiva de neurotransmisores aminoácidos excitadores.

La segunda categoría principal de crisis generalizada es la **ausencia típica**[3] (literalmente, «pequeña dolencia») (*véase* Crunelli y Leresche, 2002). Las ausencias típicas no se asocian con convulsiones: su síntoma comportamental más destacado es la *ausencia de pequeño mal* —alteración de la consciencia que se asocia con un cese de la conducta que se está desarrollando, una mirada vacía y, en ocasiones, agitación de los párpados—. El EEG que se observa en una ausencia típica es diferente del que puede verse en otras crisis; consiste en una **descarga de punta-onda de 3 ciclos por segundo,** bilateral y simétrica (*véase* la Figura 10.10). Las ausencias típicas son más habituales en niños, y frecuentemente desaparecen en la pubertad. A menudo no se diagnostican; por tanto, los padres y los profesores de niños con ausencias típicas consideran que éstos «sueñan despiertos».

[2] Antes llamada crisis de *«grand mal»* o gran mal *(N. de la T.)*.
[3] Antes llamada crisis de *«petit mal»* o pequeño mal *(N. de la T.)*.

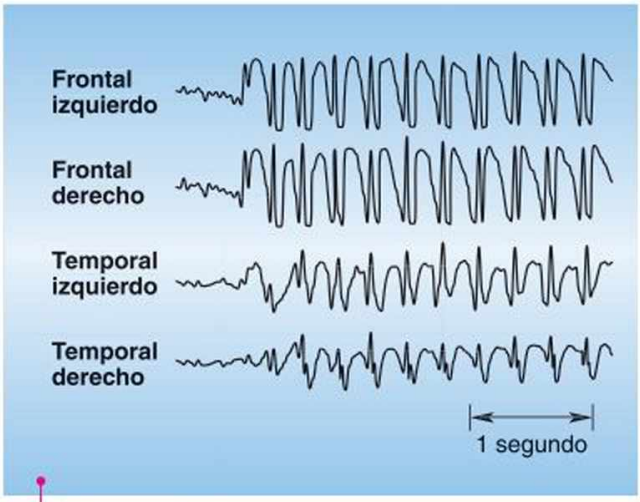


FIGURA 10.10 La descarga EEG bilateral, simétrica, de onda-punta de 3 Hz , asociada con crisis epilépticas del tipo ausencias típicas [«petit» mal].

Aunque la epilepsia no tiene cura, la frecuencia y gravedad de las crisis por lo general pueden reducirse con medicación anticonvulsiva. A veces se prescribe cirugía cerebral en situaciones potencialmente mortales.

Enfermedad de Parkinson

La **enfermedad de Parkinson** es un trastorno motor que ocurre en la edad madura y el envejecimiento y afecta a alrededor del 0,5 % de la población (*véase* Strickland y Bertoni, 2004). Es unas 2.5 veces más prevalente en los varones que en las mujeres (*véase* Sawada y Shimohama, 2000, Wooten *et al*, 2004).

Los síntomas iniciales de la enfermedad de Parkinson son moderados —tal vez sólo una ligera rigidez o temblor de los dedos—, pero inevitablemente aumentan de gravedad con el paso de los años. Los síntomas más frecuentes del verdadero trastorno son: temblor, que se intensifica durante la inactividad pero no se da durante el movimiento voluntario o el sueño; rigidez muscular; dificultad para iniciar los movimientos; lentitud de movimientos; y cara con aspecto de máscara. A menudo se manifiestan dolor y depresión antes de que los síntomas motores lleguen a ser graves.

Aunque los pacientes con Parkinson suelen presentar ciertas dificultades cognitivas, por lo general este trastorno no se asocia con demencia. Básicamente, quienes padecen la enfermedad de Parkinson son personas que razonan normalmente, atrapadas en cuerpos que no pueden controlar. ¿Recuerda el lector el caso de «el lagarto», Roberto García d'Orta, presentado en el Capítulo 4?

Así como la epilepsia, parece ser que la enfermedad de Parkinson no se debe a una única causa; tanto genes anómalos, como infecciones cerebrales, accidentes cerebrovasculares, tumores, traumatismos craneoencefálicos y neurotoxinas han sido factores etiológicos en casos concretos (*véase* Greenamyre y Hastings, 2004). Sin embargo, en la mayoría de los casos no existe una causa evidente y no hay una historia familiar del trastorno (*véase* Calne *et al.*, 1987).

La enfermedad de Parkinson se relaciona con la degeneración de la **sustancia negra** —núcleo del mesencéfalo cuyas neuronas proyectan a través de la **vía nigroestriatal** al **neoestriado** de los ganglios basales. Si bien el principal neurotransmisor que liberan normalmente la mayoría de las neuronas de la sustancia negra es la *dopamina*, hay poca dopamina en la sustancia negra y el neoestriado de los pacientes con Parkinson a largo plazo.

Como se vio en el caso de d'Orta, los síntomas de la enfermedad de Parkinson pueden aliviarse con inyecciones de **L-dopa** —la sustancia química a partir de la cual se sintetiza la dopamina—. Sin embargo, en pocas ocasiones la L-dopa supone una solución permanente; por lo general se va haciendo cada vez menos efectiva con el uso continuado hasta que sus efectos secundarios (p.ej., movimientos involuntarios; *véase* Bezard, Brotchie y Gross, 2001) son mayores que sus beneficios. Esto es exactamente lo que le sucedió a d'Orta. La terapia con L-dopa le dio una tregua de tres años con su enfermedad, pero al final se volvió totalmente ineficaz. Se cambió entonces su medicación a otro agonista dopaminérgico y de nuevo mejoró su estado —pero de nuevo la mejoría fue sólo temporal—. Volveremos al caso de la montaña rusa de d'Orta más adelante en este capítulo.

Se han relacionado con la enfermedad de Parkinson unas diez mutaciones genéticas diferentes (*véase* Dawson y Dawson, 2003; Le y Appel, 2004). Esto ha llevado a que mucha gente crea que algún tipo de curación está a a la vuelta de la esquina. No obstante, es importante tener en cuenta que cada una de estas mutaciones genéticas se ha descubierto en una familia diferente, cada una de las cuales tenía miembros que sufrían una rara forma de enfermedad de Parkinson de comienzo precoz que se da en una misma familia. Por lo tanto, es poco probable que estas mutaciones sean factores que intervengan en las formas típicas de la enfermedad. Aun así, el estudio de los efectos de estas mutaciones genéticas puede conducir finalmente a un mejor conocimiento de los cambios fisiológicos que subyacen a los síntomas del trastorno (*véase* Vila, Wu y Przedborski, 2001)

Reflexión crítica

Corea de Huntington

Al igual que la enfermedad de Parkinson, la **corea de Huntington** es un trastorno motor progresivo propio del final de la vida adulta y la vejez; pero, a diferencia de la enfermedad de Parkinson, es poco frecuente, tiene un marcado carácter genético, y se asocia con demencia grave.

Los síntomas motores iniciales de la corea de Huntington suelen ser los de una creciente inquietud; a medida que el trastorno evoluciona empiezan a predominar los movimientos de sacudida, rápidos y complejos, de la extremidad completa (más que de músculos aislados). En última instancia, el deterioro motor e intelectual se hace tan grave que quienes lo padecen no pueden comer sin ayuda, controlar esfínteres o reconocer a sus propios hijos. No hay cura; la muerte suele ocurrir unos 15 años después de que se hayan manifestado los primeros síntomas.

La corea de Huntington se transmite de una generación a otra través de un único gen dominante; así pues, todas las personas que portan el gen manifiestan el trastorno, así como alrededor de la mitad de su descendencia. El gen de Huntington se transmite fácilmente de padres a hijos debido a que los primeros síntomas de enfermedad no aparecen hasta que el padre ha pasado ampliamente el punto álgido del periodo reproductivo (alrededor de los 40 años de edad).

El gen dominante anómalo que provoca la enfermedad de Huntington se identificó y definió en 1993. Asimismo se ha aislado y definido la proteína anormal que produce el gen de Huntington. Sin embargo, todavía no se han determinado los efectos precisos de esta proteína, que se ha denominado *huntingtina* (*véase* McMurray, 2001). Curiosamente, la huntingtina se produce en todas partes del encéfalo de quienes padecen Huntington, aunque el daño cerebral se limita en gran medida al neoestriado y a la corteza cerebral (*véase* DiFiglia *et al.*, 1997; Jakel y Maragos, 2000).

Si uno de sus padres tuviera corea de Huntington, la probabilidad de que usted la vaya a padecer sería de un 50%. Si se encontrara en esa situación, ¿le gustaría saber si le espera el mismo destino? Los genetistas médicos han elaborado una prueba que puede decir a los parientes de los pacientes con Huntington si son portadores del gen (William, Gusella y Lehrach, 1987; Martin, 1987). Algunos deciden hacerse la prueba; otros deciden no hacérsela. Una ventaja de esta prueba es que permite a los familiares de los pacientes de Huntington que no han heredado el gen tener hijos sin miedo de transmitirles el trastorno.

Poco después de que se publicara la primera edición de este libro, recibí la carta que se reproduce en la página 270. La he modificado ligeramente para proteger la identidad del autor y su familia. Habla por sí misma.

Implicaciones clínicas

Esclerosis múltiple

La **esclerosis múltiple** (EM) es una enfermedad progresiva que afecta a la mielina de los axones en el SNC. Resulta particularmente inquietante porque de costumbre ataca a individuos jóvenes en el inicio de su vida adulta. Primero se producen áreas microscópicas de degeneración en las vainas de mielina; pero acaban por deteriorarse tanto la mielina como los axones asociados, al tiempo que aparecen muchas zonas de tejido cicatrizado endurecido (*esclerosis* significa «endurecimiento»). En la Figura 10.11 se ilustra la degeneración de la sustancia blanca en un paciente con esclerosis múltiple.

Es difícil diagnosticar la esclerosis múltiple ya que la naturaleza y la gravedad del trastorno dependen de la cantidad, tamaño y localización de las lesiones escleróticas. Además, en algunos casos se producen largos períodos de remisión (de más de dos años) durante los que el paciente parece prácticamente normal; sin embargo, estos periodos por lo general son sólo oasis en la evolución del trastorno. Las alteraciones visuales, la debilidad muscular, las parestesias, los temblores y la **ataxia** (falta de coordinación motora) son síntomas frecuentes de la esclerosis múltiple avanzada.

Los estudios epidemiológicos de la esclerosis múltiple han proporcionado datos sobre los factores ambientales y genéticos que influyen en su evolución. La **epidemiología** consiste en el estudio de los diversos factores, como la dieta, la localización geográfica, la edad, el sexo y la raza, que intervienen en cómo se distribuye una enfermedad en la población general.

La prueba de que los factores ambientales influyen en que se produzca esclerosis múltiple proviene del hallazgo de que la incidencia de la esclerosis múltiple es mucho más elevada entre personas que pasan su infancia en un clima frío, incluso si posteriormente se trasladan a un clima más cálido. En contraposición, la prueba de que intervienen factores genéticos procede del descubrimiento de que la esclerosis múltiple es poco frecuente en determinados grupos étnicos, como los africanos y los asiáticos, incluso cuando viven en un medio ambiente en el que la incidencia de la enfermedad es alta en otros grupos. El trastorno se da en el 0.15% de la raza blanca y es aproximadamente dos veces más frecuente en mujeres (Steinman *et al.*, 2002). Las investigaciones indican que existe una fuerte

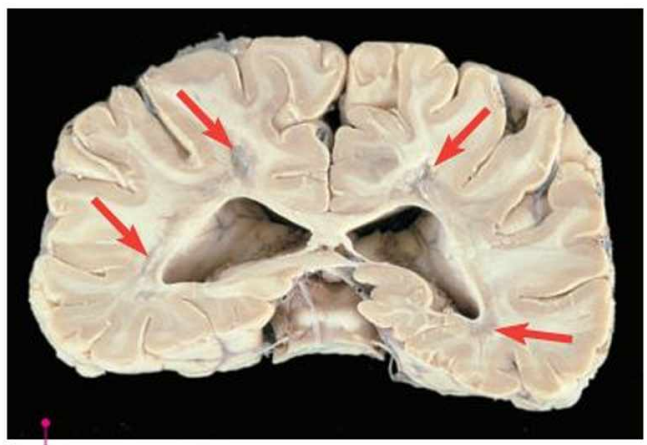


FIGURA 10.11 Áreas de esclerosis (*véanse* las flechas) en la sustancia blanca de un paciente con EM.

Sr. Walter S. Miller
1500 N. Severn-Langdon Rd.
Manchester, Connecticut 22022
Z9/900-854
5 Agosto de 1991

Dr. John P. J. Pinel
Department of Psychology
University of British Columbia
Vancouver, B. C. Canada V6T., 1Y7.

Estimado Dr. Pinel,

Estoy preocupado por el futuro de mis hijos. De hecho, estoy muy preocupado. Después de haber leído su libro siento que usted es mi amigo y no tengo nadie más a quien recurrir.

Mi esposa cayó enferma con corea de Huntington hace 7 años y actualmente no puede andar ni valerse por sí misma. Tengo tres niños pequeños. ¿Dónde puedo llevarlos para ver si han heredado las células enfermas de mi mujer? Ahora estoy encarcelado, lo que aumenta mi dolor psicológico. Espero ser liberado pronto y poder llevar a mi esposa y a mis niños a cualquier lugar donde encontrar ayuda y obtener respuestas.

Yo y mi familia le agradeceremos enormemente cualquier tipo de consejo que pueda darnos. Quiero darle las gracias por cualquier ayuda que pueda ofrecernos.

¡Dios le bendiga y le conceda a usted y los suyos su amor y su paz!
Reciba mis saludos más cordiales.

Suyo afectísimo
Walter S. Miller

Walter S. Miller

WSM

THE UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA

Department of Psychology
2136 West Mall
Vancouver, B. C. Canada V6T 1Z4
Tel: (604) 822-2755
Fax: (604) 822-6923

25 Noviembre de 1991

Sr. Walter S. Miller
1500 N. Severn-Langdon Rd.
Manchester, Connecticut 22022
Z9/900-854

Estimado Sr. Miller:

Me apenó saber la situación en que se encuentra. Al solicitar mi asesoramiento, espero que usted entienda que soy un científico, no un médico. En cualquier caso, lo que sigue es mi opinión.

Si su mujer padece en realidad corea de Huntington, y no algún otro trastorno neurológico, cada uno de sus hijos tiene una probabilidad de 50/50 de sufrir corea de Huntington en la vida adulta. Estoy seguro de que usted es consciente de que en la actualidad no existe tratamiento.

Le aconsejo que busque el asesoramiento de un neurólogo de su ciudad, quien pueda explicarle las opciones que tiene y darle la orientación y el apoyo que seguramente necesita. Tiene que decidir si someter o no a sus hijos a las pruebas que se requieren para determinar si son o no portadores del gen de la corea de Huntington. Una opción sería esperar que sus hijos alcancen la mayoría de edad y tomen entonces la decisión por sí mismos. Algunas personas cuyos padres padecen corea de Huntington deciden pasar la prueba; otras deciden no hacerlo. En cualquier caso, es muy importante para ellos no arriesgarse a transmitir el gen de Huntington a generaciones futuras.

Siento no poder darle una opinión más optimista, pero la situación de sus hijos es demasiado seria para mí como para no serle totalmente franco. Le repito, por favor consulte a un neurólogo lo más pronto posible.

No pierda la esperanza. Hay una probabilidad (1/8) de que ninguno de sus hijos sea portador del gen de Huntington. Les deseo, a usted, su mujer y sus hijos buena suerte.

Cordialmente,

John P. J. Pinel
Profesor de Universidad

predisposición genética a padecer esclerosis múltiple, y que está implicada una gran cantidad de genes diferentes, haciendo cada uno de ellos una pequeña contribución (Hemmer, Archelos y Hartung, 2002).

La esclerosis múltiple es un *trastorno autoinmunitario* —un trastorno en el que el sistema inmunitario del organismo ataca una parte del organismo, como si fuera una sustancia extraña—. En la esclerosis múltiple, la mielina es el foco de la reacción inmunitaria incorrecta. De hecho, puede provocarse un modelo animal de esclerosis múltiple, llamado **encefalomielitis autoinmunitaria experimental,** en animales de laboratorio inyectándoles mielina y un preparado químico que estimula al sistema inmunitario. Uno de los enigmas de la esclerosis múltiple es que la respuesta curativa de *nueva mielinización*, que ocurre en los modelos animales y en las primeras fases de la mayoría de los casos humanos, acaba por fracasar (Franklin, 2002).

Hay una serie de fármacos que retrasan la evolución de la esclerosis múltiple o bloquean alguno de sus síntomas. No obstante, no hay curación.

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de **Alzheimer** es la causa más habitual de *demencia.* A veces aparece en personas tan jóvenes como de 40 años de edad, pero la probabilidad de que se manifieste aumenta a medida que pasan los años. Aproximadamente un diez por ciento de la población general con más de 65 años de edad padece la enfermedad, y la proporción es de alrededor del treinta y cinco por ciento en las personas mayores de 85 años (St. George-Hyslop, 2000).

La enfermedad de Alzheimer es progresiva. Sus primeras fases suelen caracterizarse por una disminución selectiva de la memoria; sus fases intermedias están marcadas por confusión, irritabilidad, ansiedad y deterioro del habla; y en sus fases avanzadas el paciente se deteriora hasta el punto de que le resultan difíciles respuestas simples como tragar y controlar la vejiga. La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad terminal.

Puesto que la enfermedad de Alzheimer no es la única causa de demencia, no puede diagnosticarse con certeza basándose en sus síntomas comportamentales —el diagnóstico definitivo de enfermedad de Alzheimer ha de esperar a la autopsia—. Las dos características definitorias de la enfermedad son los ovillos neurofibrilares y las placas de sustancia amiloide [o amilácea]. Los *ovillos neurofibrilares* son marañas de proteínas parecidas a hilos que se forman en el citoplasma de la neurona y las *placas amiloides* son cúmulos de tejido cicatrizado compuesto por neuronas en proceso de degeneración y una proteína denominada **amiloide,** que está presente en el encéfalo normal sólo en muy pequeñas cantidades Además, se produce una pérdida neuronal importante. En la Figura 10.12 pueden verse las placas amiloides en el encéfalo de un paciente que murió de la enfermedad de Alzheimer.

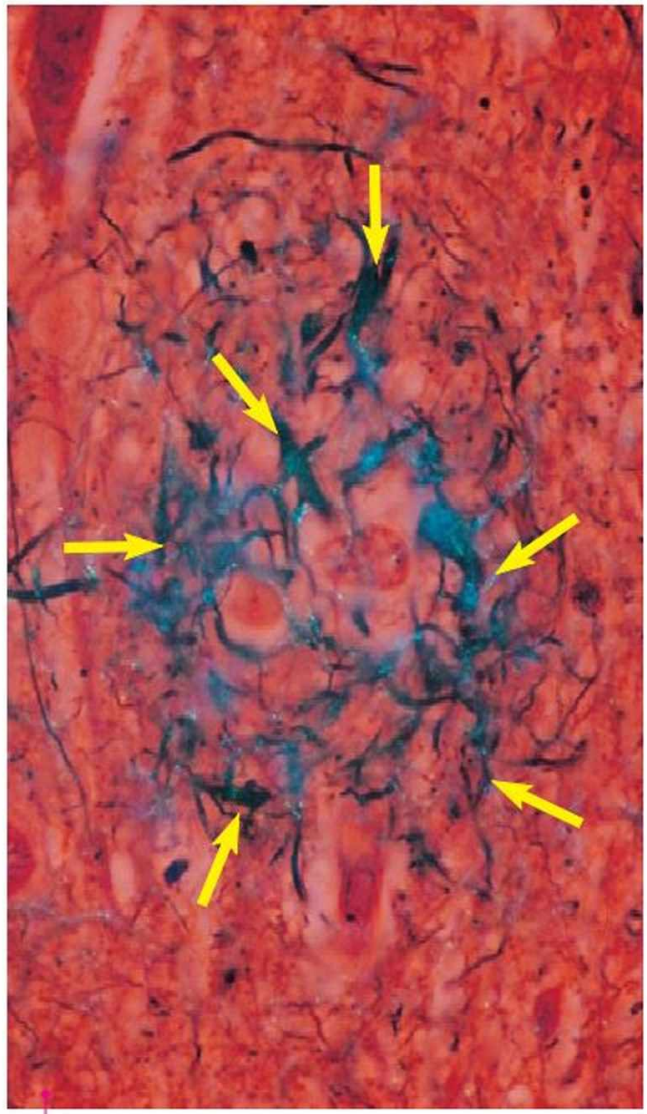


FIGURA 10.12 Placas amiláceas [u amiloides] (*véanse* las flechas) en el encéfalo de un paciente con enfermedad de de Alzheimer.

Aunque los ovillos neurofibrilares, las placas amiloides y la pérdida neuronal tienden a darse en todo el encéfalo de los pacientes de Alzheimer, predominan más en ciertas áreas que en otras. Por ejemplo, prevalecen en particular en estructuras del lóbulo temporal medial, como son la *corteza entorrinal,* la *amígdala* y el *hipocampo* —todas ellas estructuras que intervienen en diversos aspectos de la memoria— (*véase* Collie y Maruff, 2000; Selkoe, 2002). También abundan en la corteza temporal inferior, la corteza parietal posterior y la corteza prefrontal —todas ellas áreas que median funciones cognitivas complejas (*véase* la Figura 10.13)—.

Al estudiar la genética de la enfermedad de Alzheimer surge una dificultad: sus portadores a menudo mueren de causas naturales antes de que los síntomas de Alzheimer

EXPLORE SU CEREBRO

Este es un buen momento para que el lector haga una pausa y examine su cerebro. ¿Está preparado para seguir con el apartado siguiente, en el que se examinan los modelos animales de algunos de los trastornos que acaba de aprender? Complete los siguientes espacios en blanco. Las respuestas correctas se presentan en la parte inferior de esta página. Antes de seguir adelante, revise los datos relacionados con sus errores y omisiones.

1. Las dos categorías principales de crisis epilépticas son las crisis _____ y las _____.
2. Los _____ son respuestas sencillas y repetitivas que ocurren durante las crisis parciales complejas.
3. El trastorno que se caracteriza por temblor en estado de reposo es la enfermedad de _____.
4. La enfermedad de Parkinson se asocia con degeneración de la vía dopaminérgica _____.
5. La _____ se transmite de generación en generación por medio de un único gen dominante.
6. Los estudios genéticos de la enfermedad de Parkinson y de la enfermedad de Alzheimer se han centrado en las formas _____ de comienzo precoz del trastorno.
7. La encefalomielitis autoinmunitaria experimental es un modelo animal de la _____.
8. La causa más frecuente de demencia es la enfermedad de _____.
9. Dos de los principales síntomas neuropatológicos de la enfermedad de Alzheimer son los ovillos _____ y las placas _____.

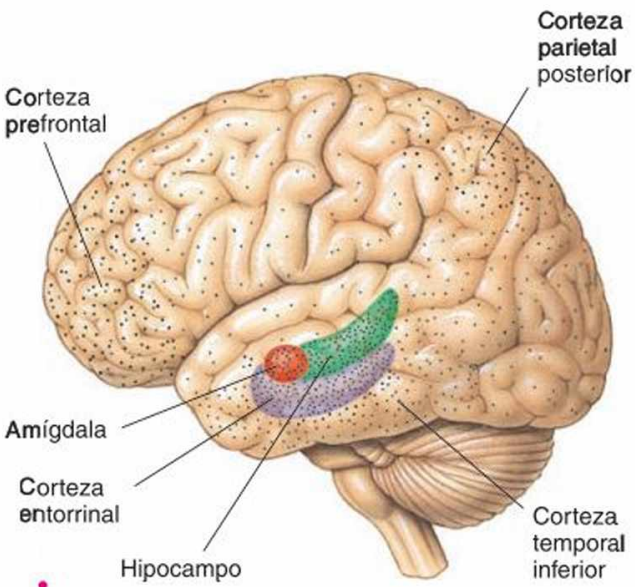


FIGURA 10.13 Distribución típica de los ovillos neurofibrilares y las placas amiláceas en el encéfalo de los pacientes con enfermedad de Alzheimer en fase avanzada. (Modificado de Goedert, 1993, y Selkoe, 1991.)

puedan manifestarse. No obstante, está claro que en la enfermedad de Alzheimer hay un componente genético primordial. Las personas con un familiar inmediato víctima de Alzheimer tienen un 50% de probabilidad de verse afectadas por la enfermedad si llegan hasta los ochenta años de edad (Breitner, 1990).

Gran parte de las investigaciones sobre la genética de la enfermedad de Alzheimer se han centrado en las poco comunes formas *familiares* de manifestación precoz de la enfermedad. Se ha encontrado que varias mutaciones genéticas se asocian con el comienzo precoz de la enfermedad de Alzheimer, y todas ellas están implicadas en la síntesis de amiláceos o *tau*, una proteína que se encuentra en los ovillos neurofibrilares (*véase* St. George-Hyslop, 2000).

El masivo esfuerzo de investigación actualmente destinado a desarrollar un tratamiento para la enfermedad de Alzheimer está impulsado por la combinación de dos factores. Uno es la gravedad del problema. El otro es que parece factible un gran avance —ya que la enfermedad de Alzheimer es una enfermedad de la vejez, la cantidad de casos podría reducirse a la mitad mediante un tratamiento que pudiera retardar su desarrollo incluso cinco años—.

Un factor que complica la búsqueda de un tratamiento o curación para la enfermedad de Alzheimer es que aún no está claro cuál es el síntoma primario (*véase* Lee, 2001;

Respuestas a *Explore su cerebro:* (1) parciales y generalizadas, (2) automatismos, (3) Parkinson, (4) nigroestriatal, (5) corea de Huntington, (6) familiares, (7) esclerosis múltiple, (8) Alzheimer, (9) neurofibrilares, amiloides [o amiláceas].

Mudher y Lovestone, 2002). Esta es una cuestión clave puesto que es más probable que se ponga a punto un tratamiento eficaz si las investigaciones se centran en el síntoma primario. Las placas amiloides son el candidato más popular; la *hipótesis amiloide* mantiene que el desarrollo de estas placas es el síntoma primario del trastorno, que causa todos los demás síntomas (*véase* Hardly y Selkoe, 2002). Sin embargo, otros creen que el síntoma primario es el desarrollo del tau y los ovillos neurofibrilares, y otros a su vez apoyan a otros candidatos —por ejemplo, una alteración de la regulación del calcio (*véase* La Ferla, 2002)—.

El primer esfuerzo para elaborar tratamientos para la enfermedad de Alzheimer se centró en el hecho de que la disminución de los niveles de acetilcolina fue uno de los primeros cambios neuroquímicos que se detectaron en estos pacientes. Los agonistas colinérgicos se siguen prescribiendo en ocasiones, pero, excepto unos cuantos beneficios menores iniciales en el trastorno, han resultado ser ineficaces. En la actualidad se están desarrollando otros varios tratamientos (*véase* Hardly y Selkoe, 2002). Podría decirse que el más prometedor de ellos es la *aproximación inmunoterapéutica* (*véase* Ingram, 2001; Schenk, 2002). Esta aproximación ha utilizado una vacuna amiloide para reducir los depósitos de placas y mejorar el rendimiento en tareas de memoria en un modelo de ratón transgénico de la enfermedad de Alzheimer (que se estudiará más adelante en el siguiente apartado). Los resultados de los ensayos clínicos con seres humanos han sido mixtos: se han observado efectos terapéuticos, pero en el 5% de los pacientes se ha dado una inflamación peligrosa en el SNC (*véase* Monsonego y Weiner, 2003).



Modelos animales de síndromes neuropsicológicos humanos

Los dos primeros apartados de este capítulo se han centrado en los síndromes neuropsicológicos y sus causas, pero también han permitido vislumbrar algo de los modos en que los investigadores han tratado de resolver los muchos enigmas de la disfunción neurológica. Este apartado se centra en una de estos modos: la investigación experimental con modelos animales. Puesto que rara vez es posible llevar a cabo en los propios pacientes la experimentación necesaria para descubrir la base neuropatológica de los síndromes neuropsicológicos humanos, los modelos animales de estos trastornos desempeñan un importante papel en dicha investigación (*véase* Cenci, Whishaw y Schallert, 2002).

Perspectiva evolutiva

Es importante considerar que incluso los mejores modelos animales de las enfermedades neuropsicológicas presentan sólo algunas de las características de las enfermedades que representan (*véase* Maries *et al.*, 2003). En consecuencia, los modelos animales han de emplearse con precaución. Estudiar un modelo animal es como explorar un sector de un laberinto desconocido. Se entra en un sector desconocido con poco más que una esperanza de que su exploración será provechosa y sólo cuando se ha explorado detenidamente uno de sus brazos puede saberse si la decisión de entrar en dicho sector ha sido acertada. Del mismo modo, no es posible evaluar los modelos animales de disfunción neuropsicológica que están investigándose en la actualidad hasta que se ha explorado cada uno exhaustivamente. Es probable que sólo unos cuantos modelos animales conduzcan a la meta del conocimiento y la prevención, pero únicamente el tiempo y el esfuerzo nos dirán cuáles son.

Reflexión crítica

En este apartado del capítulo se examinan tres modelos animales que actualmente son motivo de intensa investigación: el modelo de activación propagada [«*kindling*»] de la epilepsia, el modelo del ratón transgénico de la enfermedad de Alzheimer y el modelo MPTP[4] de la enfermedad de Parkinson.

Modelo de activación propagada de la epilepsia

En 1969, Goddard, McIntyre y Leech aplicaron una leve estimulación eléctrica al día a ratas mediante electrodos implantados en la amígdala. No hubo respuesta comportamental a unas cuantas primeras estimulaciones, pero pronto cada estimulación comenzó a provocar una respuesta convulsiva. Las primeras convulsiones fueron moderadas, implicando sólo un ligero temblor de la cara. Sin embargo, con cada estimulación posterior las convulsiones provocadas se hicieron más generalizadas hasta que cada convulsión afectó a todo el cuerpo. El desarrollo progresivo y la intensificación de las convulsiones inducidas por una serie de estimulaciones cerebrales periódicas llegaron a conocerse como **fenómeno de activación propagada** [«*kindling*»].

Aunque la activación propagada se ha estudiado con mayor frecuencia en ratas sometidas a una estimulación re-

[4] 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, sustancia tóxica para las neuronas *(N. de la T.)*.

petida de la amígdala, se trata de un notable fenómeno general. Por ejemplo, se ha informado que la activación propagada puede darse en ratones (Leech y McIntyre, 1976), conejos (Tanaka, 1972), gatos (Adamec, 1990), perros (Wauquier, Ashton y Melis, 1979) y en diversos primates (Wada, 1990a). Y lo que es más, puede provocarse mediante la estimulación reiterada de muchas zonas del encéfalo distintas de la amígdala, y puede provocarse asimismo por la aplicación reiterada de dosis de sustancias químicas convulsivas que inicialmente estén por debajo del umbral de convulsión (Caín, 1986; Mori y Wada, 1990; Post *et al.*, 1990).

La activación propagada presenta muchas características interesantes (*véase* Racine y Burnham, 1984; Wada, 1990b), si bien hay dos que merece la pena destacar. La primera es que los cambios neurales que subyacen a la activación propagada son permanentes. Un sujeto que ha sido sometido a ella y al que luego se ha dejado de estimular durante varios meses sigue respondiendo a cada estimulación de baja intensidad con una convulsión generalizada (Goddard, McIntyre y Leech, 1969; Wada y Sato, 1974). La segunda es que la activación propagada se origina por la estimulación distribuida, en oposición a la masiva. Si los intervalos entre estimulaciones sucesivas son menores de una o dos horas, habitualmente se precisan más estimulaciones para activar en exceso a un sujeto y, en condiciones normales, no se da ningún grado de activación propagada si los intervalos son menores de 20 minutos (Racine *et al.*, 1973).

Gran parte del interés en la activación propagada surge del hecho de que reproduce la epilepsia en dos puntos. En primer lugar, las convulsiones inducidas en animales sometidos a esta activación son similares en muchos aspectos a las que se observan en ciertos tipos de epilepsia en seres humanos. En segundo lugar, el fenómeno de activación propagada en sí mismo es comparable a la **epileptogénesis** (la adquisición, o génesis, de la epilepsia) consecuente a un traumatismo craneoencefálico: algunas personas que en principio parecen haberse librado de una lesión grave tras un golpe en la cabeza comienzan a experimentar convulsiones unas cuantas semanas más tarde, y las convulsiones a veces empiezan a reproducirse con más frecuencia y con mayor intensidad.

Hay que señalar que el modelo de activación propagada, tal como se aplica en la mayoría de los laboratorios, difiere de la epilepsia en un punto importante. Se recordará que antes se explicó en este capítulo que la epilepsia es una enfermedad en la cual las crisis epilépticas reaparecen espontáneamente; por lo contrario, las convulsiones por activación propagada son provocadas. No obstante, se ha desarrollado un modelo en varias especies que supera este impedimento. Si se somete a los sujetos a activación propagada durante un tiempo muy prolongado —unas 300 estimulaciones en ratas—, puede inducirse un síndrome que es realmente epiléptico, en el sentido de que los sujetos empiezan a mostrar crisis espontáneas y continúan mostrándolas incluso después de que se haya restringido la pauta de estimulación (*véase*, p. ej., Pinel, 1981; Shouse et al., 1990; Wad, Sato y Corcova, 1974).

Un interesante y potencialmente importante avance en el estudio de la activación propagada es que algunos investigadores han empezado a centrarse en la *conducta intercrítica* (conducta que presentan los epilépticos entre sus crisis). Para algunos seres humanos que padecen epilepsia, en particular para aquellos que sufren crisis parciales complejas, los cambios patológicos en la conducta entre crisis son más perturbadores y más difíciles de tratar que las crisis en sí mismas (Leung, Ma y McLahlan, 2000). Varios estudios de activación propagada han demostrado que los sujetos manifiestan una serie de cambios en la conducta emocional entre crisis que son similares a los observados en humanos con epilepsia (Kalynchuk, 2000; Wintik *et al.*, 2003).

Modelo del ratón transgénico de la enfermedad de Alzheimer

Quizás el avance reciente más emocionante en el estudio de la enfermedad de Alzheimer haya sido el modelo transgénico del trastorno. El término **transgénico** se refiere al animal en el que se han introducido genes de otra especie (Carter *et al.*, 1999).

Una dificultad al estudiar la enfermedad de Alzheimer es que sólo en los seres humanos y en unos cuantos primates relacionados se producen placas amiloides, consideradas por muchos el síntoma esencial del trastorno. En consecuencia, ha sido difícil realizar estudios experimentales de la enfermedad de Alzheimer así como abordar preguntas fundamentales sobre sus causas. Por ejemplo, todavía no se ha resuelto el papel causal de las placas amiloides en la enfermedad de Alzheimer: algunos investigadores opinan que los depósitos de sustancia amiloide desencadenan una degeneración neuronal, causando así los síntomas comportamentales; otros creen que placas amiloides son el resultado, no la causa, de la degeneración neuronal (Neve y Robakis, 1998). Esta falta de progreso en responder a preguntas causales fundamentales acerca de la enfermedad de Alzheimer es el motivo por el que el modelo del ratón transgénico de la enfermedad de Alzheimer resulta una contribución tan importante.

Existen varias formas del modelo transgénico de la enfermedad de Alzheimer. En uno (Hsiao *et al.*, 1996), se inyectan genes que aceleran la síntesis de sustancia amiloide humana en óvulos de ratón recientemente fertilizados, los cuales se inyectan en una madre nodriza para que se des-

arrollen. Cuando los ratones transgénicos maduran, sus cerebros contienen muchas placas amiloides parecidas a las de los pacientes humanos con Alzheimer. Por otra parte, la distribución de las placas amiloides es comparable a la que se observa en pacientes humanos con Alzheimer, dándose las concentraciones más elevadas en estructuras del lóbulo temporal medial (hipocampo, amígdala y corteza entorrinal).

Aunque el ratón transgénico de Hsiao y colaboradores posiblemente proporcione el mejor modelo animal de la enfermedad de Alzheimer, este modelo no está exento de problemas. Por ejemplo, el ratón no presenta ovillos neurofibrilares, y el grado de deterioro de memoria cambia poco a medida que el ratón madura y se producen más placas. Sin embargo, un modelo animal no tiene que reproducir el trastorno humano en todos sus aspectos para ser útil; tal como se estudió en el apartado anterior. El modelo del ratón transgénico de la enfermedad de Alzheimer se ha utilizado para desarrollar una vacuna amiloide que se está probando con pacientes humanos.

Modelo MPTP de la enfermedad de Parkinson

El modelo animal preeminente de la enfermedad de Parkinson se desarrolló a partir de un lamentable accidente que desembocó en el siguiente caso anómalo de enfermedad de Parkinson.

El caso de los adictos congelados

Implicaciones clínicas

La enfermedad de Parkinson... pocas veces se produce antes de los 50 años de edad. Fue algo sorprendente encontrarse con un grupo de jóvenes adictos en nuestro hospital en 1982 que manifestaban síntomas parkinsonianos graves, los cuales resultaron ser irreversibles. La única relación que existía entre estos pacientes era que habían consumido recientemente una nueva «heroína sintética». Presentaban prácticamente todas las características motoras típicas de la enfermedad de Parkinson, incluida la triada clásica de bradicinesia (lentitud de movimientos), temblor y rigidez muscular. Incluso presentaban las características más sutiles que suelen encontrarse en dicha enfermedad, tales como seborrea (piel grasa) y micrografía (caligrafía pequeña). Una vez localizadas muestras de esta sustancia, se identificó provisionalmente el agente responsable como 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina o **MPTP...** No se han observado signos de remisión y la mayoría se está haciendo cada vez más difícil de tratar. (Langston, 1985, p. 79).

Los investigadores convirtieron inmediatamente la desgracia de estos pocos en beneficio de muchos, elaborando un muy necesitado modelo animal de enfermedad de Parkinson (Langston, 1986). Se estableció rápidamente que los primates no humanos responden al MPTP como los seres humanos. Los cerebros de los primates expuestos al MPTP tienen una pérdida celular en la sustancia negra similar a la observada en los cerebros de los pacientes de Parkinson. Considerando que la sustancia negra es la principal fuente de dopamina del encéfalo, no es de extrañar que se reduzca marcadamente el nivel de dopamina, tanto en el modelo del MPTP como en el trastorno cuando ocurre de forma natural. No obstante, resulta curioso que en algunos monos el MPTP produzca una reducción significativa de dopamina sin provocar ningún síntoma motor pronunciado (Taylor *et al.*, 1990).

El modelo animal del MPTP ya ha beneficiado a pacientes con enfermedad de Parkinson. Por ejemplo, en un modelo animal se descubrió que el **deprenil,** un agonista de las monoaminas, bloquea los efectos del MPTP y posteriormente se demostró que, cuando se administra deprenil a pacientes en la fase inicial de Parkinson, se retrasa la evolución de la enfermedad (Tetrud y Langston, 1989). (*Véase* la Figura 10.14.)

Se han desarrollado varios modelos de ratón transgénico de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, el modelo MPTP sigue considerándose el mejor (Beal, 2001).

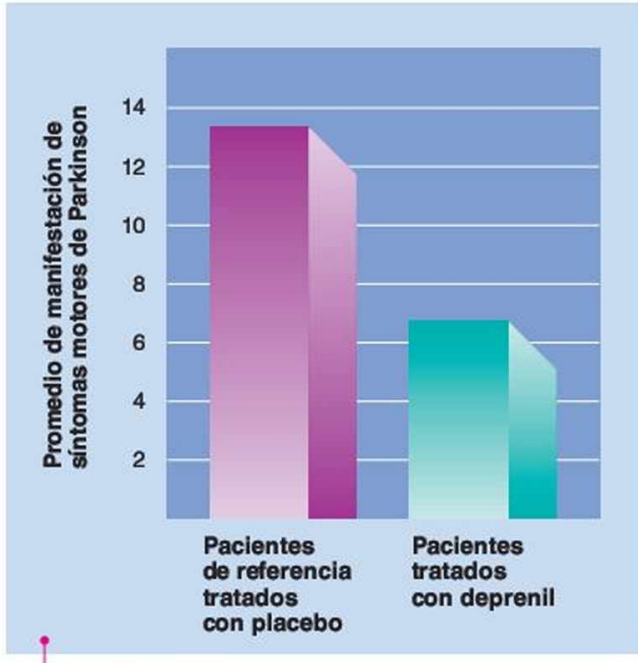


FIGURA 10.14 Promedio de manifestación de síntomas motores en pacientes con Parkinson temprano tratados con deprenil (un inhibidor de la monoaminoxidasa) o con placebo. El deprenil disminuyó la evolución de la enfermedad un 50%. (Modificado de Tetrud y Langston, 1989.)



10.4 Respuestas de plasticidad neural al daño del sistema nervioso: degeneración, regeneración, reorganización y recuperación

El daño del sistema nervioso pueden desencadenar cuatro respuestas de neuroplasticidad: degeneración, regeneración, reorganización y recuperación de la función. En este apartado se examinan cada una de estas cuatro respuestas.

Degeneración neuronal

Un método muy utilizado para el estudio controlado de las respuestas de las neuronas al daño es seccionar sus axones. A esto le siguen dos tipos de degeneración (deterioro) neuronal: degeneración anterógrada y degeneración retrógrada (*véase* Coleman y Perry, 2002; Raff, Whitmore y Finn, 2002). La **degeneración anterógrada** consiste en la degeneración del **segmento distal** —la parte del axón seccionado que queda entre el corte y los terminales sinápticos—. La **degeneración retrógrada** consiste en la degeneración del **segmento proximal** —la parte del axón seccionado que queda entre el corte y el cuerpo celular.

La degeneración anterógrada se produce poco después de la *axotomía*, ya que el corte separa el segmento distal del axón del cuerpo celular, el cual constituye el centro metabólico de la neurona. En unas cuantas horas, todo el segmento distal se inflama gravemente, y en unos pocos días se rompe en fragmentos.

El curso de la degeneración retrógrada es distinto; progresa gradualmente hacia atrás desde el corte hasta el cuerpo celular. En unos dos o tres días se hacen evidentes cambios importantes en el cuerpo celular de la mayoría de las neuronas axotomizadas. Estos cambios iniciales en el cuerpo celular son o bien de tipo degenerativo o bien de tipo regenerativo. Los cambios degenerativos iniciales (p.ej, una disminución de tamaño) sugieren que la neurona finalmente morirá, por lo general debido a muerte celular programada, pero a veces por necrosis o una combinación de ambos factores (Syntichaki y Tavernararkis, 2003). Los cambios regenerativos iniciales (p.ej., un aumento de tamaño) indican que en el cuerpo celular se está dando una síntesis masiva de proteínas que se utilizarán para reemplazar al axón degenerado. Pero los cambios regenerativos iniciales del cuerpo celular no garantizan la supervivencia a largo plazo de la neurona: si el axón que se está regenerando no logra establecer contactos sinápticos con el objetivo adecuado, la neurona acaba por morir.

En ocasiones la degeneración se extiende desde las neuronas lesionadas a neuronas ligadas a ellas a través de sinapsis; esto se denomina **degeneración transneuronal.** En algunos casos, la degeneración se propaga desde las neuronas dañadas a neuronas con las que éstas establecen sinapsis; a esto se le llama *degeneración transneuronal anterógrada.* Y en otros casos, la degeneración se extiende desde las neuronas lesionadas a las neuronas que establecen sinapsis con ellas; esto se denomina degeneración transneuronal *retrógrada.* En la Figura 10.15 se ilustra la degeneración neuronal y la transneuronal.

Regeneración neuronal

La **regeneración neuronal** —nuevo crecimiento de las neuronas dañadas— no se da con tanto éxito en los mamíferos y otros vertebrados superiores como en la mayoría de los invertebrados y los vertebrados inferiores. La capacidad de crecimiento axónico certero, capacidad que poseen los vertebrados superiores durante su desarrollo original, se pierde una vez que se alcanza la madurez. La regeneración prácticamente no existe en el SNC de los mamíferos adultos y en el SNP, en el mejor de los casos, es una cuestión de lotería.

En el SNP de los mamíferos, el nuevo crecimiento a partir del muñón proximal de un nervio lesionado suele comenzar dos o tres días después de haberse dañado. Lo que sucede luego depende del tipo de lesión (*véase* Tonge y Golding, 1993). Hay tres posibilidades. Primera, si la vaina de mielina original de la célula de Schwann permanece intacta, los axones periféricos que se están regenerando crecen a su través hasta su lugar de destino original, a un ritmo de unos cuantos milímetros al día. Segunda, si se secciona el nervio periférico y los extremos cortados quedan separados unos pocos milímetros, los extremos del axón que se está regenerando suelen crecer dentro de vainas equivocadas y son guiados por ellas hacia destinos equivocados. Ésta es la razón por la que a menudo resulta difícil recuperar el uso coordinado de una extremidad afectada por una lesión nerviosa, incluso si se ha producido una regeneración substancial. Y tercera, si los extremos cortados del nervio periférico seccionado de un mamífero quedan muy separados o si se daña una extensa sección del nervio, puede que no se produzca ninguna regeneración significativa: los extremos del axón que se está regenerando crecen de forma enmarañada en torno al muñón proximal, y la neurona termina muriendo. Estos tres modelos de regeneración de los nervios periféricos en mamíferos se ilustran en la Figura 10.16, página 278.

¿Por qué, en los mamíferos, se regeneran las neuronas del SNP y no lo hacen las neuronas del SNC? La respuesta obvia es que las neuronas del SNP tienen la capacidad intrínseca de regenerarse, mientras que las neuronas del sistema nervioso central no la tienen; pero esta respuesta ha resultado no ser correcta. Las neuronas del SNC pueden regenerarse si se trasplantan al SNP, mientras que las neu-

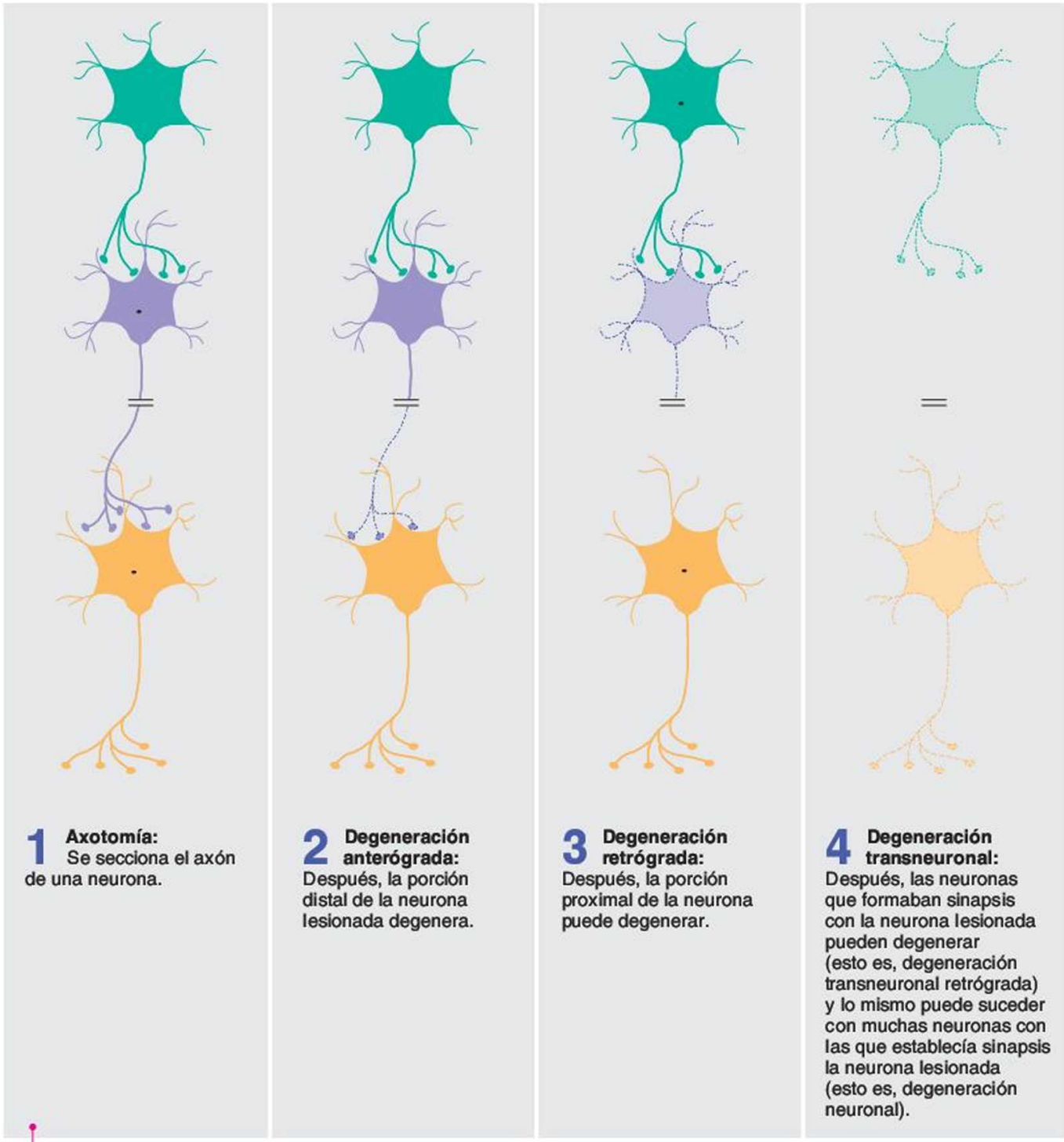


FIGURA 10.15 Degeneración neuronal y trasneuronal tras axotomía.

ronas del SNP no pueden regenerarse si se trasplantan al SNC. Es evidente que sucede algo en el ambiente del SNP que promueve la regeneración, y algo en el ambiente del SNC que no lo hace (Goldberg y Barres, 2000). Las células de Schwann son la clave del problema

Las **células de Schwann**, que recubren de mielina los axones del SNP, favorecen la regeneración en el SNP de los mamíferos produciendo tanto factores neurotróficos como moléculas de adhesión celular (MAC). Los factores neurotróficos liberados por las células de Schwann estimulan

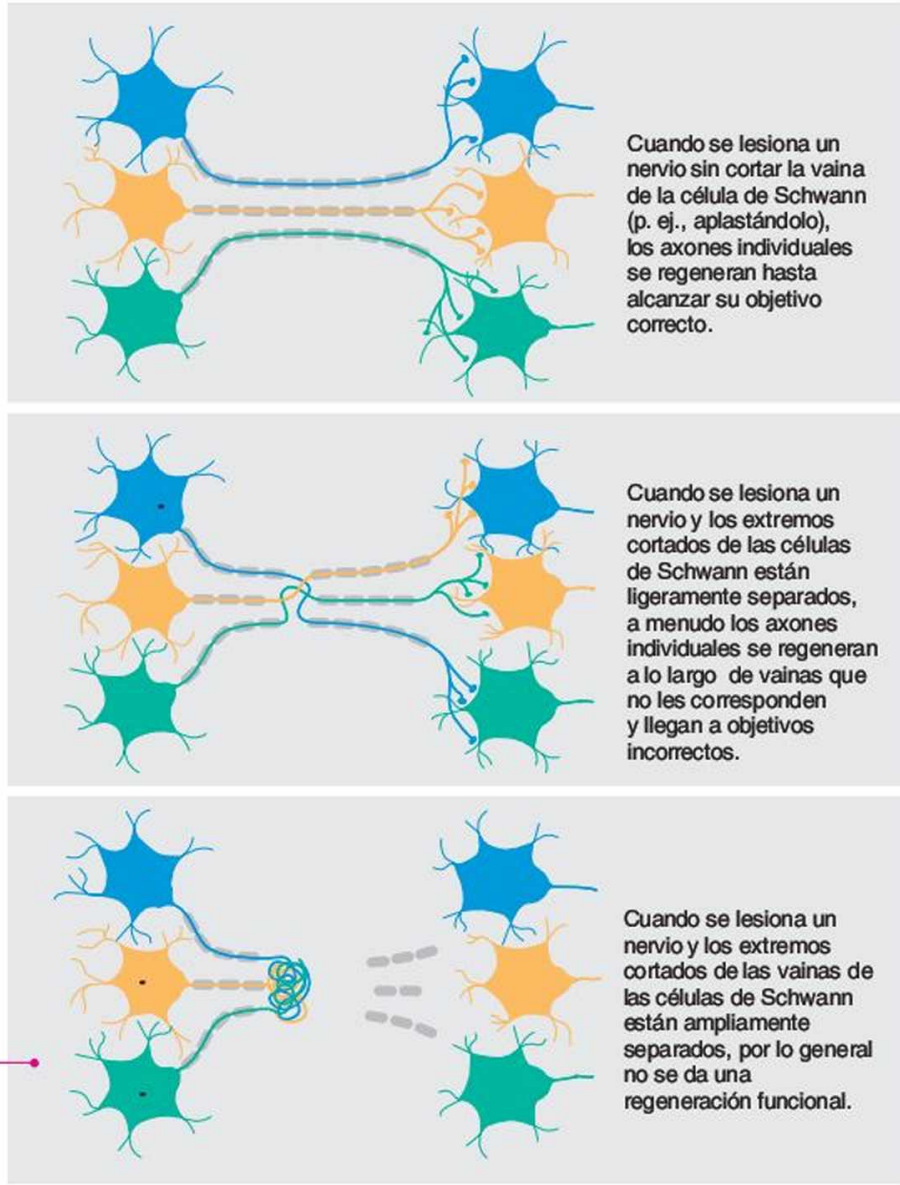


FIGURA 10.16 Tres modelos de regeneración axónica en nervios periféricos de mamífero.

el crecimiento de nuevos axones, y las moléculas de adhesión celular de las membranas celulares de las células de Schwann aportan las vías a lo largo de las cuales se desarrollan los axones en proceso de regeneración en el SNP. Por lo contrario, la **oligodendroglia,** que proporciona mielina a los axones del SNC, no estimula ni guía la regeneración; de hecho, libera factores que impiden activamente la regeneración (Filbin, 2003; Fournier y Strittmatter, 2001).

En contraposición a la regeneración neuronal en mamíferos, la que ocurre en vertebrados inferiores es extremadamente precisa. Es precisa tanto en el SNC como en el SNP; y es precisa incluso cuando los axones en proceso de regeneración no crecen a través de los restos de las vainas de mielina de las células de Schwann. La precisión con que ocurre la regeneración en los vertebrados inferiores permite esperar un avance médico: si se pueden identificar y aplicar al encéfalo humano los factores que favorecen la regeneración precisa en los vertebrados inferiores, podría ser posible curar lesiones cerebrales que en la actualidad no tienen tratamiento.

Perspectiva evolutiva

Cuando un axón degenera, de los axones ilesos adyacentes crecen ramificaciones que establecen sinapsis en los lugares que ha dejado vacíos el axón que ha degenerado; esto se denomina crecimiento de **brotes colaterales.** Los brotes colaterales pueden crecer de las ramas terminales del axón o de los nódulos de Ranvier de las neuronas adyacentes. El crecimiento de brotes colaterales se ilustra en la Figura 10.17.

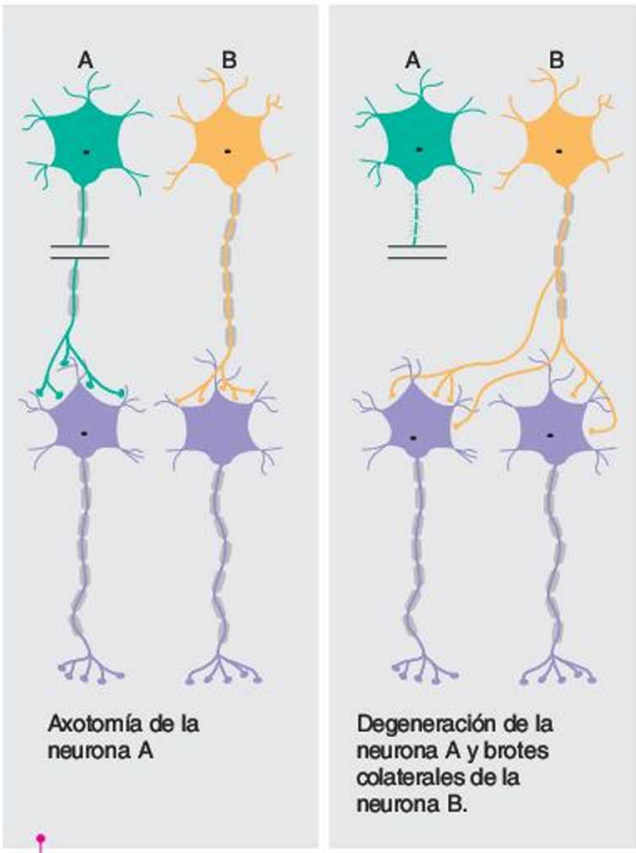


FIGURA 10.17 Brotes colaterales después de degeneración neuronal.

Reorganización neuronal

Desde hace mucho tiempo se ha supuesto que los principales cambios en el sistema nervioso de los mamíferos se confinan al período de las primeras fases de desarrollo: se pensaba que los cambios en el sistema nervioso de los mamíferos adultos se limitaban a los sutiles cambios funcionales que median el aprendizaje y la memoria. Sin embargo, como se expuso en el Capítulo 9, recientemente se ha descubierto que el cerebro del mamífero adulto conserva la capacidad de reorganizarse en respuesta a la experiencia. También conserva la capacidad de reorganizarse en respuesta a las lesiones.

Ejemplos de reorganización cortical tras daño del sistema nervioso La mayoría de los estudios de reorganización neuronal tras daño cerebral se han centrado en los sistemas sensitivo y motor (*véase* Donoghue, 1995; Wall, Xu y Wang, 2002). Los sistemas sensitivos y motores son especialmente aptos para estudiar la reorganización neuronal debido a su disposición topográfica. La reorganización de los sistemas sensitivos y motores primarios inducida por el daño cerebral se ha estudiado en dos circunstancias fundamentalmente diferentes: tras daño de los nervios periféricos y tras daño de las áreas corticales primarias (Buonomano y Merzenich, 1998). Examinemos algunos estudios que ejemplifican estas dos aproximaciones.

Kaas y colaboradores (1990) evaluaron el efecto de realizar una pequeña lesión en una retina y extirpar la otra. Varios meses después de que se hubieran hecho las lesiones retinianas, se vio que las neuronas de la corteza visual primaria que originalmente tenían campos receptores en la zona lesionada de la retina tenían campos receptores en el área de la retina contigua a la lesión; sorprendentemente, este cambio comenzó a producirse a los pocos minutos de haberse hecho la lesión (Gilbert y Wiesel, 1992).

Pons y colaboradores (1991) cartografiaron la corteza somatosensitiva primaria de monos cuyas neuronas sensitivas del brazo contralateral se habían seccionado 10 años antes. Encontraron que la representación cortical de la cara se había extendido sistemáticamente al área original del brazo. Este estudio causó sensación debido a que el alcance de la reorganización era mucho mayor de lo que se había supuesto que fuera posible: el área de la cara en la corteza somatosensitiva primaria había ampliado sus límites más de 1 centímetro, posiblemente como consecuencia del intervalo particularmente largo (10 años) entre la operación y el examen.

Jenkins y Merzernich (1987) extirparon el área de la corteza somatosensitiva del mono que responde al contacto de la palma de la mano contralateral. Varias semanas después hallaron que las neuronas adyacentes a la lesión respondían ahora al contacto con la palma.

Trabajando con ratas, Sanes, Suner y Donoghue (1990) seccionaron las neuronas motoras que controlan los músculos de sus vibrisas (bigotes). Unas cuantas semanas más tarde, la estimulación del área de la corteza motora que previamente provocaba el movimiento de las vibrisas activaba ahora otros músculos de la cara. En la Figura 10.18 se ilustra este resultado.

Mecanismos de reorganización neuronal Se han propuesto dos tipos de mecanismos para explicar la reorganización de los circuitos neuronales: un fortalecimiento de las conexiones existentes, posiblemente mediante la liberación de la inhibición y el establecimiento de nuevas conexiones mediante el crecimiento de brotes colaterales (*véase* O'Leary, Ruff y Dyck, 1994). A favor del primer mecanismo están dos observaciones: la reorganización se produce a menudo demasiado rápidamente para que pueda explicarse mediante crecimiento neuronal, y la reorganización rápida nunca conlleva cambios de más de 2 milímetros de superficie cortical. A favor del segundo mecanismo está la observación de que la magnitud de la reorganización a largo plazo puede ser demasiado grande

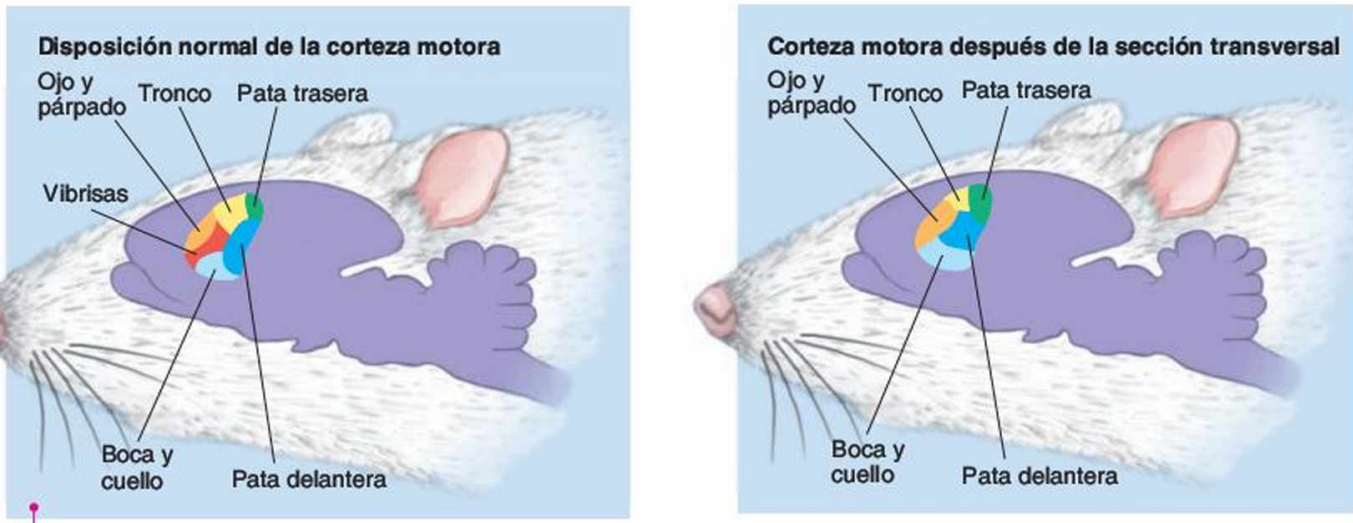


FIGURA 10.18 Reorganización de la corteza motora de la rata tras una sección transversal de las neuronas motoras que controlan los movimientos de las vibrisas. Se cartografió la corteza motora mediante estimulación cerebral antes de la sección transversal y luego de nuevo unas cuantas semanas después. (Modificado de Sanes, Suner y Donoghue, 1990.)

para poder explicarse mediante cambios en las conexiones existentes. En la Figura 10.19 se ilustra cómo estos dos mecanismos podrían explicar la reorganización que tiene lugar tras la lesión de un nervio somatosensitivo periférico.

Recuperación de la función tras daño cerebral

Una tarea de alta prioridad para los neurocientíficos es saber cuáles son los mecanismos que subyacen a la recuperación de la función tras una lesión del sistema nervioso. Si se supieran dichos mecanismos, se podrían dar pasos para favorecer la recuperación. Pero la recuperación de la función tras daño cerebral es un fenómeno poco conocido.

Dos son las razones por las que se sabe poco acerca de ello: la primera es que resulta difícil llevar a cabo experimentos controlados en muestras clínicas de pacientes lesionados cerebrales. La segunda es que el daño del sistema nervioso puede ser el resultado de una serie de cambios compensadores que pueden confundirse fácilmente con la auténtica recuperación de la función. Por ejemplo, cualquier mejoría que acontece una o dos semanas después de la lesión podría deberse a una reducción del *edema cerebral* (hinchazón del encéfalo), más que a una recuperación del daño neural en sí mismo; y que cualquier mejoría gradual en los meses posteriores a la lesión podría deberse al aprendizaje de nuevas estrategias cognitivas y conductuales (esto es, sustitución de funciones) más que al restablecimiento de las capacidades perdidas (*véase* Wilson, 1998). En consecuencia, la verdadera recuperación de la función es menos frecuente de lo que mayoría cree (*véase* la Figura 10.20) .No obstante, es más probable que se dé una recuperación sustancial de la función cuando las lesiones son pequeñas y el paciente es joven (*véase* Payne y Lomber, 2001).

Reflexión crítica

Se piensa que la *reserva cognitiva* (en líneas generales, el equivalente al nivel de educación e inteligencia) desempeña un papel importante en la aparente recuperación de la función cognitiva tras daño cerebral. Kapur (1997) hizo un estudio biográfico de doctores y neurocientíficos con lesión cerebral, observando una alta tasa de recuperación cognitiva. Concluyó que la mejoría observada no ocurría porque esos pacientes hubieran recuperado en realidad la función cognitiva perdida sino porque su reserva cognitiva les permitía realizar tareas cognitivas de modos alternativos.

Los mecanismos de recuperación de la función siguen sin conocerse. Parece probable que la reorganización neural contribuya a la recuperación pero hasta el momento la mayor parte de las pruebas de esta hipótesis han sido indirectas (*véase* Hallett, 2001). La prueba más sólida procede de un estudio en el que se halló que el grado de recuperación motora en pacientes con accidente cerebrovascular se relacionaba con el grado de reorganización cortical motora (Lipert *et al.*, 2000).

Durante años parecía ser que la reorganización neural era la única explicación de la recuperación del daño del SNC. No obstante, el descubrimiento de la neurogénesis en adultos dio lugar a otra posibilidad: tal vez la proliferación neuronal intervenga en dicha recuperación, en particular cuando el daño afecta al hipocampo. Hace poco se ha demostrado (*véase* Kokaia y Lindvall, 2003) que la isquemia cerebral, la cual daña preferentemente al hipocampo, aumenta la neurogénesis en adultos; que muchas de estas nuevas células llegan a formar parte del hipocampo; y que estas nuevas células establecen sinapsis y se convierten en neuronas maduras —*véase* la Figura 10.21)—. Es por lo

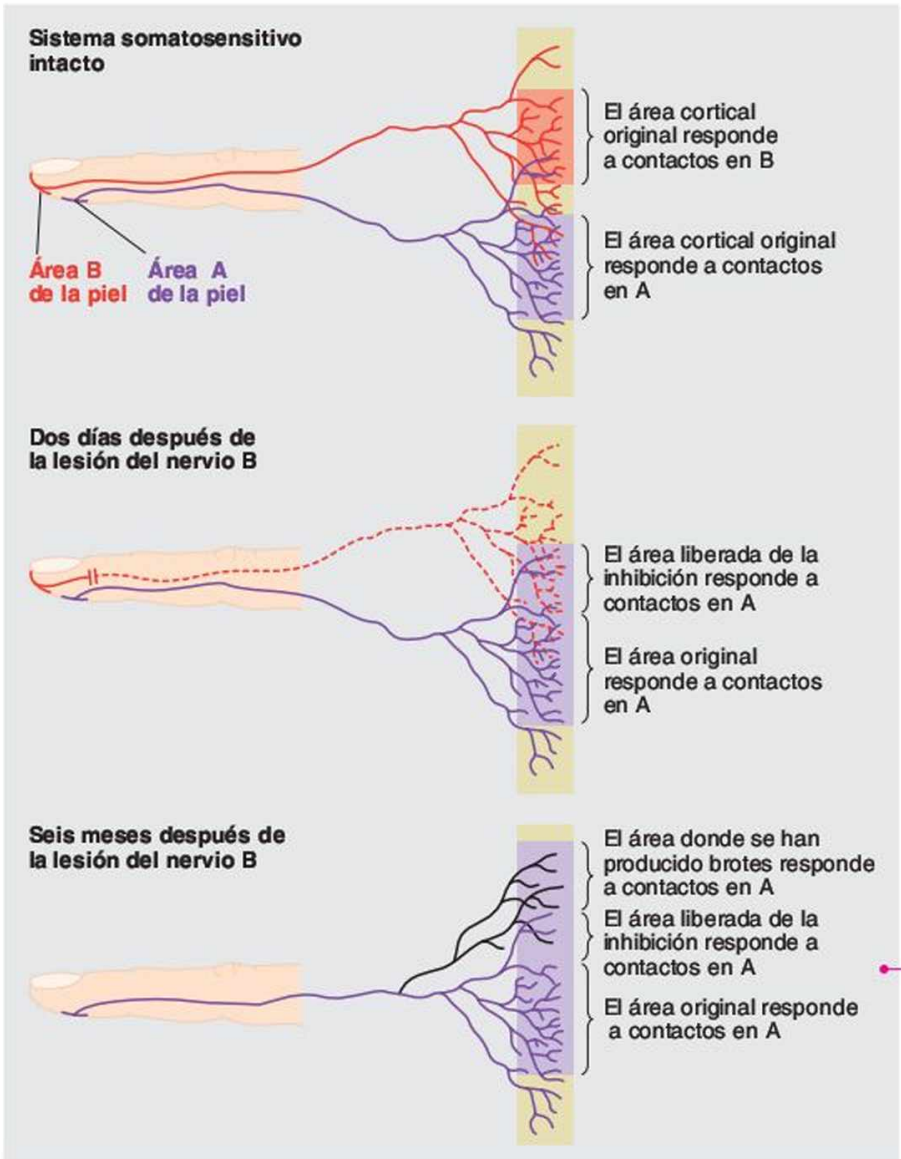


FIGURA 10.19 Modelo de las dos fases de reorganización neural: (1) fortalecimiento de las conexiones existentes mediante liberación de la inhibición y (2) establecimiento de nuevas conexiones por brotes colaterales.

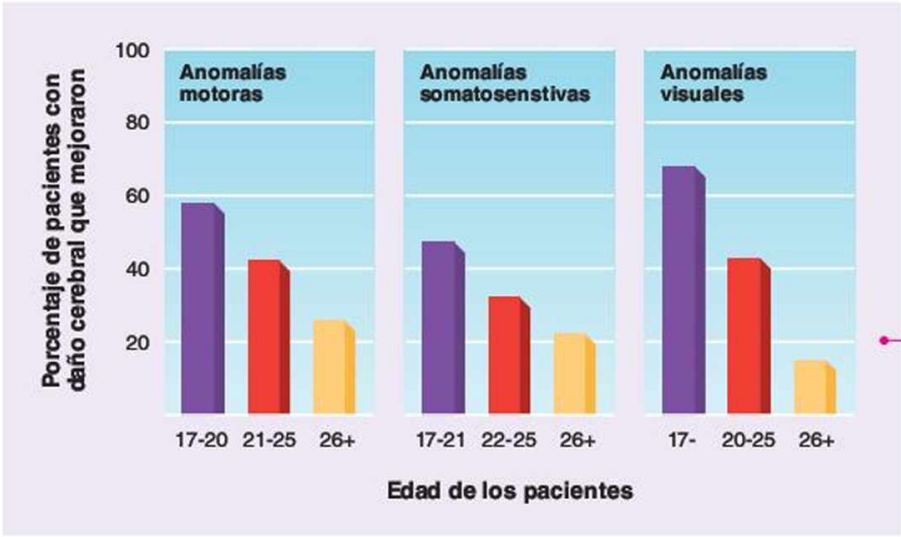


FIGURA 10.20 Porcentaje de pacientes que presentan mejoría después de un daño cerebral. Teuber (1975) evaluó las alteraciones de soldados con daño cerebral una semana después de que ocurriera la lesión y de nuevo 20 años más tarde.

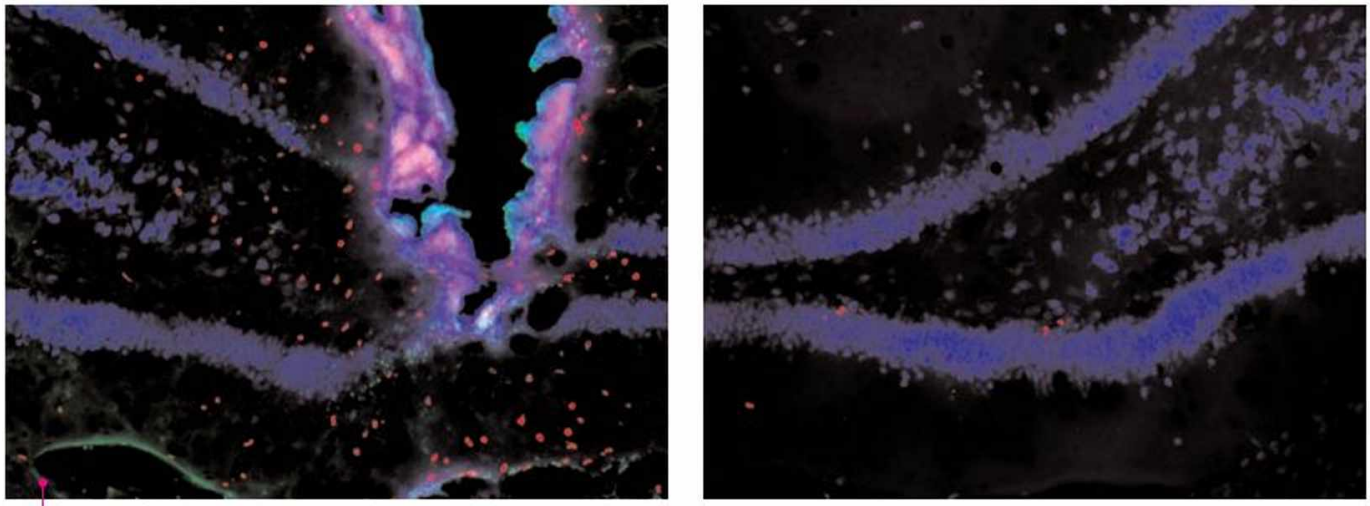


FIGURA 10.21 Aumento de la neurogénesis en la circunvolución dentada después de daño cerebral. En el recuadro de la izquierda se muestra (1) una lesión electrolítica en la circunvolución dentada (las neuronas lesionadas están teñidas en turquesa) y (2) el aumento resultante de la producción de nuevas células (teñidas en rojo), muchas de las cuales se convirtieron en neuronas maduras (teñidas en azul). El recuadro de la derecha presenta el área de referencia comparable en el hemisferio no lesionado, que muestra la cantidad normal de nuevas células (teñidas en rojo). (Estas bellas imágenes son cortesía de mis buenos amigos Carl Ernst y Brian Christie, *Department of Psychology, University of British Columbia.*)

tanto posible que un aumento de la neurogénesis en adultos contribuya a que el paciente se recupere del accidente cerebrovascular, pero actualmente no hay pruebas manifiestas de esta atractiva hipótesis. Sin embargo, si ésta llega a demostrarse, el ejercicio —se ha probado que incrementa la neurogénesis en adultos (Holes *et al.*, 2004; Van Praag *et al.*, 2002)— podría resultar terapéutico para los pacientes con daño cerebral.

10.5 Plasticidad neural y tratamiento del daño del sistema nervioso

El estudio de la neuroplasticidad constituye actualmente una de las áreas más activas y apasionantes de la investigación en neurociencia. Este apartado pone de manifiesto la razón principal de esta pasión: el sueño de que los descubrimientos recientes sobre plasticidad neural —con los que el lector ya se ha familiarizado— puedan aplicarse al tratamiento del daño cerebral en pacientes humanos. Los cuatro subapartados siguientes describen las investigaciones en algunas de las nuevas aproximaciones terapéuticas principales. La mayor parte de estas investigaciones se ha centrado en modelos animales, pero algunas han desembocado en ensayos clínicos con pacientes humanos.

Perspectiva evolutiva

Reducción del daño cerebral bloqueando la degeneración neural

Varios estudios han demostrado que podría reducirse el daño cerebral bloqueando la degeneración neural en pacientes humanos. Por ejemplo, en un estudio Xu y colaboradores (1999) indujeron isquemia cerebral en ratas limitando el flujo sanguíneo al encéfalo. Esto tuvo dos efectos significativos en el grupo de referencia de ratas: dañó el hipocampo, una estructura particularmente vulnerable a las lesiones isquémicas, y produjo una disminución del rendimiento de las ratas en el laberinto de agua de Morris (*véase* el Capítulo 5). Se trató el hipocampo de las ratas del grupo experimental con virus creados por ingeniería genética para que liberasen una *proteína inhibidora de la muerte celular programada*. Sorprendentemente, la proteína inhibidora de la muerte celular programada previno tanto la pérdida de neuronas hipocampales como la disminución del rendimiento en el laberinto de agua de Morris.

Además de la proteína inhibidora de la muerte celular programada, se ha comprobado que otras varias sustancias químicas bloquean la degeneración de las neuronas lesionadas. La más estudiada de éstas es el *factor de crecimiento nervioso* (*véase* Sofroniew, Howe y Mobley, 2001). Puede sorprender enterarse de que los estrógenos tienen un efecto similar (*véase* Behl, 2002; Sawada y Shimohama, 2000; Stein, 2001; Wise *et al.*, 2001). Los **estrógenos** son un tipo de hormonas esteroides que son liberadas en grandes cantidades

por los *ovarios* (las gónadas femeninas). Estas hormonas ejercen varios efectos importantes sobre la maduración del organismo femenino que se estudiarán en el Capítulo 13, pero tienen asimismo una serie de influencias sobre el cerebro. En modelos animales y en cultivos celulares se ha encontrado que los estrógenos limitan o retrasan la muerte neuronal, y hay también algunos datos en pacientes humanos que lo apoyan. Tales efectos neuroprotectores de los estrógenos pueden explicar porqué varios trastornos cerebrales (p.ej., la enfermedad de Parkinson) tienen mayor prevalencia en los hombres que en las mujeres.

En general, las moléculas que limitan la degeneración neural también favorecen la regeneración. Este punto nos lleva al siguiente subapartado.

Activación de la recuperación del daño del SNC favoreciendo la regeneración

Aunque la regeneración no se da normalmente en el SNC de los mamíferos, varios estudios han señalado que puede inducirse. Los tres estudios siguientes son particularmente prometedores ya que han demostrado que dicha regeneración puede asociarse con una recuperación funcional.

Eitan y colaboradores (1994) seccionaron el nervio óptico izquierdo en ratas. En las ratas del grupo de referencia, las células ganglionares retinianas, las cuales componen el nervio óptico izquierdo, degeneraron de modo permanente. Las ratas experimentales recibieron una inyección de un agente que es tóxico para los oligodendrocitos, lo que eliminó la capacidad de estas células para bloquear la regeneración. Los nervios ópticos se regeneraron en estos sujetos experimentales y 6 semanas después de la lesión se pudieron registrar potenciales evocados en el nervio óptico en respuesta a destellos de luz presentados al ojo izquierdo.

Cheng, Cao y Olson (1996) seccionaron la médula espinal de ratas, haciéndolas así *parapléjicas* (con parálisis en la parte posterior del cuerpo). Luego los investigadores transplantaron secciones de nervio periférico mielinizado de un lado a otro del corte. Como resultado, las neuronas de la médula espinal se regeneraron a través de las vainas de mielina de las células de Schwann implantadas, y la regeneración permitió que las ratas recobraran el uso de sus patas traseras.

Un estudio similar consistió en transplantar *células de la vaina olfativa* en lugar de células de Schwann. Se escogieron las células de la vaina olfativa, que son similares a las células de Schwann, porque el sistema olfativo es único en cuanto a su capacidad de mantener un crecimiento constante de axones procedentes de nuevas neuronas del SNP dentro del SNC (esto es, dentro de los bulbos olfativos). Li, Field y Raisman (1998) hicieron lesiones en el fascículo corticoespinal de ratas y luego implantaron puentes de células de la vaina olfativa de un lado a otro de la lesión. Los axones crecieron a través de la lesión, y la función motora de la pata afectada se restauró en parte. Aunque todavía no está claro como ocurre dicha recuperación, estos hallazgos han generado un considerable optimismo (*véase* Barnett y Chang, 2004; Edgerton y Roy, 2002; Keyvan-Fouladi, Li y Raisman, 2002).

Activación de la recuperación del daño del SNC mediante transplantes neurales

Hace pocos años, la idea de realizar transplantes cerebrales era poco más que ciencia ficción. Hoy en día, el tratamiento del daño cerebral mediante transplantes de tejido neural se está acercando a la realidad. Los esfuerzos por tratar el daño del SNC utilizando transplantes han seguido dos aproximaciones diferentes (*véase* Björklund y Lindvall, 2000). El primero es transplantar tejido fetal; el segundo trasplantar células madre [hemocitoblastos].

Transplantes de tejido fetal La primera aproximación a los trasplantes neurales fue reemplazar una estructura lesionada por tejido fetal que pudiera desarrollarse en la misma estructura. ¿Podría desarrollarse el tejido *donante* y llegar a integrarse en el encéfalo *anfitrión*, y al hacerlo aliviar los síntomas? Esta aproximación se centró en la enfermedad de Parkinson. Los pacientes con Parkinson carecen de las células liberadoras de dopamina de la vía nigroestriatal: ¿podría curárseles transplantando el tejido fetal apropiado en dicha ubicación?

Los primeros indicios fueron positivos. El transplante bilateral de células de la sustancia negra fetales tuvo éxito en el tratamiento del modelo de la enfermedad de Parkinson en monos tratados con MPTP (Bankiewicz *et al.*, 1990; Sladek *et al.*, 1987). Los transplantes de sustancia negra fetal sobrevivieron en los monos tratados con MPTP; inervaron el tejido estriatal adyacente, liberaron dopamina, y —lo que es más importante— aliviaron la grave escasez de movimientos, temblor y rigidez producidos por el MPTP.

Poco después de que se informara de los efectos favorables de los transplantes neurales en el modelo de los monos MPTP, se ofrecieron los transplantes neurales como tratamiento de la enfermedad de Parkinson en los principales hospitales con centros de investigación. Los implantes de sustancia negra fetal sobrevivieron y liberaron dopamina en el neoestriado anfitrión (*véase* Sawle y Myers, 1993). Lo más importante es que algunos de los pacientes mejoraron.

Los resultados de estos estudios de casos desencadenaron un estudio de evaluación de doble anonimato a gran escala de pacientes que padecían una enfermedad de Parkinson avanzada. El estudio fue extremadamente minucioso; incluso incluyó un grupo de referencia tratado con placebo —pacientes a quienes se les practicó cirugía pero no recibieron implantes—. Los resultados iniciales fueron alentadores. Aunque los pacientes de referencia no

manifestaron mejoría, los implantes sobrevivieron en los pacientes experimentales y algunos presentaron una ligera mejoría. Desafortunadamente, sin embargo, aproximadamente un 15% de estos pacientes comenzaron a manifestar una serie de movimientos de contorsión y masticación aproximadamente un año después de la cirugía (Greene *et al.*, 1999).

Los resultados de este primer ensayo clínico con grupo de referencia tratado con placebo, y de doble anonimato, de la eficacia de los transplantes de tejido fetal produjeron un extenso debate (*véase* Dunnett, Björklund y Lindvall, 2001). La incidencia de efectos secundarios motores adversos probablemente sofoque intentos futuros de establecer los implantes neurales como tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

No obstante, muchos piensan aún que ésta es una aproximación terapéutica extremadamente prometedora, pero que el ensayo clínico a gran escala fue prematuro. Los investigadores todavía no saben como llevar al máximo la supervivencia y crecimiento de los transplantes neurales y como reducir al mínimo sus efectos colaterales. Es importante lograr un equilibrio entre la presión por elaborar rápidamente nuevos tratamientos y la necesidad de basar los tratamientos en una base de conocimiento científico cuidadosamente construida (*véase* Döbrössy y Dunnett, 2001).

En el Capítulo 4 se presentó el caso de Roberto García d'Orta —el lagarto—. D'Orta, que padecía enfermedad de Parkinson, respondió inicialmente a la terapia con L-dopa, pero tras 3 años de tratamiento su estado empeoró. Luego respondió a un tratamiento con un agonista dopaminérgico, pero de nuevo la mejoría fue tan solo temporal. D'Orta se hallaba en una situación desesperada cuando oyó hablar del *autotrasplante de médula suprarrenal* (transplantar a un paciente células de su propia médula suprarrenal al neoestriado, por lo general para tratar la enfermedad de Parkinson). Las células de la médula suprarrenal liberan pequeñas cantidades de dopamina, y existen algunos indicios iniciales de que podrían aliviar la enfermedad de Parkinson.

D'Orta pidió a su médico un autotransplante de médula suprarrenal. Cuando su médico se negó, basándose en que todavía se dudaba de la eficacia del autotransplante, D'Orta buscó por su cuenta otro médico —un neurocirujano que no era tan precavido—.

El caso de R. García d'Orta: el lagarto recibe un autotrasplante

R. voló a Juárez. Allí el neurocirujano le acogió con los brazos abiertos. Siempre que R. pudiera afrontar el gasto, estaría encantado de hacerle un implante suprarrenal...

«¿Existe algún peligro?»

El neurocirujano pareció ofenderse por la pregunta. Si el Sr. d'Orta no confiaba en él, podía irse a otra parte...

R. se sometió al tratamiento.

Voló de regreso a casa dos semanas más tarde. No estaba mejor. Le habían dicho que lleva tiempo el que las células se desarrollaran y produjeran las sustancias químicas necesarias...

Entonces recibí una inesperada llamada de la mujer de R. Éste había muerto...

Murió de un accidente cerebrovascular... ¿Era consecuencia de la intervención? Existía algo más que una mera posibilidad. (Klawans, 1990, pp. 63-64)

Transplantes de células madre En el Capítulo 9 se estudiaron las *células madre neurales embrionarias*, que son *pluripotenciales* (tienen la capacidad de convertirse en muchos tipos de neuronas al llegar a la madurez). Los investigadores están tratando de desarrollar procedimientos para reparar el daño cerebral inyectando células madre neurales embrionarias en el lugar dañado. Una vez inyectadas, las células madre podrían desarrollarse y reemplazar a las células dañadas bajo la guía del tejido circundante. Esta línea de investigación ha sido impulsada por el desarrollo de cultivos renovables de células madre (*véase* Wakayama *et al.*, 2001), lo cual puede servir como fuente de transplantes e investigación (Gage, 2000). El estudio de McDonald y sus colegas (1999) ilustra las posibilidades que ofrece este método.

Mc Donald y colaboradores inyectaron células madre neurales embrionarias en un área de lesión medular. Sus sujetos fueron ratas que habían quedado parapléjicas debido a un golpe. Las células madre migraron a diferentes áreas en torno al área dañada, donde se convirtieron en neuronas maduras. Es de sorprender que las ratas que recibieron los implantes llegaron a ser capaces de soportar su peso con sus patas traseras y de andar, aunque torpemente.

El estudio de McDonald y colaboradores, así como varios similares, originaron una amplia atención de los medios de comunicación y una frenética actividad investigadora. Parecía estar a punto de alcanzarse un tratamiento eficaz del daño grave del SNC. Sin embargo, rápidamente se hizo evidente que todavía se necesita mucha investigación (*véase* Rossi y Cattaneo, 2002; Wexler y Palmer, 2002). En primer lugar, han de elaborarse métodos eficaces de propagación de poblaciones de células madre neurales (*véase* Gottlieb, 2002). Puesto que en algunas partes del mundo se han limitado por ley las fuentes de células embrionarias, los esfuerzos se han centrado en recolectar células madre neurales de cerebros adultos o en tratar de hacer que otros tipos de células madre adultas (p.ej., células madre sanguíneas) se conviertan en cé-

lulas madre neurales. Hasta ahora, ninguna aproximación ha conseguido un éxito total (*véase* Temple, 2001; Wagers *et al.*, 2002). En segundo lugar, han de ponerse a punto técnicas para favorecer la supervivencia y maduración apropiada de células madre neurales una vez que se han implantado. En tercer lugar, han de identificarse los factores que impulsan el establecimiento de conexiones correctas con las células supervivientes. Y cuarto, tienen que elaborarse métodos para estimular la recuperación funcional. Por ejemplo, se ha prestado poca atención al tratamiento comportamental de pacientes con implantes de células madre neurales, lo que probablemente sea un factor importante en su recuperación. En suma, aunque el transplante terapéutico de células neurales es uno de los temas de investigación más excitantes de toda la neurociencia, la meta final es ambiciosa y alcanzarla llevará más tiempo del que se ha pensado (*véase* Zoghbi, Gage y Choi, 2000).

Activación de la recuperación del daño del SNC mediante ejercicios de rehabilitación

Varias pruebas de la importante función que tiene la experiencia en la organización del cerebro en fase de desarrollo y del cerebro adulto despertaron un renovado interés en emplear el adiestramiento mediante rehabilitación para favorecer la recuperación del daño del SNC. Los innovadores programas de adiestramiento de rehabilitación siguientes han sido el resultado de tales descubrimientos.

Implicaciones clínicas

Accidente cerebrovascular Los pequeños accidentes cerebrovasculares producen una zona nuclear de daño cerebral, a lo cual sigue a menudo una pérdida de función neural que se extiende gradualmente alrededor de este núcleo. Nudo y colaboradores (1996) produjeron pequeñas *lesiones isquémicas* (lesiones producidas por una interrupción del riego sanguíneo) en el área de la mano de la corteza motora de monos. Luego, cinco días más tarde, se inició un programa de adiestramiento y práctica manual. Durante las tres o cuatro semanas siguientes, los monos atraparon cientos de diminutas bolitas de comida contenidas en recipientes de comida de diferentes tamaños. Practicar esta tarea redujo sustancialmente la expansión del daño cortical. Los monos que recibieron el entrenamiento de rehabilitación mostraron asimismo un mayor grado de recuperación en la utilización de la mano afectada.

Uno de los principios que ha surgido del estudio del desarrollo neural es que las neuronas parecen estar en una situación de competición: compiten con otras neuronas por los lugares sinápticos y las neurotrofinas, y las perdedoras mueren. Weiller y Rijntjes (1999) diseñaron un programa de rehabilitación basado en este principio, lo probaron en monos y luego en pacientes con accidente cerebro vascular unilateral que tenían dificultad para utilizar un brazo. Su procedimiento, llamado *terapia inducida por restricción* (Taub, Uswatte y Elbert, 2002), consistió en mantener sujetado el brazo útil durante dos semanas mientras se sometía al brazo afectado a entrenamiento intensivo. La ejecución con el brazo afectado mejoró marcadamente a lo largo de las dos semanas y se produjo un aumento del área de la corteza motora que controla dicho brazo.

Lesión medular En una aproximación para tratar a pacientes con lesiones medulares (*véase* Rossignol, 2000; Wolpaw y Tennissen, 2001), se sujetó con un arnés sobre una cinta rodante en movimiento a pacientes que no podían andar. Estando apoyado por el arnés la mayor parte de su peso y con la apropiada retroalimentación de la cinta rodante, los pacientes aprendieron gradualmente a hacer los movimientos de marcha. Luego, cuando mejoraron, se redujo gradualmente la cantidad de apoyo. En un estudio que utilizó esta técnica, aproximadamente un 90% de los pacientes adiestrados llegaron finalmente a andar por si mismos, en comparación con sólo un 50% de los que habían recibido fisioterapia convencional.

Miembros fantasma Casi todas las personas a las que se les ha amputado un miembro siguen sintiéndolo —cuadro clínico que se conoce como **miembro fantasma**—. La peculiaridad más sorprendente de los miembros fantasma es su realismo. Su existencia se siente de modo tan convincente que el paciente puede intentar salir de la cama apoyándose en una pierna inexistente o levantar una taza con una mano inexistente. En la mayoría de los casos, el miembro amputado se comporta como un miembro normal; por ejemplo, cuando uno de estos sujetos anda, un brazo fantasma parece moverse hacia delante y atrás perfectamente coordinado con el brazo intacto. No obstante, en ocasiones el sujeto siente que su miembro amputado se halla inmovilizado en una postura extraña. Por ejemplo, uno de ellos sentía que su brazo fantasma estaba extendido desde el hombro hacia delante y, en consecuencia, se volvía de lado cada vez que pasaba por el umbral de una puerta (Melzack, 1992).

Alrededor del cincuenta por ciento de estas personas experimenta dolor crónico grave en su miembro fantasma. Una queja típica es que la mano amputada está tan apretada que las uñas se clavan en la palma de la mano. En ocasiones, esta situación se puede corregir si se consigue que el sujeto se concentre en abrir la mano amputada. Pero cuando esto no funciona el dolor puede hacerse tan intenso que se toman medidas extremas.

Basándose en la premisa de que el miembro fantasma y el dolor que le acompaña se deben a la irritación de los nervios del muñón, los diversos intentos realizados para

controlarlo han incluido seccionar el muñón o la destrucción quirúrgica de varias partes de la vía neural que comunica el muñón y la corteza. Desafortunadamente, ninguna de estas intervenciones quirúrgicas ha proporcionado a los pacientes alivio del dolor ni ha suprimido el miembro fantasma (*véase* Melzack, 1992). Aún así, la idea de que el miembro fantasma y el dolor fantasma se deben a una irritación de los nervios del muñón ha persistido. No parece haber otra posibilidad.

Este capítulo acaba con la historia de dos pacientes que sufrían dolor en el miembro fantasma y de su excepcional médico. Los pacientes eran T. y F., y su médico era el neuropsicólogo V. S. Ramachandran. Durante el tratamiento de Y. y F., el Dr. Ramachandran resolvió un antiguo enigma neuropsicológico y, por si fuera poco, desarrolló un nuevo tratamiento.

Los casos de T. y F.: miembros fantasmas y Ramachandran

El Dr. Ramachandran leyó un artículo sobre un estudio que ya se ha mencionado en este capítulo. El estudio de Pons y colaboradores (1991). En dicho estudio, se produjo una reorganización de la corteza somatosensitiva en los brazos de monos tras haber seccionado neuronas sensitivas: el área de la corteza somatosensitiva que originalmente recibía *input* del brazo lesionado ahora lo recibía de áreas del cuerpo habitualmente cartografiadas en áreas adyacentes de la corteza somatosensitiva. A Ramachandran se le ocurrió de repente una idea: tal vez los miembros fantasma no residieran en el muñón, sino en el cerebro; quizá la percepción de un brazo fantasma provenía de partes del cuerpo que ahora inervaban el área original del brazo de la corteza somatosensitiva (*véase* Ramachandran y Blakeslee, 1998).

Implicaciones clínicas

Reflexión crítica

Entusiasmado con su hipótesis, el Dr. Ramachandran le preguntó a uno de sus pacientes, T., si quería participar en una sencilla prueba. Tocó varias partes del cuerpo de T. y le preguntó qué sentía. Sorprendentemente, cuando tocaba el lado de la cara de T. del mismo lado que su brazo amputado, T. sentía sensaciones procedentes de diversas partes de su mano fantasma, así como de su cara. De hecho, cuando se le echó un poco de agua en las cara, sintió como esta corría por su mano fantasma. En su hombro se encontró un segundo mapa de su mano (*véase* la Figura 10.22).

F., otro paciente del Dr. Ramachandran, padecía un fuerte dolor crónico en su brazo fantasma. Durante una década, F. no había podido mover las articulaciones de su brazo fantasma: estaba congelado en una posición incómoda (Ramachandran y Rogers-Ramachandran, 2000), y P. sufría un intenso dolor en todas sus articulaciones, especialmente en el codo.

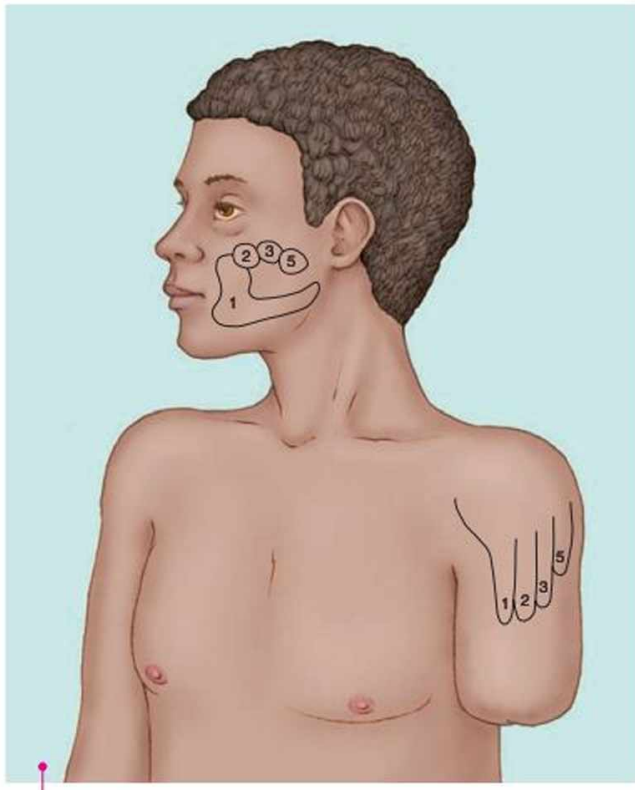


FIGURA 10.22 Lugares del cuerpo de T. en los que un roce indujo sensaciones en su mano fantasma. (Modificado de Ramachandran y Blakeslee, 1998.)

El Dr. Ramachandran aplicó un poco de ingenio biopsicológico al problema. ¿Podría aliviar el dolor de F. enseñándole a mover su brazo fantasma? Sabiendo lo importante que es la retroalimentación en el movimiento (*véase* el Capítulo 8), el Dr. Ramachandran construyó un aparato de retroalimentación especial para F. Este consistía en una caja dividida en dos por un espejo vertical. Se le pidió a F. que metiera su mano derecha ilesa dentro de la caja a través de un agujero en la parte frontal y lo mirara a través de un agujero en la parte superior. Cuando miraba su mano, podía ver ésta y su imagen en el espejo. Se le pidió que colocara su miembro fantasma dentro de la caja tratando de posicionarlo, lo mejor que pudiera, de modo que se correspondiera con la imagen del espejo de su mano ilesa. Luego, se le pidió que hiciera movimientos simétricos, sincronizados y bilaterales, de sus brazos —su brazo derecho real y su brazo izquierdo

Reflexión crítica

fantasma— mientras veía su brazo ileso y su imagen en el espejo.

> «`Oh, Dios mío, oh Dios mío, doctor` Esto es increíble. No puedo creerlo». Estaba saltando arriba y abajo como un chiquillo. «Mi brazo izquierdo está «enchufado» de nuevo. Es como antes.... Puedo mover mi brazo otra vez. Puedo sentir como se mueve mi codo, mi muñeca. Todo se mueve de nuevo». (Ramachandran y Blakeslee, 1998, p. 47-48)

Pero cuando F. cerraba los ojos o quitaba los brazos del aparato, su miembro fantasma volvía a congelarse... y el dolor era tan intenso como de costumbre. Así pues, Ramachandran envió a F. a casa con la caja y las instrucciones para usarla. Tres semanas más tarde F. telefoneó.

> «Doctor», exclamó, «`se ha ido`»
> «¿Qué es lo que se ha ido?» (Pensé que tal vez había perdido la caja con el espejo.)
> «Mi fantasma se ha ido»
> «¿De qué está hablando?»
> «Ya sabe, mi brazo fantasma., el que he tenido durante 10 años. Ya no existe. Todo lo que tengo son mis dedos y palma fantasmas colgando de mi hombro».
> ...«F. ¿le preocupa eso»?
> «No, no, no.... Al contrario. ¿Sabe usted el dolor atroz que tenía siempre en el codo?...Bueno, ahora ya no tengo codo y ya no tengo aquel dolor». (Ramachandran y Blakeslee, 1998, p. 49)

Espero haber conseguido transmitir al lector algo del entusiasmo que está generando el descubrimiento de que el cerebro humano tiene plasticidad. Las posibilidades de aplicar los procesos de plasticidad neural a reparar el daño cerebral son verdaderamente emocionantes. Soy optimista respecto a que pronto se de un avance, ya que, como se acaba de aprender, se están haciendo progresos en tantos frentes diferentes.

Revisión de los temas

Puesto que todo el capítulo trata de cuestiones clínicas, la lengüeta de implicaciones clínicas ha aparecido en muchas ocasiones. En particular, ha llamado la atención sobre los muchos casos que aparecen en este capítulo: la ironía del caso del profesor P.; J. Q., el ex boxeador «atontado»; los casos de epilepsia parcial compleja; W.S. Miller, el hombre cuya mujer padecía enfermedad de Huntington; los casos de envenenamiento por MPTP; así como P. y F., los pacientes con miembros fantasma.

Implicaciones clínicas

El capítulo ha hecho hincapié en varios lugares en un razonamiento lúcido sobre la biopsicología. Se ha llamado la atención sobre la reflexión acerca de los efectos acumulativos de las conmociones cerebrales, la relación entre genes y enfermedad de Parkinson, los modelos animales de enfermedades, la identidad de los síntomas primarios de la enfermedad de Alzheimer, y la recuperación de la función. Han sido particularmente interesantes las perspicaces estrategias que siguió el Dr. Ramachandran para tratar a T. y F., quienes sufrían dolor en el miembro fantasma.

Reflexión crítica

EN EL CD

Para lecturas relacionadas con el Capítulo 10, *véase* la copia impresa.

La perspectiva evolutiva se ha subrayado asimismo en varias ocasiones. Se le ha presentado al lector el concepto de modelos animales, que se basa en la aproximación comparativa, y se ha aprendido que la mayor parte de la investigación acerca de la regeneración y reorganización neural tras daño cerebral se ha efectuado con modelos animales. Por último, se ha sabido cómo el hecho de que este proceso ocurra de un modo preciso en determinadas especies ha fomentado las investigaciones de los mecanismos de regeneración neural.

Perspectiva evolutiva

Cuestiones para reflexionar

1. Se juzga a un epiléptico por agresión. La abogada defensora sostiene que su cliente no es un delincuente, y que las agresiones en cuestión eran crisis psicomotrices. Señala que su cliente toma metódicamente su medicación, pero que no sirve de ayuda. El abogado de la acusación sostiene que el acusado tiene una larga historia de agresiones violentas y que debe ser encarcelado. ¿Qué opina usted que debería hacer el juez?
2. Describa algún suceso extraño que haya observado que, al pensar retrospectivamente, crea que podría tratarse de una crisis parcial compleja o de una ausencia típica [pequeño mal].
3. Cuanto más se sabe de una enfermedad, más fácil resulta de diagnosticar; y cuanto más precisamente puede diagnosticarse, más fácil resulta descubrir cosas relacionadas con el mismo. Explíquese y razónese esto.

4. La demencia total a menudo produce menos sufrimiento que la demencia parcial. Discútase esto.
5. Para ser útiles, los modelos animales no tienen por qué tener todas las características del trastorno que representan. Discútase esto.
6 Se ven en el horizonte grandes avances en el tratamiento del daño del SNC. Discútase esto.
7 La primera evaluación de la eficacia de los trasplantes neurales en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson sugirió que el tratamiento, cuando se administró, no fue eficaz ¿Cuál opina el lector que debería ser el próximo paso?

EN EL CD

¿Estudiando para un examen? Intente hacer los ejercicios de práctica del Capítulo 10.

Palabras clave

Amiloide [Amilácea], 271
Aneurisma, 260
Apoplejía [accidente cerebrovascular], 259
Arterioesclerosis, 261
Ataxia, 269
Aura epiléptica, 266
Ausencia típica [crisis de «*petit mal*»], 267
Brotes colaterales, 278
Células de Schwann, 277
Congénito, 260
Conmoción cerebral, 262
Contusiones, 261
Convulsiones, 266
Corea de Huntington, 268
Crisis generalizadas, 267
Crisis parciales, 266
Crisis parciales complejas, 267
Crisis parciales simples, 266
Crisis tonicoclónica convulsiva [crisis de «*grand mal*»], 267
Degeneración anterógrada, 276
Degeneración retrógrada, 276
Degeneración transneuronal, 276
Demencia, 263
Deprenil, 275
Descarga punta-onda de 3 ciclos por segundo, 267
Discinesia tardía (DT), 269
Embolia, 261
Encefalitis, 263
Encefalomielitis autoinmunitaria experimental, 271
Encefalopatía traumática por conmociones cerebrales acumuladas («*punch-drunk syndrome*»), 263
Enfermedad de Alzheimer, 271
Enfermedad de Parkinson, 268
Epidemiología, 269
Epilepsia, 265
Epileptogénesis, 274
Esclerosis múltiple, 269
Estrógenos, 282
Fenómeno de activación propagada, 273
Glutamato, 261
Hematoma, 261
Hemorragia cerebral, 260
Hipoxia, 267
Isquemia cerebral, 260
L-dopa, 268
Lesiones por contragolpe, 262
Meningiomas, 259
Meningitis, 263
Miembro fantasma, 285
MPTP, 275
Muerte celular programada [Apoptosis], 265
Neoestriado, 268
Oligodendroglia, 278
Paresia general, 263
Psicosis tóxica, 264
Receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), 261
Regeneración neuronal, 276
Segmento distal, 276
Segmento proximal, 276
Síndrome de Down, 264
Sustancia negra, 268
Transgénico, 274
Trombosis, 260
Tumor (neoplasma), 259
Tumores benignos, 259
Tumores encapsulados, 259
Tumores infiltrantes, 259
Tumores malignos, 259
Tumores metastásicos, 259
Vía nigroestriatal, 268

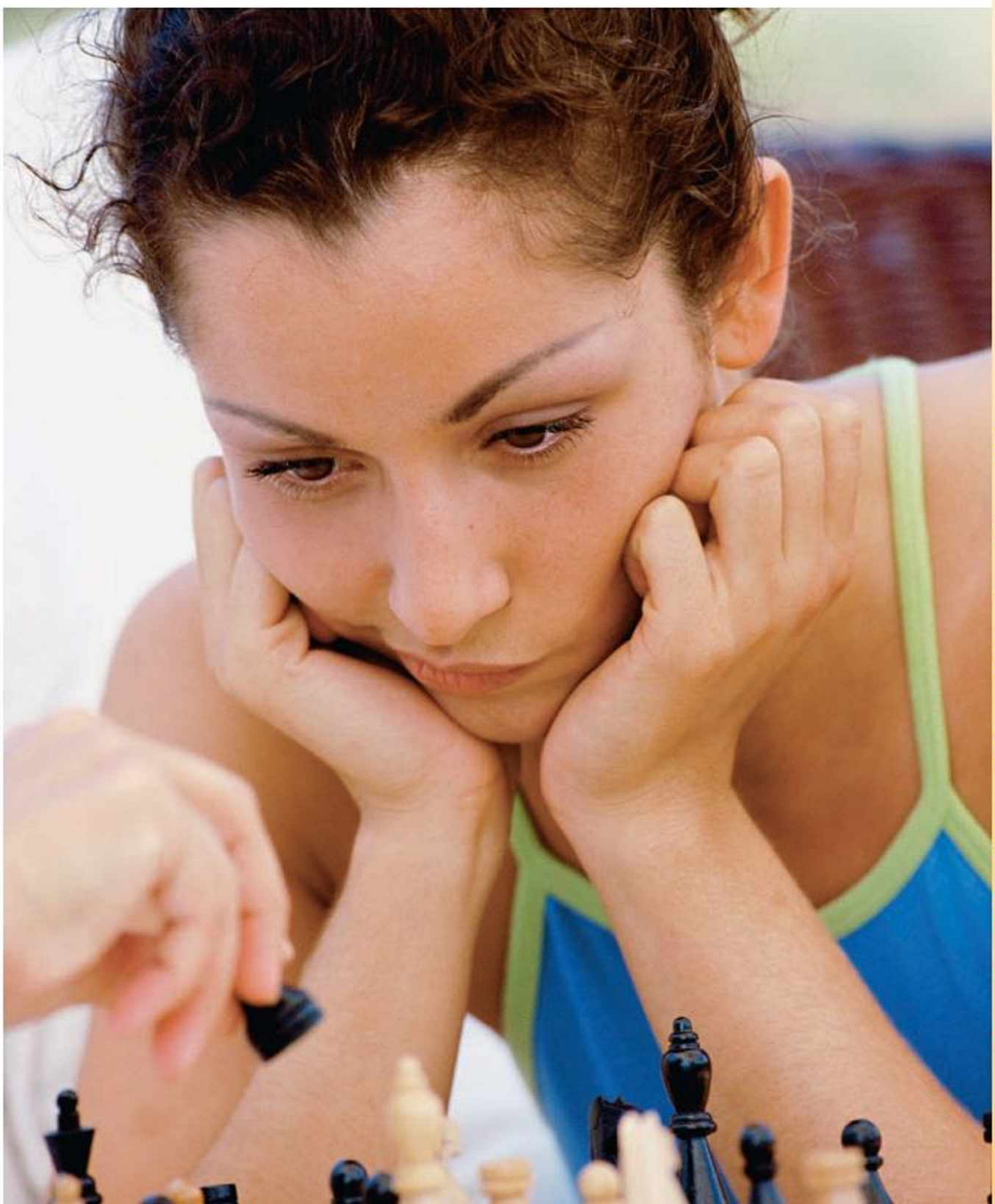
EN EL CD

¿Necesita ayuda para estudiar las palabras clave de este capítulo? Revise las fichas informáticas breves del Capítulo 10.

capítulo 11

Aprendizaje, memoria y amnesia

Cómo almacena información nuestro cerebro



11.1 Efectos amnésicos de la lobulectomía temporal medial bilateral

11.2 Amnesia en el síndrome de Korsakoff

11.3 Amnesia en la enfermedad de Alzheimer

11.4 Amnesia tras conmoción cerebral: signos de consolidación

11.5 Neuroanatomía de la memoria de reconocimiento de objetos

11.6 Hipocampo y memoria de localización espacial

11.7 ¿Dónde se almacenan los recuerdos?

11.8 Mecanismos sinápticos del aprendizaje y la memoria

11.9 Conclusión: amnesia infantil y el biopsicólogo que recordaba a H. M.

Aprendizaje y memoria son dos modos de pensar en lo mismo. Ambos términos se refieren a la capacidad del cerebro de cambiar su funcionamiento en respuesta a la experiencia: El de **aprendizaje** hace referencia a cómo la experiencia cambia el cerebro, y el de **memoria** a cómo estos cambios se almacenan y posteriormente se reactivan. Sin la capacidad de aprender y recordar experimentaríamos cada momento como si estuviéramos despertando de un sueño de toda la vida —cada persona sería un extraño; cada acto, un nuevo reto, y cada palabra, incomprensible—.

Este capítulo se centra en la función que desempeñan diversas estructuras cerebrales en los procesos de aprendizaje y memoria. El conocimiento de estas funciones se basa en gran parte en el estudio de pacientes con amnesia debido a daño cerebral así como en modelos animales de amnesia producida por daño cerebral.



Efectos amnésicos de la lobulectomía temporal medial bilateral

Irónicamente, la persona que más ha contribuido a nuestra comprensión de la neuropsicología de la memoria no es un neuropsicólogo. De hecho, aunque ha colaborado en docenas de estudios sobre memoria, no cuenta con una formación investigadora oficial ni posee título universitario alguno. Se trata de H. M., un hombre a quien, en 1953, a la edad de 27 años, se le extirpó la parte medial de ambos lóbulos temporales para tratar su grave caso de epilepsia. Así como la piedra de Roseta ha proporcionado a los arqueólogos claves importantes para comprender el significado de los jeroglíficos egipcios, las alteraciones de memoria de H. M. han permitido alcanzar nuestro conocimiento actual de la bases neurales de la memoria (*véase* Corkin, 2002).

El caso de H. M., el hombre que cambió el estudio de la memoria

Durante los once años que precedieron a su intervención quirúrgica, H. M. sufría un promedio de una convulsión generalizada por semana y muchas convulsiones parciales al día, pese a las dosis masivas de medicación anticonvulsiva que recibía. La electroencefalografía indicó que las convulsiones las producían focos localizados en la parte medial de ambos lóbulos temporales, derecho e izquierdo. Puesto que se había demostrado que la extirpación del lóbulo temporal medial era un tratamiento eficaz en pacientes con un foco unilateral en el lóbulo temporal, se tomó la decisión de practicarle una **lobulectomía**[1] **temporal medial bilateral** —ablación de la porción medial de ambos lóbulos temporales, incluyendo la mayor parte del **hipocampo,** la **amígdala** y la corteza adyacente (*véase* la Figura 11.1). (Una **lobulectomía** es una intervención quirúrgica en la que se extirpa un lóbulo del encéfalo, o una parte importante del lóbulo, mientras que la **lobulotomía** es una intervención en la que se separa un lóbulo, o una parte importante del mismo, del resto del encéfalo mediante un profundo corte, pero sin extirparlo.)

En varios aspectos, la lobulectomía temporal medial bilateral de H. M. fue un éxito total. Se suprimieron prácticamente sus convulsiones generalizadas y la incidencia de sus ausencias típicas se redujo a una

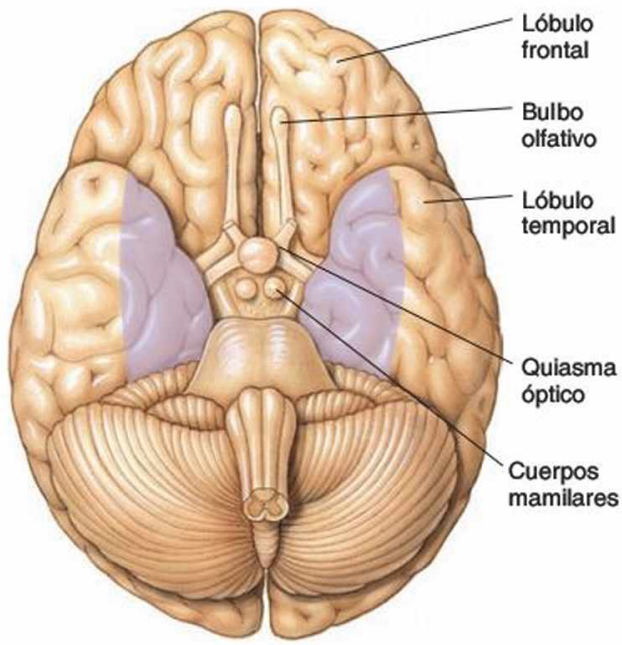


FIGURA 11.1 Lobulectomía temporal medial. Las partes de los lóbulos temporales mediales que se extirparon en el encéfalo de H. M se ilustran en una vista de la cara inferior del encéfalo.

[1] Aunque el término correcto es *lobulectomía,* por lo general se utiliza el de lobectomía. Lo mismo sucede con *lobulotomía* y lobotomía *(N. de la T.)*.

o dos al día, aun cuando se había reducido sustancialmente la medicación anticonvulsiva. Por lo demás, entró en el quirófano como un individuo bien adaptado, con capacidades perceptivas y motoras normales y un nivel de inteligencia superior, y salió en las mismas condiciones. De hecho, el CI de H. M. aumentó de 104 a 118 como consecuencia de la intervención, probablemente debido a que disminuyó la frecuencia de sus crisis epilépticas. Sea como fuere, H. M. fue el último paciente a quien se le hizo una lobulectomía temporal medial bilateral —debido a sus devastadores efectos amnésicos—.

Al evaluar los efectos amnésicos de la neurocirugía, es habitual aplicar pruebas para comprobar la capacidad del paciente de recordar cosas que ha aprendido tanto antes de la operación como después de la operación. Las alteraciones en el primer tipo de pruebas llevan a un diagnóstico **de amnesia retrógrada** (hacia atrás o retrospectiva); las que se dan en el segundo tipo de pruebas llevan a un diagnóstico de **amnesia anterógrada** (hacia adelante).

Al igual que sus capacidades intelectuales, la memoria de H. M. de acontecimientos previos a su operación permanecía intacta en gran medida. Pese a que presentaba una ligera amnesia retrógrada de los acontecimientos que habían ocurrido durante los dos años anteriores a su operación, su memoria de los acontecimientos más remotos (p. ej., de los sucesos de su infancia) era razonablemente normal.

Por lo contrario, H. M. sufre una amnesia anterógrada grave. Su capacidad para mantener almacenada la información a corto plazo está dentro de los límites normales —puede retener hasta seis **dígitos** (Wickelgren, 1968)—; sin embargo, tiene marcadas dificultades para fijar nuevos recuerdos a largo plazo. En cuanto dejaba de pensar en una experiencia nueva, ésta se perdía por lo general para siempre. En efecto, H. M. se quedó atrapado en el tiempo aquel día de 1953, cuando recuperó su salud pero perdió su futuro:

> Todo lo que podemos decir es que este hombre ha retenido poco, si es que algo, de los acontecimientos posteriores a la operación.... Diez meses antes de que le examinara, su familia se había trasladado de su antigua casa a una nueva, a unas cuantas manzanas más lejos en la misma calle. Todavía no se había aprendido la nueva dirección (aunque recordaba perfectamente la antigua), ni se podía confiar en que supiera volver solo a casa. No sabía dónde se guardaban los objetos de uso habitual y su madre decía que podía llegar a leer las mismas revistas una y otra vez sin que le resultaran familiares los contenidos.... [El olvido se producía en el instante en el que el paciente cambiaba su centro de atención] (Milner, 1965, pp. 104-105).

> Durante las tres noches que pasó en el *Clinical Research Center*, el paciente llamó a la enfermera de noche, y le preguntó, disculpándose muchas veces, si le podía decir dónde estaba y cómo había llegado allí. Obviamente se daba cuenta de que estaba en un hospital, pero parecía incapaz de reconstruir cualquier acontecimiento que hubiera tenido lugar el día anterior. En otra ocasión comentó «cada día está aislado, con independencia de lo que haya disfrutado y de lo que haya sufrido». Nuestra impresión es que... los acontecimientos se le desvanecen mucho antes de que acabe el día. A menudo da voluntariamente descripciones estereotipadas de su estado, diciendo que «es como despertar de un sueño». Su experiencia parece ser la de una persona que acaba de hacerse consciente de su entorno sin llegar a comprender del todo la situación, ya que no recuerda lo que ha pasado antes.
>
> Todavía no reconoce a las personas que son sus vecinos más cercanos ni a los amigos de la familia a quienes ha conocido después de su operación. Cuando se le pregunta, trata de utilizar como pistas el acento para saber el lugar de origen de la persona y el tiempo para adivinar el momento del año. Aunque puede decir su fecha de nacimiento sin dudarlo y con exactitud, siempre subestima su propia edad y sólo puede hacer conjeturas al azar sobre la fecha (Milner, Corkin y Teuber, 1968, pp. 216-217).

H. M. ha vivido muchos años en una residencia de ancianos. Pasa gran parte del día haciendo crucigramas; no pierde sus progresos en el crucigrama porque quedan por escrito.

Evaluación sistematizada de la amnesia anterógrada de H. M.

En este apartado se describe el rendimiento de H. M. en varias pruebas objetivas de memoria.

Prueba de Dígitos + 1 La incapacidad de H. M. de consolidar recuerdos a largo plazo queda ilustrada con su rendimiento en la *prueba de dígitos + 1*. Se le pidió a H. M. que repitiera cinco dígitos que se le leyeron con intervalos de un segundo. H. M. repitió la secuencia correctamente. En el siguiente ensayo, se le presentaron los cinco mismos dígitos en la misma secuencia, añadiéndose al final un nuevo dígito. Se le presentó unas cuantas veces la misma secuencia de seis dígitos hasta que la repitió correctamente, y luego se añadió otro dígito al final de ésta, y así sucesivamente. Tras veinticinco ensayos, H. M. no consiguió repetir la secuencia de ocho dígitos. Los sujetos normales pueden repetir unos 15 dígitos tras 25 ensayos de la prueba dígitos + l (Drachman y Arbit, 1966).

Prueba de memoria de toque de cubos Milner (1971) demostró que la amnesia no se limitaba al material

verbal evaluando su rendimiento en la versión +1 de la prueba de *memoria de toque de cubos*. Se desplegó encima de una mesa ante H. M. un conjunto de nueve cubos y se le pidió que observara cómo el neuropsicólogo los tocaba con una determinada secuencia y luego repitiera esa misma secuencia. H. M. tuvo una *capacidad* [*de memoria*] *de toque de cubos* de cinco cubos, lo cual está dentro de los límites normales; pero no pudo aprender a tocar correctamente una secuencia de seis cubos, incluso cuando se repitió 12 veces la misma secuencia. H. M. presenta **amnesia global** —amnesia de la información que se presente en cualquier modalidad sensitiva—.

Prueba de dibujo en espejo El primer indicio de que la amnesia anterógrada de H. M. no incluía todos los recuerdos a largo plazo provino de los resultados de la *prueba de dibujo en espejo* (Milner, 1965). La tarea que tenía que realizar H. M. consistía en trazar una línea dentro de los límites de un estímulo con forma de estrella, mirando su mano en un espejo. Se le pidió que marcara la estrella diez veces durante tres días consecutivos y se registró el número de veces que se salió de los límites en cada ensayo. Como se muestra en la Figura 11.2, la ejecución de H. M. mejoró a lo largo de los tres días, lo cual indica que había retenido la tarea. No obstante, pese a que su ejecución mejoró, H. M. nunca pudo recordar haber visto antes esa tarea.

Prueba del rotor de persecución En la prueba del *rotor de persecución* (*véase* la Figura 11.3), el sujeto intenta mantener la punta de una varilla en contacto con un objetivo que se mueve en una plataforma giratoria. Corkin (1968) halló que la ejecución de H. M. en la tarea del ro-

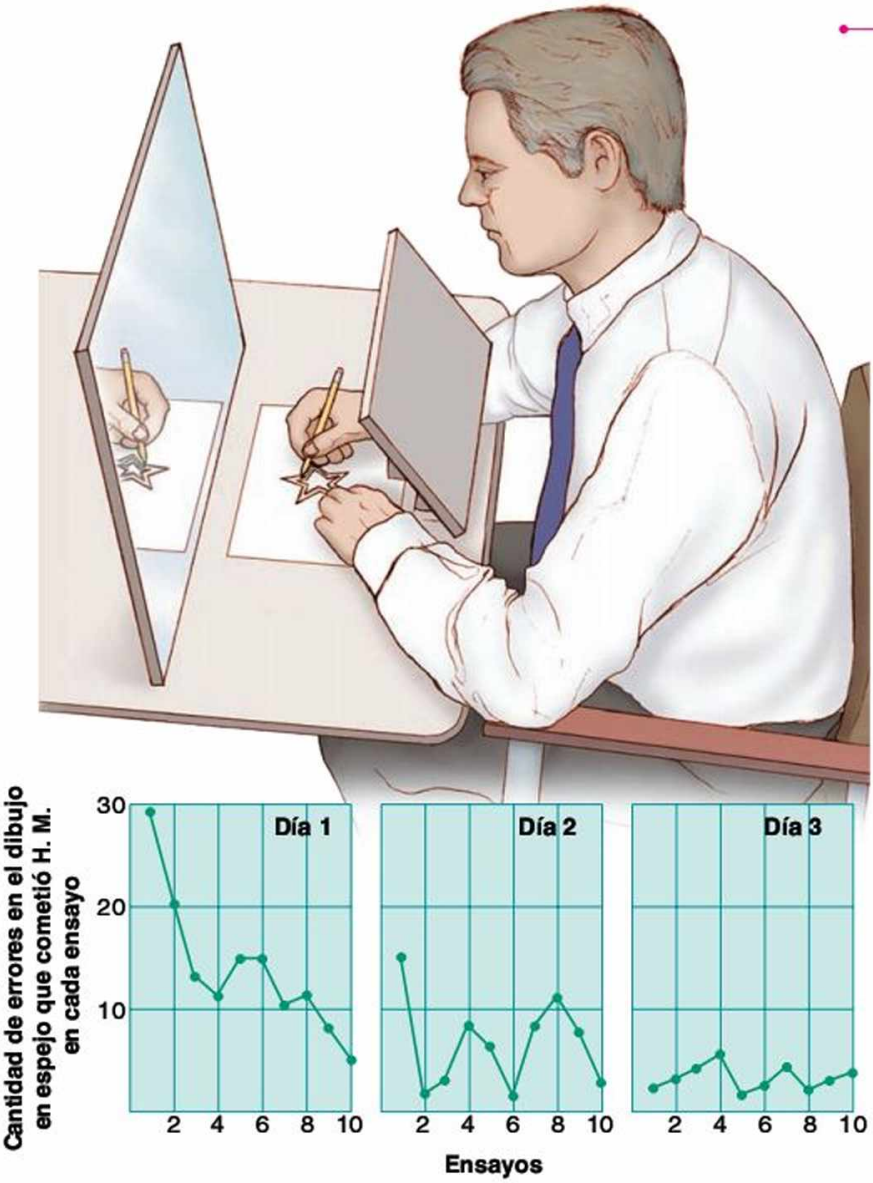


FIGURA 11.2 Aprendizaje y retención de la tarea de dibujo en espejo por H. M. Pese a su buena retención de la tarea, H. M. no tenía un recuerdo consciente de haberla hecho antes (Modificado de Milner, 1965.)

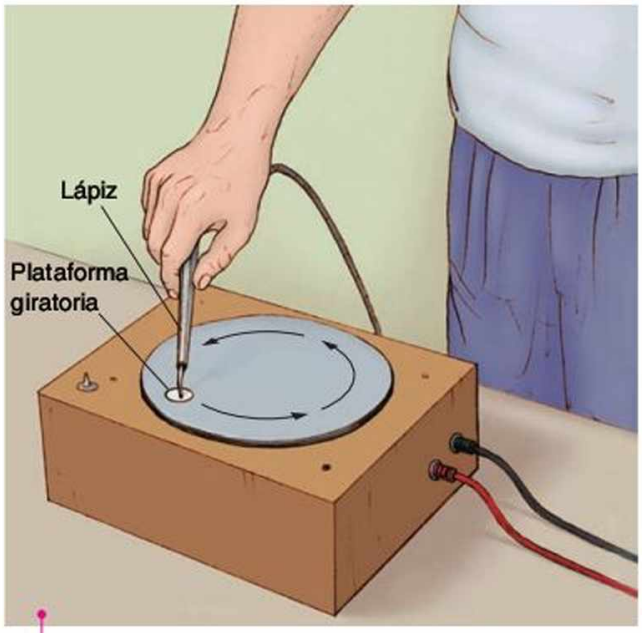


FIGURA 11.3 Tarea del rotor de persecución. El sujeto trata de mantener el lápiz en contacto con la plataforma giratoria mientras que el tiempo que lo consigue se registra automáticamente. H. M. aprendió y retuvo esta tarea, aunque no tenía un recuerdo consciente de los ensayos de aprendizaje.

tor de persecución mejoró de forma significativa a lo largo de nueve sesiones de práctica diaria, a pesar de que H. M. decía cada día que nunca antes había visto el rotor de persecución. La mejoría de su ejecución se mantuvo durante un período de retención de siete días.

Prueba de dibujos incompletos El descubrimiento de que H. M. era capaz de consolidar recuerdos a largo plazo en la prueba de dibujo en espejo y en la del rotor de persecución sugirió que las tareas sensitivomotoras eran la única excepción a su incapacidad de consolidar recuerdos a largo plazo. Sin embargo, esta idea se puso en tela de juicio al demostrarse que H. M. también podía establecer recuerdos a largo plazo en la **prueba de dibujos incompletos** (Gollin, 1960) —una prueba de memoria no sensitivomotora que se vale de cinco series de dibujos fragmentados—. Cada serie contiene dibujos de los mismos 20 objetos, pero se diferencian en su grado de segmentación de los trazos que los componen: la serie 1 contiene los dibujos más fragmentados, y la serie 5, los dibujos completos. Se le pide al sujeto que identifique los 20 objetos de la serie más fragmentada (serie 1); a continuación, los objetos que no se han reconocido se presentan en su versión del segundo serie 2, y así sucesivamente hasta que se han identificado los 20 elementos. En la Figura 11.4, se muestran los resultados de H. M. en

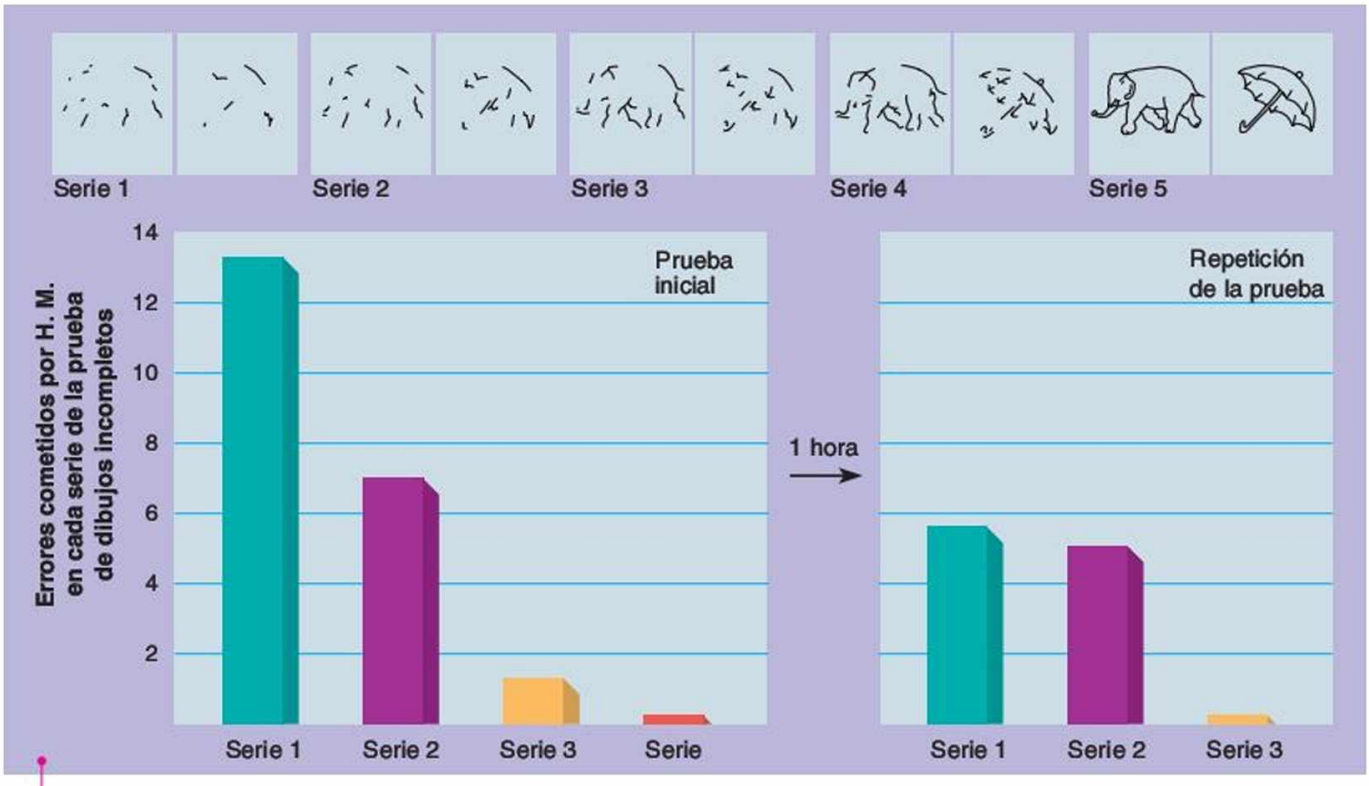


FIGURA 11.4 Dos elementos de la prueba de dibujos incompletos: El recuerdo de H. M. de los 20 elementos de esta prueba se reflejaba en su capacidad de reconocer las versiones más fragmentadas de ellos cuando se le examinó de nuevo. Sin embargo, no era consciente de haber visto antes dichos elementos.

esta prueba y cómo mejora su rendimiento una hora después (Milner, Corkin y Teuber, 1968). A pesar de haber mejorado su rendimiento, H. M. no pudo recordar haber realizado previamente la tarea.

Condicionamiento pavloviano H. M. aprendió una tarea de condicionamiento pavloviano de parpadeo, si bien es cierto que a un ritmo más lento (Woodruff-Pak, 1993). Se hacía sonar un tono justo antes de administrar un soplo de aire al ojo hasta que el tono, por sí mismo, provocaba un parpadeo. Dos años más tarde, H. M. mantenía casi perfectamente esta respuesta condicionada, aunque no tenía un recuerdo consciente del aprendizaje.

Contribuciones científicas del caso de H. M.

El caso de H. M. es la historia de una tragedia personal, pero sus contribuciones al estudio de las bases neurales de la memoria han sido inmensas. Al demostrar que los lóbulos temporales mediales juegan un papel especialmente importante en la memoria, el caso de H. M. puso en tela de juicio el punto de vista dominante de que las funciones de memoria se distribuyen de modo difuso y por igual en todo el encéfalo. Al hacerlo, el caso de H. M. renovó los esfuerzos por relacionar estructuras cerebrales individuales con procesos de memoria específicos. En particular, el caso de H. M. dio lugar a un enorme esfuerzo de investigación dirigido a esclarecer las funciones *mnésicas* (relacionadas con la memoria) del hipocampo y otras estructuras del lóbulo temporal medial.

El descubrimiento de que la lobulectomía temporal medial suprimió la capacidad de H. M. de establecer ciertos tipos de memoria a largo plazo sin alterar su rendimiento en pruebas de memoria a corto plazo apoyó la teoría de que el almacenamiento de la memoria a corto plazo y a largo plazo se efectúa de distintos modos. El problema específico de H. M. parece ser una dificultad de **consolidación de la memoria** (transferencia de las memorias a corto plazo a memoria a un almacén a largo plazo).

Por último, el caso de H. M. fue el primero en poner de manifiesto que un paciente con amnesia puede sostener que no recuerda una experiencia previa a la vez que, con su mejora en el rendimiento, demuestra que la recuerda. A los recuerdos conscientes se les denomina **memoria explícita**, mientras que a los recuerdos que se manifiestan mediante una mejora en el rendimiento en una prueba sin que el sujeto tenga consciencia de ello, se les llama **memoria implícita**

Amnesia por lesión del lóbulo temporal medial

Se dice que los pacientes neuropsicológicos con un perfil de alteraciones mnésicas similares a las de H. M., con las funciones intelectuales preservadas y con pruebas de una lesión en el lóbulo temporal medial sufren **amnesia por lesión del lóbulo temporal medial.**

Implicaciones clínicas

Las investigaciones sobre la amnesia del lóbulo temporal medial han demostrado que la dificultad de H. M. de establecer recuerdos explícitos a largo plazo al tiempo que se retiene la capacidad de establecer recuerdos implícitos a largo plazo de las mismas experiencias no es exclusiva de él (*véase* Eichenbaum, 1999). Este problema ha resultado ser un síntoma de amnesia del lóbulo temporal medial, así como de muchos otros trastornos amnésicos. En consecuencia, la evaluación de la memoria implícita a largo plazo ha desempeñado un importante papel en el estudio de la amnesia humana.

Las pruebas elaboradas para evaluar la memoria implícita se conocen como **pruebas de *priming*[2] de repetición.** La prueba de dibujos incompletos es un ejemplo de éstas, pero son más habituales las pruebas de *priming* de repetición que implican recordar palabras. En primer lugar, se pide a los sujetos que lean detenidamente una lista de palabras; no que aprendan o recuerden algo. Más tarde se les muestra una serie de fragmentos de palabras (p. ej., _ O_ B_ S _ _E _R_) de palabras de la lista original y sólo se les pide que las completen. Los sujetos de referencia que han visto las palabras originales realizan bien la tarea. Sorprendentemente, los sujetos con amnesia suelen realizarla igual de bien, aun cuando no tienen un recuerdo explícito de haber visto la lista original.

La mayoría de los pacientes con amnesia del lóbulo temporal medial tienen dificultades para establecer recuerdos explícitos a largo plazo, pero, a diferencia de H. M., no pierden completamente esta capacidad. Por consiguiente, se ha estudiado a pacientes con amnesia del lóbulo temporal medial para determinar si ciertos tipos de recuerdos explícitos a largo plazo son más propensos a resultar afectados por el daño temporal medial. En efecto, los estudios sobre pacientes con amnesia del lóbulo temporal medial han demostrado que no todos sus recuerdos explícitos a largo plazo resultan igualmente afectados. Los pacientes con amnesia de lóbulo temporal medial suelen tener una capacidad de recuerdos semánticos bastante normal, pero carecen en gran medida de recuerdos episódicos (*véase* Baddeley, Vargha-Khadem y Mishkin, 2002). La **memoria semántica** consiste en recuerdos explícitos de hechos o información de carácter general, mientras que la **memoria episódica** está formada por recuerdos explícitos de acontecimientos o experiencias concretas de la vida de cada uno. Por ejemplo, Vargha-Khadem y colaboradores (1997) localizaron tres sujetos que habían sufrido en una

[2] En temas referentes a la memoria, este término significa preparación, sensibilización o estimulación previa del organismo exponiéndole a un estímulo, lo cual facilita que posteriormente responda a él o a otro similar *(N. de la T.)*.

etapa temprana de su vida una lesión bilateral del lóbulo temporal medial y luego evaluaron los problemas de memoria que sufrieron éstos cuando llegaron a la vida adulta. Sorprendentemente, pese a que recordaban pocas de las experiencias que habían tenido durante su vida cotidiana (memoria episódica), estudiaron en colegios normales y adquirieron un nivel razonable de capacidades lingüísticas y de conocimientos de hechos (memoria semántica)

Los síntomas de la amnesia del lóbulo temporal medial suscitan una pregunta importante: ¿por qué tenemos dos sistemas de memoria paralelos, uno consciente (explícito) y otro inconsciente (implícito)? Posiblemente, el sistema implícito fue el primero en evolucionar, de modo que la pregunta en realidad es: « ¿qué ventaja tiene el hecho de disponer de un segundo sistema, consciente?»

Perspectiva evolutiva

Dos experimentos realizados recientemente, uno con un paciente con amnesia (Reber, Knowlton y Squire, 1996) y otro con monos con amnesia debida a una lesión en el lóbulo temporal medial (Buckley y Gaffan, 1998) sugieren que la respuesta es «flexibilidad». En ambos experimentos, los sujetos con amnesia aprendieron una tarea de aprendizaje implícito así como los sujetos de referencia; sin embargo, si se les pedía que utilizaran su conocimiento implícito de una forma diferente o en un contexto diferente, fracasaban estrepitosamente. Es probable que la evolución de los sistemas de memoria explícita asegurara el uso flexible de información.

Efectos de la isquemia cerebral sobre el hipocampo y la memoria

Los pacientes que han sufrido una **isquemia cerebral** —esto es, han sufrido una interrupción del aporte sanguíneo al cerebro— a menudo sufren una amnesia del lóbulo temporal medial. R. B. es uno de tales individuos (Zola-Morgan, Squire y Amaral, 1986).

El caso de R. B., resultado de una torpe operación

A la edad de 52 años, R. B. se sometió a una intervención quirúrgica para realizarle una derivación [*bypass*] cardíaca. La intervención fue un fracaso y, como consecuencia, R. B. sufrió daño cerebral. La bomba que hacia circular la sangre de R. B. a su cuerpo mientras su corazón estaba desconectado se estropeó y transcurrieron varios minutos antes de que llegara otra de repuesto desde otra parte del hospital. R. B. sobrevivió, pero el daño cerebral isquémico resultante le produjo amnesia.

Implicaciones clínicas

Aunque la amnesia de R. B. no era tan grave como la de H. M., era comparable en muchos aspectos. R. B. falleció en 1983 de un infarto de miocardio y, con permiso de sus familiares, se realizó una detallada autopsia de su cerebro. En gran medida, el daño cerebral evidente se limitaba a la **capa de células piramidales** de sólo una parte del hipocampo —el **subcampo CA1** (*véase* la Figura 11.5).

El caso de R. B. sugirió que el daño del hipocampo puede, por sí mismo, producir amnesia; no obstante, esta conclusión se ha cuestionado —como se verá más adelante en este capítulo —.

11.2 Amnesia en el síndrome de Korsakoff

Como se explicó en el capítulo 1, el **síndrome de Korsakoff** es un trastorno de la memoria, frecuente entre personas que han consumido grandes cantidades de alcohol. En sus fases avanzadas, se caracteriza por una serie de problemas sensitivos y motores, confusión extrema, cambios de personalidad y riesgo de muerte debido a enfermedades del hígado, gastrointestinales o de corazón. Las autopsias muestran por lo general lesiones del *diencéfalo medial* (el tálamo medial y el hipotálamo medial), así como daños difusos en otras estructuras encefálicas, principalmente en la neocorteza, hipocampo y cerebelo (p. ej., Sullivan y Marsh, 2003).

Implicaciones clínicas

La amnesia que se asocia al síndrome de Korsakoff es similar a la que se da en caso de lesión del lóbulo temporal medial en algunos aspectos. Por ejemplo, durante las fases iniciales del trastorno el síntoma más destacado es la amnesia anterógrada, que afecta a los recuerdos explícitos episódicos. Sin embargo, a medida que el trastorno evoluciona, progresa asimismo la amnesia retrógrada grave, que puede extenderse hasta la infancia.

El inicio gradual e insidioso, y el desarrollo progresivo del síndrome de Korsakoff complican el estudio de la amnesia retrógrada resultante. Nunca queda totalmente claro hasta que punto la amnesia de Korsakoff relativa a acontecimientos recientes refleja la alteración retrógrada de los recuerdos existentes o el aumento gradual del bloqueo anterógrado de la formación de nuevos recuerdos.

Reflexión crítica

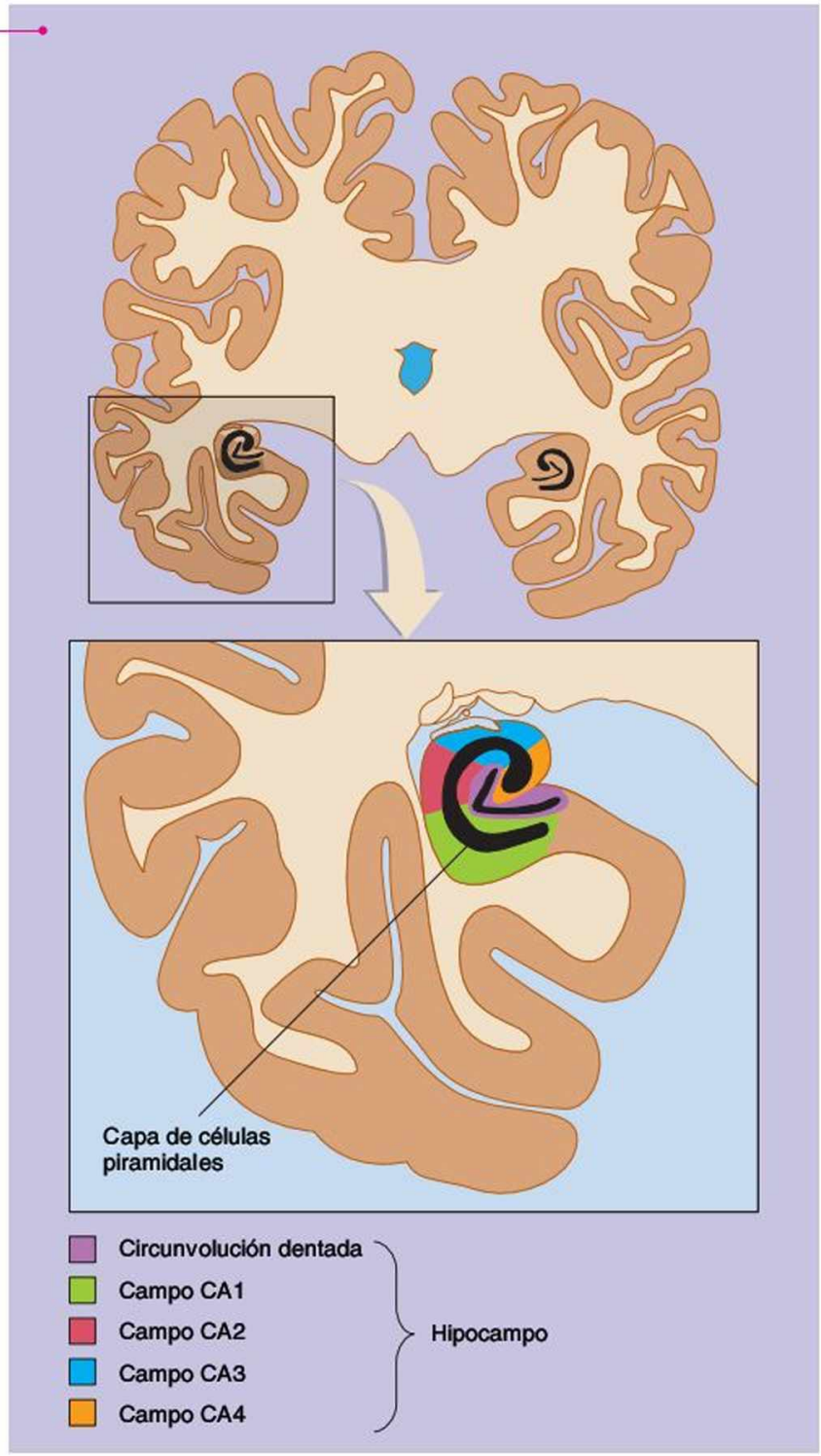


FIGURA 11.5 Principales componentes del hipocampo: subcampos CA_1, CA_2, CA_3 y CA_4; y circunvolución dentada. El daño del cerebro de R. B. parecía restringirse en gran parte a la capa de células piramidales del campo CA_1.(CA equivale a *cornu ammonis* [asta de Amón], otra denominación del hipocampo.)

Debido a que el daño cerebral que se asocia con el síndrome de Korsakoff es difuso, no ha resultado fácil identificar cuáles son las lesiones específicas responsables de la amnesia. La primera hipótesis, basada en varios pequeños estudios de autopsia, era que la lesión de los *cuerpos mamilares* del hipotálamo era la responsable de las alteraciones de memoria de los pacientes con Korsakoff; sin embargo, en estudios posteriores se informó de casos de amnesia de Korsakoff en los que los cuerpos mamilares no estaban lesionados. Pero en todos estos casos excepcionales había un daño en otro par de núcleos diencefálicos mediales: los **núcleos dorsomediales** del tálamo. El hecho

de que ocurra **amnesia diencefálica medial** (amnesia, tal como la amnesia de Korsakoff y de trastornos de memoria similares, asociada con lesión del diencéfalo medial) en pacientes con apoplejía que tienen pequeñas lesiones isquémicas en los núcleos dorsomediales aporta datos adicionales de la importancia de estas estructuras en las funciones mnésicas (*véase*, p. ej., Graff-Radford *et al.*, 1985: Winocur *et al.*, 1984). No obstante, es poco probable que las alteraciones de memoria de los pacientes de Korsakoff puedan atribuirse a la lesión de una sola estructura diencefálica (*véase* Vann y Aggleton, 2004).

El caso de N. A.: hasta las narices

Implicaciones clínicas

Después de haber estudiado un año en la universidad, N. A. se alistó en las Fuerzas Aéreas estadounidenses; allí sirvió como técnico de radar hasta que se produjo su accidente en diciembre de 1960. En aquel nefasto día, N. A.

> estaba en su habitación del cuartel montando un avión de aeromodelismo. Su compañero de habitación había descolgado de la pared un florete en miniatura y estaba dando estocadas detrás de la silla de N. A. Éste se giró inesperadamente y el florete le penetró por la fosa nasal derecha, traspasándole la lamina cribosa [el fino hueso que está alrededor de la base de los lóbulos frontales], ascendiendo hacia la izquierda hasta el prosencéfalo (Squire, 1987, p. 177).

> Los examinadores... observaron que al principio parecía no poder recordar ningún suceso significativo, personal, nacional o internacional, ocurrido durante los dos años antes del accidente, aunque esta extensa amnesia retrógrada parecía acortarse... Dos años y medio después del accidente, se dijo que la amnesia retrógrada probablemente abarcaba las dos semanas que precedían a la lesión, si bien el alcance exacto de esta pérdida retrógrada fue (y sigue siendo) imposible de determinar....
>
> Durante... la convalecencia (los primeros seis a ocho meses después del accidente), el recuerdo del paciente de los acontecimientos diarios se calificó de extremadamente malo, aunque «ocasionalmente, algo surgía incontrolablemente: de pronto recordaba algo que parecía no venír a cuento». Sus médicos, por lo tanto, tuvieron la impresión de que su memoria era desigual: parecía tener problemas para evocar voluntariamente muchas cosas que en otros momentos surgían de espontáneamente....
>
> Desde su accidente no ha sido capaz de volver a realizar un trabajo remunerado, pese a que su memoria ha seguido mejorando, aunque lentamente (Teuber, Milner y Vaughan, 1968, p. 268-269).

A finales de la década de los años ochenta, se realizó una exploración con RM del encéfalo de N. A. (Squire *et al.*, 1989). Ésta reveló la existencia de una extensa lesión en la región medial del diencéfalo, que incluía daño de los núcleos dorsomediales y los cuerpos mamilares.

EN EL CD

¿Está interesado en el caso de N. A.? Vea el módulo *Alteraciones de memoria* para observar cómo se le evalúa.

11.3 Amnesia en la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es otra de las principales causas de amnesia. El primer signo de la enfermedad de Alzheimer suele ser un deterioro leve de la memoria. Sin embargo, el trastorno es progresivo: finalmente se manifiesta la *demencia* y se hace tan grave que el paciente es incapaz de realizar incluso las actividades más sencillas (p. ej., comer, hablar, reconocer al cónyuge o incluso controlar la vejiga). La enfermedad de Alzheimer es terminal.

Implicaciones clínicas

Los esfuerzos por comprender las bases neurales de la amnesia asociada a la enfermedad de Alzheimer se han centrado en los *pacientes con predemencia de Alzheimer* (pacientes de Alzheimer que todavía no tienen demencia). Las alteraciones de memoria de estos pacientes son más generales que las que se asocian con lesión del lóbulo temporal medial, lesión diencefálica medial o síndrome de Korsakoff (*véase* Butters y Delis, 1995). Además de mostrar importantes alteraciones anterógradas y retrógradas en pruebas de memoria explícita, los pacientes con predemencia de Alzheimer a menudo presentan alteraciones de memoria a corto plazo y de algunos tipos de memoria implícita: la memoria implícita de material verbal y perceptivo suele ser deficiente, mientras que no lo es la memoria implícita del aprendizaje sensitivomotor (*véase* Gabrieli *et al.*, 1993; Postle, Corkin y Growdon, 1996).

El nivel de acetilcolina está muy reducido en el encéfalo de los pacientes con Alzheimer. Esta reducción es consecuencia de la degeneración del **prosencéfalo basal** (un área de la línea media que se localiza justo por encima [hacia delante] del hipotálamo; *véase* la Figura 11.16), el cual es la principal fuente de acetilcolina en el encéfalo. Este descubrimiento, junto con el de que los accidentes cerebrovasculares en el área del prosencéfalo basal pueden causar amnesia (Morris *et al.*, 1992), llevó a la idea de que la re-

ducción de acetilcolina es la causa de la amnesia en la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, aunque la reducción de acetilcolina consecuente al daño del prosencéfalo basal puede contribuir a la amnesia de Alzheimer, no es probable que sea el único factor. El daño cerebral asociado a la enfermedad de Alzheimer es extremadamente difuso (*véase* la Figura 10.13) e implica áreas tales como el lóbulo temporal medial y la corteza prefrontal, que desempeñan papeles importantes en la memoria. Además, el daño de ciertas estructuras del prosencéfalo basal produce alteraciones de la atención, las cuales pueden confundirse fácilmente con problemas de memoria (*véase* Baxter y Chiba, 1999; Everitt y Robbins, 1997).



Amnesia tras conmoción cerebral: signos de consolidación

Los golpes en la cabeza que no penetran el cráneo, pero que son lo suficientemente graves como para producir *conmoción cerebral* (alteración temporal de la conciencia producida por una herida en la cabeza sin penetración) son la causa más frecuente de amnesia (*véase* Levin, 1989). La amnesia que sigue a un golpe en la cabeza sin que penetre el cráneo se denomina **amnesia postraumática (APT).**

Amnesia postraumática

El *coma* (estado patológico de inconsciencia) que sigue a un fuerte golpe en la cabeza suele durar unos segundos o minutos, pero en casos graves puede durar semanas. Luego, cuando el paciente recobra la consciencia, se da un período de confusión. Quienes han sufrido una conmoción cerebral por lo general no son examinados por un neuropsicólogo hasta después del período de confusión —si es que se les examina—. La evaluación a menudo pone de manifiesto que el paciente tiene una amnesia retrógrada permanente de los acontecimientos que han precedido inmediatamente a la contusión y una amnesia anterógrada permanente de muchos de los acontecimientos que han ocurrido durante el período posterior de confusión.

Implicaciones clínicas

Las alteraciones de memoria anterógradas que siguen a un traumatismo craneoencefálico no penetrante a menudo les resultan bastante extrañas a los amigos y parientes que han hablado con el paciente durante el período de confusión —por ejemplo, durante una visita al hospital—. El paciente puede parecer razonablemente lúcido en el momento, ya que la memoria a corto plazo es normal, pero después puede que no recuerde nada de la conversación.

En la Figura 11.6 se resumen los efectos de un traumatismo craneoencefálico cerrado sobre la memoria. Obsérvese que la duración del período de confusión y amnesia anterógrada es normalmente más largo que el de coma, el cual suele ser más largo que el período de amnesia retrógrada. Los golpes en la cabeza más graves suelen producir comas más largos, períodos de confusión más largos y pe-



FIGURA 11.6 Amnesia retrógrada y amnesia anterógrada asociadas con una conmoción cerebral producida por un golpe en la cabeza.

ríodos de amnesia más largos (Levin, Papanicolaou y Eisenberg, 1984). En la Figura 11.6 no se ilustran los *islotes de memoria* —recuerdos, que a veces sobreviven, de sucesos aislados ocurridos durante períodos que, de otro modo, se habrían borrado.

Gradientes de amnesia anterógrada y consolidación de la memoria

Los gradientes de la amnesia retrógrada tras conmoción cerebral constituyen una prueba de la *consolidación de la memoria* (*véase* Riccio, Millin y Gisquet-Verrier, 2003) El hecho de que las conmociones cerebrales alteren preferentemente la memoria reciente sugiere que el almacenamiento de los recuerdos más antiguos ya ha sido establecido (esto es, se ha consolidado).

La teoría más relevante de la consolidación de la memoria es la teoría de Hebb. Argumentó que los recuerdos de las experiencias se almacenan a corto plazo mediante circuitos neurales *reverberantes* (que circulan) formando circuitos cerrados. Esas pautas reverberantes de actividad neural son susceptibles de ser alteradas —por ejemplo, por un golpe en la cabeza—, pero finalmente provocan cambios estructurales en las sinapsis implicadas, lo cual proporciona un almacenamiento estable a largo plazo.

El choque electroconvulsivo pareció aportar un método controlado de estudiar la consolidación de la memoria. El **choque [o terapia] electroconvulsiva (TEC)** consiste en aplicar al encéfalo una corriente intensa, breve, difusa, que provoca una convulsión, mediante grandes electrodos que se aplican al cráneo. El fundamento era que alterando la actividad neural, la TEC impediría solamente el almacenamiento de aquellos recuerdos que todavía no se hubieran transformado en cambios sinápticos estructurales; la duración del período de amnesia retrógrada producido por una TEC proporcionaría un cálculo estimado de la cantidad de tiempo necesaria para la consolidación de la memoria.

Muchos estudios han empleado la TEC para estudiar la consolidación. Algunos estudios se han realizado con pacientes humanos que reciben TEC como tratamiento de la depresión. Sin embargo, los estudios mejor controlados se han llevado a cabo con animales de laboratorio.

En uno de estos estudios, se colocó a ratas sedientas durante 10 minutos, cinco días consecutivos, en una caja de pruebas que contenía un nicho pequeño. Al quinto día de estas sesiones de habituación, la mayoría de las ratas exploraron el nicho sólo una o dos veces por sesión. El sexto día, se puso un chorro de agua en el nicho y se dejó que cada rata bebiera durante 15 segundos, después de que lo hubiera descubierto. Éste era el ensayo de aprendizaje. Posteriormente, 10 segundos, 1 minuto, 10 minutos, 1 hora o 3 horas después, cada una de las ratas experimentales recibió un único choque electroconvulsivo. Al día siguiente, se examinó la retención de todos los sujetos basándose en cuantas veces cada uno de ellos exploraba el nicho cuando no había un chorro de agua. Las ratas del grupo de referencia que realizaron el ensayo de aprendizaje pero no recibieron la TEC exploraron el nicho vacío un promedio de 10 veces durante los 10 minutos de la sesión de prueba, lo que indicaba que recordaban su descubrimiento del agua el día anterior. Las ratas que habían recibido la TEC 1 hora o 3 horas después del ensayo de aprendizaje también exploraron el nicho unas diez veces. En contraposición, las ratas que habían recibido TEC 10 segundos, 1 minuto o 10 minutos después del ensayo de aprendizaje exploraron significativamente menos el nicho vacío durante el día de prueba. Estos resultados indican que la consolidación del recuerdo del ensayo de aprendizaje tardó en efectuarse entre diez minutos y una hora (*véase* la Figura 11.7).

Perspectiva evolutiva

Durante las décadas de los años cincuenta y sesenta se realizaron numerosas variaciones de este experimento, con diferentes tareas de aprendizaje, en diferentes especies y con distintas cantidades e intensidades de choques electroconvulsivos. Inicialmente, los resultados mostraron cierta consistencia: la mayoría parecía indicar que el tiempo de consolidación era más bien breve, de unos pocos minutos o menos (p. ej., Chorover y Schiller, 1965). Pero algunos investigadores observaron gradientes muy largos de amnesia retrógrada producida por la TEC. Por ejemplo, Squire, Slater y Chace (1975) evaluaron en un grupo de pacientes tratados con TEC el grado de recuerdo de programas de televisión que se habían emitido sólo una temporada en diferentes años antes de que recibieran TEC. Examinaron dos veces a los sujetos con formas diferentes de la prueba: una vez antes de que recibieran una serie de cinco choques electroconvulsivos y otra vez después. La diferencia entre las puntuaciones de antes y las de después se utilizó como una estimación de la pérdida de memoria referente a los acontecimientos de cada año. En la Figura 11.8 se ilustra como los cinco choques electroconvulsivos afectaron al recuerdo de los programas de televisión que se habían emitido en los tres años previos al tratamiento, pero no de aquellos que se habían emitido antes.

Los gradientes largos de amnesia retrógrada son incompatibles con la teoría de Hebb de la consolidación. Resulta razonable pensar que la actividad neural que produce una experiencia permanezca reverberante en todo el encéfalo durante algunos segundos o incluso algunos minutos, pero gradientes de amnesia retrógrada que abarquen días, semanas o años no pueden explicarse fácilmente por la alteración de la actividad neural reverberatoria (*véase* p. ej., Squire y Spanis, 1984). Los gradientes largos de amnesia retrógrada indican que la consolidación de la memoria puede continuar durante mucho tiempo después del aprendizaje, quizá indefinidamente.

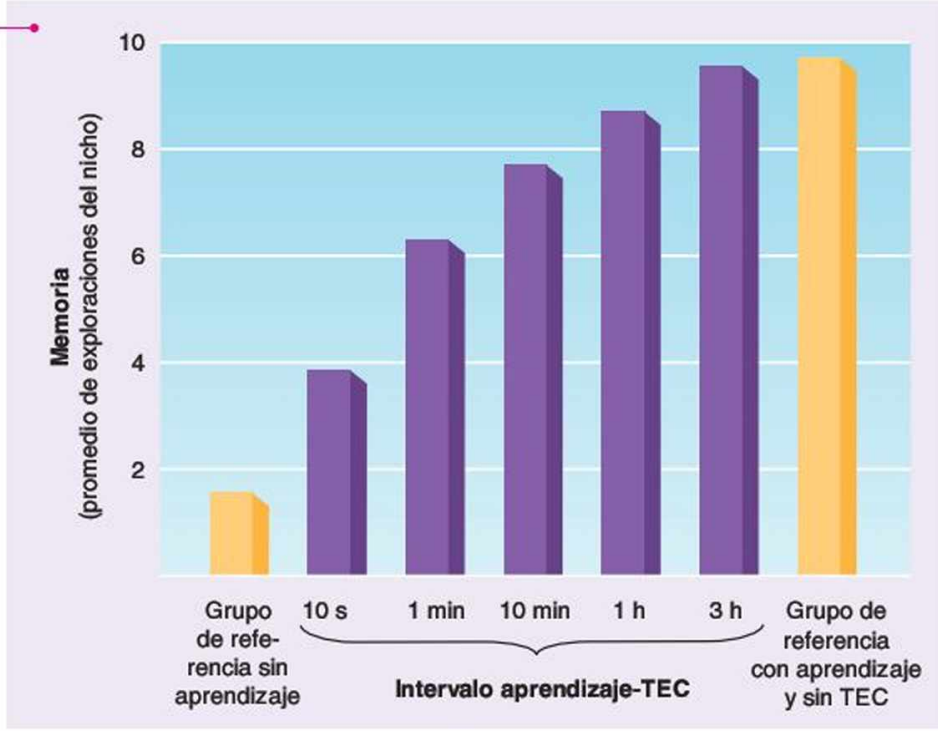


FIGURA 11.7 Un corto gradiente de amnesia retrógrada producida por TEC. Retención de un ensayo de aprendizaje apetitivo por un grupo de ratas de referencia y por grupos de ratas que habían recibido TEC con diversos intervalos tras el ensayo de aprendizaje. Sólo las ratas que habían recibido TEC dentro del período de 10 minutos del ensayo de aprendizaje manifestaron una amnesia retrógrada significativa del aprendizaje. (Modificado de Pinel, 1969.)

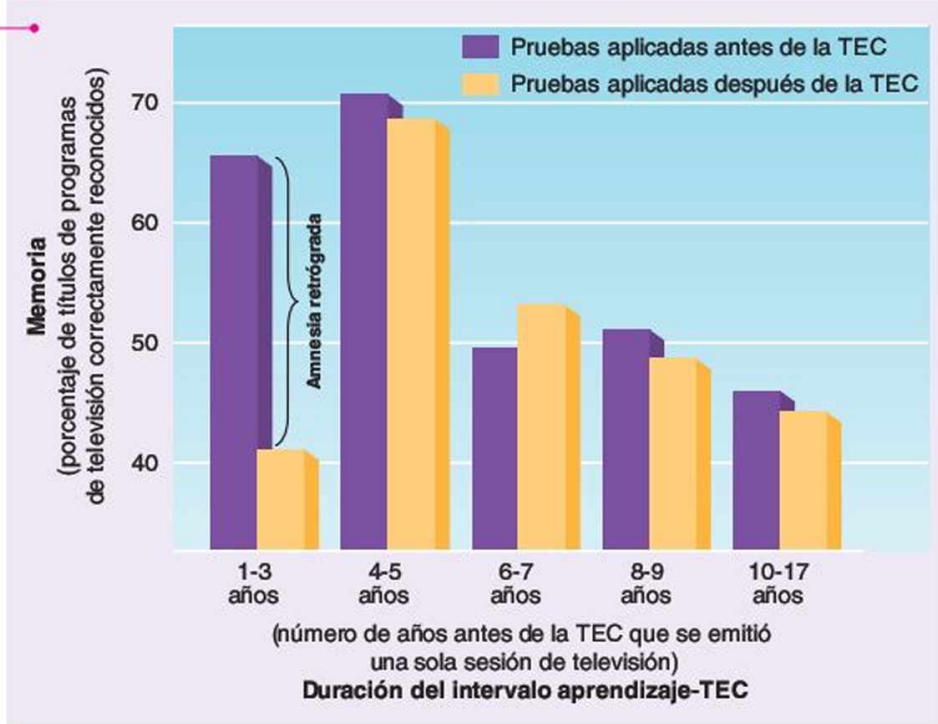


FIGURA 11.8 Demostración de un largo gradiente de amnesia retrógrada producida por TEC. Una serie de cinco choques electroconvulsivos produjo amnesia retrógrada de programas de televisión que se emitieron sólo una temporada en los tres años antes de los choques; sin embargo, los choques no produjeron amnesia de los programas que se habían emitido durante una temporada antes de ello. (Modificado de Squire, Slater y Chace, 1975.)

Reconsolidación

Un constructo teórico que ha atraído la atención recientemente es la *reconsolidación* (*véase* Dudai, 2002). Conforme a esta noción, cada vez que se recupera un recuerdo del almacén a largo plazo, se mantiene temporalmente en la lábil memoria a corto plazo, donde vuelve a ser de nuevo susceptible a la amnesia postraumática antes de volver a consolidarse.

El interés en el proceso de reconsolidación se originó con varios estudios en los años sesenta, pero entonces se apagaron. Un estudio clave de Nader, Schafe y Le Doux



EXPLORE SU CEREBRO

Este capítulo está a punto de dejar el examen de los trastornos de memoria para pasar a considerar los modelos animales de los trastornos de memoria en seres humanos. ¿Está preparado el lector? Examine su cerebro para evaluar su conocimiento de los trastornos de memoria humanos rellenando completando los espacios en blanco en las siguientes frases. Las respuestas correctas se dan en la parte inferior de la página. Antes de seguir adelante, revise los datos relacionados con sus errores y omisio-

1. A H.M. le extirparon la región _____ de los lóbulos temporales.
2. La prueba del dibujo en espejo, la del rotor de persecución, la de dibujos incompletos y el *priming* de repetición son todas pruebas de memoria _____
3. H. M. parecía incapaz de establecer nuevos recuerdos de memoria _____ a largo plazo.
4. El estudio de R. B., que padecía un daño _____ de las células piramidales del subcampo CA1 del hipocampo, apoyó el punto de vista de que el daño del hipocampo puede causar por sí mismo amnesia.
5. La opinión actual es que la lesión de la región _____ del diencéfalo es responsable de la mayoría de las alteraciones de memoria de las personas con síndrome de Korsakoff.
6. El comienzo gradual del síndrome de Korsakoff complica el estudio de la amnesia _____ resultante.
7. Los núcleos _____ son los núcleos diencefálicos de la región medial que se han implicado con mayor frecuencia en la memoria.
8. La enfermedad de Alzheimer se asocia con degeneración de las neuronas _____ del prosencéfalo basal.
9. La amnesia postraumática puede provocarse mediante un choque _____, método que se utiliza en el tratamiento de la depresión.
10. La transferencia de la memoria del almacén a corto plazo al almacén a largo plazo se denomina _____
11. Puesto que algunos gradientes de la amnesia retrógrada son extremadamente largos, no es probable que la consolidación de la memoria sea mediada por _____ _____ neural.
12. Los cambios en el encéfalo que almacenan los recuerdos se llaman _____.

(2000) revivió el interés. Estos investigadores infundieron *anisomicina*, sustancia inhibidora de la síntesis de proteínas, en la amígdala de ratas poco después de que se les requiriera recordar un ensayo de miedo condicionado. La infusión produjo amnesia retrógrada del miedo condicionado, aun cuando el ensayo de condicionamiento original había tenido lugar días antes.

Hipocampo y consolidación

El descubrimiento de que H. M. parecía estar sufriendo una amnesia retrógrada temporalmente escalonada llevó a Scoville y Milner (1957) a concluir que el hipocampo y estructuras relacionadas intervienen en la consolidación. Para explicar el hecho de que la lobulectomía temporal medial bilateral afectara sólo a los recuerdos retrógrados adquiridos en el periodo justo antes de la intervención quirúrgica de H. M., sugirieron que los recuerdos se almacenan temporalmente en el hipocampo, hasta que puedan transferirse a un sistema de almacenamiento cortical más estable. Esta teoría ha sido apoyada por varias evidencias de que las lesiones del lóbulo temporal medial producen amnesia retrógrada temporalmente escalonada en animales experimentales (*véase*, p. ej., Haist, Bowden y Mao, 2001; Hanson, Bunsey y Riccio, 2002; Squire, Clark y Knowlton, 2001).

Se han propuesto varias teorías alternativas de consolidación de la memoria (*véase* James y Mac Kay, 2001). La teoría de Nadel y Moscovitch (1997) es en particular coherente con los hallazgos de que los gradientes largos de amnesia anterógrada suelen ser muy largos. Nadel y Moscovitch propusieron que el hipocampo y otras estructuras implicadas en el almacenamiento de recuerdos almacenan recuerdos mientras existen —no sólo durante el período inmediatamente después del aprendizaje—. Cuando ocurre una experiencia consciente, se codifica rápida y pobremente de forma distribuida por todo el hipocampo y otras estructuras relacionadas. Según Nadel y Moscovitch, los recuerdos retenidos van siendo progresivamente más resistentes a ser alterados por daño hipocámpico debido a que cada vez que tiene lugar una experiencia similar o se rememora el recuerdo original, se establece un

Respuestas a *Explore su cerebro:* (1) medial, (2) implícita, (3) explícita, (4) isquémico, (5) medial, (6) retrógrada, 7) dorsomediales, (8) colinérgicas, (9) electroconvulsivo, (10) consolidación, (11) reverberación, (12) engramas.

nuevo **engrama** (un cambio en el encéfalo que sirve para almacenar recuerdos) y se vincula al engrama original, lo que hace que resulte más fácil recuperar el recuerdo y más difícil alterar el engrama original.

11.5 Neuroanatomía de la memoria de reconocimiento de objetos

Por muy interesantes e informativos que puedan resultar los estudios con pacientes amnésicos, tienen limitaciones importantes. Muchas preguntas importantes acerca de las bases neurales de la amnesia sólo pueden contestarse mediante experimentos controlados. Por ejemplo, con el fin de identificar las estructuras concretas del encéfalo que participan en diversos tipos de memoria, es necesario realizar lesiones muy precisas en diversas estructuras y controlar qué y cuándo aprenden los sujetos, y cómo y cuándo se examina su retención. Puesto que este tipo de experimentos no pueden realizarse con sujetos humanos, se han dedicado importantes esfuerzos a crear modelos animales de amnesia humana producida por daño cerebral.

Reflexión crítica

Los primeros informes del caso de H. M. en los años cincuenta desencadenaron un gran esfuerzo para crear un modelo animal de este trastorno, de forma que pudiera someterse a análisis experimental. En los primeros años, este esfuerzo resultó un fracaso estrepitoso: las lesiones en las estructuras del lóbulo temporal medial no produjeron amnesia anterógrada grave ni en ratas ni en monos ni en otra especie no humana.

Retrospectivamente, hubo dos motivos de los problemas iniciales para crear un modelo animal de la amnesia del lóbulo temporal medial. Primero, en un principio no estaba claro que la amnesia anterógrada de H. M. no se extendiera a todos los tipos de memoria a largo plazo —es decir, que afectara específicamente a los recuerdos explícitos a largo plazo— y la mayoría de las pruebas de memoria en animales que se utilizaban durante los años cincuenta y sesenta eran pruebas de memoria implícita (p. ej., de condicionamiento pavloviano y operante)—. Segundo, erróneamente se supuso que los efectos amnésicos de las lesiones de lóbulo temporal medial podían atribuirse en gran medida, si no completamente, a un daño hipocámpico; y la mayoría de los esfuerzos por crear modelos animales de la amnesia de lóbulo temporal medial se centraron en las lesiones hipocámpicas.

Modelo de la amnesia de reconocimiento de objetos en monos: prueba de no emparejamiento con la muestra demorado

Finalmente, a mediados de los setenta, unas dos décadas después de los primeros informes del notable caso de H. M., se creó un modelo de este trastorno. Se le recibió como a uno de los principales avances ya que permitía estudiar experimentalmente la neuroanatomía de la amnesia del lóbulo temporal medial.

Perspectiva evolutiva

En distintos laboratorios, Gaffan (1974) y Mishkin y Delacour (1975) demostraron que los monos con lobulectomías temporales mediales bilaterales tenían grandes problemas para establecer recuerdos a largo plazo de los objetos que encontraban en la **prueba de no emparejamiento con la muestra demorado**. En esta prueba, se le presenta al mono un objeto específico (el *objeto de muestra)*, bajo el cual encuentra comida (p. ej., una bolita de plátano). Luego, después de un período de demora, se le presentan al mono dos objetos de prueba: el objeto de muestra y un objeto desconocido. El mono ha de recordar el objeto de muestra de modo que pueda escoger el objeto desconocido para obtener la comida que se oculta debajo. La ejecución correcta del ensayo se muestra en la Figura 11.9.

Los monos ilesos, bien adiestrados, realizaron correctamente alrededor del noventa por ciento de los ensayos de la prueba de no emparejamiento con la muestra demorado cuando los intervalos de retención eran de unos pocos minutos o menos. Por lo contrario, los monos con lesiones bilaterales de lóbulo temporal medial tuvieron considerables anomalías de reconocimiento de objetos (*véase* la Figura 11.10). Estas anomalías representaban a las de H. M. en aspectos clave. Por ejemplo, el rendimiento de los monos fue normal cuando la demora era de unos pocos segundos, pero disminuyó hasta casi el nivel de azar cuando era de varios minutos; y su ejecución era extremadamente vulnerable a los efectos de la distracción (Squire y Zola-Morgan, 1985). De hecho, se ha aplicado la prueba de no emparejamiento con la muestra demorado a seres humanos con amnesia por lesión del lóbulo temporal medial —su recompensa eran monedas en lugar de bolitas de plátano— y se ha comprobado que su rendimiento reflejaba el de los monos con un daño cerebral similar.

La puesta a punto de la prueba de no emparejamiento con la muestra demorado proporcionó un medio de analizar el supuesto de que la amnesia resultante del daño del lóbulo temporal medial se debe por completo a un daño del hipocampo —en la Figura 11.11 se representa la localización en el encéfalo del mono de tres estructuras prin-

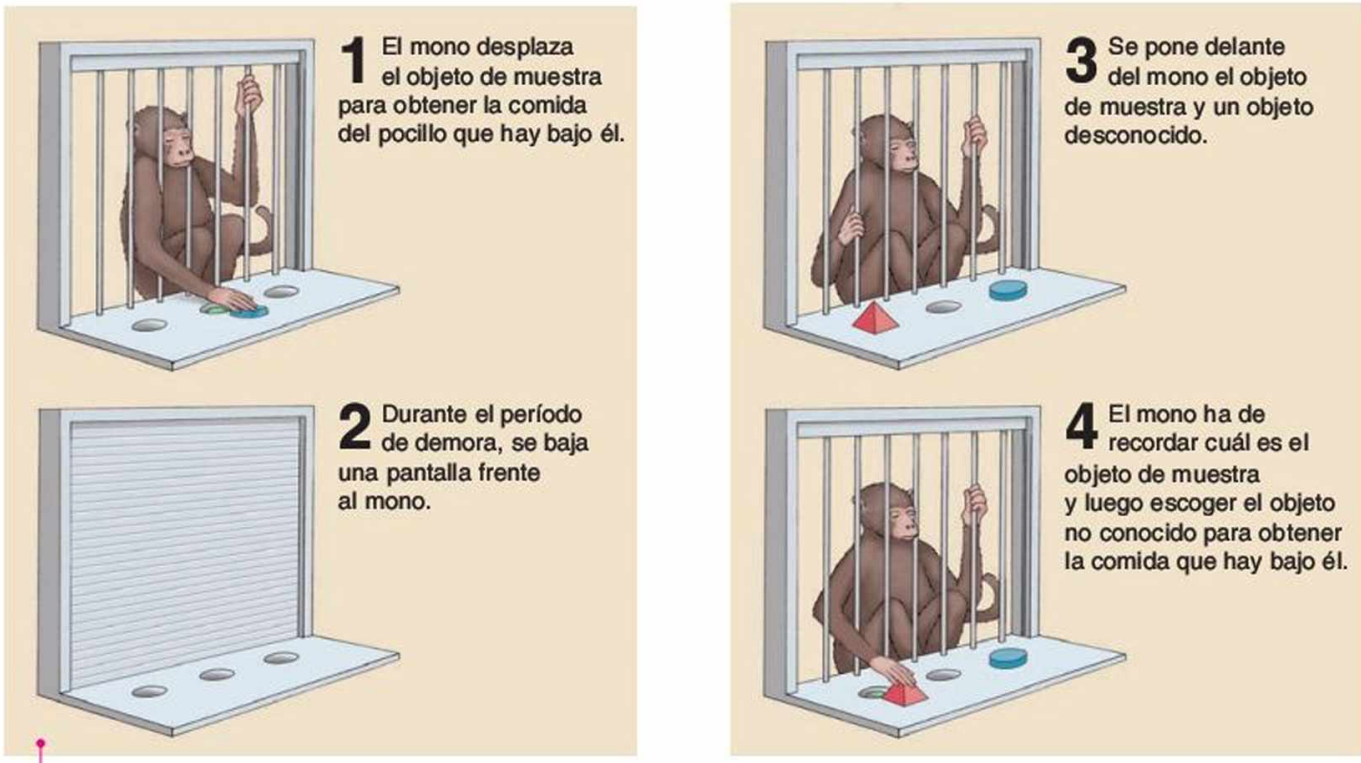


FIGURA 11.9 Ejecución correcta de un ensayo de no emparejamiento con la muestra demorado (Modificado de Mishkin y Appenzeller, 1987).

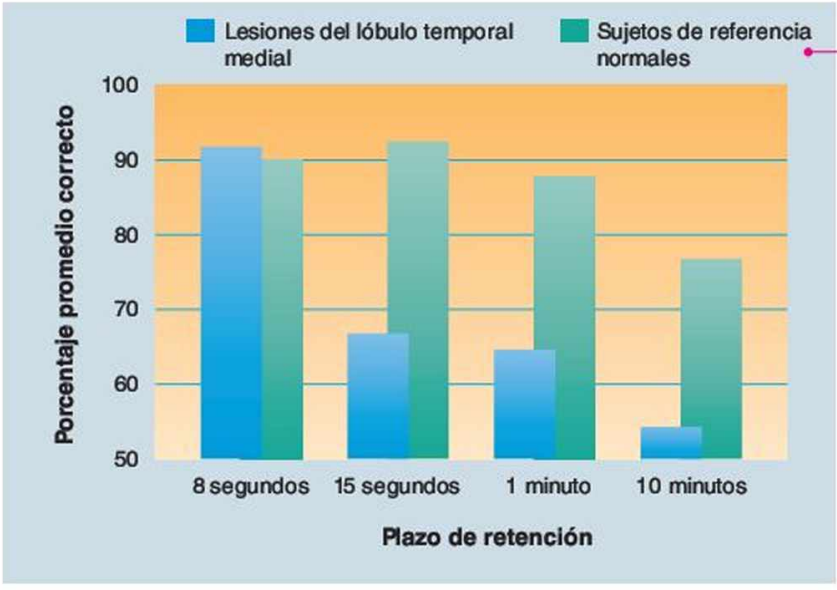


FIGURA 11.10 Deficiencias de rendimiento en la prueba de no emparejamiento con la muestra demorado registradas en monos con extensas lesiones bilaterales del lóbulo temporal medial. Se apreciaron deficiencias significativas en general pero especialmente en el intervalo de retención más corto. Estas deficiencias son semejantes a las deficiencias de memoria en la misma tarea observadas en pacientes humanos con amnesia debido a lesiones en el lóbulo temporal medial. (Modificado de Squire y Zola-Morgan, 1991.)

cipales del lóbulo temporal medial: el hipocampo, la amígdala y la **corteza entorrinal** adyacente—. Pero antes de considerar esta importante línea de investigación es necesario reflexionar sobre otro importante desarrollo metodológico: la versión para ratas de la prueba de no emparejamiento con la muestra demorado.

Prueba de no emparejamiento con la muestra demorado para ratas

Perspectiva evolutiva

Para comprender por qué la elaboración de la prueba de no emparejamiento con la muestra demorado ha

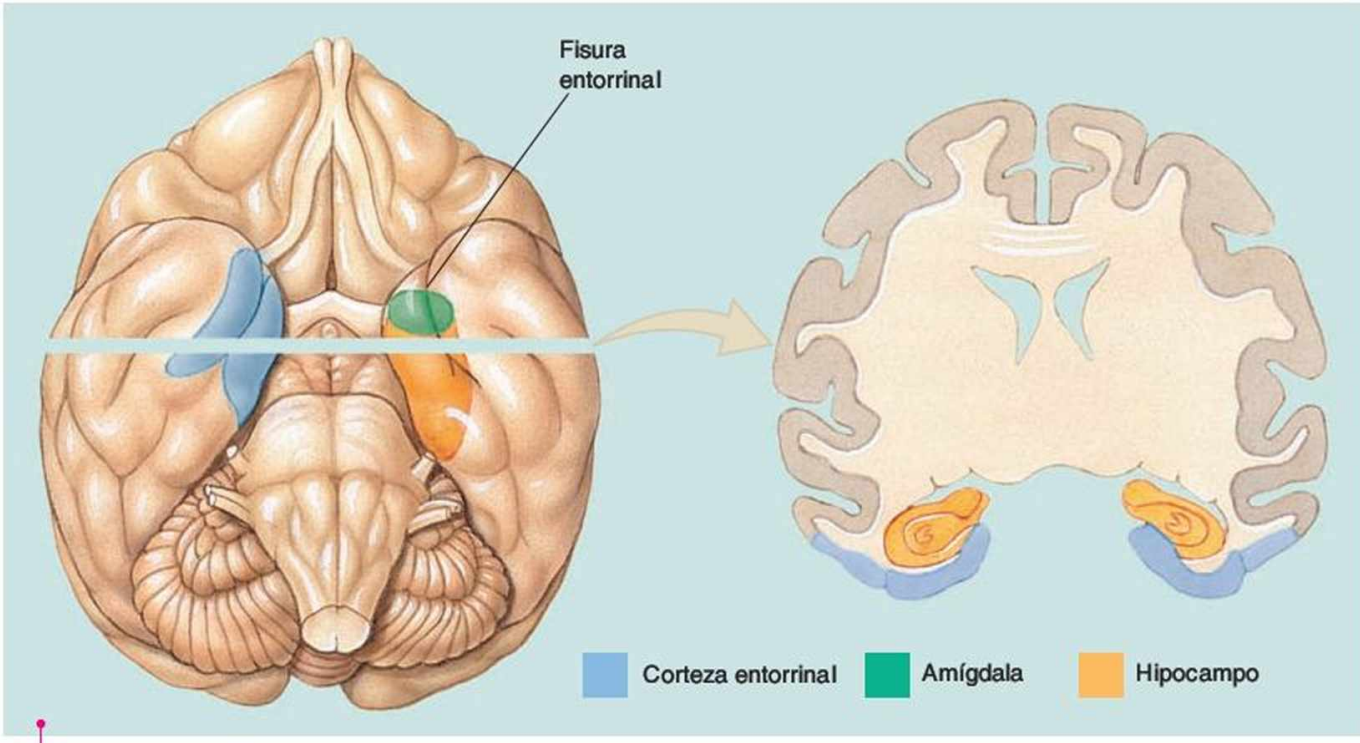


FIGURA 11.11 Las tres estructuras principales del lóbulo temporal medial, representadas en el encéfalo de mono: hipocampo, amígdala y corteza entorrinal.

tenido un importante papel en la evaluación del daño hipocámpico en la amnesia del lóbulo temporal medial, examínese la Figura 11.12, que ilustra los métodos habituales de producir lesiones de hipocampo en monos y ratas. Debido al tamaño y localización del hipocampo, casi todos los estudios de lesiones hipocámpicas en monos han supuesto *aspiración* (succión) de grandes porciones de la corteza entorrinal, además del hipocampo. Sin embargo, en ratas, los daños exógenos que se asocian con las lesiones por aspiración del hipocampo por lo general se limitan a una pequeña zona de la neocorteza parietal. Además, el hipocampo de la rata es lo suficientemente pequeño como para que se pueda lesionar fácilmente mediante electrolisis o con inyecciones intracerebrales de neurotoxinas; en cualquiera de los dos casos, se producen pocos daños exógenos.

La versión de la prueba de no emparejamiento con la muestra demorado que más se parece a la prueba para monos fue elaborada por David Mumby, utilizando un aparato que ha llegado a conocerse como la **caja de Mumby.** Esta versión de la prueba se ilustra en la Figura 11.13.

Al principio se supuso que las ratas no podrían realizar una tarea tan compleja como la requerida por la de no emparejamiento con la muestra demorado; la Figura 11.14, indica lo contrario. Las ratas tienen un rendimiento casi tan bueno como el de los monos con demoras de hasta un minuto (Mumby, Pinel y Wood, 1989).

La validez de la versión de la prueba de no emparejamiento con la muestra demorado para ratas se ha establecido mediante estudios sobre los efectos de lesiones del lóbulo temporal medial. Las lesiones conjuntas del hipocampo, amígdala y corteza entorrinal producen considerables anomalías de retención en todos los intervalos de retención, excepto en los más breves (Mumby, Wood y Pinel, 1992).

Base neuroanatómica de las anomalías de reconocimiento de objetos consecuentes a la lobulectomía temporal medial

¿Hasta qué punto las anomalías de reconocimiento de objetos que se asocian con la lobulectomía temporal medial bilateral son consecuencia de daños en el hipocampo? Al principio de los años noventa, los investigadores empezaron a evaluar los efectos relativos sobre el rendimiento en la prueba de no emparejamiento con la muestra demorado de las lesiones en diversas estructuras del lóbulo temporal medial, tanto en monos como en ratas. Los primeros cuestionamientos de la primacía del hipocampo (Meunier *et al.*, 1990; Mumby, Wood

Perspectiva evolutiva

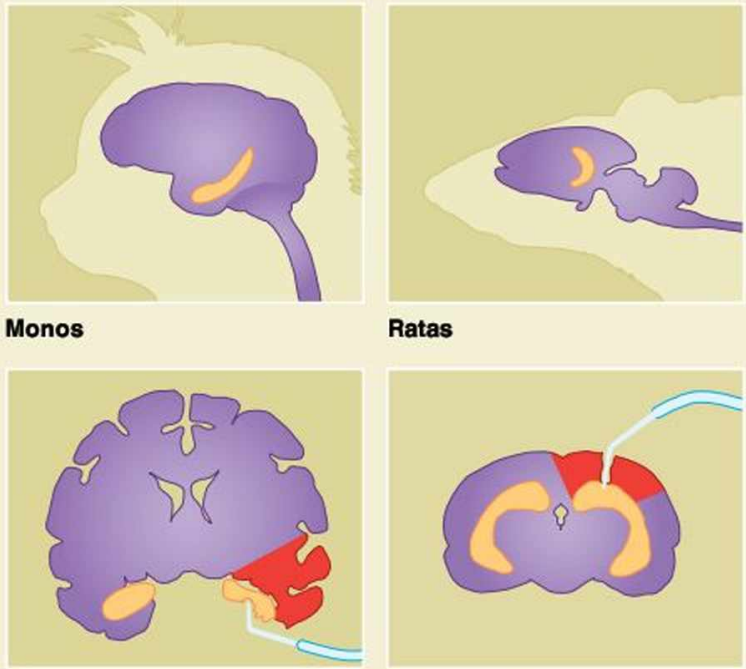


FIGURA 11.12 Lesiones por aspiración del hipocampo en monos y ratas. Debido a las diferencias de tamaño y localización del hipocampo en monos y ratas, la hipocampotomía por lo general implica la extirpación de una gran cantidad de corteza entorrinal en los monos, pero no así en las ratas.

y Pinel, 1992; Zola-Morgan *et al.*, 1989) atrajeron el interés de otros investigadores y produjeron muchos descubrimientos importantes. Los revisores de esta investigación (Brown y Aggleton, 2001; Duva, Kornecook y Pinel, 2000; Mumby, 2001; Murria, 1996; Murria y Richmond, 2001) han llegado a conclusiones parecidas: la extirpación quirúrgica bilateral de la corteza entorrinal origina consistentemente alteraciones graves y permanentes del rendimiento en la prueba de no emparejamiento con la muestra demorado y otras pruebas de reconocimiento de objetos. Por lo contrario, la extirpación quirúrgica bilateral del hipocampo causa o bien anomalías moderadas, o bien ninguna en absoluto; y la destrucción bilateral de la amígdala no tiene efecto alguno. En la Figura 11.5, se comparan los efectos de las lesiones de corteza entorrinal sobre el reconocimiento de objetos y las lesiones del hipocampo más amígdala sobre el reconocimiento de objetos en ratas.

Los informes de que la memoria de reconocimiento de objetos resulta gravemente afectada por lesiones en la corteza entorrinal, pero sólo moderadamente afectada por lesiones del hipocampo, llevó a un resurgimiento del interés por el caso de R. B. y otros parecidos. Antes en este capítulo se expuso que R. B. llegó a padecer amnesia tras un accidente isquémico que se produjo durante una operación de corazón, y que el análisis posterior de su encéfalo reveló que la pérdida de células más evidente se restringía en gran medida a la capa de células piramidales del subcampo CA1 del hipocampo (*véase* la Figura 11.5). Este resultado se ha replicado tanto en monos como en ratas. En monos (Zola-Morgan *et al.*, 1992) así como en ratas (Wood *et al.*, 1993), la isquemia cerebral conduce a una pérdida de células piramidales hipocámpicas de CA1 junto con alteraciones graves en la tarea de no emparejamiento con la muestra demorado

La relación existente entre lesiones del hipocampo producidas por isquemia y las alteraciones de reconocimiento de objetos en seres humanos, monos y ratas parece apoyar firmemente la teoría de que el hipocampo desem-

Reflexión crítica



Se coloca el objeto de muestra sobre un tazón de comida en un extremo. En el otro extremo, se colocan sobre dos tazones de comida un objeto idéntico al objeto de muestra y un nuevo objeto.

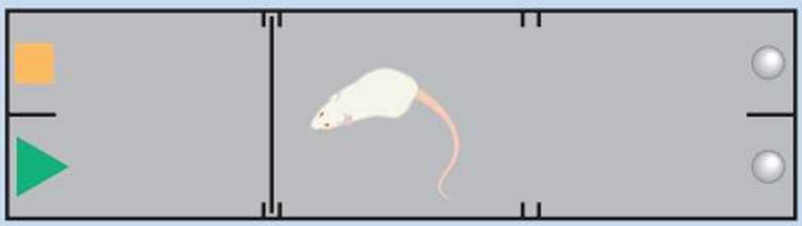
Tazón de comida

Muestra



Cuando se levanta la puerta corrediza, dejando a la vista el objeto de muestra, una rata privada de alimento entrenada corre hasta el objeto de muestra y lo aparta. Entonces una bola de comida es depositada por un mecanismo que suministra comida en el tazón que ha quedado a la vista.

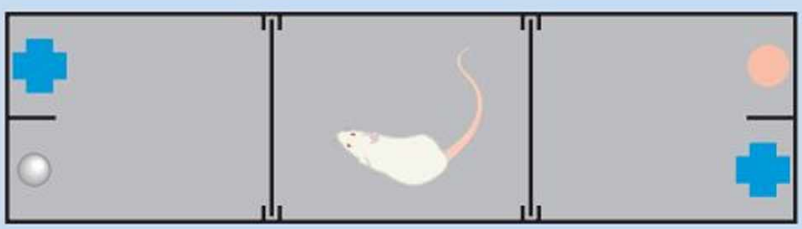
Comida



El experimentador retira inmediatamente el objeto de muestra y la rata permanece en el mismo extremo de la caja de Mumby hasta que termina el periodo de demora prescrito (p. ej., 1 minuto).



Después, se levanta la puerta corrediza para dejar que se vean los dos objetos situados en el otro extremo. Las ratas entrenadas, recordando su experiencia previa con el objeto de muestra, corren hasta el nuevo objeto y lo empujan a un lado; y se suministra comida en el tazón a la vista. La puerta corrediza del otro extremo se cierra detrás de la rata.



La rata corre entonces al centro de la caja de Mumby y la puerta corrediza se cierra tras ella. Luego, se colocan nuevos objetos para el siguiente ensayo. Una ventaja de la caja de Mumby es que no tienen que manejarse las ratas durante los ensayos ni entre ellos.

FIGURA 11.13 Caja de Mumby y versión para ratas de la prueba de no emparejamiento con la muestra demorado.

peña un papel fundamental en la memoria de reconocimiento de objetos. Pero existe un problema persistente con este conjunto de datos: ¿cómo pueden asociarse las lesiones producidas por isquemia en una pequeña parte del hipocampo con alteraciones graves en la ejecución de la prueba de no emparejamiento con la muestra demorado cuando las alteraciones asociadas con la extirpación total del hipocampo son sólo moderadas?

Mumby y sus colaboradores (1996) llevaron a cabo un experimento que parece solucionar esta paradoja. Plantearon las siguientes hipótesis: 1) que la hiperactividad de las células piramidales CA1 producida por la isquemia daña a neuronas fuera del hipocampo, posiblemente mediante una liberación excesiva de neurotransmisores aminoácidos excitadores; 2) que este daño fuera del hipocampo no puede detectarse fácilmente con análisis histológicos conven-

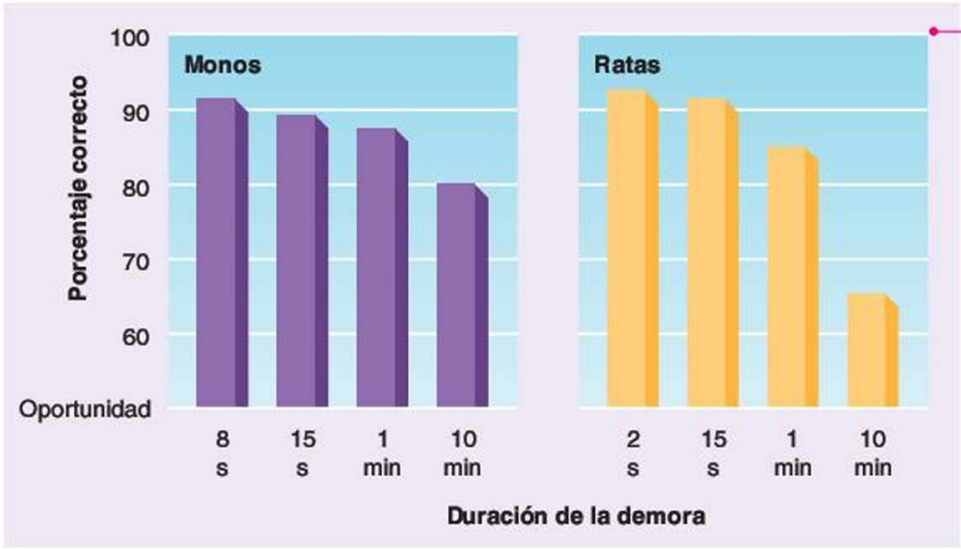


FIGURA 11.14 Comparación del rendimiento de monos ilesos (Zola-Morgan, Squire y Mishkin, 1982) y ratas ilesas (Mumby, Pinel y Wood, 1989) en la prueba de no emparejamiento con la muestra demorado.

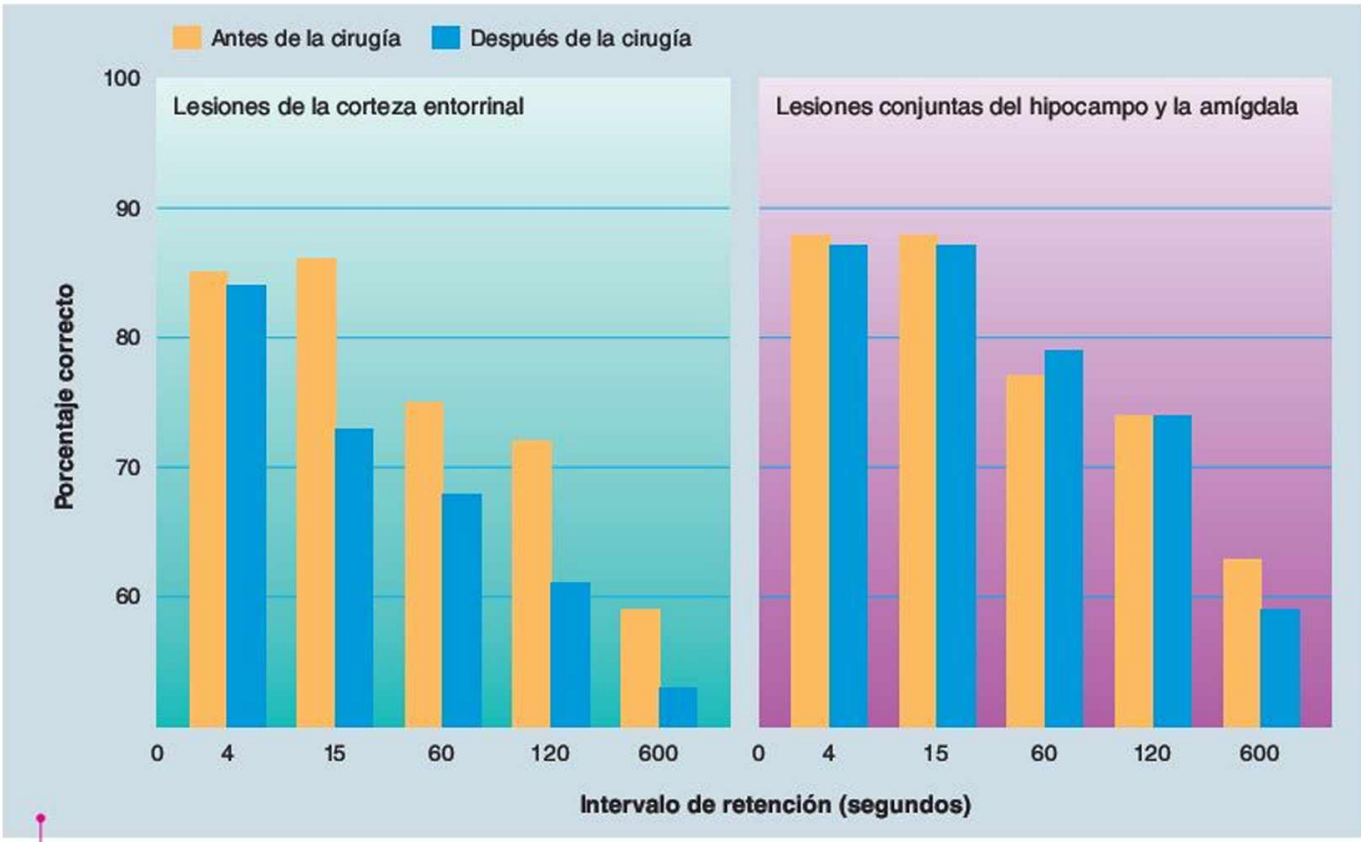


FIGURA 11.15 Efectos de las lesiones de la corteza entorrinal y de las lesiones del hipocampo más amígdala en ratas. Las lesiones de la corteza entorrinal, pero no así las del hipocampo y la amígdala combinadas, produjeron deficiencias graves del rendimiento de las ratas en la prueba de no emparejamiento con la muestra demorado (Modificado de Mumby y Pinel, 1994; Mumby, Wood y Pinel, 1992.)

cionales (es decir, no suponen una pérdida celular localizada) y 3) que este daño fuera del hipocampo es responsable en gran medida de las alteraciones de reconocimiento de objetos producidos por la isquemia cerebral. Mumby y sus colaboradores apoyaron sus hipótesis en la demostración de que la extirpación bilateral del hipocampo impide de hecho que se manifiesten las alteraciones producidas por la isquemia en la ejecución de la prueba de no emparejamiento con la muestra demorado.

En primer lugar, provocaron isquemia cerebral en ratas constriñéndoles temporalmente las arterias carótidas. Posteriormente, se sometió a un grupo de ratas con isquemia a una hipocampectomía [extirpación del hipocampo] bilateral una hora después; un segundo grupo sufrió la hipocampectomía bilateral una semana después y un tercer grupo no sufrió hipocampectomía bilateral. Tras la recuperación, los dos últimos grupos de ratas con isquemia mostraron alteraciones graves de reconocimiento de objetos, mientras que las ratas cuyo hipocampo se extirpó una hora después de la isquemia no lo mostraron. Para la teoría de que el hipocampo juega un papel muy importante en la memoria de reconocimiento de objetos, explicar cómo la hipocampectomía puede impedir que se manifiesten las alteraciones de reconocimiento de objetos que normalmente produce la isquemia cerebral es un problema importante.

Estudios del encéfalo con neuroimagen funcional han aportado datos favor de la teoría de que las alteraciones de reconocimiento de objetos que presentan los pacientes con isquemia son el resultado de alteraciones producidas fuera del hipocampo. Frecuentemente se observan extensas disfunciones cerebrales en áreas intactas desde el punto de vista neuroanatómico que están lejos de los puntos donde se ha producido pérdida celular debido a la isquemia (*véase*, p. ej., Baron, 1989; Fazio *et al.*, 1992). Por consiguiente, los casos de amnesia producida por isquemia con pérdida de células hipocámpicas (casos como el de R. B.) sólo proporcionan indicios equívocos de que el hipocampo desempeñe un papel esencial en la memoria de reconocimiento de objetos.

Neurociencia cognitiva

11.6 Hipocampo y memoria de localización espacial

El descubrimiento de que la corteza entorrinal tiene una función más importante que el hipocampo en el reconocimiento de objetos no significa que el hipocampo no juegue un papel significativo en la memoria. Por descontado que el hipocampo juega un papel clave en la memoria de localización espacial.

Las lesiones del hipocampo alteran la memoria espacial

Las lesiones bilaterales del hipocampo en animales de laboratorio a menudo tienen poco o ningún efecto sobre el rendimiento en pruebas de memoria. Pero hay una excepción a esta pauta general. Las lesiones hipocámpicas alteran sistemáticamente el rendimiento en tareas que implican memoria de localización espacial (*véase*, p. ej., Kaut y Bunsey, 2001; McDonald y White, 1993; O'Keefe, 1993). Por ejemplo, las lesiones hipocámpicas afectan al rendimiento en las pruebas del *laberinto de agua de Morris* y del *laberinto de brazos radiales*.

Perspectiva evolutiva

En la **prueba del laberinto de agua,** se coloca a ratas ilesas en diversos puntos de una piscina circular llena de agua turbia y éstas aprenden rápidamente a nadar hasta una plataforma fija, oculta bajo la superficie. Las ratas con lesiones del hipocampo aprenden con mucha dificultad esta sencilla tarea.

En la **prueba del laberinto de brazos radiales,** varios brazos (p. ej., ocho brazos) irradian de una cámara central de salida, y todos los días se ceban con comida los mismos brazos. Las ratas ilesas aprenden fácilmente a visitar sólo los brazos en los que hay comida, no visitando más de una vez al día el mismo brazo. La capacidad de visitar solamente los brazos cebados del laberinto radial se considera una medida de **memoria de referencia** (retener los principios generales y las habilidades que se requieren para realizar una tarea), y la capacidad de abstenerse de visitar un brazo más de una vez en un día determinado se considera una medida de **memoria de trabajo** (memoria temporal, necesaria para realizar satisfactoriamente una tarea en la que se está trabajando en ese momento). Las ratas con lesiones en el hipocampo presentan alteraciones graves tanto de memoria de referencia como de memoria de trabajo en las medidas de rendimiento en el laberinto radial.

Células de lugar en el hipocampo

Coherente con la observación de que las lesiones del hipocampo alteran la memoria espacial está el hecho de que muchas neuronas del hipocampo son **células de lugar** (Best, White y Minai, 2001; Brun *et al.*, 2002; Moser y Paulsen 2001) —neuronas que sólo responden cuando un sujeto está en un lugar específico (es decir, en *los campos de lugar* de la neurona)—. Por ejemplo, cuando se sitúa por primera *vez* a una rata en un entorno de prueba desconocido, ninguna de sus neuronas del hipocampo tiene un campo de lugar en ese entorno; posteriormente, a medida que la rata se familiariza con el entorno, muchas neuronas piramidales del hipocampo adquieren un campo de lugar —esto es, cada una de ellas dispara sólo cuando la rata está en una zona concreta del entorno de prueba—. Cada célula de lugar tiene un campo de lugar en una parte diferente del entorno.

Si se coloca a una rata en una situación ambigua en un entorno de prueba conocido, es posible determinar dónde cree la rata que está basándose en la ruta que siga para llegar al punto del entorno donde se la ha recompensado previamente. Utilizando esta estrategia (O'Keefe y Speakman, 1987; Wilson y McNaughton, 1993), se ha demostrado que el disparo de las células de lugar de la rata indica dónde «piensa» la rata que está dentro del entorno de prueba.

Estudios comparativos sobre el hipocampo y la memoria espacial

Aunque la mayor parte de los datos a favor de que el hipocampo está implicado en la memoria espacial proceden de investigaciones con ratas, parece ser que el hipocampo desempeña una función similar en muchas otras especies (*véase* Colombo y Broadbent, 2000). De particular interés son las investigaciones realizadas con aves que almacenan comida. Estas aves han de tener una memoria espacial notable, ya que, para sobrevivir, tienen que recordar la localización de cientos de escondrijos de comida dispersos por su territorio. En un estudio, Sherry y Vacarino (1989) encontraron que las especies que almacenan comida suelen tener un hipocampo mayor que las especies de la misma familia que no almacenan comida. En efecto, Clayton (2001) halló que la actividad de esconder y de recuperar es necesaria para desencadenar el crecimiento del hipocampo y mantener su tamaño en los polluelos de montaña.

Perspectiva evolutiva

Si bien las investigaciones realizadas con diversas especies indican que el hipocampo interviene en la memoria espacial, los datos obtenidos en estudios con primates han sido menos consistentes. Las células piramidales del hipocampo de los primates tienen campos de lugar (Rolls, Robertson y Georges-Francois, 1995), pero los efectos de la lesión hipocámpica en el rendimiento en tareas de memoria espacial son heterogéneos (*véase* p. ej., Henke *et al.*,1999; Kessels *et al.*, 2001; Maguire *et al.*, 1998). El problema podría residir en que en seres humanos y monos la memoria espacial se examina por lo general en sujetos que están quietos, juzgando cuál es la localización en la pantalla de un ordenador; mientras que en ratas, ratones y aves la memoria espacial se estudia normalmente en sujetos que se desplazan en entornos de prueba controlados (Suzuki y Clayton 2000). Los resultados de dos estudios realizados por Maguire y colaboradores sugieren que así es.

Reflexión crítica

Primero, Maguire y colaboradores (1998) utilizaron tomografía por emisión de positrones (TEP) para registrar la actividad cerebral de sujetos cuando aprendían a orientarse en una ciudad de realidad virtual. La activación del hipocampo derecho se asociaba estrechamente con saber dónde estaban los lugares y navegar con precisión hacia ellos. Segundo, Maguire y colaboradores (2000) usaron resonancia magnética estructural (RM) para estimar el volumen del hipocampo en un grupo de seres humanos que habían recibido entrenamiento espacial intensivo —taxistas londinenses—. Hallaron que taxistas de Londres con más de veinte años de experiencia tenían más sustancia gris hipocámpica posterior de lo normal.

Neurociencia cognitiva

Teorías sobre la función del hipocampo

Hay muchas teorías acerca de las funciones del hipocampo; todas ellas reconocen el importante papel del hipocampo en la memoria. Conozcamos tres de estas teorías.

O'Keefe y Nadel (1978) propusieron la **teoría del mapa cognitivo** sobre la función del hipocampo. Según esta teoría, en el encéfalo existen varios sistemas especializados en el recuerdo de diferentes tipos de información, y la función específica del hipocampo consiste en almacenar recuerdos referidos a la localización espacial. En concreto, Nadel y O'Keefe propusieron que el hipocampo construye y almacena mapas alocéntricos del mundo externo a partir del *input* sensitivo que recibe. *Alocéntrico* se refiere a una representación del espacio basada en relaciones entre objetos externos y delimitaciones; en contraposición, *egocéntrico* alude a una representación del espacio basada en las relaciones con la posición propia.

Otra teoría influyente sobre la función del hipocampo es la *teoría de la asociación de configuraciones* (Rudy y Sutherland, 1992). Esta teoría se basa en la premisa de que la memoria espacial es una manifestación específica de una función más general del hipocampo. La teoría de la asociación de configuraciones sostiene que el hipocampo participa en la retención del significado comportamental de combinaciones de estímulos, pero no de estímulos individuales. Por ejemplo, según esta teoría, el hipocampo participa en el recuerdo de que una luz intermitente en un contexto determinado (esto es, en un lugar o en un momento determinados) indica comida, pero no que una luz intermitente indica comida con independencia del contexto. Esta teoría cuenta con un apoyo considerable; sin embargo, también se han producido algunos fracasos a la hora de alterar el rendimiento en tareas de configuración no espacial mediante lesiones hipocámpicas (*véase* p. ej., Bussey *et al.*, 1998).

Por último, Brown y Aggleton (2001) han propuesto una teoría especifica sobre el papel del hipocampo en el reconocimiento de objetos y su relación con la de la corteza entorrinal. Están de acuerdo con los datos de que la corteza entorrinal, no el hipocampo, interviene en la mayor parte de las tareas de reconocimiento de objetos. No obstante, sugieren que el hipocampo juega un papel que en el reconocimiento de disposiciones espaciales de objetos, como una escena visual, por ejemplo (*véase* Wan, Aggleton y Brown, 1999).

11.7 ¿Dónde se almacenan los recuerdos?

Los datos sugieren que cada recuerdo se almacena de modo difuso en todas las estructuras del encéfalo que han participado en su experiencia original (*véase* Fries, Fernández y Jensen 2003; Nyberg *et al*., 2000; Wheeler, Petersen y Buckner, 2000). Este capítulo se ha centrado en dos estructuras del lóbulo temporal medial —el hipocampo y la corteza entorrinal— y su papel en la localización espacial y el reconocimiento de objetos, respectivamente. También se ha prestado atención al núcleo dorsomedial y al prosencéfalo basal; las funciones mnésicas de estas estructuras se conocen menos, pero han sido implicadas en la memoria por estudios de pacientes con síndrome de Korsakoff y enfermedad de Alzheimer, respectivamente. En este apartado, echaremos una ojeada a otras cinco áreas del encéfalo que han sido involucradas en el almacenamiento de la memoria: la corteza temporal inferior, la amígdala, la corteza prefrontal, el cerebelo y el estriado (*véase* la Figura 11.16.)

Corteza temporal inferior

Se supone que las áreas de corteza sensitiva de asociación juegan un importante papel en el almacenamiento de los recuerdos sensoriales. Por ejemplo, puesto que la **corteza temporal inferior** (corteza del lóbulo temporal inferior) [o corteza inferotemporal] está implicada en la percepción visual de los objetos, se cree que participa en el almacenamiento de los recuerdos de patrones visuales (*véase* Rossion *et al*., 2001). En apoyo de este punto de vista, Naya, Yoshida y Miyashita (2001) registraron las respuestas de neuronas de la corteza temporal inferior y de la corteza entorrinal mientras que monos aprendían la relación entre los dos elementos de pares de imágenes visuales. Cuando se presentaba un par, primero se registraban las respuestas de las neuronas de la región temporal inferior y luego las de las neuronas de la región entorrinal; sin embargo, cuando se requería que los monos recordaran el mismo par, la actividad se registraba en las neuronas entorrinales antes que en las inferotemporales. Naya y sus colegas concluyeron que este patrón de actividad invertido reflejaba la recuperación de los recuerdos visuales de la corteza temporal inferior

Amígdala

Parece ser que la amígdala desempeña un papel en la memoria del significado emocional de las experiencias. Las ratas con lesiones en la amígdala, a diferencia de las ratas

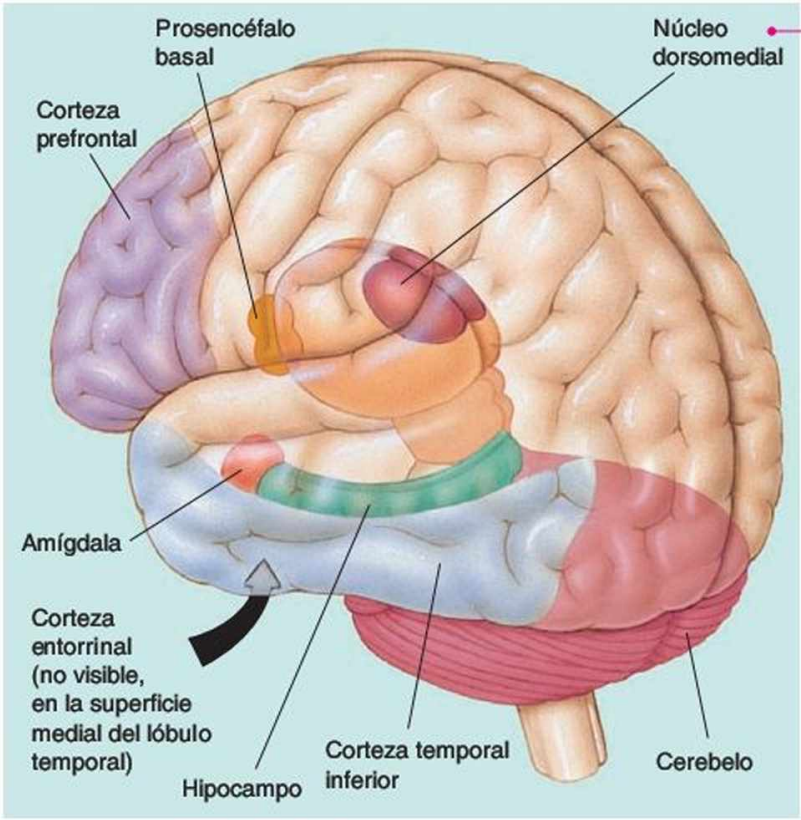


FIGURA 11.16 Estructuras del encéfalo que se ha demostrado que intervienen en la memoria. Puesto que hubiera impedido ver las demás estructuras, no se ha incluido el neoestriado (*véase* la Figura 3.29).

ilesas, no responden con miedo ante un estímulo neutro al que han seguido de forma repetida descargas eléctricas dolorosas en las patas (*véase* Mc Gaugh, 2002; Medina *et al.*, 2002). Asimismo, Bechara y colaboradores (1995) informaron del caso de un paciente neuropsicológico con una lesión bilateral de la amígdala que no pudo adquirir respuestas neurovegetativas condicionadas de sobresalto ante diversos estímulos visuales o auditivos, aunque tenía una buena memoria explícita de los mismos.

Implicaciones clínicas

Corteza prefrontal

Los pacientes con daño de la *corteza prefrontal* no padecen una amnesia muy pronunciada; a menudo no manifiestan síntoma alguno en las pruebas habituales de memoria (*véase* Müller, Machado y Knight, 2002; Petrides, 1996). Pero presentan alteraciones de la memoria en cuanto al orden temporal de los acontecimientos, aun cuando pueden recordar los acontecimientos en sí mismos, así como anomalías de la *memoria de trabajo* (la capacidad de mantener los recuerdos relevantes mientras se completa una tarea) —*véase* Kimberg, D'Esposito y Farah (1998) y Smith (2000—. Como resultado de estas dos alteraciones, los pacientes con lesión de la corteza prefrontal tienen una especial dificultad para llevar a cabo tareas que impliquen una serie de respuestas en sucesión (*véase* Colvin, Dunbar y Grafman, 2001).

El caso de la cocinera que no podía cocinar

La historia de una paciente con lesión de la corteza prefrontal es bien conocida ya que era la hermana de Wilder Penfield, el famoso neurocirujano de Montréal. Antes de sufrir daño cerebral, había sido una excelente cocinera; y después de ello retuvo todo sus conocimientos de los requisitos previos. Recordaba sus recetas favoritas y recordaba cómo llevar a cabo cada una de las técnicas culinarias. Sin embargo, era incapaz de preparar siquiera las comidas más sencillas ya que no podía realizar los diversos actos en la secuencia adecuada (Penfied y Evans, 1935).

Implicaciones clínicas

La corteza prefrontal es una estructura grande y heterogénea; se compone de numerosas áreas anatómicamente distintas que tienen diferentes conexiones y, presuntamente, diferentes funciones. ¿Median las diferentes áreas de la corteza prefrontal diferentes tipos de memoria de trabajo —espacial, visual, verbal y así sucesivamente?—. La respuesta parece ser «sí y no». Los estudios de neuroimagen funcional sugieren que ciertas regiones de la corteza prefrontal llevan a cabo procesos cognitivos fundamentales (p. ej., atención y tareas de control) durante todas las tareas de memoria de trabajo; sin embargo, existen otras regiones de la corteza prefrontal que parecen mediar tipos específicos de memoria de trabajo (Collete y Van der Linden, 2002; Petrides, 2000; Rämä *et al.*, 2001).

Perspectiva evolutiva

Cerebelo y neoestriado

Igual que se supone que la memoria explícita de las experiencias se almacena en los circuitos cerebrales que han mediado su percepción original, se supone que la memoria implícita del aprendizaje sensitivomotor se almacenan en circuitos sensitivomotores (*véase* Ohyama *et al.*, 2003). La mayoría de las investigaciones sobre los mecanismos neurales de la memoria de tareas sensitivomotoras se han centrado en dos estructuras: el *cerebelo* y el *neoestriado*.

Se piensa que en el **cerebelo** se almacena el recuerdo de las habilidades sensitivomotoras que se han aprendido. En particular, se ha investigado en profundidad su función en el condicionamiento pavloviano de la respuesta de parpadeo en conejos (*véase* Linden, 2003). En este paradigma experimental, se hace sonar un tono (estímulo condicionado) justo antes de administrar un soplo de aire al ojo (estimulo incondicionado). Tras varios ensayos, el tono llega a provocar un parpadeo. La convergencia de datos procedentes de estudios de estimulación, registro y lesión sugiere que los efectos de este condicionamiento se almacenan como cambios en el modo en que las neuronas del cerebelo responden al tono (*véase* Koekkoek *et al.*, 2003).

Perspectiva evolutiva

Se cree que en el **neoestriado** se almacenan recuerdos de relaciones sistemáticas entre estímulos y respuestas —el tipo de recuerdos que se crean gradualmente a lo largo de muchos ensayos (*véase* White, 1997) —. A veces a esta forma de aprendizaje basada en el neoestriado se le denomina *formación de hábitos* (Packard y Knowlton, 2002; Schultz, Tremblay y Hollermar, 2003).

En un estudio de la función del neoestriado se comparó a pacientes con Parkinson, todos ellos con daño en el estriado, con pacientes que sufrían una lesión el lóbulo temporal medial. Knowlton, Mangels y Squire (1996) hallaron que los pacientes de Parkinson no podían resolver un problema de discriminación de probabilidades. El problema era un juego de ordenador de «previsión meteorológica», y la tarea de los sujetos consistía en predecir correctamente el tiempo, pulsando una de dos teclas: lluvia o soleado. Basaban sus predicciones en tarjetas estímulo que se presentaban en la pantalla —cada tarjeta tenía una probabilidad diferente de llevar a un tiempo soleado—. Los

Implicaciones clínicas

pacientes de Parkinson no mejoraron su rendimiento a lo largo de cincuenta ensayos, aunque habían mostrado tener una memoria explícita (consciente) normal del episodio de entrenamiento. Por el contrario, los pacientes con amnesia debida a una lesión del lóbulo temporal medial o de la región medial del diencéfalo mostraron una mejora notable en su rendimiento, pero no tenían un recuerdo explícito del entrenamiento.



Mecanismos sinápticos del aprendizaje y la memoria

Hasta el momento, este capítulo se ha centrado en estructuras particulares del encéfalo humano que están implicadas en el aprendizaje y la memoria y en lo que sucede cuando estas estructuras se dañan.

En este capítulo, el nivel de análisis cambia: el centro de atención pasan a ser los mecanismos de plasticidad neural en estas estructuras que se piensa son las bases fundamentales del aprendizaje y la memoria.

El enfoque más moderno de los mecanismos neurales de la memoria comenzó con Hebb (1949). Hebb argumentó de modo tan convincente que los cambios permanentes en la eficacia de la transmisión sináptica eran la base de la memoria a largo plazo que la búsqueda de las bases neurales del aprendizaje y la memoria se ha centrado casi exclusivamente en las sinapsis (*véase* Kandel, 2001: Malenka, 2003).

Potenciación a largo plazo

Puesto que la hipótesis de Hebb de que la facilitación permanente de la transmisión sináptica es la base neural del aprendizaje y la memoria tuvo tanta influencia, se produjo un gran entusiasmo cuando dicho efecto se descubrió. En 1973, Bliss y Lomo demostraron que se da una facilitación de la transmisión sináptica después de que se haya aplicado a las neuronas presinápticas estimulación eléctrica de alta frecuencia. Este fenómeno se ha denominado **potenciación a largo plazo (PLP)**[4].

La PLP se ha demostrado en muchas especies y en muchas partes de su encéfalo, pero se ha estudiado con mayor frecuencia en el hipocampo de la rata. La Figura 11.17 ilustra tres sinapsis hipocámpicas en las que se estudia habitualmente la PLP.

En la Figura 11.18, se muestra como se lleva a cabo la potenciación a largo plazo en la capa de células granulares de la circunvolución dentada del hipocampo. En primer lugar, se aplicó un pulso eléctrico de baja intensidad a la vía perforante (el principal *input* a la circunvolución dentada) y se registró la respuesta mediante un electrodo de múltiples unidades extracelular situado en la capa de células granulares de la circunvolución dentada del hipocampo. La finalidad de esta estimulación inicial era determinar el valor de referencia de la respuesta inicial. En segundo lugar, se aplicó una estimulación de alta intensidad y alta frecuencia durante 10 segundos a la vía perforante para provocar la potenciación a largo plazo. En tercer lugar, se volvieron a registrar las respuestas de las células granulares a un pulso de corriente de baja intensidad tras varios períodos de demora. En la Figura 11.18 resulta evidente que la transmisión en las sinapsis de las células granulares estaba potenciada todavía una semana después de la estimulación de alta frecuencia.

Perspectiva evolutiva

La PLP figura entre los fenómenos neurocientíficos más estudiados. ¿Por qué? La razón se remonta a 1949 y la influyente teoría de Hebb sobre la memoria. Los cambios sinápticos que Hebb había sugerido que subyacen a la memoria a largo plazo parecian ser el mismo tipo de cambios que subyacen a la PLP.

La PLP tenía dos propiedades que Hebb propuso como características de los mecanismos fisiológicos del aprendizaje y la memoria. En primer lugar, la PLP puede durar mucho tiempo —muchas semanas después de múltiples estimulaciones—. En segundo lugar, la PLP se produce solamente si al disparo de la neurona presináptica le sigue el disparo de la neurona postsináptica; no se produce cuando la neurona presináptica dispara y la postsináptica no; y no se produce cuando la neurona presináptica no dispara y la postsináptica tampoco (*véase* Bi y Poo, 2001). En la actualidad se considera que la *coexistencia* de disparo de las células presináptica y postsináptica es el factor decisivo en la PLP y el supuesto de que la coexistencia es un requisito fisiológico para que se de el aprendizaje y la memoria suele conocerse como *postulado de Hebb para el aprendizaje*.

La idea de que la PLP está relacionada con los mecanismos neurales del aprendizaje y la memoria ha recibido apoyo adicional de varias observaciones (*véase* Lisman, Lichtman y Sanes, 2003; Lynch, 2004; Morris *et al.*, 2003): 1) la PLP puede provocarse con niveles bajos de estimulación que reproduzcan la actividad neural normal; 2) los efectos de la PLP son más pronunciados en estructuras que han sido relacionadas con el aprendizaje y la memoria, como el hipocampo; 3) el condicionamiento comportamental puede producir cambios similares a la PLP en el hipocampo; 4) muchos fármacos que influyen en el apren-

[4] También conocida como LTP (de *long-term potentiation*) *(N. de la T.)*.

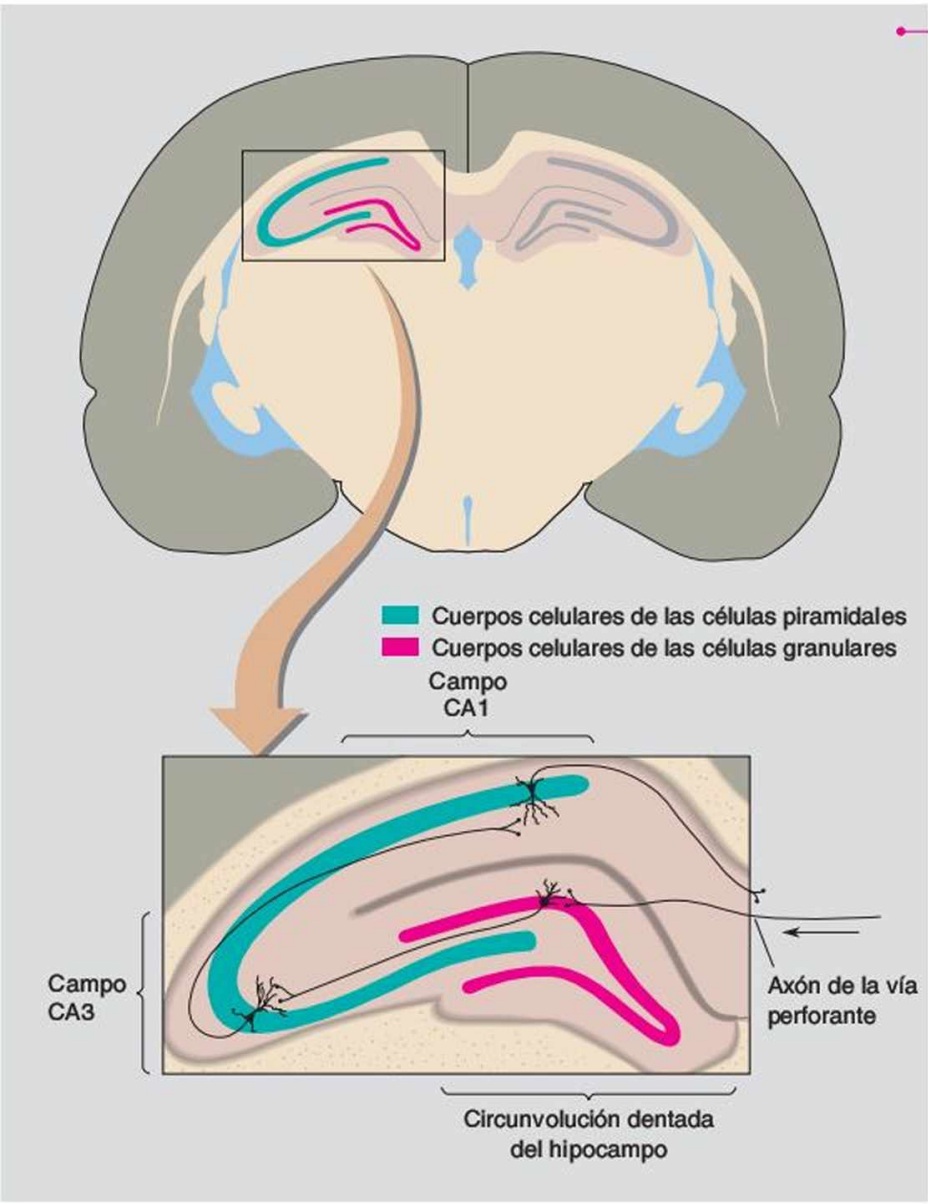


FIGURA 11.17 Sección de tejido hipocámpico de rata que ilustra las tres sinapsis en las que se ha estudiado más frecuentemente la PLP: 1) la sinapsis de la célula granulosa de la circunvolución dentada , 2) la sinapsis de la célula piramidal de CA3 y 3) la sinapsis de la célula piramidal de CA1.

dizaje y la memoria tienen efectos paralelos sobre la PLP; 5) la inducción de la PLP máxima impide el aprendizaje del laberinto de agua de Morris hasta que han pasado los efectos de la potenciación ; 6) los ratones mutantes que presentan poca PLP en el hipocampo tienen problemas para aprender el laberinto de agua de Morris y 7) la PLP se da en sinapsis específicas que se ha comprobado participan en el aprendizaje y la memoria en el sistema nervioso de invertebrados simples. Aun así, es importante tener presente que todas estas pruebas son indirectas y que la PLP, tal como se provoca en el laboratorio mediante estimulación eléctrica, en el mejor de los casos es una caricatura de los sutiles acontecimientos celulares que subyacen al aprendizaje y la memoria (*véase* Cain, 1997; Eichenbaum, 1996).

Concibiendo la PLP como un proceso de tres partes, muchos investigadores están investigando los mecanismos de *inducción*, *mantenimiento* y *expresión*; esto es, los procesos mediante los cuales la estimulación de alta frecuencia produce PLP (aprendizaje), los cambios responsables del almacenamiento de la PLP (memoria) y los cambios que permiten que esto se exprese durante la prueba (recuerdo).

Producción de la PLP: aprendizaje

La PLP se ha estudiado más exhaustivamente en las sinapsis en las que predominan los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato). El **receptor NMDA** es un receptor del glutamato —el principal neurotransmisor excitador

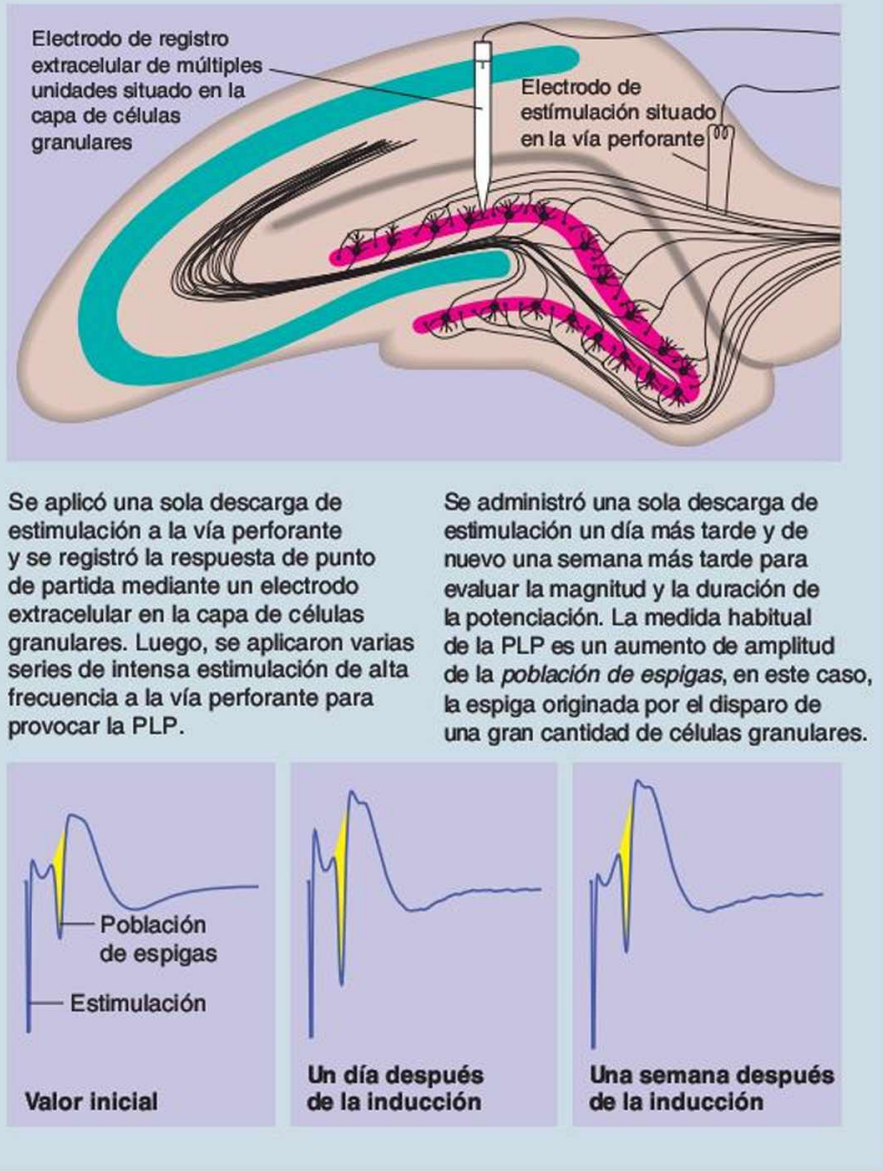


FIGURA 11.18 Potenciación a largo plazo en la capa de células granulares de la circunvolución dentada del hipocampo. (Los registros son cortesía de Michael Corcoran, *Department of Psychology, University of Saskatchewan*.)

del cerebro—. El receptor NMDA tiene una propiedad especial. No da su máxima respuesta a menos que ocurran simultáneamente dos acontecimientos: que el glutamato se una a él y que la neurona postsináptica esté ya parcialmente despolarizada. Este doble requisito procede del hecho de que los canales de calcio ligados a los receptores NMDA sólo permiten que penetre en la neurona una pequeña cantidad de iones de calcio, a no ser que la neurona esté ya despolarizada cuando el glutamato se une al receptor. Es la entrada de iones de calcio lo que desencadena los potenciales de acción y la cascada de sucesos fisiológicos en la neurona postsináptica que originan la PLP. El estudio del flujo hacia el interior de la neurona de calcio se ha visto facilitado en gran medida por el desarrollo de técnicas *ópticas de imagen* que permiten verlo (*véase* la Figura 11.19).

Una característica importante de la producción de la PLP en las sinapsis glutamatérgicas proviene de la naturaleza del receptor NMDA y del requisito de la coexistencia en la PLP. Esta característica no resulta obvia bajo las condiciones experimentales habituales, poco naturales, en las que se provoca la PLP mediante estimulación de alta intensidad y alta frecuencia, lo cual siempre activa a las neuronas postsinápticas mediante una sumación temporal y espacial masiva. Sin embargo, cuando se aplica una estimulación más natural, de baja intensidad, las neuronas postsinápticas no disparan, y, por lo tanto, no se produce la PLP —a no ser que las neuronas postsinápticas estén ya

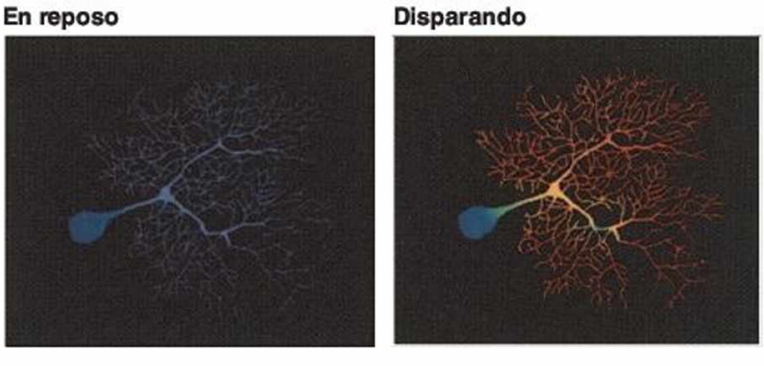


FIGURA 11.19 Entrada de iones de calcio en las neuronas activas. Este ingreso puede verse con técnicas de microfluorometría. Obsérvese que la mayor entrada (medida en nanomolares) tiene lugar en las ramas terminales del axón. (Cortesía de Tank *et al.*, 1988.)

parcialmente despolarizadas, de modo que sus canales de calcio se abran completamente cuando el glutamato se une a sus receptores NMDA—.

El requisito de que las neuronas postsinápticas estén parcialmente despolarizadas cuando el glutamato se une a ellas es una característica extremadamente importante de la PLP, ya que permite que las redes neurales aprendan asociaciones. Expliquémonos: si una neurona glutamatérgica disparara por sí misma y liberara su neurotransmisor, el glutamato, a través de una sinapsis hasta los receptores NMDA de una neurona postsináptica, no se potenciaría la transmisión en esa sinapsis porque la célula postsináptica no se dispararía. Sin embargo, si la neurona postsináptica estuviera parcialmente despolarizada por el *input* procedente de otras neuronas cuando se disparara la neurona presináptica, la unión del glutamato a los receptores NMDA abriría completamente los canales de calcio, los iones de calcio entrarían en la neurona postsináptica, y se potenciaría la transmisión sináptica entre las neuronas presináptica y postsináptica. En consecuencia, el requisito de la coexistencia y la dependencia de los receptores NMDA de la unión y la despolarización parcial simultáneas significa que, en condiciones naturales, la facilitación sináptica registra el hecho de que se ha dado actividad simultánea en al menos dos *inputs* convergentes en la neurona postsináptica —como lo produciría la presentación simultánea de un estímulo condicionado y un estímulo incondicionado—.

Los mecanismos precisos mediante los cuales la entrada de calcio provoca la PLP son complejos y todavía no están claros (*véase* Lisman, 2003); sin embargo, existen pruebas importantes de que el calcio ejerce algunos de sus efectos activando las *proteínas cinasas* (un tipo de enzimas que influyen en muchas reacciones químicas de las células) en el citoplasma neuronal (*véase* Kind y Neumann, 2001). Un hallazgo sistemático ha sido que los inhibidores de la proteína cinasa impiden que se produzca la PLP (*véase* Bashir y Collingridge, 1992). En la Figura 11.20 se resume la producción de la PLP mediada por el receptor NMDA. Aunque está bien establecido que la producción de la PLP en sinapsis con receptores NMDA depende de la entrada de iones de calcio en la neurona postsináptica, las etapas siguientes del proceso de producción no se conocen bien. Esto probablemente se deba a que están involucrados varios mecanismos (*véase* Sheng y Kim, 2002).

Mantenimiento y expresión de la PLP: almacenamiento y recuerdo

La búsqueda de los mecanismos subyacentes al mantenimiento y expresión de la PLP comenzó con los intentos de determinar si estos mecanismos tienen lugar en la neurona presináptica o en la postsináptica. Esta pregunta ha recibido una respuesta: el mantenimiento y la expresión de la PLP implica cambios tanto en las neuronas presinápticas como en las postsinápticas. Este descubrimiento ha complicado la definición de los mecanismos de mantenimiento y expresión (*véase* Lisman, 2003). No obstante, se han producido cinco avances particularmente importantes.

Primero, una vez que se hizo evidente que sólo aquellas sinapsis que habían sido despolarizadas antes de la estimulación de alta frecuencia estaban implicadas en la PLP (otras sinapsis con las mismas neuronas postsinápticas no estaban afectadas), quedó claro que debía existir un mecanismo que impidiera que los acontecimientos ocurridos en un conjunto de sinapsis de una neurona postsináptica afectaran a otras sinapsis de la misma neurona. Al parecer, esta especificidad se debía a las **espinas dendríticas;** los iones de calcio que entran en una espina dendrítica no se difunden en seguida fuera de ella, y, por lo tanto, sus efectos se ejercen localmente (*véase* Harris y Kater, 1994).

Segundo, se ha hecho evidente que los cambios que tienen lugar inmediatamente y mantienen la experiencia de estimulación de alta frecuencia durante un cierto tiempo no son los mismos que los que mantienen la experiencia semanas más tarde. Específicamente, es probable que el mantenimiento a largo plazo, dada su permanencia, implique cambios estructurales, los cuales dependen de la síntesis de proteínas. La síntesis de proteínas no puede ser responsable del mantenimiento a corto plazo ya que no ocurre con la suficiente rapidez.

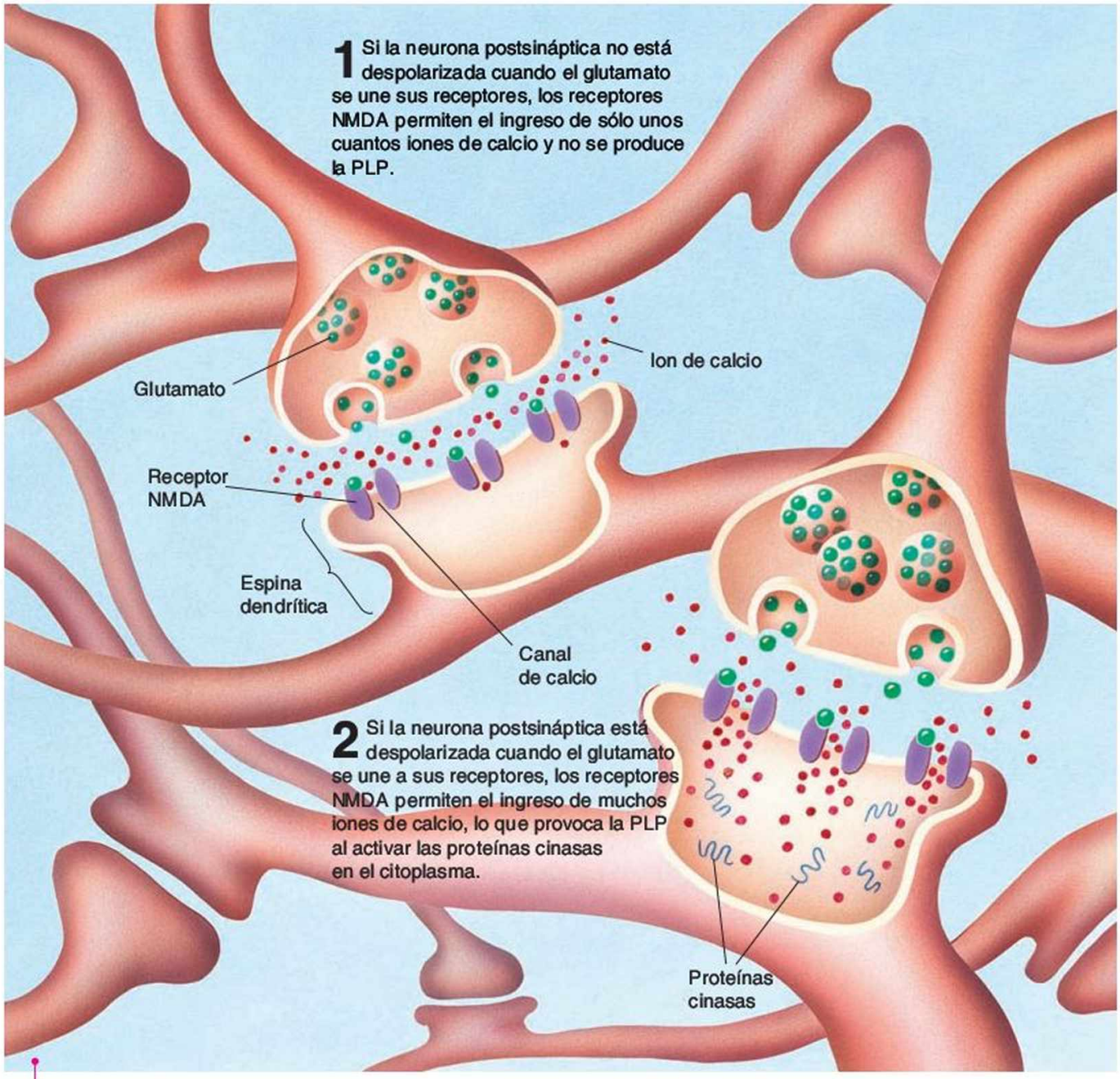


FIGURA 11.20 Inducción de la PLP mediada por el receptor NMDA.

Tercero, hay pruebas claras de que en el mantenimiento y expresión de la PLP en sinapsis que tienen receptores NMDA participan los cambios presinápticos. Se ha demostrado que la PLP en estas sinapsis se asocia con un aumento duradero del nivel de glutamato extracelular y con un aumento del grado en que el glutamato extracelular es aumentado por la estimulación eléctrica posterior (Errington, Galley y Bliss, 2003)

Cuarto, dado que la producción de PLP comienza en las neuronas postsinápticas y que su mantenimiento y expresión implican cambios presinápticos, debe existir algún tipo de señal que pase de las neuronas postsinápticas de vuelta a las presinápticas. Las pruebas sugieren que en las sinapsis NMDA esta señal adopta la forma del gas soluble neurotransmisor **monóxido de nitrógeno** [u óxido nítrico (NO)]. El monóxido de nitrógeno se sintetiza en las neuronas postsinápticas como respuesta a la entrada de calcio y luego se difunde de vuelta hasta los botones terminales de las neuronas presinápticas (*véase*, p. ej., Harris, 1995).

Y quinto, en la actualidad está bien establecido que se producen cambios estructurales en las sinapsis NMDA en asociación con la PLP de larga duración. Hay un aumento de la cantidad y el tamaño de las sinapsis, de la cantidad y el tamaño de las espinas dendríticas y de la cantidad de los receptores NMDA postsinápticos (*véase* Harris, Fiala y Ostroff, 2003; Lüscher y Frerking, 2001; Yuste y Bonhoeffer, 2001).

Variabilidad de la PLP

Cuando comencé a leer sobre la investigación de la PLP, estaba emocionado ante su potencial. Si la PLP fuera la clave para comprender las bases neurales del aprendizaje y la memoria, pronto llegarían importantes descubrimientos. Una generación de neurocientíficos ha compartido mi punto de vista y la PLP se ha convertido en el tema más investigado en toda la neurociencia. Con semejante esfuerzo masivo, parecía que identificar los mecanismos subyacentes a la producción, mantenimiento y expresión de la PLP sería relativamente sencillo.

Sin embargo, al leer la literatura actual sobre la PLP parece que los investigadores están más lejos de alcanzar respuestas definitivas de lo que pensé ingenuamente que estaban hace un cuarto de siglo. ¿Qué ha sucedido? Se han hecho importantes descubrimientos, pero más que conducir a soluciones definitivas, a menudo sólo han revelado lo complejo y variado que es el fenómeno de la PLP y han llevado a más preguntas.

Reflexión crítica

La mayor parte de la investigación acerca de la PLP se ha centrado en la PLP mediada por receptores NMDA en el hipocampo. Ahora está claro que la PLP mediada por receptores NMDA implica un conjunto complejo de cambios que son difíciles de clasificar. Además, se ha comprobado que se da PLP en muchas otras partes del SNC, donde suele estar mediada por diferentes mecanismos (p. ej., Gaiarsa, Caillard y Ben-Ari, 2002; Ikeda *et al.*, 2003). Y luego está la DLP[5] (depresión a largo plazo), el otro lado de la moneda de la PLP. La DLP se da en respuesta a una prolongada estimulación de baja frecuencia de las neuronas presinápticas (Bliss y Schoepfer, 2004; Lui *et al.*, 2004). Es de suponer que conocer totalmente la PLP requerirá conocer la DLP (Christie, Kerr y Abraham, 1994).

El sueño de descubrir las bases neurales del aprendizaje y la memoria es lo que ha atraído a tantos neurocientíficos a centrarse en la PLP. Aunque este sueño no se ha realizado todavía, el estudio de la PLP ha llevado a muchos descubrimientos importantes sobre la función y la plasticidad de los sistemas neurales. Siguiendo este criterio, ha de juzgarse que este enorme esfuerzo de investigación merece la pena.



11.9 Conclusión: amnesia infantil y el biopsicólogo que recordaba a H. M.

Tendemos a pensar en la memoria como una capacidad unitaria. Sin embargo, las personas con daño cerebral suelen manifestar graves alteraciones en un proceso de memoria pero no en otros. Puesto que este capítulo se ha centrado preferentemente en los efectos amnésicos del daño cerebral, el lector se puede haber quedado con la impresión de que las disociaciones entre varios tipos de memoria tienen poca relación directa con las personas con cerebros sanos, indemnes. Este apartado, el final, subraya que no es tal el caso. Lo resalta con una interesante línea de experimentos y un sugerente caso clínico.

Reflexión crítica

Todos experimentamos *amnesia infantil*, es decir: prácticamente no recordamos ninguno de los sucesos de nuestra infancia (Howe, 2003). Newcombe y sus colegas (2000) plantearon la siguiente cuestión: ¿Los niños normales que no logran recordar o reconocer explícitamente cosas de su temprana infancia manifiestan memoria implícita de dichas cosas? Los resultados de dos experimentos indican que la respuesta es «sí».

En un estudio de amnesia infantil (Newcombe y Fox, 1994), se les mostró a niños una serie de fotografías de niños de edad preescolar, algunos de los cuales habían sido compañeros de curso de ellos. Los sujetos reconocieron a unos cuantos de sus anteriores compañeros de curso. Sin embargo, ya fuera que recordaran explícitamente o no a un antiguo compañero de clase, manifestaron sistemáticamente una mayor respuesta de conductibilidad de la piel ante fotografías de esos compañeros de clase.

En un segundo estudio de amnesia infantil, Drummey y Newcombe (1995) utilizaron una versión moderna de la prueba de dibujos incompletos. Enseñaron una serie de dibujos a niños de tres años, cinco años y a adultos. Tres meses después se evaluó la memoria que tenían los sujetos de estos dibujos pidiéndoles que identificaran éstos y algunos otros dibujos de control lo más rápido que pudieran. Al principio los dibujos estaban muy desdibujados, pero progresivamente se iban haciendo más nítidos. Después de esta prueba de memoria implícita, se les preguntó a los sujetos cuál de los dibujos recordaban haber visto antes. Se comprobó que los niños de cinco años y los adultos tenían mejor memoria explícita que los niños de tres años; es decir, era más probable que recordaran haber visto los

[5] O LTD (de *long-term depression*) *(N. de la T.)*.

dibujos de las series originales. No obstante, los tres grupos presentaron una memoria implícita sustancial: todos los sujetos pudieron identificar más rápidamente los dibujos que habían visto antes, incluso si no recordaban conscientemente que los habían visto.

Este capítulo comenzó con el caso de H. M.; termina con el caso de R. M. El caso de R. M es uno de los más irónicos que he conocido, razón por la cual lo he guardado para el final del capítulo. R. M. es un biopsicólogo y, como se verá, su vocación jugó un papel importante en sus síntomas.

El caso de R. M., el biopsicólogo que recordaba a H. M.

R. M. se golpeó la cabeza mientras esquiaba; cuando recobró la consciencia, sufría amnesia tanto anterógrada como retrógrada. Durante varias horas pudo recordar poco de los sucesos de su vida anterior. No recordaba si estaba casado, donde vivía o dónde trabajaba. Había perdido la mayor parte de su memoria episódica.

Asimismo, muchas de las cosas que le sucedieron en las horas después de su accidente se le olvidaron tan pronto como distrajo su atención de ellas. Por ejemplo, en el coche camino del hospital R. M. charlaba con la persona que estaba sentada a su lado —un amigo de un amigo con quien había esquiado todo el día—. Pero cada vez que algo atraía su atención —por ejemplo, el paisaje de las montañas— olvidaba por completo a esa persona y su conversación previa, y posteriormente volvía presentarse.

Era un caso clásico de amnesia postraumática. Al igual que H. M., R. M. estaba atrapado en el presente, con sólo un pasado nebuloso y aparentemente sin futuro. Lo irónico de la situación era que durante esas pocas horas, cuando R. M. pudo recordar unos cuantos hechos de su vida, sus pensamientos se encaminaban una y otra vez a una memoria semántica —su recuerdo de una persona de la que se acordaba haber sabido algo en algún momento de su confuso pasado—. Entre brumas recordó a H. M., su compañero de prisión en el presente, y se preguntaba si le aguardaba el mismo destino.

Ahora, R. M. se ha recuperado completamente y mira atrás lo que puede recordar de su experiencia con alivio y con una sensación de empatía con H. M. A diferencia de H. M., a R. M. se le ha concedido un indulto; pero su experiencia le ha permitido apreciar mejor la situación de los que padecen amnesia, quienes —como H. M— cumplen una sentencia de por vida.

Revisión de los temas

Ya que este capítulo se ha basado casi por completo en el estudio de los trastornos de la memoria humana y sus modelos animales, el tema de las implicaciones clínicas y el de la perspectiva evolutiva han sido los predominantes. El estudio clínico de los trastornos de memoria ha sido hasta el momento una vía de dirección única: mucho se ha aprendido acerca de la memoria y sus mecanismos neurales estudiando a pacientes con amnesia, pero aún no se sabe lo suficiente sobre cómo tratar sus problemas de memoria.

Implicaciones clínicas

Perspectiva evolutiva

El tema de la neurociencia cognitiva ha aparecido pocas veces en este capítulo. Sin embargo, los métodos modernos de neuroimagen funcional están empezando a desempeñar un papel fundamental en el estudio de los trastornos de memoria producidos por daño cerebral.

Neurociencia cognitiva

Por último, la lengüeta de reflexión crítica sobre la biopsicología ha destacado varias partes del capítulo en las que era especialmente importante que el lector pensara clara y cuidadosamente. Se le ha advertido que: (1) considere las limitaciones de los casos clínicos, (2) no conciba la memoria como un proceso unitario, (3) tenga en cuenta la dificultad de distinguir los efectos anterógrados de los retrógrados cuando los trastornos tienen un comienzo gradual (p. ej., en la enfermedad de Korsakoff), (4) reconozca que los casos de isquemia cerebral (p. ej., el de R. B.) no aportan una prueba decisiva del papel del hipocampo en la memoria, y (5) comprenda que, si bien la mayoría de las investigaciones se han centrado en la PLP mediada por receptores NMDA en el hipocampo, la PLP es un fenómeno complejo y variado.

Reflexión crítica

EN EL CD

Para lecturas relacionadas con el Capítulo 11, *véase* la copia impresa.

Cuestiones para reflexionar

1. El estudio de las bases anatómicas de la memoria ha recorrido un largo camino desde la mala fortuna de H. M. ¿Qué tipo de avances en este tema cree el lector que se harán durante la próxima década?
2. Utilizando ejemplos de su propia experiencia, compare la memoria implícita con la explícita.
3. ¿Qué ventajas y limitaciones tienen los modelos animales de amnesia? Compare la utilidad de los modelos en monos y en ratas.
4. La PLP es uno de los fenómenos neurocientíficos que se ha estudiado más exhaustivamente ¿Por qué? ¿Ha sido fructífero el esfuerzo?
5. Los estudios de casos clínicos han jugado un importante papel en el estudio de la memoria. Discútase esto.

EN EL CD

¿Estudiando para un examen? Intente hacer los ejercicios de práctica del Capítulo 11.

Palabras clave

Amígdala, 290
Amnesia anterógrada, 291
Amnesia del lóbulo temporal medial, 294
Amnesia por lesión diencefálica medial, 297
Amnesia global, 292
Amnesia postraumática (APT), 298
Amnesia retrógrada, 291
Aprendizaje, 290
Caja de Mumby, 304
Capa de células piramidales, 295
Células de lugar, 308
Cerebelo, 311
Consolidación de la memoria, 294
Corteza entorrinal, 303
Corteza temporal inferior, 310
Choque electroconvulsivo [o terapia electroconvulsiva (TEC)], 299
Dígitos, 291
Engrama, 302
Espinas dendríticas, 315
Glutamato, 312
Hipocampo, 290
Isquemia cerebral, 295
Lobulectomía, 290
Lobulectomía temporal medial bilateral, 290
Lobulotomía, 290
Memoria, 290
Memoria de referencia, 308
Memoria de trabajo, 308
Memoria episódica, 294
Memoria explícita, 294
Memoria implícita, 294
Memoria semántica, 294
Monóxido de nitrógeno, 316
Neoestriado, 311
Núcleos dorsomediales, 296
Potenciación a largo plazo (PLP), 312
Prosencéfalo basal, 297
Prueba de dibujos incompletos, 293
Prueba de no emparejamiento con la muestra demorado, 302
Prueba del laberinto de agua de Morris, 308
Prueba del laberinto de brazos radiales, 308
Pruebas de *priming* de repetición, 294
Receptor NMDA, 313
Síndrome de Korsakoff, 295
Subcampo CA1, 295
Teoría del mapa cognitivo, 309

EN EL CD

¿Necesita ayuda para estudiar las palabras clave de este capítulo? Revise las fichas informáticas breves del Capítulo 11.

capítulo 12

Hambre, ingesta de alimentos y salud

¿Por qué mucha gente come demasiado?



12.1 Digestión y flujo de energía

12.2 Teorías sobre el hambre y la ingesta de alimentos: puntos de ajuste frente a incentivos positivos

12.3 Factores que determinan qué, cuándo y cuánto comemos

12.4 Investigaciones fisiológicas sobre el hambre y la saciedad

12.5 Regulación del peso corporal: puntos de ajuste frente a puntos de equilibrio

12.6 Obesidad humana

12.7 Anorexia nerviosa

Comer es una conducta que interesa prácticamente a todo el mundo. Todos lo hacemos y la mayoría obtenemos un gran placer de ello. Pero para muchos de nosotros se convierte en una fuente de serios problemas personales y de salud.

La mayor parte de los problemas de salud relacionados con comer se asocian con comer demasiado (*véase* Kopelman, 2000). Por ejemplo, se ha estimado que más de la mitad de los adultos de la población de EE.UU. cumple los criterios actuales de obesidad clínica, lo que confiere a este problema la categoría de epidemia. Los costes financieros y personales resultantes son enormes. Cada año se gastan en los EE.UU. 45 mil millones de dólares en el tratamiento de trastornos relacionados con la obesidad; el absentismo cuesta otros 23 mil millones; y 33 mil millones se gastan en productos y servicios para perder peso. Por otra parte, se estima que cada año fallecen 300.000 ciudadanos norteamericanos a causa de su excesiva ingesta de alimentos (p. ej., de diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares y algunos cánceres). Aunque los EE. UU. marcan la pauta en cuanto a la ingesta excesiva y la obesidad, muchos otros países no están muy lejos de ello.

Irónicamente, a medida que la ingesta de alimentos excesiva y la obesidad han alcanzado proporciones epidémicas, se ha dado un aumento relacionado de los trastornos asociados con comer demasiado poco (*véase* Polivy y Herman, 2002). Por ejemplo, alrededor de un tres por ciento de los adolescentes norteamericanos sufre actualmente *anorexia nerviosa,* enfermedad que en los casos extremos pone en peligro la vida.

El mensaje es claro: en algún momento de su vida, la propia persona o una persona cercana sufrirá con casi total seguridad un trastorno relacionado con la comida.

El aumento masivo de la obesidad y otros trastornos relacionados con la ingesta de alimentos que se ha producido durante las últimas décadas en muchos países contrasta marcadamente con la opinión que la mayoría de la gente tiene acerca del hambre y del comer. La mayor parte de las personas —supongo que el lector incluido— cree que el hambre y el comer se desencadenan cuando los recursos energéticos del organismo caen por debajo de un nivel óptimo prescrito, llamado **punto de ajuste:** la mayoría de las personas considera que son muchos los factores que influyen en el hambre y el hecho de comer, pero suponen que el hambre y el sistema de ingesta han evolucionado para aportar al organismo la cantidad justa de energía.

Este capítulo se centra en la incompatibilidad de la creencia del punto de ajuste con la actual epidemia de trastornos de la ingesta de alimentos. Si todos sentimos hambre y tenemos sistemas de ingesta, función primordial de lo cual es mantener las reservas de energía en su nivel óptimo, entonces los trastornos de la ingesta deberían ser poco frecuentes. El hecho de que su prevalencia sea tan alta sugiere que el hambre y el comer están regulados de algún otro modo.

Los primeros apartados de este capítulo examinan algunas de las características fundamentales del hambre y la ingesta de alimentos; de este examen se deriva un modo de pensar diferente sobre el hambre, la ingesta y la salud. Provistos de esta nueva perspectiva, volveremos a examinar los problemas clínicos de la obesidad y la anorexia en los apartados finales. El presente capítulo proporcionará al lector nuevos puntos de vista, de la máxima relevancia personal —se lo garantizo—.

EN EL CD

En el módulo Reflexionando sobre el hambre, Pinel da la bienvenida al lector a este capítulo y habla de una frecuente creencia errónea sobre el hambre de la hora de comer.

Antes de pasar al meollo del capítulo, me gustaría que el lector hiciera una pausa para examinar un caso clínico. ¿Qué haría un paciente con amnesia grave si se le ofreciera una comida poco después de que hubiera acabado de comer? Si su hambre y su ingesta estuvieran controlados por puntos de ajuste de la energía rechazaría la segunda comida. ¿Lo haría?

El caso del hombre que olvidó no comer

Implicaciones clínicas

R. H. era un hombre de 48 años cuyos progresos en sus estudios universitarios se vieron interrumpidos por el proceso de una grave amnesia que afectaba a la memoria explícita a largo plazo- su amnesia era de un tipo e intensidad similares a la de H. M., a quien el lector conoció en el Capítulo 11, y un examen con RM puso de manifiesto un daño bilateral en los lóbulos temporales mediales.

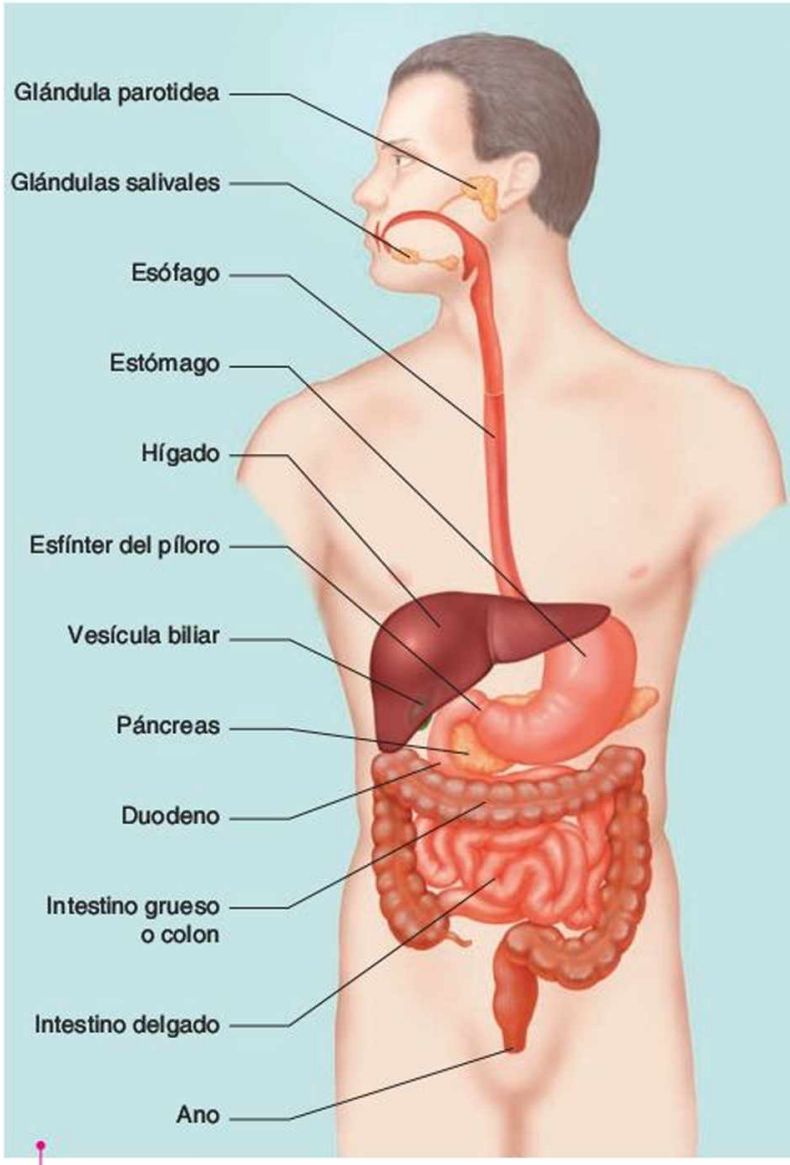
Las comidas que se le ofrecían a R. H. se escogían según a lo que él decía que le gustaba comer: ternera a la parmesana (unas 750 calorías) más todo el zumo de manzana que quisiera. Una vez se le ofreció una segunda comida unos 15 minutos después de que hubiera tomado la primera, y se la comió. Al ofrecerle una tercera comida 15 minutos más tarde, también se la comió. Cuando se le ofreció una cuarta comida la rechazó diciendo que su «estómago estaba un poco lleno».

Luego, unos cuantos minutos más tarde, R. H. dijo que iba a salir para dar un paseo y tomar algo. Al preguntarle qué iba a comer, su respuesta fue ternera a la parmesana. Está claro que el hambre de R. H. (esto es, su motivación para comer) no se debía a un déficit de energía (Rozin *et al.*, 1998).

12.1 Digestión y flujo de energía

El objetivo principal de la ingesta de alimentos es proveer al organismo la energía que necesita para sobrevivir y funcionar. Este apartado facilita una breve panorámica de los procesos por los que el alimento se digiere, se almacena y se convierte en energía.

En la Figura 12.1, se ilustran el *tubo digestivo* y los procesos digestivos. La **digestión** es el proceso gastrointestinal de descomposición de la comida y absorción de sus constituyentes por el organismo. Con el fin de comprender los aspectos básicos de la digestión, resulta útil considerar el cuerpo sin sus protuberancias, como si fuera un simple tubo viviente con un orificio en cada extremo. Para suministrarse a sí mismo energía y otros nutrientes, el tubo deposita comida en uno de sus orificios —normalmente, el que tiene dientes— y la hace pasar a lo largo de su canal interno de modo que pueda ser descompuesta y absorbida en parte desde el canal al interior del cuerpo. Los restos se eliminan por el otro extremo. Aunque esta descripción de la ingesta de alimentos no es especialmente apetitosa, sirve para ilustrar que, estricta-



Etapas de la digestión

1. Al masticar se trocea la comida y se mezcla con la saliva.
2. La saliva lubrica la comida e inicia su digestión.
3. Al deglutir se mueve la comida y desciende por el esófago hasta el estómago.
4. La función primordial del estómago es servir de depósito de almacenamiento. El ácido clorhídrico del estómago descompone el alimento en pequeñas partículas, y la pepsina inicia el proceso de degradación de las moléculas proteicas en aminoácidos.
5. El estómago vacía gradualmente su contenido a través del esfínter del píloro en el duodeno, la parte superior del intestino donde ocurre la mayor parte de la digestión.
6. Las enzimas digestivas del duodeno, muchas de ellas procedentes de la vesícula biliar y del páncreas, descomponen las moléculas proteicas en aminoácidos, y las moléculas de almidón y las de azúcar complejas en azúcares simples. Los azúcares simples y los aminoácidos atraviesan con facilidad las paredes del duodeno hasta el torrente circulatorio y son transportados al hígado.
7. Las grasas son emulsionadas (se descomponen en gotículas) por la bilis, que se fabrica en el hígado y se almacena en la vesícula biliar hasta que se libera en el duodeno. Las grasas emulsionadas no pueden atravesar las paredes del duodeno y son transportadas por los pequeños conductos de las pared del duodeno hasta el sistema linfático.
8. La mayoría del agua y de los electrolitos restantes son absorbidos de los desechos en el intestino grueso, y el resto se expulsa por el ano.

FIGURA 12.1 El tubo digestivo y el proceso de la digestión.

mente hablando, la comida no se consume hasta que se digiere.

Como resultado de la digestión, la energía se suministra al organismo en tres formas (*véase* la Figura 12.1). Estas tres formas son: 1) **lípidos** (grasas): 2) **aminoácidos** (el producto de la degradación de las proteínas) y 3) **glucosa** (un azúcar simple, producto del metabolismo de *hidratos de carbono* complejos, es decir, almidones y azúcares complejos).

El cuerpo utiliza energía continuamente, pero su consumo es intermitente. Por lo tanto tiene que almacenar energía para utilizarla en los intervalos entre las comidas. La energía se almacena en tres formas: *grasas, glucógeno* y *proteínas.* La mayor parte de las reservas energéticas del organismo se almacena como grasas; relativamente poca como glucógeno o proteínas (*véase* la Figura 12.2). Así pues, los cambios del peso corporal de los humanos adultos se deben en gran parte a cambios en la cantidad de grasa corporal.

Dado que el glucógeno, que principalmente se almacena en el hígado, se convierte rápido en glucosa —la principal fuente de energía que puede utilizar directamente el organismo—, se podría esperar que el glucógeno fuera el modo preferido del organismo para almacenar energía. Hay dos razones fundamentales por las que las grasas, antes que el glucógeno, son la forma principal de almacenamiento de energía. Una de ellas es que un gramo de grasa puede almacenar el doble de energía que un gramo de glucógeno; la otra es que el glucógeno, a diferencia de las grasas, atrae y retiene cantidades importantes de agua. En consecuencia, si el peso se sitúa dentro de lo normal y todas las calorías de las grasas se almacenasen en forma de glucógeno, el peso corporal probablemente sobrepasaría los 275 kilos.

En el *metabolismo energético* (los cambios químicos por los que la energía queda disponible para ser utilizada por un organismo) se dan tres fases: la fase cefálica, la fase de absorción y la fase de ayuno. La **fase cefálica** es la fase preparatoria. A menudo se inicia al ver u oler la comida, o sólo con pensar en ella; y acaba cuando la comida empieza a ser absorbida por el torrente circulatorio. La **fase de absorción** es el período durante el cual toda la energía no almacenada de la comida que ha absorbido el torrente circulatorio suple las necesidades energéticas inmediatas del organismo. **La fase de ayuno** es el período durante el cual toda la energía no almacenada de la comida previa ha sido utilizada y el organismo está obteniendo energía de sus reservas para cumplir con las necesidades energéticas inmediatas. Esta fase termina con el comienzo de una nueva fase cefálica. Durante los períodos de aumento rápido de peso, las personas pasan a menudo directamente de una fase de absorción a la fase cefálica siguiente sin atravesar una fase intermedia de ayuno.

El flujo energético durante las tres fases del metabolismo de la energía está regulado por dos hormonas pan-



FIGURA 12.2 Distribución de la energía almacenada en una persona normal.

creáticas: la insulina y el glucagón. Durante las fases cefálica y de absorción, el páncreas libera una gran cantidad de insulina al torrente circulatorio, pero muy poca cantidad de glucagón. La **insulina** desempeña tres funciones: 1) estimula la utilización de la glucosa como principal fuente de energía por parte del organismo; 2) estimula la conversión de los carburantes de transmisión hemática en formas que pueden almacenarse: la glucosa en glucógeno y grasa, y los aminoácidos en proteínas, y (3) estimula el almacenamiento de glucógeno en el hígado y los músculos, de las grasas en el tejido adiposo y de las proteínas en

los músculos. En resumen, la función de la insulina durante la fase cefálica consiste en disminuir los niveles de carburantes de transmisión hemática, principalmente la glucosa, anticipándose a una afluencia inminente; y su función durante la fase de absorción es minimizar los niveles crecientes de carburantes de transmisión hemática, utilizándolos y almacenándolos.

A diferencia de la fase cefálica y la de absorción, la fase de ayuno se caracteriza por un nivel sanguíneo alto de **glucagón** y bajo de insulina. Sin que haya un nivel elevado de insulina, la glucosa tiene dificultades para entrar en la mayoría de las células del organismo; por lo tanto, la glucosa deja de ser el principal carburante del organismo. De hecho, esto reserva la glucosa del organismo para el encéfalo, ya que no se requiere insulina para que la glucosa penetre en la mayor parte de las células cerebrales. Los niveles bajos de insulina también favorecen la conversión del glucógeno y de las proteinas en glucosa. (La transformación de las proteínas en glucosa se denomina **gluconeogénesis.**).

Por otro lado, los altos niveles de glucagón propios de la fase de ayuno estimulan la liberación de **ácidos grasos libres** por parte del tejido adiposo y su utilización como carburante principal del organismo. Los niveles altos de glucagón estimulan asimismo la transformación de los ácidos grasos libres en **cetonas**, que son empleadas por los músculos como fuente de energía durante la fase de ayuno. Sin embargo, tras un período prolongado sin alimento, el cerebro también empieza a usar cetonas para así mantener los recursos de glucosa del organismo.

En la Figura 12.3, se resumen los principales sucesos metabólicos que se asocian con las tres fases del metabolismo energético.

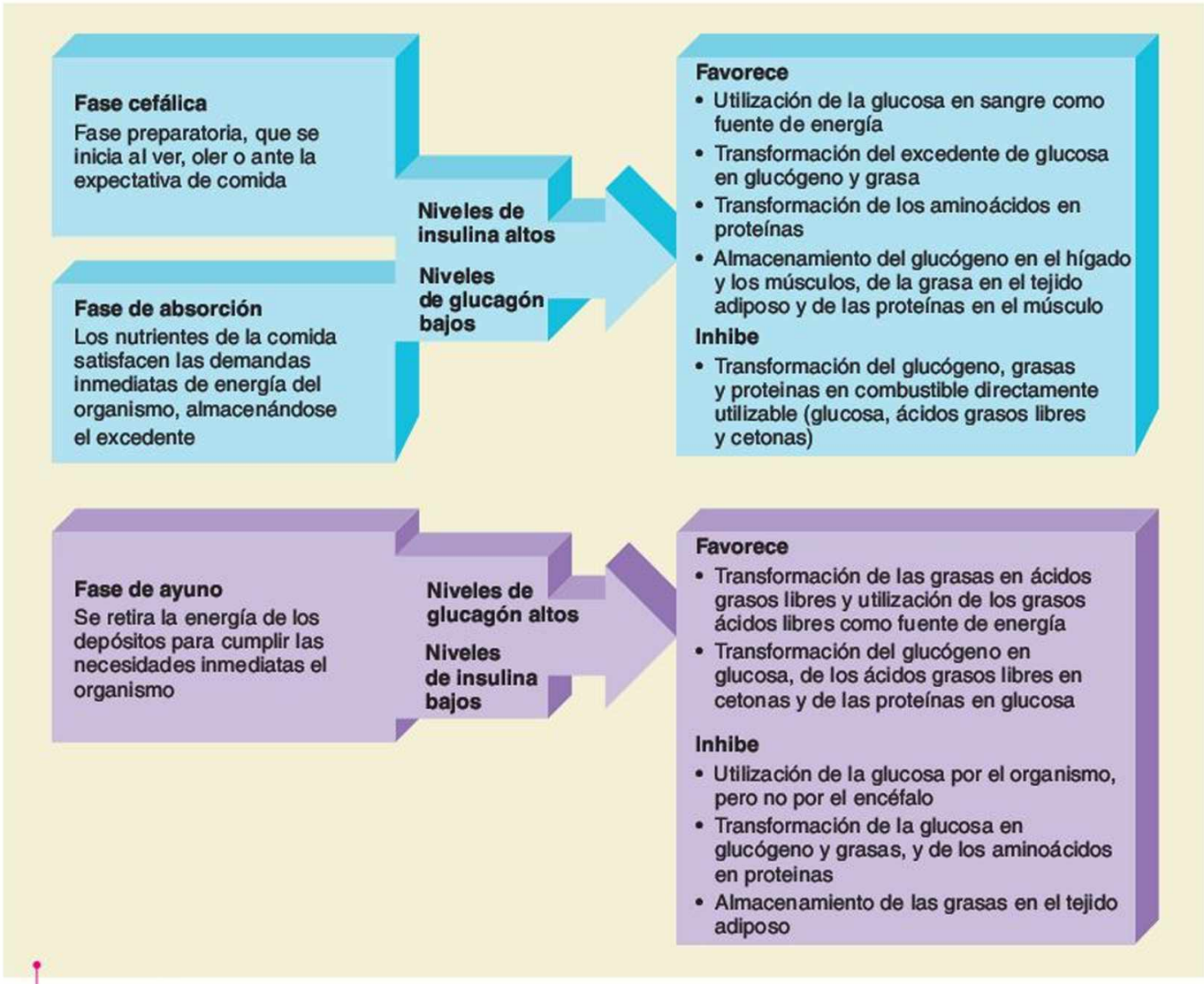


FIGURA 12.3 Principales sucesos que se asocian con las tres fases del metabolismo de la energía: fase cefálica, fase de absorción y fase de ayuno.



Teorías sobre el hambre y la ingesta de alimentos: puntos de ajuste frente a incentivos positivos

Una de las principales dificultades que se encuentran a la hora de enseñar los fundamentos del hambre, de la ingesta de alimentos y de la regulación del peso corporal es el **supuesto del punto de ajuste.** Aunque está arraigado en la idea que tiene la mayoría de la gente sobre el hambre y el comer (Assanand, Pinel y Lehman, 1998a, 1998b), se sea o no consciente de ello, no coincide con el grueso de los datos existentes. ¿En qué consiste exactamente el supuesto del punto de ajuste?

Supuesto del punto de ajuste

La mayor parte de las personas atribuye el *hambre* (la motivación para comer) a la existencia de una falta de energía e imaginan el hecho de comer como el medio por el cual los recursos energéticos recobran su nivel óptimo —es decir, el *punto de ajuste energético*—. En la Figura 12.4 se resume este supuesto del punto de ajuste. Después de tomar una *comida* (un bocado de alimento), se supone que los recursos de energía de una persona se encuentran cerca de su punto de ajuste, y que después de esto disminuyen a medida que el organismo emplea la energía como carburante para sus procesos fisiológicos. Cuando el nivel de recursos energéticos del organismo desciende muy por debajo del punto de ajuste, la persona se ve impulsada por una sensación de hambre a comer de nuevo. Continúa comiendo, según el supuesto del punto de ajuste, hasta que el nivel de energía vuelve a su punto de ajuste y la persona se siente *saciada* (deja de estar hambrienta).

El modelo del punto de ajuste del hambre y la ingesta de alimentos funciona en gran medida igual que un sistema de calefacción regulado por termostato en un ambiente frío. El radiador aumenta la temperatura ambiente hasta que ésta alcanza su punto de ajuste (temperatura que se ha establecido en el termostato). Esto apaga la calefacción, y entonces la temperatura ambiente desciende gradualmente hasta que el descenso es suficiente para volver a poner en marcha el radiador. Todos los sistemas de punto de ajuste constan de tres componentes: un mecanismo de punto de ajuste, un mecanismo detector y un mecanismo de acción. El *mecanismo de punto de ajuste* establece el punto de ajuste, el *mecanismo detector* detecta las desviaciones del punto de ajuste, y el *mecanismo de acción* actúa para eliminar estas desviaciones. Por ejemplo, los mecanismos de ajuste, detección y acción de un sistema de calefacción son, respectivamente, el termostato, el termómetro y el radiador.

Todos los sistemas de punto de ajuste son **sistemas de retroalimentación negativa** —sistemas en los que la retroalimentación procedente de los cambios en un sentido provoca efectos compensatorios en el sentido opuesto—. Los sistemas de retroalimentación negativa son habituales en mamíferos, ya que actúan para mantener la **homeostasis** —un ambiente interno constante—, esencial para la supervivencia de los mamíferos (*véase* Wenning, 1999).

Teorías glucostática y lipostática del punto de ajuste del hambre y la ingesta de alimentos

Durante las décadas de 1940 y 1950, los investigadores que trabajaban asumiendo que la ingesta de alimentos está regulada por algún sistema de punto de ajuste

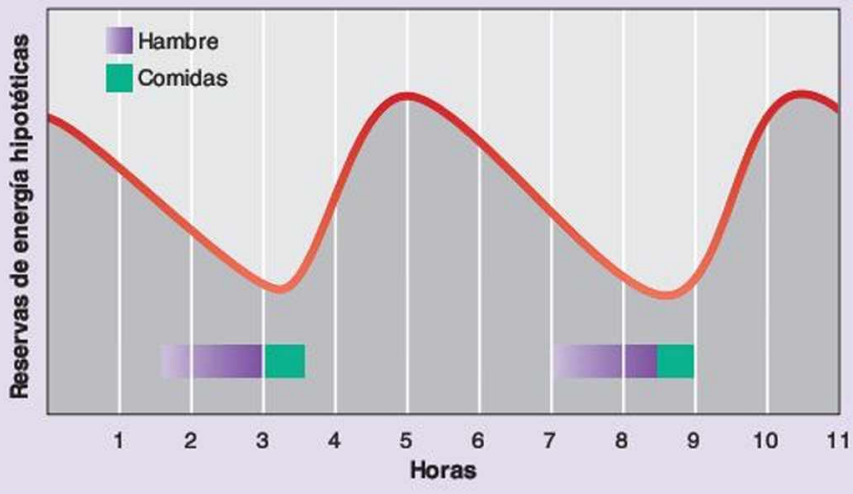


FIGURA 12.4 El concepto del punto de ajuste de la energía en el que se basa la idea de mucha gente sobre el hambre y la ingesta de alimentos.

especulaban acerca de la naturaleza de dicha regulación. Varios investigadores sugirieron que esta ingesta está controlada por un sistema diseñado para mantener un punto de ajuste del nivel de glucemia[1] —la idea es que nos sentimos hambrientos cuando el nivel de glucemia desciende significativamente por debajo de su punto de ajuste, y que nos sentimos saciados cuando el hecho de comer vuelve a situar nuestro nivel de glucemia en su punto de ajuste—. Se alude a varias versiones de esta teoría como la **teoría glucostática.** Parecería lógico que el principal objetivo del comer fuera mantener un punto de ajuste del nivel de glucemia, ya que la glucosa es el principal carburante del cerebro.

La **teoría lipostática** es otra teoría de punto de ajuste que se propuso en distintas versiones durante las décadas de 1940 y 1950. Conforme a esta teoría, cada individuo tiene un punto de ajuste para la grasa corporal, y las desviaciones de este punto de ajuste provocan adaptaciones compensatorias en el nivel de ingesta que restablecen el nivel de grasa corporal en su punto de ajuste original. El hecho que se cita más frecuentemente como apoyo de esta teoría es que el peso corporal de los adultos permanece relativamente constante.

Las teorías glucostática y lipostática se han considerado complementarias, no mutuamente excluyentes. La teoría glucostástica se concibió para explicar porqué se inicia y se finaliza una comida, mientras la teoría lipostática lo fue para explicar la regulación a largo plazo. Así pues, el punto de vista dominante en 1950 fue que la ingesta de alimentos está regulada por la interacción entre dos sistemas de punto de ajuste: un sistema glucostático a corto plazo y un sistema lipostático a largo plazo. La ingenuidad de estas teorías de los años cincuenta es conmovedora. Sorprendentemente, siguen presentándose como la última palabra en algunos libros de texto; quizá el lector lo haya visto.

Problemas de las teorías del punto de ajuste del hambre y la ingesta de alimentos

Las teorías de punto de ajuste sobre el hambre y la ingesta de alimentos presentan varios puntos débiles (*véase* de Castro y Plunkett, 2002). Ya se le ha comentado al lector un hecho que socava estas teorías: la epidemia actual de obesidad y otros trastornos de la ingesta de alimentos. Examinemos tres más.

En primer lugar, las teorías del punto de ajuste sobre el hambre y la ingesta de alimentos no concuerdan con las presiones evolutivas básicas relacionadas con dicha ingesta, tal y como las entendemos. El principal problema relacionado con esta ingesta al que se enfrentaron nuestros ancestros fue la falta de regularidad y lo imprevisible de la disponibilidad de alimentos. Así pues, para poder sobrevivir, resultó importante para ellos comer grandes cantidades de buenos alimentos cuando disponían de ellos de modo que pudieran almacenar calorías en forma de grasa corporal. Cualquiera de nuestros antepasados —humano o no— que hubiese dejado de sentir hambre tan pronto como se hubieran suplido sus necesidades inmediatas de energía, no habría sobrevivido al primer invierno duro o a una sequía prolongada. Para sobrevivir en condiciones naturales, cualquier especie de sangre caliente necesita un sistema de hambre y de ingesta de alimentos que prevenga la falta de energía, más que uno que se limite a responder ante ésta una vez que ha surgido. Desde tal perspectiva, es difícil imaginar cómo pudo haber evolucionado un sistema de hambre y de ingesta de alimentos de punto de ajuste en mamíferos (*véase* Pinel, Assanand y Lehman, 2000).

Perspectiva evolutiva

En segundo lugar, las principales predicciones de las teorías del punto de ajuste del hambre y de la ingesta de alimentos no se han confirmado. Los estudios iniciales parecían apoyar las teorías de punto de ajuste al demostrar que los marcados descensos de grasa corporal, producidos por inanición, o los marcados descensos del nivel de glucosa en sangre, producidos por inyecciones de insulina, inducen un aumento de la ingesta de alimentos en animales de laboratorio. El problema es que rara vez ocurren naturalmente descensos de la magnitud requerida para inducir de modo fiable la ingesta de alimentos. De hecho, como ya se ha visto en este capítulo, más del cincuenta por ciento de la población norteamericana adulta tiene un exceso significativo de depósitos grasos cuando inician una comida. A la inversa, los esfuerzos por reducir la cantidad de alimento que se ingiere haciendo que los sujetos consuman una bebida rica en calorías justo antes de comer en gran medida no han sido satisfactorios. En realidad, la idea que se tenga sobre el contenido calórico de una bebida antes de la comida a menudo influye en la cantidad de comida que se ingiere a continuación más que en su contenido calórico real (*véase* Lowe, 1993).

En tercer lugar, las teorías del punto de ajuste sobre el hambre y la ingesta de alimentos son insuficientes porque no reconocen la gran influencia que ejercen sobre el hambre y la ingesta factores tales como el sabor, el aprendizaje y los factores sociales. Para convencerse a sí mismo de la importancia de dichos factores, deténgase el lector un momento e imagine que ve, huele y saborea su plato favorito. Puede ser una suculenta ración de langosta cubierta con mantequilla de ajo derretida, un trozo de pastel de chocolate o una fuente de patatas fritas recién hechas en casa. ¿Empieza a sentir un poco de hambre? Si tuviera

Reflexión crítica

[1] Glucosa en sangre *(N. de la T.)*.

delante en estos momentos las patatas fritas caseras —mi debilidad personal—, ¿no intentaría alcanzar una, o quizá la fuente entera?, ¿no le ha ocurrido en alguna ocasión sentir malestar tras una copiosa comida sólo por despacharla con un postre excesivo? Las respuestas, por lo general afirmativas, a estas preguntas llevan inevitablemente a la conclusión de que el hambre y la ingesta de alimentos no están controlados de manera rígida por las desviaciones del punto de ajuste energético. Esto mismo se puede demostrar fácilmente con ratas de laboratorio añadiendo una pequeña cantidad de sacarina a su ración de comida: la sacarina aumenta el dulzor de la comida sin añadir calorías, y esto produce un importante aumento tanto de la ingesta de alimentos como del peso corporal.

Perspectiva del incentivo positivo

La incapacidad de las teorías del punto de ajuste para explicar los fenómenos básicos de la ingesta de alimentos y el hambre ha llevado a que se desarrollara un enfoque teórico alternativo. El postulado central de esta nueva perspectiva teórica, a la que por lo general se alude como **teoría del incentivo positivo,** es que lo que mueve normalmente a los seres humanos y otros animales a comer no es una carencia interna de energía sino que son incitados a comer por el placer anticipado de esta ingesta —al placer anticipado de una conducta se le denomina su **valor de incentivo positivo** (*véase* Bolles, 1980; Booth; 1981; Collier, 1980; Rolls, 1981; Toates, 1981)—. Existen varias teorías diferentes del incentivo positivo y yo me refiero en general a todas ellas como la *perspectiva del incentivo positivo*.

El principio fundamental de la perspectiva del incentivo positivo de la ingesta de alimentos es que el hecho de comer está regulado en gran parte del mismo modo que la conducta sexual: se emprende una conducta sexual no debido a una carencia interna, sino porque la evolución ha llevado a anhelarla. Las presiones evolutivas de una escasez inesperada de comida nos han moldeado, así como a todos los animales de sangre caliente, que necesitan un suministro continuo de energía para mantener la temperatura corporal, aprovechar los buenos alimentos cuando se dispone de ellos y comerlos. Según la teoría del incentivo positivo, es la presencia de buena comida, o la perspectiva de la misma, lo que nos provoca hambre, y no la carencia de energía.

Según la perspectiva del incentivo positivo, el grado de hambre que se siente en un momento dado del día depende de la interacción de todos los factores que influyen en el valor de incentivo positivo que tiene el comer. Éstos incluyen los siguientes: el sabor del alimento que probablemente se va a consumir; lo que se ha aprendido acerca de los efectos de este alimento, bien por haberlo comido anteriormente o bien por lo que nos han dicho otros; el tiempo que ha pasado desde la última vez que se comió; el tipo y cantidad de comida que contiene el intestino; que haya o no otras personas y que estén comiendo, y que los niveles de glucosa en sangre estén o no dentro de los límites normales. Esta lista abreviada ilustra uno de los puntos fuertes de la perspectiva del incentivo positivo. A diferencia de las teorías del punto de ajuste, las teorías del incentivo positivo no señalan un factor como principal determinante del hambre e ignoran el resto; admiten que interaccionan muchos factores para determinar el grado de hambre que siente un individuo en un momento dado y sugieren que dicha interacción tiene lugar mediante la influencia de estos diversos factores sobre el valor de incentivo positivo del comer (*véase* Cabanac, 1971).

En este apartado se ha aprendido que la mayoría de las personas piensa en el hambre y el comer en términos de puntos de ajuste energéticos, y se le ha presentado al lector una alternativa: la perspectiva del incentivo positivo. ¿Qué es lo acertado? Si es como la mayoría de las personas, estará sujeto al modo de pensar habitual y opondrá resistencia a nuevas maneras de pensar. No obstante, los principios de claridad de razonamiento requieren que deje a un lado estas tendencias y base totalmente sus opiniones acerca de esta importante cuestión en la evidencia.

Reflexión crítica

Hasta el momento se han examinado algunos de los principales puntos débiles de las teorías del punto de ajuste sobre el hambre y la ingesta de alimentos. En el siguiente apartado se analizará algo de lo que nos han enseñado las investigaciones biopsicológicas acerca de la ingesta de alimentos. A medida que lector avance por este apartado, fíjese en las ventajas de la teoría del incentivo positivo sobre las teorías del punto de ajuste para explicar los aspectos básicos del hambre y la ingesta de alimentos-

12.3 Factores que determinan qué, cuándo y cuánto comemos

En este apartado del capítulo se describen los principales factores que por lo común determinan lo que comemos, cuándo comemos y cuánto comemos. Obsérvese que no se incluye entre estos factores la disminución de energía. Aunque la disminución sustancial de energía aumenta de manera clara el hambre y la ingesta de alimentos, no representa un factor habitual que lleve a la conducta de comer a personas como nosotros, que vivimos en una

sociedad repleta de alimentos. Aunque se pueda pensar que el cuerpo está falto de energía antes de una comida, no lo está. Ésta es una de las creencias erróneas que se analiza en este apartado. Repárese asimismo en que las investigaciones con seres no humanos han desempeñado un papel importante en saber más acerca de la ingesta de alimentos en nuestra especie.

Factores que determinan qué comemos

Algunos sabores tienen un alto valor de incentivo positivo para prácticamente todos los miembros de una especie.

Perspectiva evolutiva

Por ejemplo, la mayoría de los seres humanos tiene una inclinación especial por los sabores dulces, grasos y salados. Este pauta típica de preferencias humanas de sabor es adaptativa ya que, por naturaleza, los sabores dulces y grasos son característicos de alimentos ricos en energía que son ricos en vitaminas y minerales; y los sabores salados son característicos de alimentos ricos en sodio. Por lo contrario, los sabores amargos, por los cuales la mayoría de los seres humanos sienten aversión, se asocian a menudo con toxinas. A éstas preferencias y aversiones de sabores típicas de especie se le añade que cada individuo tiene capacidad para aprender preferencias y aversiones de sabores específicas (*véase* Rozin y Shulki, 1990).

Preferencias y aversiones gustativas aprendidas

Los animales aprenden a preferir sabores que se asocian con un aporte de calorías y a evitar sabores que se asocian con enfermedades (*véase*, p. ej., Baker y Booth. 1989; Lucas y Sclafani, 1990; Sclafani, 1990). Además, los seres humanos y otros animales aprenden a comer observando a sus congéneres. Por ejemplo, las ratas aprenden a preferir sabores que han experimentado en la leche materna y los que huelen en el aliento de otras ratas (*véase* Galef, 1995, 1996; Gales y Whishkin y Bielavska, 1997). De forma similar, en los seres humanos, muchas preferencias por determinados alimentos son específicas de una cultura determinada —por ejemplo, en algunas culturas los insectos no tóxicos se consideran un manjar—. Galef y Wright (1995) han demostrado que las ratas criadas en grupo, en vez de aisladas, son más proclives a aprender a consumir una dieta sana.

Aprender a comer vitaminas y minerales

¿Cómo escogen los animales la dieta que les aporta todas las vitaminas y minerales que necesitan? Para responder a esta pregunta, los investigadores han estudiado cómo las deficiencias de la dieta influyen en la dieta que se escoge. Se han puesto de manifiesto dos tipos de resultados: uno con respecto al sodio y otro con respecto a las vitaminas y minerales esenciales. Cuando un animal tiene falta de sodio, desarrolla una preferencia inmediata y apremiante por el sabor de la sal (*véase* Rowland, 1990). Por lo contrario, un animal con carencia de alguna vitamina o mineral distinta del sodio ha de aprender a consumir alimentos que sean ricos en el nutriente que le falta, experimentando sus efectos positivos. Ésta es la razón por la que normalmente no se detecta en los alimentos el sabor de vitaminas y minerales, aparte del sodio. Por ejemplo, las ratas a las que se mantiene con una dieta deficiente en *tiamina* (vitamina B_1) llegan a presentar una aversión al sabor de dicha dieta; y si se les ofrecen dos dietas nuevas, una deficiente en tiamina y otra rica en tiamina, suelen establecer una preferencia por el sabor de la dieta rica en tiamina a lo largo de los días siguientes.

Si nosotros, al igual que las ratas, somos capaces de aprender a elegir dietas ricas en las vitaminas y los minerales que se necesitan, ¿por qué las dietas deficitarias son tan frecuentes en nuestra sociedad? (*véase* Willett, 1994). Una de las razones es que, para maximizar los beneficios, los fabricantes producen alimentos con los sabores que preferimos, pero eliminándoles la mayoría de los nutrientes esenciales. (Incluso las ratas prefieren las galletas con pepitas de chocolate a la ración de comida para ratas nutricionalmente completa.) La segunda razón la ilustra el estudio clásico de Harris y colaboradores (1933). Cuando se les ofrecieron a ratas con carencia de tiamina dos dietas nuevas, una con tiamina y otra sin ella, la mayoría aprendió a comer la dieta completa y a evitar la deficiente. Sin embargo, cuando se les ofrecieron diez dietas nuevas, de las cuales únicamente una contenía la tan necesaria tiamina, pocas establecieron una preferencia por la dieta completa. La cantidad de sustancias diferentes consumidas cada día por la mayoría de las personas en las sociedades industrializadas es inmensa y ello hace que sea difícil, si no imposible, que sus organismos aprendan qué alimentos son beneficiosos y cuáles no.

No hay mucho más sobre nutrición en este capítulo. Aunque ciertamente es importante tomar una dieta nutritiva, la nutrición tiene un escaso efecto directo sobre nuestro hambre y nuestra ingesta de alimentos. Sin embargo, al tiempo que trato este tema, me gustaría dirigir al lector a una buena fuente de información sobre nutrición: Muchos libros populares sobre nutrición son de dudosa validez e incluso los gobiernos, excesivamente influidos por consideraciones económicas y grupos con intereses particulares, a menudo no aportan el mejor asesoramiento sobre nutrición (*véase* Nestle, 2003). Para buscar asesoramiento sobre nutrición basado en la investigación, consúltese un artículo de Willett y Stampfer (2003) y el libro en el que se basa (Willett, Skerrett y Giovannucci, 2001).

Factores que influyen en cuándo comemos

Collier y sus colaboradores (*véase* Collier, 1986) vieron que la mayoría de los mamíferos deciden nutrirse a lo lar-

Perspectiva evolutiva

go de muchas pequeñas comidas (picoteos) al día si disponen de una cantidad suficiente de alimentos. Únicamente cuando existen costes físicos a la hora de comer, como tener que desplazarse lejos, los animales optan por un número reducido de comidas abundantes.

El número de veces que los seres humanos comen al día está influido por normas culturales, horarios de trabajo, rutinas familiares, preferencias personales, riqueza y una gran variedad de otros factores. Sin embargo, a diferencia de las preferencias generales de los mamíferos, la mayoría de las personas, sobre todo las que viven en grandes núcleos familiares, tienden a comer un número reducido de veces, pero comidas muy abundantes al día y a intervalos regulares. Es interesante el hecho de que el momento de la comida de cada persona coincide con el momento en que es probable que esa persona sienta más hambre. De hecho, muchas personas experimentan crisis de malestar (dolor de cabeza, náuseas y dificultades de concentración) cuando se saltan una comida.

Hambre previa a la comida Estoy seguro de que el lector habrá experimentado crisis de hambre antes de una comida. De manera subjetiva, parece que proporcionan un apoyo convincente a las teorías del punto de ajuste. Es como si el organismo gritara: «Necesito más energía. No puedo funcionar sin ella. Por favor, aliméntenme». Pero las cosas no son siempre lo que parecen. Woods ha aclarado recientemente la confusión (*véase* Woods, 1991; Woods y Ramsay, 2000; Woods y Strubbe, 1994).

Según Woods, la clave para entender el hambre está en darse cuenta de que comer resulta estresante para el organismo. Antes de una comida, las reservas energéticas del organismo se encuentran en un equilibrio homeostático razonable; luego, a medida que se consume la comida, se produce una incorporación de carburante al torrente circulatorio que altera la homeostasis. El organismo hace lo que puede para mantener la homeostasis. A la primera señal de que una persona va a comer pronto —por ejemplo, cuando se aproxima la hora habitual de la comida—, el organismo entra en la fase cefálica y toma medidas para suavizar el impacto de la afluencia inminente, perturbadora de la homeostasis, liberando insulina en la sangre y reduciendo así el nivel de glucosa en sangre. El mensaje de Woods es que las intensas y desagradables sensaciones de hambre que se pueden sentir a la hora de la comida no son gritos del organismo pidiendo comida, son las sensaciones de los preparativos del organismo para la esperada comida, perturbadora de la homeostasis. El hambre a la hora de comer se debe a la expectativa de alimento y no a una carencia de energía.

Cuando yo era estudiante de bachillerato, la comida del mediodía era exactamente a las 12:05 cada día y el hambre me vencía a medida que se acercaba esa hora. En la actualidad, mi horario de comidas es distinto y nunca siento punzadas de hambre al mediodía; ahora me siento hambriento justo antes de la hora a la que habitualmente como. ¿Ha tenido el lector una experiencia similar?

Reflexión crítica

Condicionamiento pavloviano del hambre En una ingeniosa serie de experimentos de condicionamiento pavloviano realizados con ratas de laboratorio, Weingarten (1983, 1984, 1985) aportó un sólido apoyo a la idea de que el hambre suele deberse a la expectativa de alimentos, no a una disminución de energía. Durante la fase de condicionamiento en uno de sus experimentos, Weingarten proporcionó a las ratas seis comidas diarias a intervalos irregulares, advirtiendo el inminente suministro de comida mediante un estímulo condicionado de zumbido y luz. Este procedimiento de condicionamiento se mantuvo durante 11 días. A lo largo de la siguiente fase de prueba del experimento, la comida siempre estaba disponible. Pese al hecho de que nunca se privó de alimento a los sujetos durante la fase de prueba, las ratas empezaron a comer cada vez que se presentaban el zumbido y la luz, aunque hubieran acabado de comer recientemente.

Factores que influyen en cuánto comemos

El estado de motivación que hace que dejemos de ingerir alimento cuando todavía queda comida es la **saciedad**. Los mecanismos de saciedad juegan un importante papel en determinar cuánto comemos.

Señales de saciedad Como se verá en el próximo apartado de este capítulo, la existencia de comida en el intestino y la entrada de glucosa en sangre pueden inducir señales de saciedad, las cuales inhiben el consumo posterior. Estas señales depender tanto del volumen como de la **densidad nutritiva** (calorías por unidad de volumen) del alimento.

Los efectos de la densidad nutritiva se han demostrado en estudios en los que se mantiene con una única dieta a ratas de laboratorio. Una vez establecida una línea base de consumo estable, se cambia la densidad nutritiva de la dieta. Muchas ratas aprenden a ajustar el volumen de comida que consumen para mantener su ingesta calórica y su peso corporal relativamente constantes. Sin embargo, existen límites a este ajuste: las ratas no suelen aumentar su ingesta de alimentos lo suficiente como para mantener su peso corporal si la densidad nutritiva de la comida habitual de laboratorio se reduce más del 50%, y no mantienen la constancia de su ingesta calórica si se producen grandes cambios en el sabor de la dieta.

Perspectiva evolutiva

Falsa ingesta El estudio de la **falsa ingesta** [o comida simulada] indica que para finalizar una comida no se requieren las señales de saciedad procedentes del intestino o de la sangre. En los experimentos de falsa ingesta, el sujeto mastica y traga la comida; pero en vez de descender por el esófago al estómago, la comida sale fuera del cuerpo a través de un tubo implantado (*véase* la Figura 12.5)

Dado que la falsa ingesta no añade energía al organismo, las teorías del punto de ajuste predicen que todas las comidas simuladas deberían ser copiosas. Pero esto no es así. Weingarten y Kulikovsky (1989) alimentaron ficticiamente a ratas con una de dos dietas de sabor diferente: una que las ratas habían comido naturalmente muchas veces antes y otra que nunca habían probado. La primera comida simulada de las ratas que ya habían probado la dieta fue igual de abundante que las comidas previamente ingeridas de la misma dieta. Luego, en los días sucesivos, empezaron a comer de manera simulada en cantidades cada vez mayores (*véase* la Figura 12.6). Por lo contrario, las ratas a las que se les suministró la dieta desconocida comieron de manera simulada grandes cantidades desde el principio. Weingarten y Kulikovsky concluyeron que la cantidad de comida que ingerimos depende en gran parte de nuestra experiencia previa de los efectos específicos que se producen tras la ingesta del alimento, no con el efecto inmediato del alimento sobre el organismo

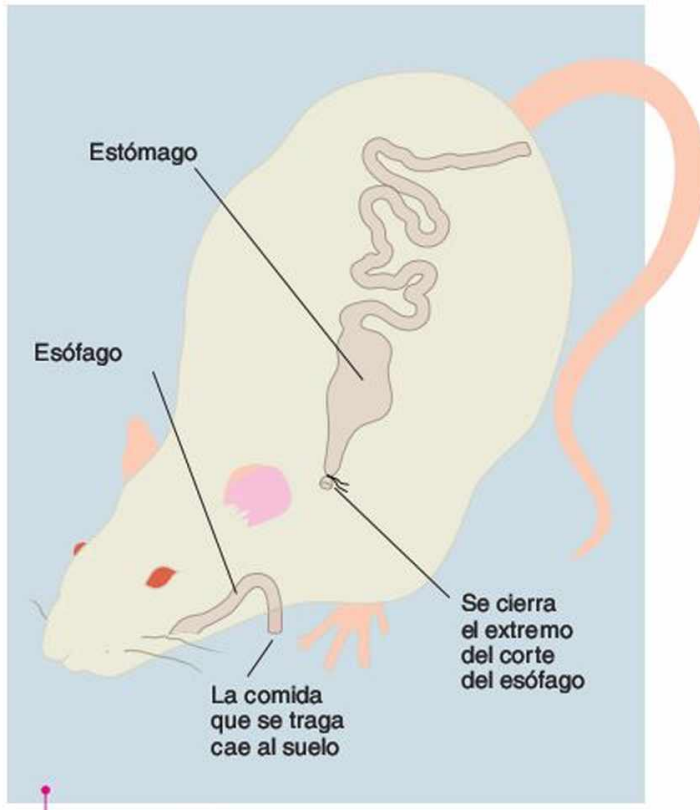


FIGURA 12.5 Preparación de falsa ingesta.

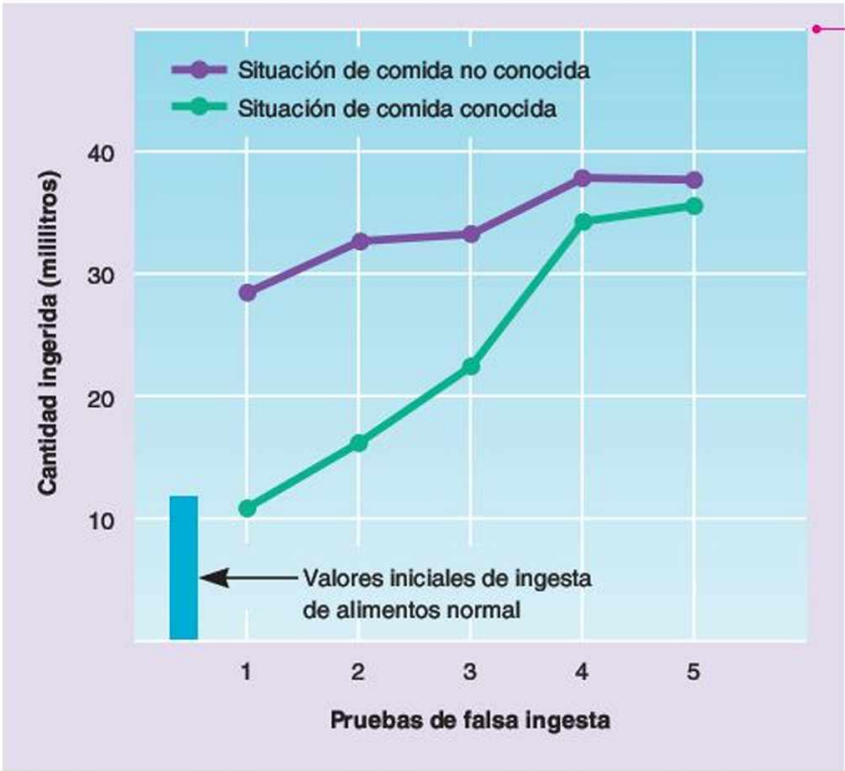


FIGURA 12.6 Cambio en la magnitud de la falsa ingesta a lo largo de repetidos ensayos de la misma. Las ratas de un grupo de falsa ingesta comieron la misma dieta que habían comido antes de la fase de falsa ingesta; las ratas de otro grupo de falsa ingesta comieron una dieta diferente de la que habían tomado antes. (Modificado de Weingarten, 1990.)

El efecto aperitivo y la saciedad La próxima vez que el lector asista a una cena, puede que sienta un gran desaliento respecto a la teoría del punto de ajuste de la saciedad. Si se sirven aperitivos, experimentará el hecho de que consumir pequeñas cantidades de comida antes de la comida principal, en realidad aumenta el hambre más que la reduce. Este es el **efecto aperitivo**. Al parecer, ocurre porque el consumo de una pequeña cantidad de comida es especialmente efectivo para provocar respuestas de fase cefálica.

Reflexión crítica

Influencias sociales y saciedad La sensación de saciedad depende de que se esté comiendo solo o en compañía. Redd y de Castro (1992) encontraron que sus sujetos consumían un 60% más cuando comían en compañía de otros. Las ratas de laboratorio también comen sustancialmente más cuando se las alimenta en grupo.

En el caso de los seres humanos, se ha comprobado que los factores sociales también reducen el consumo. Muchas personas comen menos de lo que les gustaría con el fin de alcanzar el ideal de delgadez de su sociedad, y otras se abstienen de comer grandes cantidades delante de otros para no parecer glotones. Desgraciadamente, en nuestra cultura las mujeres están enormemente influenciadas por este tipo de presiones y, como se verá más adelante en este capítulo, algunas llegan a padecer graves trastornos de la alimentación.

Saciedad sensitiva específica La cantidad de sabores diferentes que brinda cada comida ejerce un efecto importante sobre la cantidad de comida que se ingiere. Por ejemplo, el efecto de ofrecer a una rata de laboratorio una dieta variada de alimentos muy sabrosos —una **dieta de cafetería**— es impresionante. Las ratas adultas a las que se les ofreció pan con chocolate además de su dieta de laboratorio habitual aumentaron su ingesta calórica media en un 84% y tras 120 días su peso medio había aumentado un 49% (Rogers y Blundell, 1980). Los efectos espectaculares de las dietas de cafetería sobre el consumo y el peso corporal llevan claramente a la idea de que la saciedad está controlada de una manera estricta por puntos de ajuste energéticos internos.

El efecto de las dietas de cafetería sobre la cantidad de comida ingerida resulta del hecho de que la saciedad es en gran medida específica para el sabor. A medida que se come algo en concreto, el valor de incentivo positivo de todos los alimentos en general disminuye ligeramente, pero el de esa comida en particular cae a plomo. En consecuencia, pronto se llega a estar saciado de ese alimento y se deja de comerlo. No obstante, si se ofrece otra comida, a menudo se empezará a comer de nuevo.

En un estudio sobre **saciedad sensitiva específica** (Rolls *et al.*, 1981), se pidió a sujetos humanos que calificaran lo apetitoso que les resultaban ocho alimentos diferentes y que luego ingirieran uno de ellos en una comida. Tras la comida, se les pidió que calificaran lo apetitoso de los ocho alimentos y se vio que la calificación del alimento que acababan de comer había descendido marcadamente más que la de los otros siete. Por otra parte, si se les ofrecía a los sujetos una inesperada segunda comida, consumían la mayor parte de ella salvo que se tratara de la misma que ya habían comido.

Booth (1981) pidió a distintos sujetos que calificaran el placer momentáneo producido por el sabor, el olor, la vista o el simple pensamiento de distintos alimentos en distintos momentos del día tras consumir una abundante comida líquida, altamente calórica y rica en hidratos de carbono. Se produjo un descenso sensitivo específico inmediato en la calificación de lo apetecible de alimentos de igual o similar sabor en cuanto se hubo consumido la dieta liquida. A esto le siguió, 30 minutos después, un descenso general en la calificación de lo apetecible de todas las sustancias. Así pues, parece ser que las señales procedentes de los receptores gustativos producen una disminución inmediata del valor de incentivo positivo de sabores similares, y que las señales asociadas con las consecuencias posteriores a la ingesta producen un descenso general del valor de incentivo positivo de todos los alimentos.

Rolls (1990) sugirió que la saciedad sensitiva específica origina dos tipos de efectos: efectos relativamente breves, que influyen en la elección de los alimentos en una comida en particular; y efectos relativamente permanentes, que influyen en la elección de los alimentos de una comida a otra. Parece ser que algunos alimentos son relativamente inmunes a la saciedad sensitiva específica de larga duración: alimentos como el arroz, el pan, las patatas, los dulces y ensaladas verdes pueden ingerirse todos los días, disminuyendo sólo ligeramente lo apetecible que resultan (Rolls, 1986)

El fenómeno de la saciedad sensitiva específica presenta dos consecuencias adaptativas. En primer lugar, estimula el consumo de una dieta variada. Si no existiera saciedad sensitiva específica, una persona tendería a comer únicamente su alimento preferido y nada más, y el resultado sería la malnutrición. En segundo lugar, la saciedad sensitiva específica estimula a los animales que disponen de una gran variedad de alimentos para comer mucho. Un animal que ha comido hasta la saciedad un alimento en concreto empezará a comer de nuevo si se encuentra con un alimento diferente (Raynor y Epstein, 2001). Esto anima a los animales a aprovechar plenamente las épocas de abundancia, que son tan poco frecuentes en la naturaleza.



12.4 Investigaciones fisiológicas sobre el hambre y la saciedad

Ahora que el lector conoce la teoría del punto de ajuste, la perspectiva del incentivo positivo y algunos hechos básicos relacionados con el comer, este apartado le presenta cinco importantes líneas de investigación sobre la fisiología del hambre y de la saciedad.

Función de la glucemia en el hambre y la saciedad

Como ya se ha explicado, los intentos de relacionar los niveles de glucemia con el comer han fracasado en gran medida. Sin embargo, en la década de los noventa ha resurgido el interés por el papel que desempeña la glucosa en la regulación de la ingesta de alimentos, después de que se idearan métodos de control continuo de la glucemia. En el clásico experimento de Campfield y Smith (1990), se alojó a ratas individualmente, con libre acceso a una dieta variada y a agua, y se registró continuamente su nivel de glucemia mediante un catéter intravenoso crónico (esto es, una aguja hipodérmica en una vena). En esta situación, los niveles basales de glucemia rara vez fluctuaron más del 2%. Sin embargo, los niveles descendieron bruscamente en torno a un ocho por ciento unos 10 minutos antes de empezar una comida, (*véase* la Figura 12.7).

¿Acaso el descubrimiento de Campfield y Smith apoya la teoría glucostática del hambre? Parece que no, por tres motivos: el primero es que resulta fácil diseñar una situación en la cual una comida no sea precedida por un descenso en el nivel de glucemia (*véase* p. ej., Strubbe y Steffens, 1977) —por ejemplo, sirviendo inesperadamente una comida con un alto valor de incentivo positivo—. El segundo motivo es que la disminución del nivel de glucemia previa a la comida que observaron Campfield y Smith parecía ser una respuesta a las intenciones del animal de empezar a comer, y no la inversa. Las disminuciones del nivel de glucemia previas a la comida se precedieron de un aumento de los niveles de insulina en sangre: esto indica que las disminuciones no ocurrieron porque las ratas estuvieran agotando sus reservas de energía, sino más bien que las ratas disminuyeron sus propios niveles de glucemia liberando insulina. Asimismo, lo repentino de la caída del nivel de glucemia sugiere que el descenso se produjo de forma activa más que ser una consecuencia de un descenso gradual de las reservas energéticas del organismo (*véase* la Figura 12.7). El tercer motivo por el que se piensa que los datos de Campfield y Smith no apoyan la teoría glucostática es que si no se servía la comida esperada, los niveles de glucemia recobraban sus niveles homeostáticos previos.

El hecho de que no sea seguro que las inyecciones de insulina induzcan a comer a sujetos experimentales a no ser que sean lo suficientemente cuantiosas como para reducir el nivel de glucemia en un 50% (*véase* Rowland, 1981) y el hecho de que cuantiosas infusiones[2] de glucosa previas a la comida a menudo no supriman la ingesta

[2] Administración de un líquido, por lo general con un sistema de venoclisis, a través de una vía venosa *(N. de la T.)*.

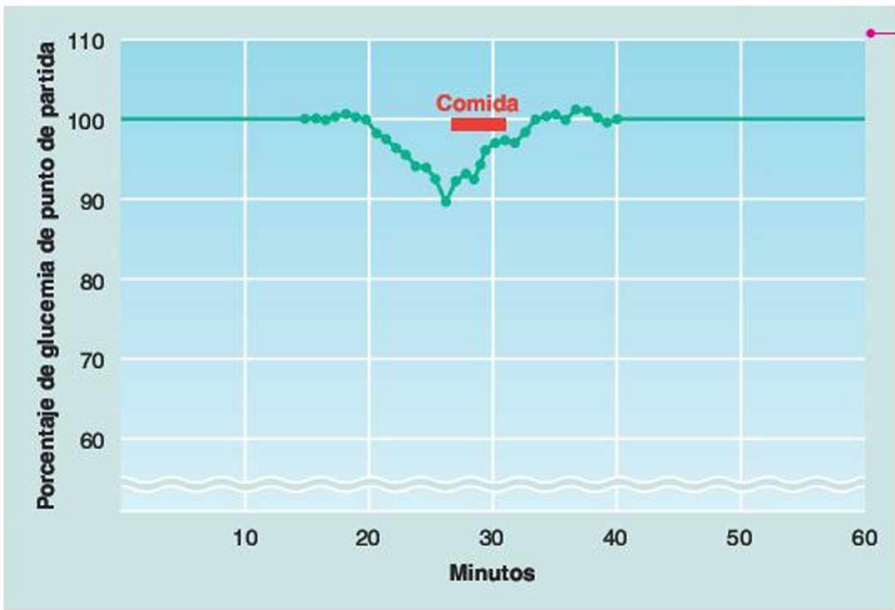


FIGURA 12.7 Cambios relacionados con las comidas en los niveles de glucemia observados por Campfield y Smith (1990).

de alimentos (*véase* Geiselman, 1987) indican que la falta de glucosa no es la causa principal del hambre. No obstante, algunos resultados sugieren que los descensos del nivel de glucemia pueden contribuir a la sensación de hambre. Por ejemplo, Smith y Campfield (1993) utilizaron drogas para producir, en ratas, una ligera disminución de la glucemia similar a la que ocurre espontáneamente antes de las comidas y encontraron que la reducción aumentó el consumo de alimentos posterior. A la inversa, Campfield, Brandon y Smith (1985) retrasaron el inicio de las comidas mediante infusiones de glucosa en sangre en ratas a la primera señal de un descenso del nivel de glucemia previo a la comida.

El mito del hambre hipotalámica y los centros de saciedad

En la década de 1950, los experimentos con ratas parecían sugerir que la conducta de comer está controlada por dos regiones diferentes del hipotálamo: la saciedad por el **hipotálamo ventromedial (HVM)** y el hambre por el **hipotálamo lateral (HL)** —*véase* la Figura 12.8—. Esta teoría resultó estar equivocada, pero impulsó varios descubrimientos importantes.

Centro de saciedad en el hipotálamo ventromedial En 1940 se descubrió que amplias lesiones electrolíticas bilaterales del hipotálamo ventromedial producen hiperfagia (comer en exceso) y obesidad extrema en las ratas (Hetherington y Ranson, 1940). Este *síndrome del HVM* tiene dos fases distintas: la dinámica y la estática. La **fase dinámica**, que empieza en cuanto el sujeto recobra la consciencia tras la intervención quirúrgica, se caracteriza por varias semanas de excesiva ingesta de comida y rápida ganancia de peso. Sin embargo, después de esto, el consumo desciende gradualmente hasta un nivel suficiente para mantener un índice estable de obesidad; este punto marca el comienzo de la **fase estática**. En la Figura 12.9 se ilustra la ganancia de peso e ingesta de alimentos de una rata adulta con una lesión bilateral del HVM.

La característica más importante de la fase estática del síndrome del HVM es que el animal mantiene su nuevo peso corporal. Si se priva de comida a una rata en la fase estática hasta que haya perdido una cantidad sustancial de peso, recuperará el peso perdido en cuanto se suprima la privación. A la inversa, si se le obliga a ganar peso mediante alimentación forzada, perderá el exceso de peso ganado en cuanto se le deje de obligar a comer.

Extrañamente, a pesar de su prodigioso nivel de consumo, las ratas con lesiones del HVM en cierto modo parecen menos hambrientas que las ratas las ratas no lesionadas del grupo de referencia. Aunque las ratas con lesión en el HVM comen mucho más que las ratas normales cuando tienen fácil acceso a una comida sabrosa, están

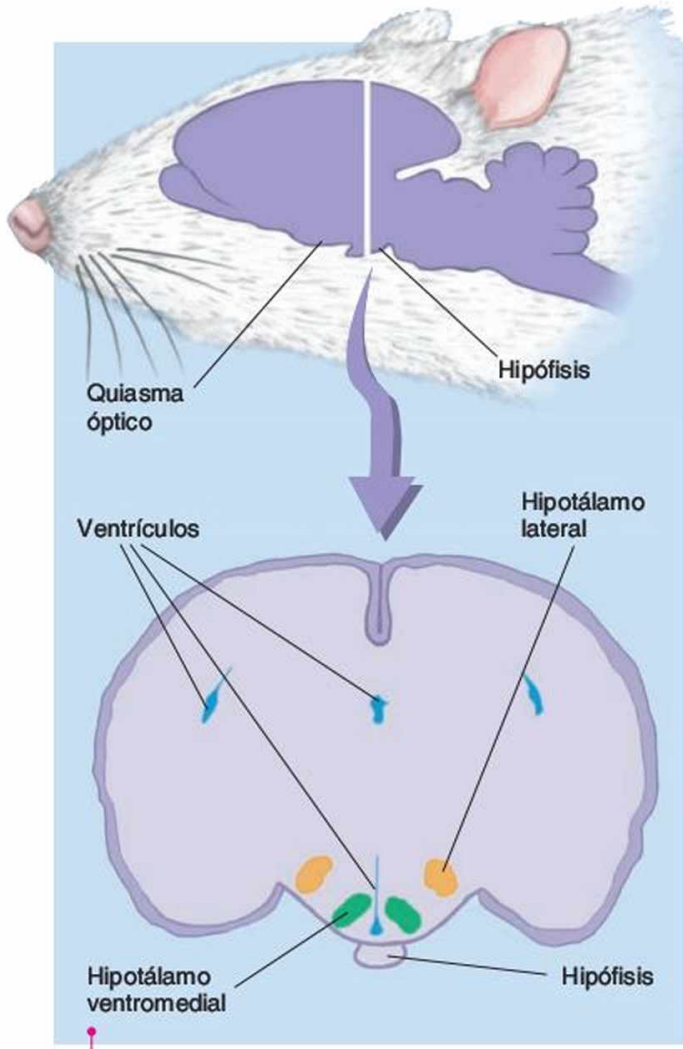


FIGURA 12.8 Localización en el encéfalo de rata del hipotálamo ventromedial y el hipotálamo lateral.

menos dispuestas a trabajar para conseguirla (Teitelbaum, 1957) o a consumirla si es algo menos apetecible (Miller, Bailey y Stevenson, 1950). Weingarten, Chau y Jarvie (1983) demostraron que la remilgada manera de comer de las ratas con lesiones del HVM es una consecuencia de su obesidad, y no un efecto directo de su lesión; no son menos proclives a consumir comida poco apetecible que ratas no lesionadas con el mismo grado de obesidad.

Centro del hambre en el hipotálamo lateral En 1951 Anand y Brobeck indicaron que las lesiones electrolíticas bilaterales del *hipotálamo lateral* producen **afagia** —cese total de la ingesta de alimentos—. Incluso las ratas a las que primero se había convertido en hiperfágicas mediante una lesión del HVM se hicieron afágicas cuando se añadió una lesión del HL. Anand y Brobeck

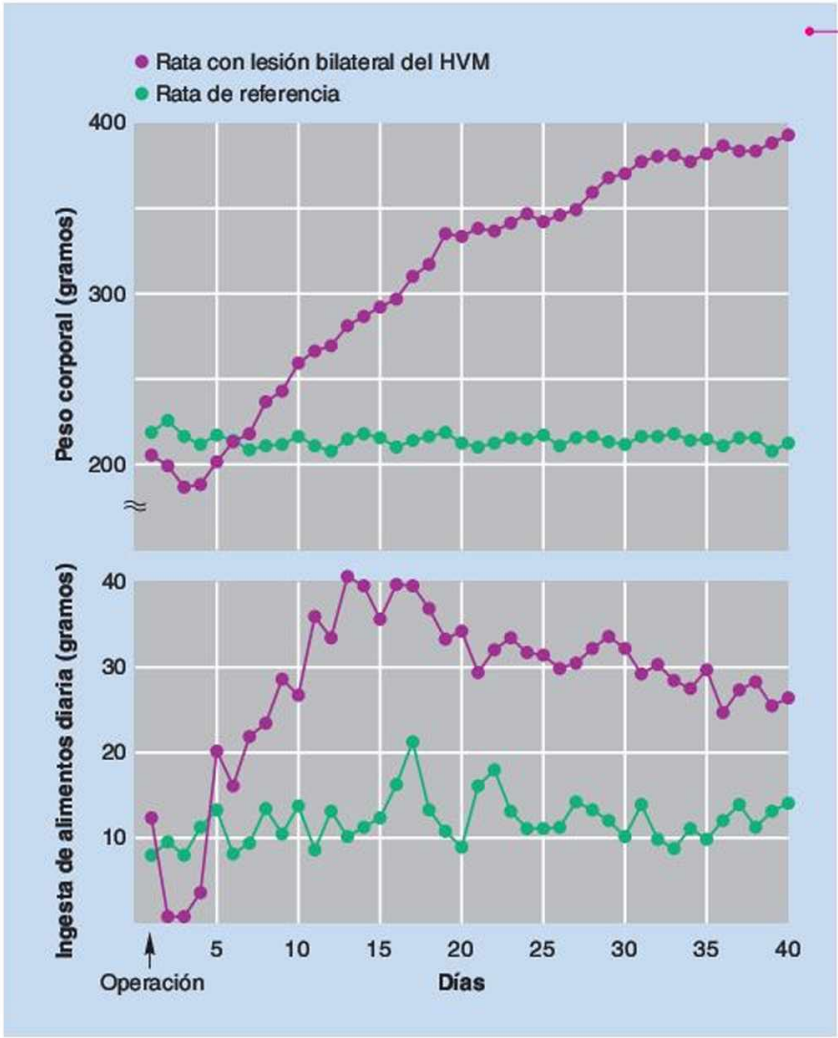


FIGURA 12.9 Hiperfagia y obesidad posoperatorias en una rata con lesiones del HVM (Modificado de Teitelbaum, 1961).

concluyeron que la región lateral del hipotálamo constituye un centro del hambre. Teitelbaum y Epstein (1962) descubrieron posteriormente dos aspectos importantes del *síndrome HL*. En primer lugar, hallaron que la afagia se acompañaba de **adipsia** —cese completo de la conducta de beber—. En segundo lugar, vieron que las ratas con lesión del HL se recuperan en cierto grado si se las mantiene vivas mediante alimentación por sonda. Empiezan comiendo alimentos jugosos y apetitosos, como galletas de pepitas de chocolate bañadas en leche, y acaban comiendo bolitas de alimento seco si disponen al mismo tiempo de agua.

Reinterpretación de los efectos de las lesiones en el hipotálamo ventromedial y el hipotálamo lateral La teoría del centro de saciedad HVM y del centro del hambre HL llegó a ser muy popular y se le planteó a una generación tras otra de estudiantes como si las pruebas fuesen irrefutables. Sin embargo, poco de ella es cierto.

La teoría de que el HVM constituye un centro de saciedad se ha desmoronado ante dos hechos. Uno de ellos ha demostrado que el papel primordial del hipotálamo es regular el metabolismo de energía, no regular la ingesta de alimentos. La interpretación inicial era que los animales con lesión en el HVM se convierten en obesos porque comen en exceso; sin embargo, los hechos indican lo contrario —que comen en exceso porque se han hecho obesos—. Las lesiones bilaterales del HVM aumentan los niveles de insulina en sangre, lo cual aumenta la **lipogénesis** (producción de grasa corporal) y disminuye la **lipolisis** (descomposición de la grasa en formas de energía utilizables) (*véase* Powley *et al.*, 1980). Ambas son probablemente el resultado de un aumento del nivel de insulina que tiene lugar tras la lesión. Dado que las calorías que ingieren las ratas con lesión en el HVM se convierten rápidamente en grasa, las ratas han de seguir comiendo para asegurarse de tener suficientes calorías en sangre a fin de afrontar sus necesidades energéticas inmediatas (*véase* p.

ej. Hustvedt y Lovo, 1972). Son como los perdedores en el juego, que corren al banco cada vez que tienen un poco de dinero y lo depositan en cuentas de ahorros de las que no se puede retirar el dinero.

La segunda línea experimental que ha socavado la teoría de la existencia de un centro de saciedad en el HVM ha puesto de manifiesto que muchos de los efectos de las lesiones del HVM no pueden atribuirse al daño del HVM. Un amplio haz de fibras, el *haz noradrenérgico ventral*, atraviesa el HVM y por lo tanto es inevitablemente dañado por las lesiones electrolíticas amplias del HVM; en particular resultan dañadas las fibras que proyectan desde los cercano, **núcleos paraventriculares** del hipotálamo (*véase* la Figura 12.10). Las lesiones bilaterales del haz noradrenérgico (*véase* p. ej. Gold *et al.*, 1977) o de los núcleos paraventriculares (Leibowitz, Hammer y Chang. 1981) producen una hiperfagia y obesidad similar a la que producen las lesiones del HVM.

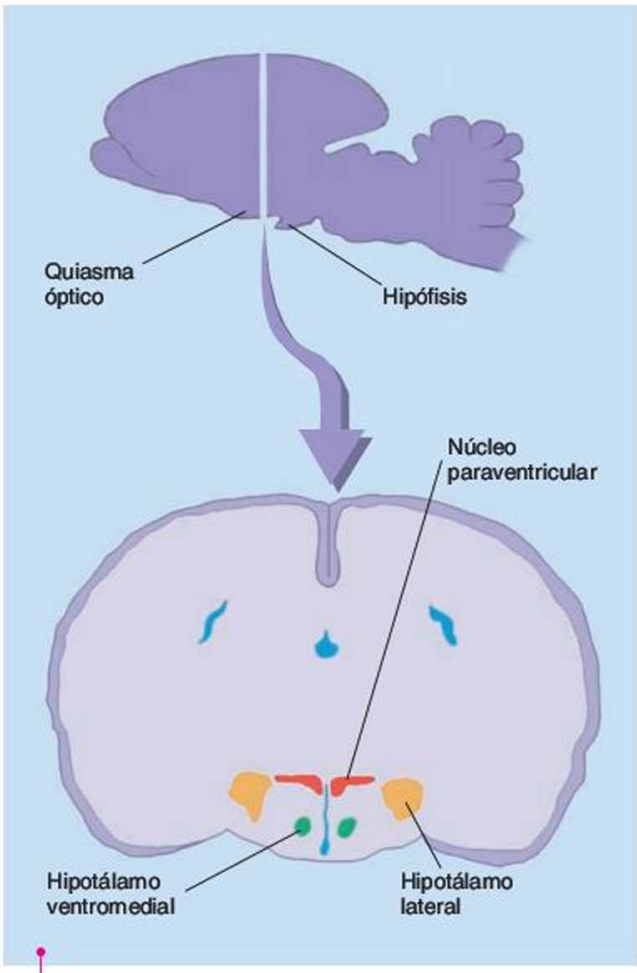


FIGURA 12.10 Localización del núcleo paraventricular en el hipotálamo de la rata. Obsérvese que la sección a través del hipotálamo es algo diferente de la de la Figura 12.8.

La mayor parte de las pruebas en contra de la existencia de un centro del hambre en el HL ha procedido de un exhaustivo análisis de los efectos de lesiones bilaterales del HL. Las investigaciones iniciales se centraron exclusivamente en la afagia y la adipsia que producen las lesiones del HL, pero estudios posteriores han demostrado que las lesiones del HL producen una amplia gama de alteraciones motoras graves y una falta generalizada de respuesta al *input* sensitivo (del que la comida y la bebida son dos buenos ejemplos). En consecuencia, la idea de que el HL es un centro dedicado específicamente a controlar la alimentación ya no puede sostenerse.

Función del tubo digestivo en la saciedad

Uno de los primeros estudios acerca del hambre más influyentes fue el publicado por Cannon y Washburn en 1912. Fue una colaboración perfecta: Cannon tenía las ideas y Washburn la habilidad de tragarse un globo. Primero, Washburn se tragó un globo vacío atado al extremo de un tubo fino. Luego. Cannon bombeó aire al interior del globo y conectó el extremo del tubo a un tubo de cristal en forma de U lleno de agua, de manera que las contracciones del estómago de Washburn produjeran un aumento momentáneo del nivel del agua en el otro extremo del tubo en forma de U. Washburn decía sentir una «punzada» de hambre cada vez que se registraba una gran contracción del estómago (*véase* la Figura 12.11).

El descubrimiento de Cannon y Washburn condujo a la teoría de que el hambre es la sensación que producen las contracciones originadas por un estómago vacío, mientras que la saciedad es la sensación de dilatación del estómago. No obstante, el apoyo a esta teoría y el interés en el papel que desempeña el tubo digestivo en el hambre y en la saciedad se desvaneció rápidamente al descubrirse que pacientes humanos a los que se les había extirpado el estómago y cuyo esófago había sido conectado directamente al **duodeno** seguían diciendo tener sensaciones de hambre y saciedad, y mantenían su peso corporal normal tomando más comidas de menor cuantía.

En la década de los años ochenta resurgió el interés por el papel que desempeña el tubo digestivo en la ingesta de alimentos. Fue impulsado por una serie de experimentos que indicaban que el tubo digestivo es la fuente de las señales de saciedad. Por ejemplo, Koopmans (1981) trasplantó un estómago adicional y un tramo de intestino a ratas, y a continuación unió las principales venas y arterias del implante al sistema circulatorio del receptor del trasplante (*véase* la Figura 12.12). Koopmans halló que la comida inyectada en el estómago trasplantado y mantenida en él mediante un nudo alrededor del *esfínter pilórico* disminuía la ingesta de alimentos proporcionalmente tanto a su contenido calórico como a su volumen. Pues-

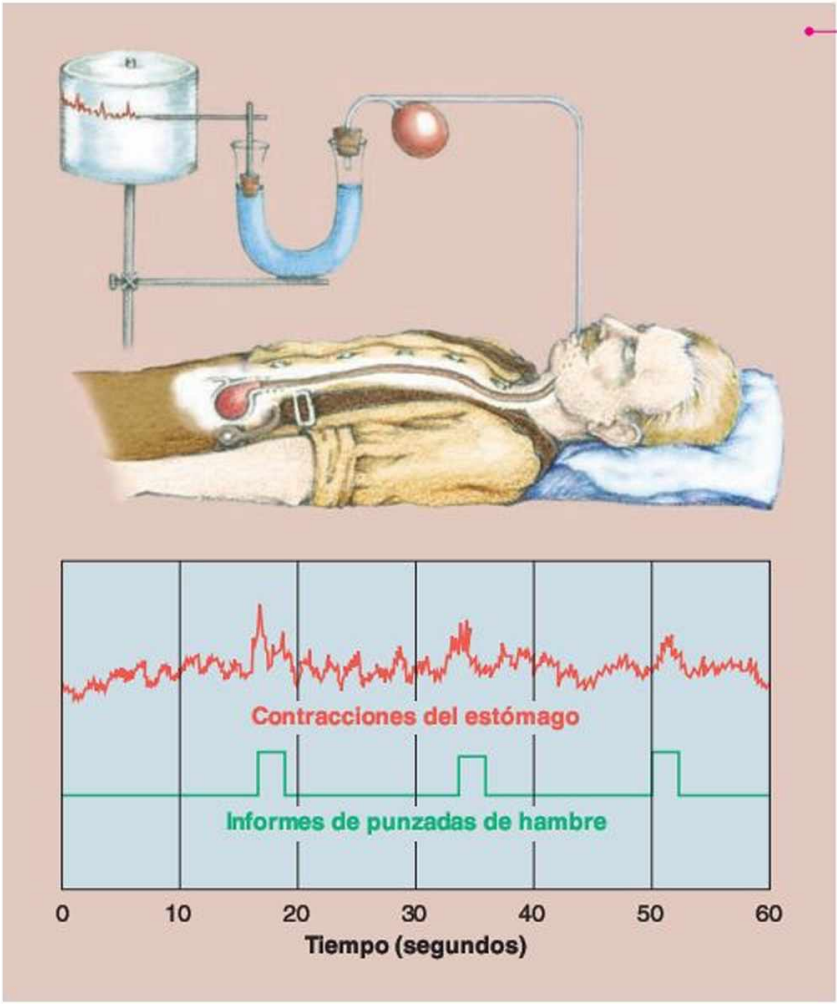


FIGURA 12.11 Sistema ideado por Cannon y Washburn en 1912 para medir las contracciones del estómago. Encontraron que las considerables contracciones del estómago se relacionaban con punzadas de hambre.

to que el estómago trasplantado no tenía nervios funcionales, la señal de saciedad gastrointestinal debía haber alcanzado el cerebro a través de la sangre. Y ya que las sustancias nutritivas no son absorbidas del estómago, la señal de saciedad transmitida por la sangre no podía haber sido un nutriente. Tenía que tratarse de alguna sustancia o sustancias químicas que fueran liberadas por el estómago en respuesta al valor calórico y al volumen de la comida —lo que nos lleva, con gusto, al próximo apartado—.

Péptidos del hambre y la saciedad

En cuanto se descubrió que el estómago y otras partes del tubo digestivo liberan sustancias químicas, se empezaron a acumular pruebas de que se trataba de *péptidos*, es decir, cadenas cortas de aminoácidos que actúan como hormonas y neurotransmisores. La comida que se ingiere interactúa con los receptores del tubo digestivo, y al hacerlo provoca que éste libere péptidos al torrente circulatorio. En 1973 Gibbs, Young y Smith inyectaron uno de estos péptidos intestinales, la **pancreocimina**[3] (o **CCK** [del inglés *cholecystokinin*]), a ratas hambrientas y encontraron que tomaban comidas de menor cantidad. Esto llevó a la hipótesis de que los péptidos intestinales circulantes proporcionan al cerebro información acerca de la cantidad y la naturaleza del alimento que hay en el tubo digestivo, y que esta información interviene en la saciedad.

Perspectiva evolutiva

Ha habido un apoyo considerable a la hipótesis de que los péptidos pueden actuar como señales de saciedad (*véase* Ritter, 2004). Se ha demostrado que varios péptidos intestinales se unen a receptores cerebrales, y se ha informado que cerca de una docena de ellos (p ej., la pancreocimina, la bombesina, el glucagón, la hormona melanotropina y

[3] Se recomienda el uso de este término en lugar de los de «colecistoquinina» o «colecistocinina», más difundidos *(N. de la T.)*.

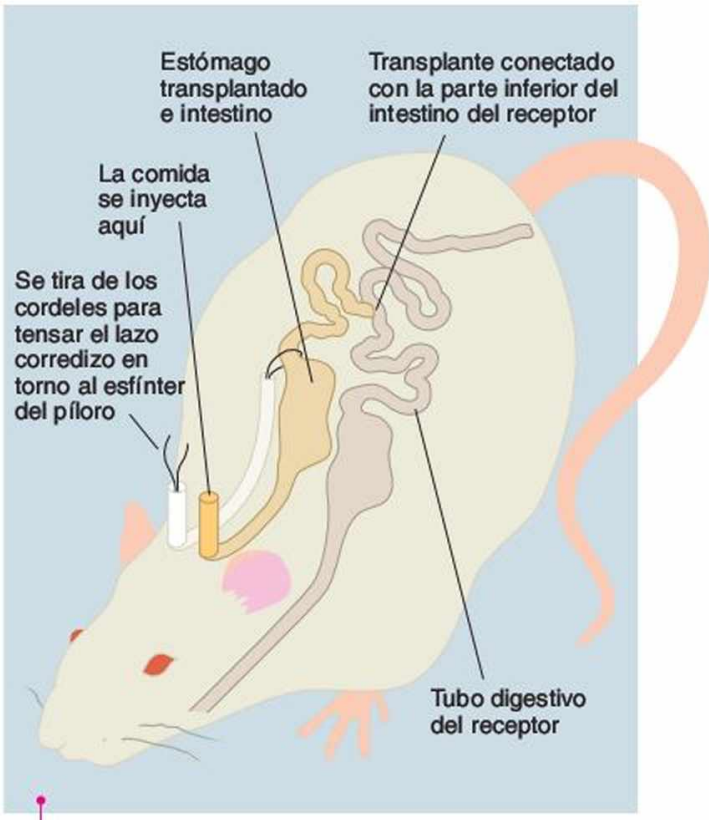


FIGURA 12.12 Transplante de un estómago adicional y alargamiento del intestino en una rata. Koopmans (1981) implantó un estómago adicional y alargó el intestino en cada uno de sus sujetos experimentales. Luego conectó los principales vasos sanguíneos de los estómagos implantados con el sistema circulatorio de los receptores. La comida inyectada en el estómago adicional y mantenida allí mediante un lazo corredizo en tono al esfínter del píloro disminuyó la ingesta de alimentos en proporción a su volumen y valor calórico.

la somatostatina) reducen la ingesta de alimentos (*véase* Beck, 2001; Halford y Blundell, 2000; Strubbe y van Dijk, 2002).

Al estudiar los efectos reductores del apetito de los péptidos, los investigadores han descartado la posibilidad de que estos efectos sean simplemente la consecuencia del malestar (*véase* Morin, 2004). De hecho, hay pruebas de que la CCK provoca malestar: cuando se administra CCK a ratas después de que hayan comido una sustancia desconocida se provoca una *aversión condicionada al gusto* respecto a dicha sustancia, y la CCK induce náuseas en sujetos humanos. Sin embargo, la CCK reduce el apetito y la ingesta de alimentos a dosis sustancialmente por debajo de las que se requieren para inducir aversión al gusto en ratas, y esto la califica como un legítimo *péptido de saciedad* (un péptido que disminuye el apetito).

Se han descubierto asimismo varios *péptidos del hambre* (péptidos que aumentan el apetito). Estos péptidos suelen sintetizarse en el encéfalo, particularmente en el hipotálamo. Los más estudiados de ellos son el neuropéptido Y, la galanina, la orexina A y el *ghrelin*[4] (*véase* p. ej, Inui, 2001; Rodgers *et al.*, 2001; Williams *et al.*, 2004)

El descubrimiento de péptidos de hambre y saciedad ha ejercido dos efectos principales en la búsqueda de los mecanismos neurales del hambre y la saciedad. En primer lugar, la mera cantidad de estos péptidos de hambre y saciedad indica que el sistema neural que controla la ingesta de alimentos probablemente responde a muchas señales diferentes (*véase* Berthoud, 2002; Schwartz y Azzara, 2004), no sólo a una o dos (p. ej., no sólo a la glucosa y la grasa). En segundo lugar, el descubrimiento de que muchos de los péptidos de hambre y saciedad tienen receptores en el hipotálamo ha renovado el interés por el papel del hipotálamo en el control de la ingesta de alimentos (Mercer y Speakman, 2001). El apoyo más sólido de este papel deriva de la demostración de que las microinyecciones de péptidos intestinales determinados en ciertas zonas del hipotálamo tiene dos efectos fundamentales en la conducta de comer. Aun así, se acepta generalmente que los circuitos del hipotálamo son sólo una parte de un sistema mucho mayor.

Serotonina y saciedad

Perspectiva evolutiva

El neurotransmisor monoaminérgico serotonina interviene en la saciedad. La prueba inicial de ello procede de una línea de investigación en ratas que se inició en los años setenta. En dichos estudios, los agonistas de la serotonina redujeron de forma consistente la ingesta de alimentos en ratas.

En ratas, los efectos inductores de saciedad de la serotonina tienen tres características principales (*véase* Blundell y Halford, 1998). Primero, son potentes: pueden incluso superar la poderosa atracción de dietas de cafetería altamente apetecibles. Segundo, reducen la cantidad de alimentos que se consumen cada comida más que reducir la cantidad de comidas (*véase* Clifton, 2000). Y tercero, se asocian con un cambio en las preferencias alimenticias, alejándose de los alimentos grasos.

En seres humanos, se ha demostrado que los agonistas de la serotonina (p. ej., la fenfluramina, dexfenfluramina, fluoxetina) reducen el hambre, la ingesta de alimentos y el peso corporal en una serie de situaciones (*véase* Blundell y Halford, 1998). Más adelante en este capítulo se aprenderá cómo se usa la serotonina en el tratamiento de la obesidad (*véase* De Vry y Schreiber, 2000).

[4] Este término es una contracción de «*growth hormone*»(somatotropina) y «*releasing*» (liberación) *(N. de la T.)*.



12.5 Regulación del peso corporal: puntos de ajuste frente a puntos de equilibrio

Uno de los valores de las teorías sobre la ingesta de alimentos basadas en el punto de ajuste es que también explican la regulación del peso corporal. Ya se ha visto que las teorías del punto de ajuste en gran medida no concuerdan con la realidad de la ingesta de alimentos, pero, ¿hasta qué punto explican la regulación del peso corporal? Por descontado que la mayoría de las personas de nuestra cultura creen que el peso corporal se regula mediante un punto de ajuste de la grasa corporal (Assanand, Pinel y Lehman, 1988a, 1998b). Creen que cuando los depósitos de grasa se sitúan por debajo del punto de ajuste de una persona, ésta se siente más hambrienta y come más; lo que lleva a la reposición de los niveles de grasa corporal al punto de ajuste de esa persona. Y creen, a la inversa, que cuando los depósitos de grasa de una persona están por encima del punto de ajuste de una persona, ésta siente menos hambre y come menos; lo que lleva a la reposición de los niveles de grasa corporal a su punto de ajuste.

Supuestos del punto de ajuste respecto al peso corporal y la ingesta de alimentos

Ya se ha expuesto que las teorías del punto de ajuste son poco eficaces para predecir las principales propiedades del hambre y de la conducta de comer. ¿Lo son más para explicar la realidad de la regulación del peso corporal? Empecemos por echar un vistazo a tres tipos de datos que ponen en tela de juicio los aspectos fundamentales de muchas teorías del punto de ajuste acerca de la regulación del peso corporal.

Variabilidad del peso corporal El modelo del punto de ajuste se diseñó expresamente para explicar porqué el peso corporal de un adulto permanece constante. De hecho, un mecanismo de punto de ajuste haría que fuese prácticamente imposible para un adulto ganar o perder una gran cantidad de peso. Aun así, muchos adultos experimentan cambios grandes y duraderos en su peso corporal. Más aún, la concepción del punto de ajuste se derrumba ante la epidemia de obesidad que actualmente está asolando las sociedades en las que se ha impuesto la comida rápida.

Las teorías del punto de ajuste de la regulación del peso corporal sugieren que el mejor método para mantener un peso corporal constante es comer cada vez que se esté motivado para ello —ya que la función principal de esta motivación del hambre es defender el punto de ajuste—. Sin embargo, seguro que el lector sabe por experiencia personal que muchas personas se salvan de ser obesos sólo porque se resisten a su fuerte impulso de comer.

Puntos de ajuste y salud Una implicación de las teorías del punto de ajuste de la regulación del peso corporal es que el punto de ajuste de cada persona en particular es el óptimo para la salud de esa persona —o, al menos, no es incompatible con una buena salud—. Esta es la razón por la cual los psicólogos de los medios de comunicación aconsejan que «se escuche a la sabiduría del propio cuerpo» y que se coma lo necesario para satisfacer el hambre. Los resultados experimentales indican que esta frecuente prescripción para la buena salud no podría estar más lejos de la verdad.

Hay dos tipos de datos que sugieren que el consumo de alimentos *ad libitum* (a voluntad) no es saludable (*véase* Brownell y Rodin, 1994). En primer lugar están los resultados de los estudios de seres humanos que consumen menos calorías que otros. Por ejemplo, parecía que las personas que viven en la isla japonesa de Okinawa ingerían tan pocas calorías que se convirtió en una preocupación para las autoridades sanitarias. Esto es lo que encontraron al estudiarlos más de cerca (*véase* Kagawa, 1978): se halló que los adultos de Okinawa consumían, por término medio, un 20% menos de calorías que otros japoneses adultos; y que los escolares de Okinawa consumían un 38 % menos de calorías de lo recomendado por la administración pública sanitaria. Era algo sorprendente entonces que los índices de morbilidad y de mortalidad, así como de enfermedades relacionadas con todas las edades, resultaran ser sustancialmente inferiores en Okinawa que en otras partes de Japón, un país donde el nivel global de aporte calórico y de obesidad se alejan bastante de lo que es normal en Occidente. Por ejemplo, en Okinawa el índice de mortalidad debida a accidente cerebrovascular, cáncer y enfermedad cardíaca fueron sólo del 59%, 69% y 59%, respectivamente, de los que se dan en el resto de Japón. En efecto, la proporción de habitantes de Okinawa que viven más de 100 años era 40 veces superior a la de los habitantes de otras varias regiones japonesas.

El estudio de los habitantes de Okinawa y otros estudios que han informado de grandes beneficios para la salud en seres humanos que comen poco (Manson *et al.*, 1995; Walford y Walford, 1994) no son estudios controlados; por ello han de interpretarse con precaución. Por ejemplo, quizá no sea el consumo de una menor cantidad de calorías en sí mismo lo que lleva a la salud y la longevidad; quizá, las personas que comen poco tienden a tomar una dieta más saludable. Afortunadamente, los

Reflexión crítica

experimentos sobre restricción de calorías que se han realizado en más de una docena de especies, incluyendo monos, no tienen estos problemas de interpretación.

Los efectos de las restricción de calorías son el segundo tipo de pruebas de que el consumo *ad libitum* no es saludable. En los experimentos de restricción de calorías, a un grupo de sujetos se le permite comer tanto como quieran, mientras que a otros grupos de sujetos su aporte calórico de la misma dieta se les reduce sustancialmente (entre un 25% y un 65% en diversos estudios). Los resultados de tales experimentos han sido sorprendentemente sistemáticos (*véase* Bucci, 1992; Masoro, 1988; Weindruch, 1996; Weindruch y Walford, 1988): experimento tras experimento, la reducción sustancial del aporte calórico en dietas equilibradas ha mejorado notablemente los índices de salud y de longevidad. Por ejemplo, en un experimento (Weindruch *et al.*, 1986), grupos de ratones tenían reducido tras el destete el aporte calórico de su dieta comercial equilibrada ya fuera en un 25%, un 55% o un 65%. Todos los niveles de dieta restringida mejoraron sustancialmente la salud y aumentaron la longevidad, pero los beneficios fueron mayores en los ratones cuya ingesta se redujo al máximo. Los ratones que consumieron menos tuvieron los índices más bajos de cáncer, la mejor respuesta inmunitaria y la mayor expectativa de vida —ya que vivieron un 67% más que los ratones que comieron todo lo que quisieron—.

Perspectiva evolutiva

Señalemos un aspecto sorprendente de los resultados de los experimentos de restricción calórica: sugieren que los beneficios para la salud de las dietas de restricción no pueden atribuirse por completo a la pérdida de la grasa corporal (*véase* Weindruch, 1996). Los sujetos no eran manifiestamente obesos cuando iniciaron su dieta de restricción de calorías y por lo tanto no perdieron mucho peso; más aún, no había relación entre la cantidad de pérdida de peso y el grado de mejoría de la salud. La opinión actual es que algunos subproductos del consumo de energía se acumulan en las células y aceleran el envejecimiento, con todos los problemas de salud que ello conlleva (Lane, Ingram y Roth, 2002; Prolla y Mattson, 2001).

Reflexión crítica

Deténganse el lector a pensar sobre las implicaciones de estos sorprendentes experimentos de restricción calórica. ¿Cuánto come?

Regulación del peso corporal mediante cambios en la eficacia de la utilización de la energía En muchas teorías del punto de ajuste está implícita la premisa de que el peso corporal depende en gran medida de la cantidad de comida que ingiere una persona. Por supuesto, la cantidad que se come juega un papel importante en lo que se pesa, pero ahora está claro que, en gran parte, el organismo controla sus niveles de grasa cambiando la eficacia con la que utiliza su energía. A medida que disminuye el nivel de grasa corporal de una persona, esa persona empieza a utilizar los recursos energéticos de manera más eficaz, lo que limita posteriores pérdidas de peso (*véase* Martin, White y Hulsey, 1991). A la inversa, la ganancia de peso está limitada por una disminución progresiva de la eficacia de utilización de la energía. Rothwell y Stock (1982) crearon un grupo de ratas obesas manteniéndolas con una dieta de cafetería y encontraron que el nivel basal de gasto energético de estas ratas obesas era un 45% mayor que el de las ratas del grupo de referencia.

Este punto queda demostrado por el descenso progresivo de la eficacia de los programas de pérdida de peso. Al principio, las dietas bajas en calorías producen una pérdida sustancial de peso. Pero el ritmo de pérdida de peso disminuye cada semana sucesiva de dieta, hasta que se alcanza un equilibrio y ya no se pierde más peso, o muy poco. La mayoría de las personas que siguen una dieta conocen este desalentador trayecto. Un efecto similar tiene lugar en el caso de las dietas de aumento de peso (*véase* la Figura 12.13).

El mecanismo según el cual el organismo ajusta la eficacia de la utilización de su energía en respuesta a sus niveles de grasa corporal se conoce como **termogénesis inducida por la dieta**. Los aumentos de los niveles de grasa corporal producen aumentos de la temperatura corporal, lo cual requiere energía adicional para mantener dicha temperatura —y los descensos del nivel de grasa corporal tienen el efecto contrario—.

Existen marcadas diferencias entre distintos sujetos tanto en su **índice metabólico basal** (tasa con la que utilizan la energía para mantener sus procesos corporales en estado de reposo) como en su capacidad para ajustar su índice metabólico en respuesta a cambios en los niveles de grasa corporal. Todo el mundo conoce personas que se mantienen delgadas aunque coman con glotonería. Sin embargo, las investigaciones sobre las dietas de restricción calórica sugieren que esas personas pueden no estar comiendo impunemente. Puede que comer en exceso tenga un coste para la salud, incluso si no hay obesidad.

Puntos de ajuste y puntos de equilibrio en el control del peso

La teoría de que comer forma parte de un sistema diseñado para proteger un punto de ajuste de la grasa corporal ha tenido desde hace tiempo sus críticos (*véase* Booth, Fuller y Lewis, 1981; Wirtshafter y Davis, 1977), pero durante muchos años sus argumentos se han ignorado en gran medida y el supuesto del punto de ajuste ha predominado. Esta situación está cambiando: varias recientes e importantes revisiones de estudios sobre el hambre y la regulación del peso reconocen por lo general que un modelo estricto del punto de ajuste no puede explicar la rea-

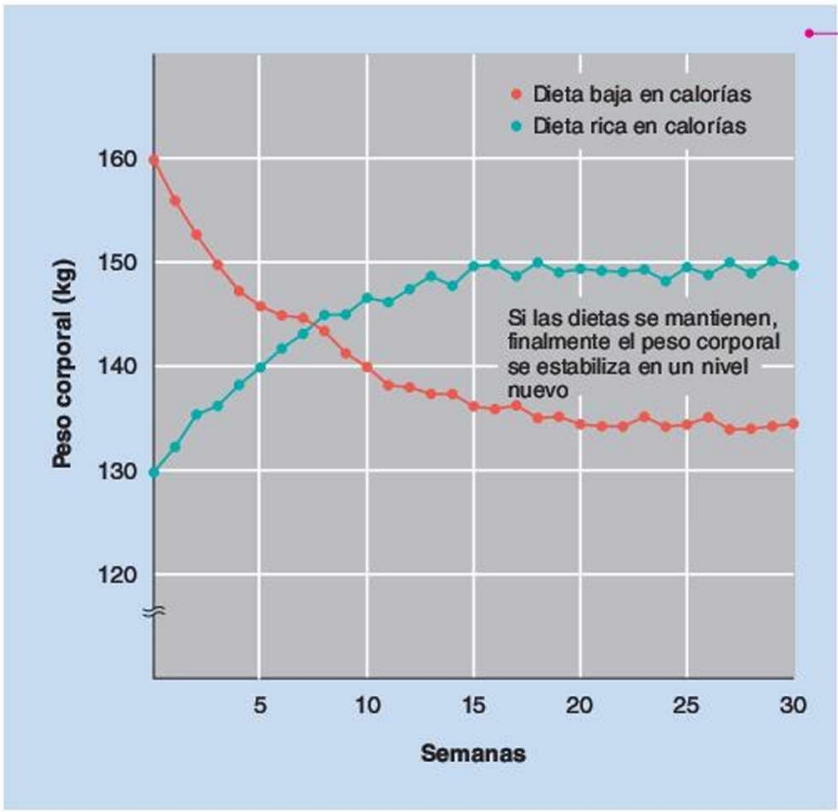


FIGURA 12.13 Los efectos de una dieta baja en calorías y de una dieta alta en calorías sobre el peso corporal van disminuyendo.

lidad de la regulación del peso y abogan por un modelo más flexible (*véase* Berthoud, 2002; Mercer y Speakman, 2001; Woods *et al.*, 2000). Ya que la idea de puntos de ajuste de la grasa corporal todavía domina el pensamiento de mucha gente —posiblemente también el del lector—, se revisarán las principales ventajas de uno de los modelos de regulación flexible: el modelo del punto de equilibrio.

Conforme al modelo del punto de equilibrio, el peso corporal tiende a oscilar en torno a un **punto de equilibrio** natural —el nivel en el que los diversos factores que influyen en el peso corporal alcanzan un equilibrio—. La idea es que a medida que aumentan los niveles de grasa corporal se producen cambios que tienden a limitar más aumentos hasta que se alcanza un equilibrio entre todos los factores que estimulan la ganancia de peso y los que la frenan.

El modelo del punto de equilibrio aporta una especie de laxa regulación homeostática, sin un mecanismo o mecanismos de punto de ajuste que haga retornar el peso corporal a su punto de ajuste. Según el modelo de punto de equilibrio, el peso corporal permanece estable en tanto no se produzcan cambios a largo plazo en los factores que influyen en él. Si dichos cambios ocurren, su impacto se ve limitado por una retroalimentación negativa. En el modelo de punto de equilibrio, la retroalimentación simplemente limita cambios posteriores en el mismo sentido, mientras que en el modelo del punto de ajuste la retroalimentación negativa provoca la vuelta al punto de ajuste. El potencial en reposo de una neurona representa un mecanismo de punto de equilibrio biológico bien conocido (*véase* el Capítulo 4).

El atractivo del mecanismo del punto de ajuste puede atribuirse, en una parte no despreciable, a la existencia del modelo del termostato, que proporciona un medio muy gráfico de representarlo. En la Figura 12.14, se presenta un ejemplo que me gusta utilizar para considerar el mecanismo del punto de equilibrio. Lo llamo el **modelo del barril con escapes:** 1) la cantidad de agua que entra en la manguera es análoga a la cantidad de alimento disponible para el sujeto; 2) la presión del agua en la boquilla es análoga al valor de incentivo positivo de la comida disponible; 3) la cantidad de agua que penetra en el barril es análoga a la cantidad de energía consumida; 4) el nivel de agua en el barril es análogo al nivel de grasa corporal; 5) la cantidad de agua que se escapa del barril es análoga a la cantidad de energía que se está consumiendo y 6) el peso del barril sobre la manguera es análogo a la fuerza de la señal de saciedad.

Reflexión crítica

La principal ventaja que presenta el modelo del punto de equilibrio acerca de la regulación del peso corporal sobre el modelo del punto de ajuste de la grasa corporal es

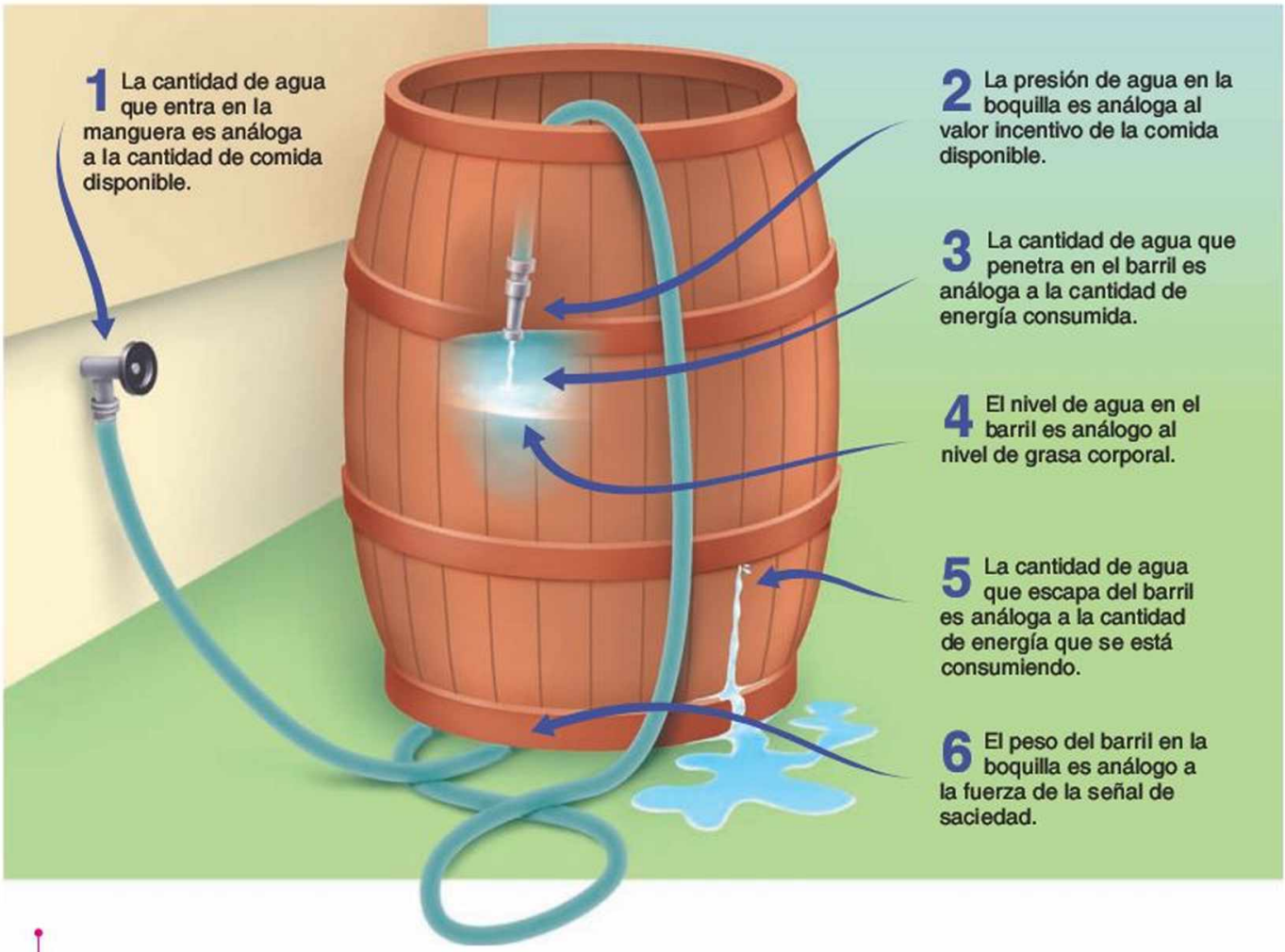


FIGURA 12.14 Modelo del barril con escapes: un modelo del punto de equilibrio de la ingesta de alimentos y la homeostasis del peso corporal.

que resulta más coherente con los datos. Otra ventaja es que en aquellos casos en que ambos modelos predicen lo mismo, el modelo del punto de equilibrio lo hace con más mezquindad —es decir, con un mecanismo más simple que requiere menos supuestos—. Usemos el ejemplo del barril con escapes para analizar cómo los dos modelos explican cuatro hechos claves de la regulación del peso.

EN EL CD

Mire la animación Barril con escapes. Vea en acción el modelo del barril con escapes de la regulación del punto de equilibrio.

Hecho 1: El peso corporal permanece relativamente constante en muchos animales adultos. Basándose en este hecho, se ha argumentado que la grasa corporal he de estar regulada en torno a un punto de ajuste. Sin embargo, un peso corporal constante no requiere, ni siquiera implica, un punto de ajuste. Considérese el modelo del barril con escapes. A medida que el agua del grifo empieza a llenar el barril, el peso del agua dentro del barril aumenta. Esto aumenta la cantidad de agua que se escapa del barril y disminuye la cantidad de agua que entra en él, aumentando la presión que ejerce el barril sobre la manguera. Finalmente, este sistema se instala en un punto de equilibrio en el cual el nivel del agua permanece constante; pero dado que este nivel ni está predeterminado ni mantenido de forma activa, se trata de un punto de equilibrio y no de un punto de ajuste.

Hecho 2: Muchos animales adultos experimentan cambios duraderos en el peso corporal. Los sistemas de punto de ajuste están diseñados para mantener una constancia interna ante las fluctuaciones del ambiente externo. Así pues, el hecho de que muchos animales adultos experimenten cambios a largo plazo en el peso corporal es un sólido argumento en



EXPLORE SU CEREBRO

¿Está listo el lector para pasar a los dos apartados finales del capítulo, que tratan de los trastornos de la alimentación? Este es un buen momento para hacer una pausa a fin de explorar su cerebro para ver si ha entendido los principios biopsicológicos de la ingesta de alimentos y control del peso. Complete las siguientes frases rellenando los espacios en blanco. Las respuestas correctas se dan en la parte inferior de la página. Antes de seguir adelante, revise los datos relacionados con sus errores y omisiones.

1. La función primaria de _____ es servir de depósito de almacenamiento para la comida no digerida.
2. La mayoría de la absorción de los nutrientes en el organismo tiene lugar a través de las paredes de _____ _____ .
3. La fase de energía del metabolismo desencadenada por la expectativa de comida es la fase _____ .
4. Durante la fase de absorción, el páncreas libera una gran cantidad de _____ en el torrente circulatorio.
5. Durante la fase de ayuno, los combustibles básicos del cuerpo son _____ .
6. Durante la fase de ayuno, el combustible básico del encéfalo es _____.
7. Los tres componentes de un sistema de punto de ajuste son un mecanismo de punto de ajuste, un detector y un _____ .
8. La teoría de que el hambre y la saciedad se regulan mediante un punto de ajuste de de la glucemia es la teoría _____ .
9. Los datos sugieren que el hambre es función del valor de _____ actual de la comida.
10. Antes se pensaba que el hipotálamo _____ era el centro de saciedad.
11. Los datos sugieren que el neurotransmisor monoaminérgico _____ interviene en la saciedad.
12. Los datos de las investigaciones apoyan un modelo de _____ de la regulación del peso corporal más que un modelo de punto de ajuste.

contra del modelo del punto de ajuste. En contraposición, el modelo del punto de equilibrio predice que cuando hay un cambio persistente en uno de los parámetros que afectan al peso corporal —por ejemplo un aumento importante del valor de incentivo positivo de la comida disponible—, el peso corporal derivará hacia un nuevo punto de equilibrio.

Hecho 3: Si se reduce la ingesta de alimentos de un sujeto, tienen lugar cambios metabólicos que determinan la pérdida de peso. Lo contrario sucede si el sujeto come en exceso. Este hecho se cita a menudo como prueba de una regulación de punto de ajuste del peso corporal. Sin embargo, dado que los cambios metabólicos simplemente limitan cambios posteriores en el peso, más que eliminar los que ya han ocurrido, resultan más coherentes con un modelo de punto de equilibrio. Por ejemplo, cuando se reduce la entrada de agua en el modelo del barril con escapes, el nivel del agua en el barril empieza a descender; pero el descenso está limitado por una disminución del escape y un aumento del flujo hacia el interior que puede atribuirse a la caída de la presión del agua en el barril. Por último se alcanza un nuevo punto de equilibrio, pero la reducción del nivel del agua no es tan grande como cabría esperar debido a los cambios que limitan las pérdidas.

Hecho 4: Cuando un individuo ha perdido una cantidad importante de peso (debido a dieta, ejercicio o a una extirpación quirúrgica de grasa), se da una tendencia a recuperar el peso original una vez que el sujeto vuelve a su previo estilo de vida relacionado con la ingesta de alimentos y gasto de energía. Aunque este dato suela presentarse como prueba irrefutable de un punto de ajuste del peso corporal, lo explica fácilmente el modelo del punto de equilibrio. Cuando se reduce el nivel de agua en el modelo del barril con escapes —debido a una disminución temporal en el *input* (dieta), a un aumento temporal del *output* (ejercicio físico) o a que se ha extraído algo de agua (extirpación quirúrgi-

Respuestas a *Explore su cerebro:* (1) el estómago, (2) el duodeno, (3) cefálica, (4) insulina, (5) los ácidos grasos libres, (6) la glucosa, 7) efector, (8) glucostática, (9) incentivo positivo, (10) ventromedial, (11) serotonina, (12) punto de equilibrio.

ca de grasa)—, sólo se produce una caída temporal del punto de equilibrio. Cuando se reinstauran las condiciones originales, el nivel del agua vuelve inexorablemente al punto de equilibrio original.

¿Importa verdaderamente que se considere la regulación del peso corporal en términos de puntos de ajuste o de puntos de equilibrio —o se trata solamente de buscarle tres pies al gato?—. En verdad, le importa a los biopsicólogos: comprender que el peso corporal está regulado por un sistema de punto de equilibrio les ayuda a entender mejor y a predecir con mayor exactitud los cambios en el peso corporal que van a tener lugar probablemente en diversas situaciones. También explica los tipos de mecanismos fisiológicos que probablemente median estos cambios. Y la cuestión debería importarle al lector. Si el modelo del punto de ajuste es correcto, intentar cambiar su peso corporal sería una pérdida de tiempo; inevitablemente volvería a su peso corporal del punto de ajuste. Por otra parte, el modelo del barril con escapes sugiere que es posible cambiar de manera permanente su peso corporal cambiando de manera permanente cualquiera de los factores que influyen en el aporte de energía y en el *output*.

Reflexión crítica



12.6 Obesidad humana

Ya se ha visto que la obesidad es actualmente un grave problema de salud en muchas partes del mundo. Lo que resulta más preocupante es el ritmo al que crece el problema. En Estados Unidos, por ejemplo, la incidencia de la obesidad ha aumentado más del doble durante el siglo XX (*véase* Kuczmarski, 1992) y continúa aumentando. Este rápido ritmo de incremento indica que los factores ambientales desempeñan un papel significativo en la obesidad.

Los factores genéticos contribuyen asimismo a la obesidad. Por ejemplo, a partir de una muestra de gemelos estadounidenses se estimó que los factores ambientales y los genéticos contribuyen por igual a las diferencias individuales en cuanto a grasa corporal en esta población (*véase* Price y Gottesman, 1991). No obstante, la oleada actual de obesidad está ocurriendo demasiado rápidamente para deberse a cambios genéticos. Además, las teorías del punto de ajuste no ayudan a comprender la epidemia de obesidad: conforme a este enfoque, un aumento permanente de peso nunca debería ocurrir en adultos sanos.

¿Por qué hay una epidemia de obesidad?

Empecemos a analizar la obesidad considerando las presiones que probablemente han desembocado en la evolución de nuestros sistemas de ingesta de alimentos y regulación del peso (*véase* Pinel *et al.*, 2000). A lo largo de la evolución, la irregularidad del suministro de comida fue una de las principales peligros para sobrevivir. En consecuencia, los individuos más aptos fueron los que prefirieron alimentos ricos en calorías, comieron hasta la saciedad cuando se disponía de comida, almacenaron en forma de grasa corporal tanto exceso de calorías como es posible y emplearon sus reservas de calorías del modo más eficaz. Los individuos que no tenían estas características tenían poca probabilidad de sobrevivir a una época de escasez de alimentos, y así estas características se transmitieron a las generaciones siguientes.

Perspectiva evolutiva

Los efectos de la evolución se han visto aumentados por el desarrollo de numerosas prácticas culturales y creencias que estimulan el consumo. Por ejemplo, en mi cultura, es una creencia generalizada que se deben tomar tres comidas al día siguiendo un horario regular, se tenga hambre o no; que la comida ha de ser el eje de la mayoría de las reuniones sociales; que las comidas han de servirse en platos cada vez más suculentos; y que deben añadirse a los alimentos sal, dulces (p. ej., azúcar) y grasas (p. ej., mantequilla) para mejorar su sabor y aumentar su consumo.

Cada uno de nosotros tiene un sistema de ingesta de alimentos y regulación del peso que ha evolucionado para hacer frente con eficacia a períodos de escasez de comida, y muchos vivimos en civilizaciones cuyas costumbres relacionadas con la comida han evolucionado con la misma finalidad. Sin embargo, nuestro medio ambiente actual difiere del medio ambiente «natural» en aspectos relacionados con la comida decisivos. Vivimos en un entorno en el que se puede disponer fácil y continuamente de una infinita variedad de alimentos con alto valor de incentivo positivo. La consecuencia de todo ello es un elevadísimo nivel de consumo.

¿Por qué unas personas llegan a ser obesas mientras que otras no?

¿Por qué algunas personas llegan a ser obesas mientras que otras no, aun viviendo bajo las mismas condiciones que favorecen la obesidad? Aparentemente, la respuesta es obvia: los que son obesos son aquellos cuyo consumo de energía ha superado mucho su gasto energético; los que son delgados son aquellos cuyo consumo de energía no ha superado mucho su gasto energético. Aunque esta respuesta es poco esclarecedora, sirve para resaltar que dos ti-

pos de diferencias individuales intervienen en la obesidad: las que llevan a diferencias en el *input* de energía y las que llevan a diferencias en el *output* de energía. Consideremos un ejemplo de cada tipo.

Existen muchos factores que llevan a algunas personas a comer más que otras que tienen un acceso a la comida comparable. Por ejemplo, algunos consumen más energía porque tienen una marcada preferencia por el sabor de los alimentos ricos en calorías (*véase* Blundell y Finlayson, 2004); algunos consumen más porque se han criado en familias y/o culturas que promueven una ingesta de alimentos excesiva; y algunos comen más porque tienen respuestas de fase cefálica particularmente amplias ante la vista o el olor de la comida (Rodin, 1985).

Respecto al *output* de energía, los individuos difieren marcadamente uno de otro en el grado en el que pueden gastar el exceso de energía consumida. La diferencia más obvia es que las personas difieren sustancialmente en la cantidad de ejercicio que hacen; sin embargo, hay otras. El lector ya ha aprendido dos de ellas: diferencias en el *índice metabólico basal* y en la capacidad de responder a aumentos de grasa por *termogénesis inducida por la dieta*. El tercer factor se denomina *termogénesis de actividad sin ejercicio* (**TASE**), que es generada por actividades tales como moverse nerviosamente y mantener la postura y el tono muscular (Ravussin y Danforth, 1999). Aunque los efectos de la TASE sobre el peso corporal no se han investigado sistemáticamente, las pruebas sugiere que desempeña un papel significativo en gastar el exceso de energía (Levine, Eberhardt y Jensen, 1999).

¿Por qué los programas de adelgazamiento por lo general son ineficaces?

En la Figura 12.15 se describe cómo se desarrolla un régimen de adelgazamiento típico. La mayoría de los programas de adelgazamiento fracasan en el sentido de que, como predice el modelo del punto de equilibrio, se vuelve a recuperar la mayor parte del peso perdido una vez que se finaliza el régimen y se restablecen las circunstancias originales. Está claro que la clave para una pérdida de peso permanente es un cambio permanente en el estilo de vida.

Las personas con problemas para controlar su peso pueden obtener algún consuelo de saber que la tendencia a comer en grandes cantidades, a acumular grasa corporal y a emplear la energía de manera eficaz serían todas ellas tendencias muy adaptativas en un medio ambiente natural. Es nuestro ambiente actual el que es «patológico», no las personas con problemas de peso.

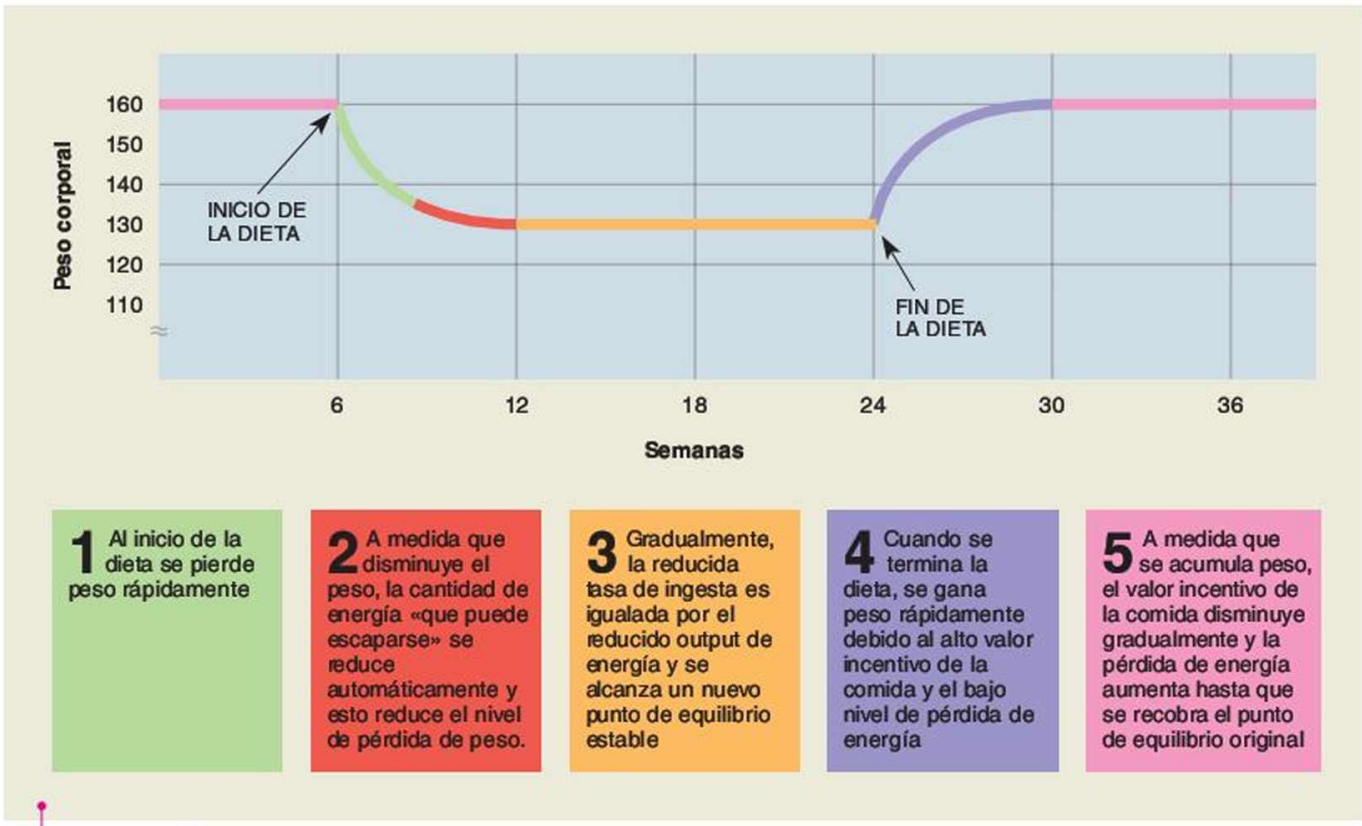


FIGURA 12.15 Las cinco fases de un programa de pérdida de peso típico.

El ejercicio físico tiene muchos efectos que benefician la salud; sin embargo, pese a la creencia general de que es el método más eficaz para perder peso, varios estudios han demostrado que el ejercicio suele contribuir poco a la pérdida de peso (*véase*, p. ej., Sweeney *et al.*, 1993). Una de las razones es que la actividad física normalmente es sólo responsable de una pequeña proporción del gasto energético total: alrededor de un ochenta por ciento de la energía que se gasta se emplea en mantener los procesos fisiológicos del organismo en reposo y en digerir la comida (Calles-Escandon y Horton, 1992). Otra razón es que, tras el ejercicio, muchas personas consumen más bebidas y comidas que contienen una cantidad de calorías mayor que las relativamente pocas que han perdido durante el ejercicio.

Los casos graves de obesidad a veces se tratan cosiendo la mandíbula para limitar el consumo de alimentos a una dieta líquida, cerrando con grapas parte del estómago para reducir la cantidad de las comidas, o cortando una sección del duodeno para reducir la absorción de nutrientes del tubo digestivo. Por desgracia, algunos pacientes no pierden peso con una dieta líquida y los que lo hacen por lo general recobran peso cuando se les retiran los alambres. Los problemas de los otros dos métodos de reducción de peso citados incluyen diarreas, flatulencia y carencia de minerales y vitaminas.

Ratones mutantes obesos y leptina

En 1950 se produjo una mutación genética espontánea en una colonia de ratones del Laboratorio Jackson, en Bar Harbor, Maine. Se pensó que este proceso fortuito podría demostrar ser la clave para conocer y tratar formas extremas de obesidad en seres humanos. Los ratones que eran *homocigóticos* en cuanto a este gen mutante (*ob*) eran extremadamente obesos, y pesaban tres veces más que un ratón normal (*véase* la Figura 12.16). Estos ratones homocigóticos obesos se conocen corno **ratones *ob/ob***.

Los ratones *ob/ob* comen más y transforman las calorías en grasa más eficazmente que las ratas de grupos de referencia, y utilizan sus calorías de las grasas con mayor eficacia. Coleman (1979) planteó la hipótesis de que los ratones *ob/ob* carecen de una hormona decisiva que normalmente inhibe la producción de grasa.

Perspectiva evolutiva

En 1994, Friedman y colaboradores identificaron y clonaron el gen que ha mutado en los ratones *ob/ob* (Zhang *et al.*, 1994). Hallaron que este gen se *expresa* únicamente en los adipocitos [células grasas], y determinaron la hormona proteínica que codifica. A esta proteína se le llamó **leptina.**

Las investigaciones han demostrado que la leptina cumple tres criterios que requiere una señal del tejido adiposo de retroalimentación negativa (Ahima y Osei, 2004; Seeley y Schwartz, 1997): 1) se ha hallado que hay una relación positiva entre los niveles de leptina en sangre y los depósitos de grasa en seres humanos y otros animales (Schwartz *et al.*, 1996a); 2) se ha visto que las inyecciones de leptina a dosis demasiado bajas para ser aversivas reducen la ingesta de alimentos y la grasa corporal en los ratones *ob/ob* (Campfield *et al.*, 1995) y 3) se han encontrado receptores de leptina en el encéfalo (Schwartz *et al.*, 1996b).

¿Tienen los seres humanos, al igual que los ratones mutantes *ob/ob*, una mutación del gen *ob* y niveles bajos de la señal de saciedad, la leptina? La respuesta a estas dos preguntas es «Normalmente no». Las mutaciones genéticas son poco frecuentes en seres humanos obesos y la mayoría tienen niveles altos de leptina circulante. Por otra parte, las inyecciones de leptina no han reducido de modo fiable la grasa corporal de individuos obesos (Heymsfield *et al.*, 1999). Aunque pocos seres humanos obesos tienen una mutación genética del gen *ob*, la leptina puede resultar una panacea para aquellos pocos que la tienen. Veamos el caso siguiente.

Implicaciones clínicas



FIGURA 12.16 Un ratón *ob/ob* un ratón de referencia.

El caso del bebé sin leptina

Implicaciones clínicas

La paciente tuvo un peso normal al nacer, pero éste pronto empezó a aumentar a un ritmo excesivo. Pedía comida continuamente y se alteraba cuando se le negaba. Como resultado de su extrema obesidad, sus piernas se deformaron y se necesitó aplicarle cirugía.

Tenía 9 años cuando fue remitida para tratamiento. En ese momento, pesaba 94,4 kg y su peso seguía aumentando a un ritmo alarmante. Se encontró que era homocigótica respecto al el gen *ob* y no se le pudo detectar leptina. Así pues, se comenzó una terapia con leptina.

La terapia con leptina restringió inmediatamente la ganancia de peso. Empezó a comer menos y perdió

peso de modo constante a lo largo del periodo de 12 meses del estudio, en total 16 Kg, casi todos en forma de grasas. No hubo efectos adversos obvios (Farooqi *et al.*, 1999).

La insulina: otra señal del tejido adiposo de retroalimentación negativa

Aunque se le dedicó mucha publicidad al descubrimiento de la leptina, ésta no es la única hormona que cumple los tres criterios que requiere una señal del tejido adiposo de retroalimentación negativa —ni siquiera fue la primera (*véase* Schwartz, 2000; Woods, 2004)—. La insulina, hormona peptídica pancreática, fue identificada en tanto que una señal semejante hace más de 25 años, por Woods y sus colaboradores (1979).

Al principio, la sugerencia de que la insulina sirve como una señal del tejido adiposo de retroalimentación negativa se contempló con gran escepticismo. Después de todo, ¿cómo podría el nivel de insulina en el organismo, que asciende y luego desciende hasta el valor normal después de cada comida, aportar al encéfalo información sobre los niveles de grasa corporal, que cambian gradualmente? Resultó que la insulina no penetra fácilmente en la barrera hematoencefálica, y se ha encontrado que sus niveles en el encéfalo son relativamente estables. Lo que es más importante, se ha encontrado que los niveles cerebrales de insulina se relacionan positivamente con los niveles de grasa corporal (Seeley *et al.*, 1996); se han encontrado receptores en el cerebro para ella (Baura et al., 1993); y se ha encontrado que infusiones de insulina en el cerebro de animales de laboratorio, a dosis demasiado bajas para ser aversivas y demasiado bajas para afectar al nivel de glucemia, reducen la ingesta de alimentos y el peso corporal (Campfield *et al.*, 1995; Chavez, Seeley y Woods, 1995).

A diferencia de los individuos con carencia de leptina, los individuos con carencia de insulina no son obesos (*véase* Woods *et al.*, 2000). Pese a su extrema hiperfagia, se mantienen delgados debido a que no pueden transformar los alimentos en grasa sin insulina. La mayoría del exceso de calorías que consumen permanece en la sangre y luego se excretan.

Fármacos serotoninérgicos y tratamiento de la obesidad

Debido a que —como el lector ya ha aprendido— los agonistas de la serotonina han demostrado reducir el consumo de alimentos tanto en sujetos humanos como no humanos, las posibilidades que ofrecen para el tratamiento de la obesidad son considerables (Halford y Blundell, 2000a). Parece ser que los agonistas de la serotonina actúan mediante un mecanismo diferente al de la leptina y la insulina, que produce señales de saciedad a largo plazo basadas en los depósitos de grasa. Al parecer, los agonistas de la serotonina aumentan las señales de saciedad a corto plazo asociadas con el consumo de una comida (Halford y Blundell, 2000b).

En varios estudios de pacientes obesos se ha hallado que los agonistas de la serotonina reducen lo siguiente: el impulso de comer alimentos ricos en calorías, el consumo de grasas, la intensidad subjetiva del hambre, la cantidad de comida, el número de tentempiés entre comidas y los atracones de comida. Dado este extremadamente positivo perfil de efectos y la gravedad del problema de la obesidad, los agonistas de la serotonina (fenfluramina y dexfenfluramina) se introdujeron rápidamente en la práctica clínica. Sin embargo, posteriormente se retiraron del mercado ya que se encontró que su consumo crónico se asociaba con cardiopatías en un pequeño, pero significativo, número de consumidores. Actualmente, la búsqueda se dirige a medicaciones de pérdida de peso serotoninérgicas que no tienen efectos secundarios peligrosos. Hay motivos para ser optimistas. La variedad de subtipos de receptores serotoninérgicos diferentes significa que puede ser posible elaborar agonistas serotoninérgicos que favorezcan selectivamente la pérdida de peso.

Implicaciones clínicas

12.7 Anorexia nerviosa

Por el contrario de la obesidad, la **anorexia nerviosa** es un trastorno de bajo consumo de alimentos (*véase* Klein y Walsh, 2004). Las personas con anorexia comen tan poco que experimentan una pérdida de peso peligrosa para la salud y, pese a su aspecto grotescamente escuálido, suelen verse a sí mismas gordas. Alrededor de un cincuenta por ciento de los pacientes con anorexia tienen periódicamente episodios de consumo de alimentos, que habitualmente se siguen de purgas mediante altas dosis de laxantes o de vómitos que se provocan a sí mismos. De los individuos que manifiestan ciclos de ayuno, atracones de comida y purgas, sin una pérdida de peso excesiva, se dice que sufren **bulimia nerviosa**.

Implicaciones clínicas

La incidencia de anorexia nerviosa en la población estudiantil norteamericana es aproximadamente de un 2,5%, siendo mujeres la inmensa mayoría de los pacientes. Por desgracia, no existen en la actualidad tratamientos de pro-

bada eficacia. Pocos de quienes la padecen presentan una recuperación completa y los que responden al tratamiento a menudo recaen.

Las personas con anorexia tienen sentimientos ambivalentes respecto a la comida. Por una parte, muestran una respuesta de insulina en la fase cefálica más intensa de lo normal (Broberg y Bernstein, 1989) y a menudo se preocupan de considerar, comprar y preparar la comida. Sin embargo, ingerir la comida es una cuestión diferente: a menudo no les gustan los sabores dulces y grasos y a menudo se sienten mal después de haber comido.

Anorexia y seguir dieta

Aunque para la mayoría de la gente de civilizaciones ricas y de comida rápida parece ser esencial un cierto grado de control dietético a fin de mantener un estado de salud óptimo, la costumbre de restringir la comida se asocia con peligros. Prácticamente todos los pacientes con trastornos de la alimentación tienen una historia de dietas estrictas antes del comienzo del trastorno. Por ejemplo, en un estudio (Patton, 1988), el 21% de de las chicas adolescentes que estaban siguiendo una dieta de adelgazamiento en el momento en que se las entrevistó inicialmente habían llegado a sufrir un trastorno de la alimentación un año más tarde, en comparación con sólo el 3% de las que no lo hacían.

Los datos sugieren que las personas —ante todo las mujeres adolescentes— bajo la fuerte presión del énfasis cultural en la delgadez empiezan a hacer régimen, y aquellas que son excesivamente controladas, rígidas y obsesivas vencen la atracción de la comida y llegan a padecer el trastorno (*véase* Wilson, Heffernan y Black, 1996). No obstante, las nuevas concepciones sobre el hambre y la ingesta de alimentos que el lector ha visto en este capítulo apuntan otro factor en la etiología de la anorexia nerviosa. Considérense las siguientes hipótesis.

Anorexia e incentivos positivos

La perspectiva del incentivo positivo de la ingesta de alimentos sugiere que la disminución de la ingesta que caracteriza a la anorexia nerviosa probablemente es consecuencia del descenso correspondiente del valor incentivo positivo de la comida. Sin embargo, el valor de incentivo positivo de la comida para los pacientes con anorexia ha recibido poca atención —en parte, debido a que estos pacientes suelen manifestar un interés sustancial por la comida—. El hecho de que muchos pacientes con anorexia estén obsesionados con la comida —continuamente hablando de ella, pensando en ella preparándola para otros (Crisp, 1983)— parece sugerir que aún conserva un alto valor de incentivo positivo para ellos. No obstante, a fin de evitar confusiones, es necesario recordar que el valor de incentivo positivo de relacionarse con la comida no es necesariamente el mismo que el valor de incentivo positivo de ingerir la comida —y es el valor de incentivo positivo de ingerir lo que resulta decisivo cuando se considera a anorexia nerviosa—.

Reflexión crítica

Unos cuantos estudios han examinado el valor de incentivo positivo de diversos sabores en pacientes con anorexia (*véase*, p. ej., Drewnowski *et al.*, 1987; Sunday y Halmi, 1990). En general, estos estudios han encontrado que el valor de incentivo positivo de diversos sabores es más bajo en pacientes con anorexia que en los participantes del grupo de referencia. Sin embargo, dichos estudios subestimaron enormemente la importancia de la reducción del valor de incentivo positivo de la comida en la etiología de la anorexia nerviosa, ya que los participantes con anorexia y los participantes de grupo de referencia con un peso normal no fueron equiparados en cuanto a peso.

Las personas a quienes se les ha impuesto pasar hambre [inanición] —aunque no son fáciles de encontrar— son los sujetos de comparación de igual peso más indicados para los participantes con anorexia. La inanición normalmente desencadena un aumento radical del valor de incentivo positivo de la comida. Esto ha sido bien demostrado gracias a las descripciones y la conducta de participantes que voluntariamente se han sometido a una situación experimental de semi-inanición Cuando se le preguntó cómo había vivido la inanición, uno de los participantes dijo:

> Esperaba la hora de la comida. Cuando llegaba, comía lentamente y hacía durar la comida lo más posible. El menú nunca resultaba monótono, incluso si era el mismo cada día o si era de poca calidad. Es comida y toda la comida sabe bien. Incluso las cortezas de pan sucias de la calle parecen apetitosas (Keyes *et al.*, 1950, p. 852)

El enigma de la anorexia

El predominio de las teorías del punto de ajuste en las investigaciones sobre la regulación del hambre y la ingesta de alimentos ha tenido como resultado una generalizada falta de atención a uno de los principales enigmas de la anorexia: ¿por qué el enorme aumento adaptativo del valor de incentivo positivo del hecho de comer que ocurre en las víctimas de inanición no se da en las depauperadas personas con anorexia? El valor de incentivo positivo de la ingesta de alimentos normalmente aumenta hasta niveles tales en condiciones de inanición que es difícil imaginar cómo alguien que está pasando hambre —no importa lo controlado, rígido, obsesivo que sea y lo motivado que esté— puede abstenerse de comer delante de una sabrosa comida. Porqué no se activa este mecanismo de protección en las personas con anorexia grave es una pregunta apremiante acerca de la etiología de la anorexia nerviosa. La respuesta tendrá que explicar cómo alguien puede resistirse a la atracción de la comida lo suficiente como para alcanzar el nivel de inanición que caracteriza a la anorexia extrema.

Reflexión crítica

Creo que parte de la respuesta se encuentra en la investigación de Woods y sus colaboradores sobre los efectos fisiológicos aversivos de las comidas. Al empezar una comida, las personas normalmente están en un equilibrio bastante homeostático y esta homeostasis es alterada por el repentino aporte de calorías. La otra parte de la respuesta está en el descubrimiento de que los efectos aversivos de las comidas son mucho mayores en personas que han estado comiendo poco (Brooks y Melnik, 1995). Las comidas, que producen efectos adversos, pero tolerables, en individuos sanos, pueden ser extremadamente aversivas para individuos que han estado sometidas a privación de comida. Pruebas de los efectos extremadamente nocivos que tiene en seres humanos depauperados el ingerir comidas se encuentran en las reacciones de las víctimas de campos de concentración de la II Guerra Mundial cuando volvieron a comer —muchos se pusieron enfermos y muchos incluso murieron a causa de la excesiva comida que les dieron sus libertadores (Keys *et al.*, 1950; *véase* también Soloman y Kirby, 1990)—.

¿Entonces, por qué las personas con anorexia grave no experimentan un fuerte incremento del valor de incentivo positivo del hecho de comer, similar al aumento que experimentan otros individuos depauperados? La respuesta puede ser: *las comidas* —comidas a las que se obliga a estos pacientes como resultado de la idea equivocada de nuestra sociedad de que las comidas son el modo saludable de comer—. Cada comida que consume una persona con anorexia puede producir una serie de aversiones condicionadas al gusto, las cuales reducen la motivación para comer. Esta hipótesis ha de estudiarse dadas sus implicaciones para el tratamiento: a los pacientes con anorexia —o a cualquiera que esté gravemente desnutrido— no se les debería animar, ni incluso permitir, tomar comidas. Se les debería alimentar —o infundir— pequeñas cantidades de alimento intermitentemente a lo largo del día.

Se ha descrito la hipótesis precedente para demostrar al lector el valor de las nuevas ideas que ha hallado en este capítulo: el principal examen de una nueva teoría es ver si conduce a hipótesis innovadoras. Hace unos cuantos meses, cuando estaba leyendo detenidamente un artículo sobre hambruna y desnutrición global, reparé en un comentario fascinante: una de las complicaciones clínicas resultantes de alimentar con comidas a las víctimas de hambrunas es la anorexia (Blackburn, 2001). ¿Qué opina el lector?

El caso de la estudiante con anorexia

Implicaciones clínicas

En una sociedad en la que la obesidad es la principal alteración de consumo, las personas que padecen anorexia desentonan. A las personas que están esforzándose por comer menos les cuesta entender a aquellas que tienen que esforzarse por comer. Aun así, cuando se mira la anorexia a la cara, es difícil no sentirse conmovido.

Ella empezó diciéndome cuánto había disfrutado del curso y cómo sentía abandonar la universidad. Se expresaba bien y era agradable, y sus calificaciones eran altas. Su problema era la anorexia: pesaba tan sólo 37 kilos y estaba a punto de ser hospitalizada.

«¿Pero por qué no quieres comer?», le pregunté ingenuamente». ¿No ves que tus planes de ir a la facultad de Medicina se esfumarán si no comes?»

«Claro que quiero comer. Sé que estoy tremendamente delgada —mis amigos me han dicho que lo estoy—. Créame, sé que esto está arruinando mi vida. Intento comer, pero no puedo obligarme a ello. De un modo extraño, estoy encantada con mi delgadez».

Estaba incómoda, y yo estaba avergonzado por mi falta de sensibilidad. «Es una pena que abandones el curso antes de que veamos el capítulo sobre la ingesta de alimentos», le dije, intentando pasar a un terreno más seguro.

«No, si ya lo he leído», respondió. «Es el primer capítulo que leí. Me influyó bastante. Un montón de cosas empezaron a cobrar sentido. La parte sobre los incentivos positivos y el aprendizaje era realmente buena. Creo que mi problema empezó cuando comer dejó de tener un valor de incentivo positivo para mí —en mi mente—. Hice una especie de asociación entre comer y estar gorda y todos los problemas que tenía con mi novio. Esto hizo que me fuera fácil hacer régimen, pero de cuando en cuando me sentía hambrienta y me daba atracones o mis padres me obligaban a comer una copiosa comida. Comía tanto que me sentía enferma. Así es que introducía mis dedos en la garganta y me provocaba el vómito. Esto me evitó ganar peso, pero creo que también enseñó a mi cuerpo a asociar mis alimentos favoritos con el malestar —un tipo de aversión condicionada al gusto—. ¿Qué opina de mi teoría?»

Me impresionó su perspicacia; me hizo lamentar aún más que fuera a abandonar sus estudios.

¿Cómo podía una mujer joven tan brillante y tan agradable poner en peligro a sabiendas su salud y todo por lo que había trabajado?

Tras una larga conversación, se levantó para marcharse y se dirigió a la puerta de mi despacho. Le deseé suerte y le hice prometer que volvería a visitarme. Nunca la he vuelto a ver. La imagen de su cuerpo demacrado marchándose de mi despacho por el pasillo ha permanecido conmigo.

Revisión de los temas

Tres de los cuatro temas de este libro han jugado un importante papel en el presente capítulo. El tema de la reflexión crítica sobre la biopsicología ha sido frecuente cuando se retaba al lector a evaluar críticamente sus propias creencias y los datos de investigación ambiguos, a considerar las implicaciones científicas de sus propias experiencias y a pensar de modo creativo acerca de las implicaciones clínicas de las nuevas ideas que encontraba. Este capítulo finalizó utilizando esas nuevas ideas para desarrollar hipótesis potencialmente importantes sobre la etiología de la anorexia nerviosa. Debido a su énfasis en el razonamiento, este capítulo es mi favorito.

Reflexión crítica

Ambos aspectos del tema evolutivo se han destacado en varias ocasiones.

Perspectiva evolutiva

En primer lugar, se ha visto cómo la reflexión sobre la biopsicología y la ingesta de alimentos desde una perspectiva evolutiva conduce a reflexiones importantes. En segundo lugar, se ha visto cómo la investigación controlada en especies distintas de la humana ha contribuido a nuestro conocimiento actual del hambre y la ingesta de alimentos en seres humanos.

EN EL CD

Para lecturas relacionadas con el Capítulo 12, *véase* la copia impresa.

Por último, el tema de las implicaciones clínicas se ha presentado en el caso del hombre que olvidó no comer, en los comienzos de este capítulo y en dos casos más en el apartado sobre los trastornos de la ingesta de alimentos anorexia y obesidad: el del bebé sin leptina y el de la estudiante con anorexia.

Cuestiones para reflexionar

1. Las teorías del punto de ajuste sugieren que los intentos permanentes de perder peso son una pérdida de tiempo. Basándose en lo aprendido en este capítulo, diseñe un programa eficaz de pérdida de peso.
2. La mayor parte de los problemas de salud relacionados con la ingesta de alimentos que afrontan las personas de nuestra sociedad ocurren porque las condiciones en las que vivimos son diferentes de aquellas en las que evolucionó nuestra especie. Discútase esto.
3. A partir de lo que ha aprendido el lector en este capítulo, elabore un programa de alimentación para ratas de laboratorio que llevaría a la obesidad. Compare este programa con los hábitos de ingesta de alimentos que predominan en aquellas culturas en las que la obesidad es un grave problema.
4. ¿Qué causa la anorexia nerviosa? Resuma los datos que apoyan su opinión.

EN EL CD

¿Estudiando para un examen? Intente hacer los ejercicios de práctica del Capítulo 12.

Palabras clave

Ácidos grasos libres, 325
Adipsia, 335
Afagia, 334
Aminoácidos, 324
Anorexia nerviosa, 347
Bulimia nerviosa, 347
Cetonas, 325
Densidad nutritiva, 330
Dieta de cafetería, 332
Digestión, 323
Duodeno, 336
Efecto aperitivo, 332
Falsa ingesta, 330
Fase cefálica, 324
Fase de absorción, 325
Fase de ayuno, 324
Fase dinámica, 334
Fase estática, 334
Glucagón, 325
Gluconeogénesis, 325
Glucosa, 324
Hiperfagia, 334
Hipotálamo lateral (HL), 334
Hipotálamo ventromedial (HVM), 334
Homeostasis, 326
Índice metabólico basal, 350
Insulina, 324
Leptina, 346
Lípidos, 324
Lipogénesis, 335
Lipolisis, 335
Modelo del barril con escapes, 341
Núcleos paraventriculares, 336
Pancreocimina (CCK), 337
Punto de ajuste, 322
Punto de equilibrio, 341
Ratones *ob/ob*, 346
Saciedad, 330
Saciedad sensitiva específica, 332
Sistema de retroalimentación negativa, 326
Supuesto del punto de ajuste, 326
TASE, 345
Teoría del incentivo positivo, 328
Teoría glucostática, 327
Teoría lipostática, 327
Termogénesis inducida por la dieta, 340
Valor de incentivo positivo, 328

EN EL CD

¿Necesita ayuda para estudiar las palabras clave de este capítulo? Revise las fichas informáticas breves del Capítulo 12.

capítulo 13

Hormonas y sexo

¿Qué hay de malo en la idea de que «los hombres son hombres y las mujeres son mujeres»?



13.1 El sistema neuroendocrino
13.2 Hormonas y desarrollo sexual
13.3 Tres casos de desarrollo sexual humano excepcional
13.4 Efectos de las hormonas gonadales en los adultos
13.5 Mecanismos neurales de la conducta sexual
13.6 Orientación sexual, hormonas y encéfalo

Este capítulo trata de hormonas y sexo, un tema que fascina a la mayoría de las personas. Esto quizá se deba a que tenemos nuestra sexualidad en tan alta estima que nos sorprende el hecho de que esté influida por las secreciones de un par de glándulas que muchos consideran un tema de conversación inadecuado. Quizá se deba a que consideramos nuestro género como algo tan fundamental e inmutable que nos fascina que pueda verse alterado por uno o dos tijeretazos o por unas cuantas inyecciones de hormonas. Quizá lo que nos fascina es la idea de que nuestra vida sexual podría mejorar mediante la aplicación de unas cuantas hormonas. Cualquiera que sea la razón, el tema de las hormonas y el sexo siempre tiene éxito. En este capítulo le esperan al lector algunos asuntos interesantes; pasemos directamente a ellos.

Efectos de desarrollo y de activación de las hormonas sexuales

Las hormonas influyen sobre la conducta sexual de dos maneras: 1) influyendo en el desarrollo, desde la concepción hasta la madurez sexual, de las características anatómicas, fisiológicas y comportamentales que distinguen a un individuo como mujer o como varón y 2) activando la conducta relacionada con la reproducción de los adultos maduros sexualmente. En este capítulo se exponen tanto los efectos *de desarrollo* como los *de activación* de las hormonas sexuales.

Reflexión crítica

La idea «los hombres son hombres y las mujeres son mujeres»

Casi todo el mundo lleva al tema de las hormonas y el sexo un exceso de equipaje, la idea de que «los hombres son hombres y las mujeres son mujeres» —o «*mamawawa*»[1]—. Esta idea es tentadora: parece tan cierta que estamos abocados a ella continuamente sin tener en cuenta puntos de vista alternativos. Por desgracia, falla por su base.

Dicha idea consiste en la tendencia a considerar la feminidad y la masculinidad como categorías discretas, mutuamente excluyentes y complementarias. Al pensar en las hormonas y el sexo, esta actitud general lleva a suponer que las hembras tienen hormonas sexuales femeninas que les confieren cuerpos femeninos y les hacen comportarse de manera femenina, y que los varones tienen hormonas sexuales masculinas que les confieren cuerpos masculinos y les hacen comportarse de manera masculina. Pese al hecho de que este planteamiento de las hormonas y el sexo es completamente incorrecto, su sencillez, simetría y cómodas implicaciones sociales nos llevan a él. Es por ello que este capítulo se le enfrenta desde toda perspectiva.



El sistema neuroendocrino

En este apartado se presentan los principios generales de la función neuroendocrina. Se presentan centrándose en las glándulas y las hormonas que participan directamente en el desarrollo y la conducta sexual.

Las glándulas endocrinas se ilustran en la Figura 13.1. Como es costumbre, sólo reciben el nombre de glándulas endocrinas aquellas cuya función primaria parece ser la liberación de hormonas. Sin embargo, otros órganos (p. ej., el estómago, el hígado y el intestino) también liberan hormonas en la circulación general (*véase* el Capítulo 12) y por lo tanto, estrictamente hablando, son asimismo parte del sistema endocrino.

Glándulas

Existen dos tipos de glándulas: las exocrinas y las endocrinas. Las **glándulas exocrinas** (p. ej., las glándulas sudoríparas) liberan sus sustancias químicas en conductos, los cuales las transportan a sus órganos de actuación, la mayoría de ellos en la superficie del cuerpo. Las **glándulas endocrinas** (glándulas sin conductos) liberan sus sustancias químicas, que se llaman **hormonas**, directamente al aparato circulatorio. Una vez liberada por una glándula endocrina, la hormona es conducida por el aparato circulatorio hasta que alcanza el órgano de actuación sobre el que normalmente ejerce su efecto (p. ej., otras glándulas endocrinas o distintos lugares del sistema nervioso).

Hormonas

La mayoría de las hormonas pueden clasificarse en una de estas tres categorías: 1) derivados de aminoácidos; 2) péptidos y proteínas, y 3) esteroides. Las **hormonas derivadas de aminoácidos** son hormonas que se sintetizan en unos cuantos pasos sencillos a partir de una molécula de aminoácido. Un ejemplo es la *adrenalina*[2], liberada por la *médula suprarrenal* y sintetizada a partir de la *tirosina*. Las **hormonas peptídicas** y las **hormonas proteínicas** son cadenas de aminoácidos: —las hormonas peptídicas son

[1] «*Mamawawa*»: contracción de la frase «Men-are-men-and-women-are-women» *(N. de la T.)*.

[2] Recuérdese que los autores anglosajones la denominan «epinefrina» *(N. de la T.)*.

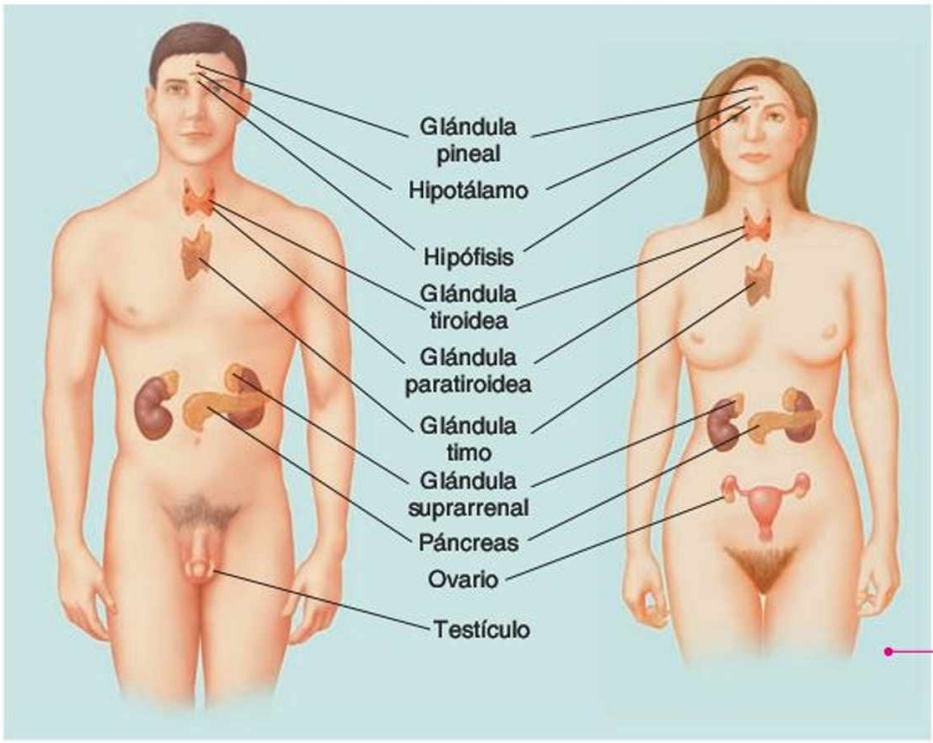


FIGURA 13.1 Glándulas endocrinas.

cadenas cortas y las hormonas proteínicas son cadenas largas—. Las **hormonas esteroides** son hormonas que se sintetizan a partir del *colesterol*, un tipo de molécula grasa.

Las hormonas esteroides desempeñan un papel esencial en el desarrollo sexual y la conducta. La mayor parte de las otras hormonas producen sus efectos uniéndose a receptores de la membrana celular. Las moléculas esteroides pueden influir en las células de esta manera; sin embargo, debido a que son pequeñas y solubles en grasas, pueden penetrar fácilmente en las membranas celulares y a menudo afectan a las células de otro modo. Una vez en el interior de la célula, las moléculas esteroides pueden unirse a receptores en el citoplasma o el núcleo y, al hacerlo, influyen directamente en la expresión genética —las hormonas derivadas de los aminoácidos y las hormonas peptídicas también pueden afectar a la expresión genética, pero lo hacen con menos frecuencia y mediante mecanismos menos directos ya que no pueden penetrar las membranas celulares—. En consecuencia, de todas las hormonas, las hormonas esteroides son las que suelen tener los efectos más diversos y duraderos sobre la función celular (Brown, 1994).

Gónadas

Cualquier análisis de las hormonas y la conducta sexual ha de incluir a las **gónadas** —los **testículos** masculinos y los **ovarios** femeninos— (*véase* la Figura 13.1). La función básica de los testículos y de los ovarios es la producción de *espermatozoides* y *óvulos*, respectivamente. Tras la **cópula** (relación sexual), un único espermatozoide puede combinarse con un *óvulo* para formar una célula, llamada **cigoto**, la cual contiene toda la información necesaria para el desarrollo normal de un organismo adulto completo en su medio ambiente natural. La fusión del espermatozoide y el óvulo se llama *fertilización* (*véase* Primakoff y Myles, 2002).

A excepción de los óvulos y los espermatozoides, cada célula del organismo humano contiene 23 pares de cromosomas. Por el contrario, los óvulos y los espermatozoides contienen sólo la mitad, uno de cada uno de los 23 pares. Así, cuando un espermatozoide fertiliza un óvulo, el cigoto resultante acaba teniendo la dotación completa de 23 pares cromosómicos; de cada par, uno procede del padre y otro de la madre.

En el contexto de este capítulo tiene un interés especial el par de cromosomas llamado **cromosomas sexuales**; se les denomina así porque contienen los programas genéticos que dirigen el desarrollo sexual. Las células de las mujeres contienen dos grandes cromosomas sexuales, llamados *cromosomas X*. En los varones, uno de los cromosomas sexuales es un cromosoma X y el otro es un pequeño cromosoma con forma de X, llamado *cromosoma Y*. En consecuencia, el cromosoma sexual de cada óvulo es un cromosoma X, mientras que la mitad de los espermatozoides tienen un cromosoma X y la otra mitad un cromosoma Y. El género de cada persona, con todas sus implicaciones sociales, económicas y personales, viene de-

terminado por cuál de los espermatozoides del padre gana la carrera hacia el óvulo de la madre. Si gana un espermatozoide con un cromosoma X, será una mujer; si gana un espermatozoide con un cromosoma Y, será un varón.

En muchos textos se afirma que los cromosomas X tienen forma de X y los cromosomas Y tienen forma de Y, pero esto no es así. Una vez que un cromosoma se ha duplicado, las dos partes resultantes permanecen unidas por un punto, lo que produce una forma de X. Esto atañe a todos los cromosomas, incluyendo los cromosomas Y. Ya que los cromosomas Y son mucho más pequeños que los cromosomas X, las investigaciones iniciales no lograron distinguir el brazo pequeño.

Al escribir este apartado me acordé de mi equipo de baloncesto de 7.º curso, los «Nads». El nombre intrigó a nuestra profesora porque no era como los nombres que los por lo general les gustan a los adolescentes —nombres como los «Vengadores», los «Merodeadores» y los «Vikingos»—. Su extrañeza se acabó bruscamente durante nuestro primer partido cuando nuestros seguidores empezaron a gritar, apoyándonos. Imagínese esto: «`Go Nads, Go!», `Go Nads, Go!»[3] [`Adelante, Nads`] Mis compañeros quinceañeros y yo pensábamos que esto era un humor de lo más sofisticado y maduro. La profesora no pensaba lo mismo.

Esteroides sexuales

Las gónadas sirven para algo más que generar esperma y óvulos; también producen y liberan hormonas. La mayoría de las personas se sorprenden al saber que los testículos y los ovarios liberan las mismas hormonas. Las dos principales clases de hormonas gonadales son los **andrógenos** y los **estrógenos**. La **testosterona** es el andrógeno más frecuente, y el **estradiol** el estrógeno más frecuente. El hecho de que los ovarios adultos tiendan a liberar más estrógenos que andrógenos y el que los testículos adultos liberen más andrógenos que estrógenos ha llevado a que sea bastante habitual, aunque puede inducir a error, referirse a los andrógenos como «las hormonas sexuales *masculinas*» y a los estrógenos como «las hormonas sexuales *femeninas*». Esta costumbre debe evitarse porque, desde la perspectiva «los hombres son hombres y las mujeres son mujeres», lleva implícita la idea de que los andrógenos producen masculinidad y los estrógenos feminidad. No es así.

Los ovarios y los testículos liberan asimismo una tercera clase de hormonas esteroides, llamadas **progestágenos**. El progestágeno más habitual es la **progesterona**, que en las hembras prepara el útero y las mamas para el embarazo. Su función en los varones no está clara.

[3] Suena igual que «gónadas» *(N. de la T.)*.

Dado que la función primaria de la **corteza suprarrenal** —la capa externa de *las glándulas suprarrenales* (*véase* la Figura 13.1)— es la regulación de los niveles sanguíneos de glucosa y de sal, por lo general no se la considera una glándula sexual. Sin embargo, además de sus principales hormonas esteroides, libera pequeñas cantidades de todos los esteroides sexuales liberados por las gónadas.

Hormonas de la hipófisis

Con frecuencia se alude a la hipófisis como la *glándula maestra*, ya que la mayor parte de sus hormonas son hormonas trópicas. Las *hormonas trópicas* son hormonas cuya función principal es influir en la liberación de hormonas por parte de otras glándulas *(trópico* es un adjetivo que describe aquellos hechos que estimulan o cambian otros). Por ejemplo, la **gonadotropina** es un hormona trópica hipofisaria que viaja por el aparato circulatorio hasta las gónadas, donde estimula la liberación de hormonas gonadales.

La hipófisis consta en realidad de dos glándulas [o lóbulos]: la hipófisis posterior y la hipófisis anterior, que se fusionan en el transcurso del desarrollo embriológico. La **hipófisis posterior** [o neurohipófisis] se desarrolla a partir de una pequeña excrecencia de tejido hipotalámico que acaba por colgar del *hipotálamo*, en el extremo del **tallo hipofisario** [o infundíbulo] (*véase* la Figura 13.2). Por lo contrario, la **hipófisis anterior** [o adenohipófisis] comienza siendo parte del mismo tejido embrionario que acaba convirtiéndose en el velo del paladar; durante el desarrollo se desprende y migra hacia arriba, hasta su posición cerca de la hipófisis posterior. Es la hipófisis anterior la que libera hormonas trópicas; por lo tanto, es la hipófisis anterior en particular, más que la hipófisis en general, la que se califica como glándula maestra.

Los niveles de hormonas gonadales en las mujeres son cíclicos; en los hombres son estables

La diferencia principal entre la función endocrina en mujeres y hombres es que en las mujeres los niveles de hormonas gonadales y gonadotropas atraviesan un ciclo que se repite aproximadamente cada 28 días (*véase* el Apéndice VIII). Son estas fluctuaciones hormonales, más o menos regulares, las que controlan el **ciclo menstrual** femenino. En contraposición, los machos humanos son, desde un punto de vista neuroendocrino, criaturas más bien aburridas. Sus niveles de hormonas gonadales y gonadotropas cambian poco de un día a otro.

Puesto que la hipófisis anterior es la glándula maestra, muchos investigadores pioneros asumieron que la base de la diferencia en los patrones de liberación hormonal gonadotropa y gonadal entre hombres y mujeres consistía en

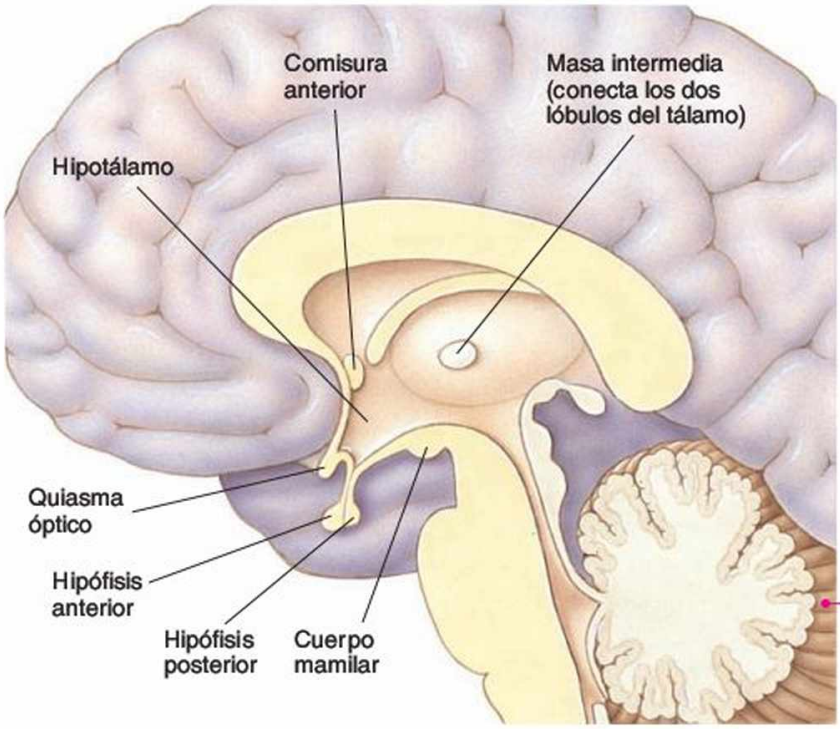


FIGURA 13.2 Vista de la línea media de la hipófisis posterior y anterior y estructuras adyacentes.

Perspectiva evolutiva

una diferencia inherente entre la hipófisis anterior masculina y femenina. Sin embargo, esta hipótesis se desechó a raíz de una serie de ingeniosos estudios de transplantes dirigidos por Geoffrey Harris en los años cincuenta (*véase* Raisman, 1997). En estos estudios, una hipófisis femenina de comportamiento cíclico, extirpada a una rata hembra madura, se transformó en una hipófisis estable al ser transplantada a un lugar apropiado en un macho; y una hipófisis de comportamiento estable, extirpada a una rata macho madura, se transformó en una cíclica al ser transplantada a una hembra. Lo que estos estudios demostraron fue que la hipófisis anterior no es intrínsecamente femenina (cíclica) o masculina (estable); sus patrones de liberación hormonal están regulados por otras zonas del cuerpo. La glándula maestra parece tener su propio maestro. ¿Dónde esta?

Control neural de la hipófisis

Las investigaciones comportamentales realizadas en aves y otros animales que sólo crían durante una época determinada del año indicaron que el sistema nervioso está implicado en el control de la hipófisis anterior. Se halló que las variaciones estacionales del ciclo luz y oscuridad provocaban muchos de los cambios relacionados con la reproducción en la liberación hormonal. Si se invertían las condiciones de iluminación en las que vivían los animales, por ejemplo, si se llevaba a los animales al otro lado del ecuador, las épocas de celo también se invertían. De alguna forma, el *input* visual al sistema nervioso controla la liberación de hormonas trópicas desde la hipófisis anterior.

Perspectiva evolutiva

La búsqueda de la estructura neural concreta que controla la hipófisis anterior se dirigió entonces, como es natural, hacia el *hipotálamo*, la estructura de la que cuelga la hipófisis. Experimentos de estimulación y lesión del hipotálamo establecieron rápidamente que el hipotálamo regula la hipófisis anterior, pero cómo cumple esta función siguió siendo un misterio. La hipófisis anterior, a diferencia de la posterior, no recibe un *input* neural de parte alguna del hipotálamo ni de cualquier otra estructura neural (*véase* la Figura 13.3).

Control de la hipófisis anterior y posterior por el hipotálamo

Existen dos mecanismos distintos por los que el hipotálamo controla la hipófisis: uno para la hipófisis posterior y otro para la hipófisis anterior. Las dos hormonas principales de la hipófisis posterior, la **vasopresina** y la **oxitocina,** son hormonas peptídicas que se sintetizan en los cuerpos celulares de las neuronas del **núcleo paraventricular** y del **núcleo supraóptico** del hipotálamo (*véase* la Figura 13.3). Luego se transportan a lo largo de los axones de estas neuronas hasta sus terminales en la hipófisis posterior, donde se almacenan hasta que la llegada de un potencial de acción hace que se viertan al torrente circulatorio. (Las neuronas que liberan hormonas al aparato circulatorio general se llaman *células neurosecreto-*

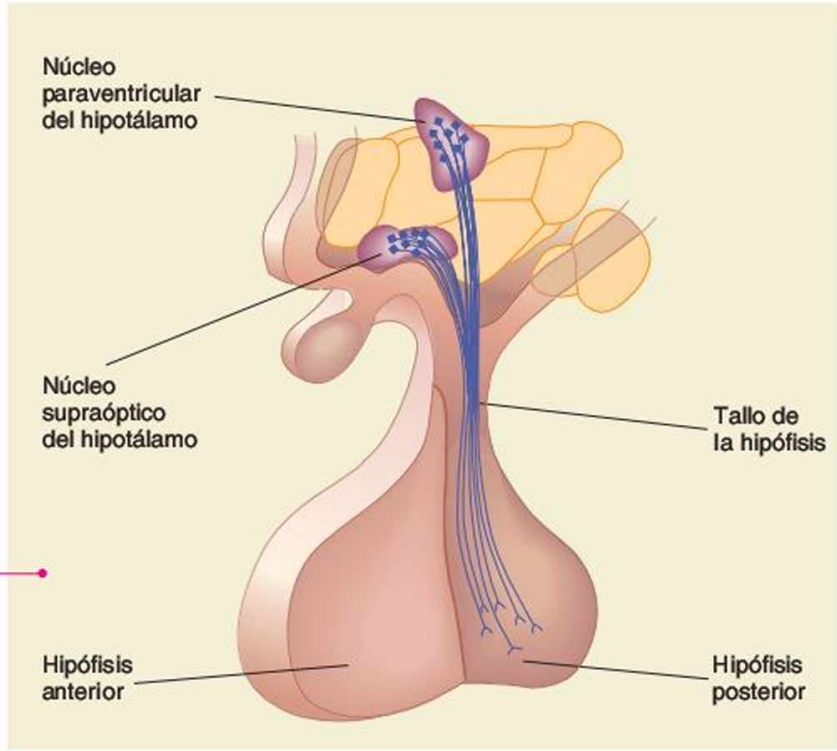


FIGURA 13.3 Conexiones neurales entre el hipotálamo y la hipófisis. Todo *input* neural que llega a la hipófisis se transmite a la hipófisis posterior; la hipófisis anterior no tiene conexiones neurales.

ras.) La oxitocina estimula las contracciones del útero durante el parto y la expulsión de leche durante la succión. La vasopresina (también conocida como hormona *antidiurética)* facilita la reabsorción de agua por los riñones.

Los medios por los cuales el hipotálamo controla la liberación de hormonas por parte de la hipófisis anterior, en la que no hay neuronas, fueron más difíciles de explicar. Harris (1955) sugirió que la liberación de hormonas desde la hipófisis anterior está regulada a su vez por hormonas liberadas por el hipotálamo. Dos hallazgos dieron el primer apoyo a esta hipótesis. El primero fue el descubrimiento de una red vascular, el **sistema porta hipotálamo-hipofisario,** que parecía diseñado para la tarea de transportar hormonas desde el hipotálamo a la hipófisis anterior. Como se explica en la Figura 13.4, una red de capilares hipotalámicos alimenta a un haz de venas porta que llevan la sangre hacia abajo por el tallo de la hipófisis hasta otra red de capilares en la hipófisis anterior. (Una *vena porta* es una vena que conecta una red de capilares con otra.) El segundo hallazgo fue el descubrimiento de que al cortar las venas porta del tallo de la hipófisis se interrumpe la liberación de hormonas de la hipófisis anterior hasta que las venas dañadas se regeneran (Harris, 1955).

Descubrimiento de las hormonas hipotalámicas liberadoras

Se planteó la hipótesis de que la liberación de cada hormona de la hipófisis anterior está controlada por una hormona hipotalámica diferente. A las hormonas hipotalámicas que se pensaba que estimulan la liberación de una hormona de la hipófisis anterior se les llamó **factores liberadores** y a las que se pensaba que inhibían la liberación de una hormona de la hipófisis anterior, **factores inhibidores.**

Los esfuerzos por aislar los supuestos (hipotéticos) factores hipotalámicos liberadores e inhibidores llevaron a un avance fundamental en los años sesenta. Guillemin y colaboradores aislaron la **tiroliberina [TRH]**[4] a partir del hipotálamo de oveja, y Schally y colaboradores aislaron la misma hormona a partir del hipotálamo de cerdo. La tiroliberina desencadena la liberación de **tirotropina** por la hipófisis anterior, lo que a su vez estimula que la *glándula tiroidea* libere sus hormonas.

Perspectiva evolutiva

Es difícil apreciar el esfuerzo que invirtió en aislar por primera vez la tiroliberina. Los factores liberadores e inhibidores se encuentran en cantidades tan pequeñas que se requirió incontable tejido hipotalámico para extraer sólo una cantidad mínima. Schally contó que el trabajo de su equipo necesitó de más de 1 millón de hipotálamos de cerdo. ¿Y cómo consiguió Schally una cantidad semejante de hipotálamos de cerdo? De la Compañía Oscar Mayer —¿de dónde si no?—.

[4] También conocida como hormona liberadora de tirotropina *(N. de la T.).*

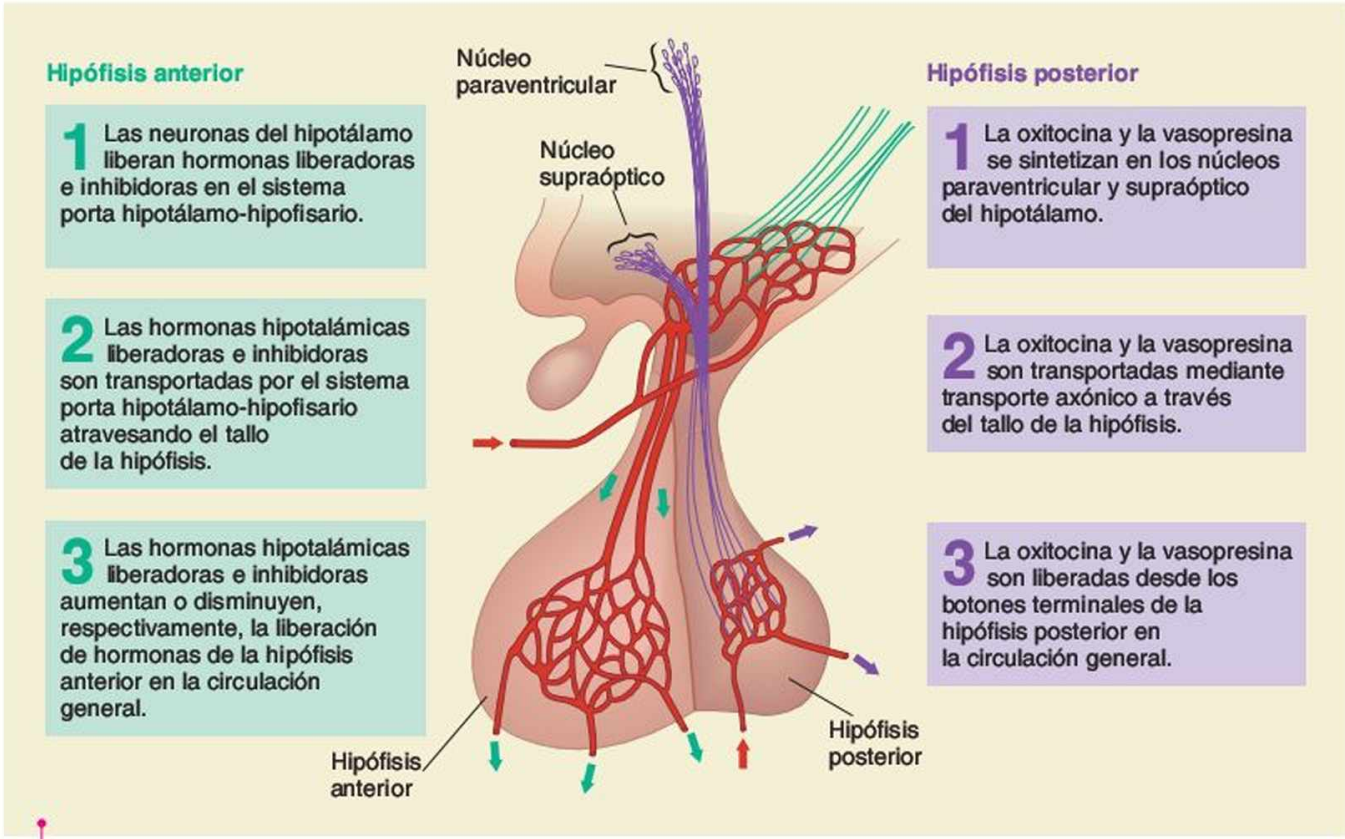


FIGURA 13.4 Control de la hipófisis anterior y posterior por el hipotálamo.

¿Por qué se dedicarían dos equipos de investigación durante más de una década a acumular una cantidad lamentablemente mínima de tiroliberina? La razón fue que eso permitió tanto a Guillemin como a Schally determinar la composición química de la tiroliberina y desarrollar luego métodos para sintetizar mayores cantidades de la hormona para fines clínicos y de investigación. Por sus esfuerzos, a Guillemin y Schally se les concedió el Premio Nobel en 1977.

Puede que el lector haya notado un cambio de terminología en la exposición precedente: de *factores liberadores* a **hormonas de liberación**. Este cambio refleja la práctica habitual de referirse a una hormona como un «factor» o una «sustancia» hasta que se ha aislado y se ha identificado su estructura química.

El aislamiento de la tiroliberina por parte de Schally y Guillemin confirmó que las hormonas hipotalámicas liberadoras controlan la liberación de hormonas por parte de la hipófisis anterior, y aportó así un gran impulso al aislamiento y la síntesis de otras hormonas liberadoras. El aislamiento posterior de la **gonadoliberina** (**Gn-RH**[5]) por parte de Schally y su grupo (Schally, Kastin y Arimura, 1971) tuvo una relación directa con el estudio de las hormonas sexuales. Esta hormona liberadora estimula la liberación de dos gonadotropinas de la hipófisis anterior: la **folitropina** (**FSH**[6]) y la **lutropina** (**LH**[7]) Todas las hormonas liberadoras, al igual que todas las hormonas trópicas, han resultado ser péptidos.

Regulación de los niveles hormonales

La liberación de hormonas está regulada por tres tipos diferentes de señales: señales procedentes del sistema nervioso, señales procedentes de otras hormonas y señales procedentes de sustancias químicas no hormonales en la sangre (Brown, 1884).

Regulación neural Todas las glándulas endocrinas, salvo la hipófisis anterior, están reguladas directamente por señales procedentes del sistema nervioso. Las glándulas endocrinas que se localizan en el cerebro (esto es, la hipófisis y la pineal) están reguladas por neuronas cerebrales; las que se localizan fuera del SNC están inervadas por el

[5] *Gonadotropin releasing hormone* (Gn-RH) *(N. de la T.)*.

[6] *Follicle-stimulating hormone* (FSH) *(N. de la T.)*.

[7] *Luteinizing hormone* (LH) *(N. de la T.)*.

sistema neurovegetativo —por lo general, tanto por la rama *simpática* como por la *parasimpática*, que suelen tener efectos opuestos en la liberación de hormonas—.

Los efectos de la experiencia sobre la liberación hormonal habitualmente están mediados por señales procedentes del sistema nervioso. Es muy importante recordar que la liberación de hormonas está regulada por la experiencia. Esto significa que las explicaciones hormonales en ningún caso descartan las explicaciones que se refieren a la experiencia; de hecho, pueden ser diferentes partes del mismo mecanismo.

Reflexión crítica

Regulación hormonal Las señales que proceden de las hormonas mismas también influyen en la liberación hormonal. Ya se ha aprendido, por ejemplo, que las hormonas trópicas de la hipófisis anterior influyen en la liberación de hormonas por parte de sus respectivos órganos de actuación. No obstante, la regulación de la función endocrina por la hipófisis anterior no es una vía de una sola dirección. Las hormonas que están circulando suelen aportar retroalimentación a las mismas estructuras que influyen en su liberación: la hipófisis, el hipotálamo y otras zonas del cerebro. La función de la mayor parte de la retroalimentación hormonal es mantener estables los niveles sanguíneos de hormonas. Así, los niveles elevados de hormonas gonadales habitualmente tienen efectos sobre el hipotálamo y la hipófisis que disminuyen que se sigan liberando hormonas gonadales, mientras que los niveles bajos habitualmente ejercen efectos que aumentan la liberación hormonal.

Regulación por sustancias químicas no hormonales En la regulación de los niveles hormonales pueden intervenir otras sustancias químicas que están circulando, aparte de las hormonas. Los niveles de glucosa, calcio y sodio en sangre influyen en la liberación de determinadas hormonas. Por ejemplo, en el Capítulo 12 se ha aprendido que el aumento de glucemia aumenta la liberación de insulina por parte del *páncreas*, y la insulina, a su vez, reduce los niveles de glucosa.

Liberación pulsátil de hormonas

Las hormonas suelen ser liberadas en pulsos (Karsch, 1987); se vierten varias veces al día y en grandes picos que por lo general no duran más de unos cuantos minutos. Los niveles de hormonas en sangre se regulan mediante cambios de la frecuencia y la duración de los pulsos hormonales (Reame *et al.*, 1984). Una consecuencia de la **liberación pulsátil de hormonas** es que a menudo hay grandes fluctuaciones minuto a minuto de los niveles de hormonas circulantes (*véase* p. ej., Koolhaas, Schuurman y Wierpkema, 1980). Según esto, cuando la pauta de liberación de hormonas gonadales en varones humanos se califica como «estable», eso significa que no existen grandes cambios sistemáticos en los niveles de hormonas gonadales circulantes día a día, y no que los niveles no varíen nunca.

Modelo resumen de la regulación endocrina de las gónadas

La Figura 13.5 es un modelo de resumen de la regulación de las hormonas gonadales. Conforme a este modelo, el cerebro controla la liberación de gonadoliberina del hipotálamo al sistema porta hipotálamo-hipofisario, el cual la transporta a la hipófisis anterior. En la hipófisis anterior, la gonadoliberina estimula la liberación de gonadotropina, que es conducida por el aparato circulatorio a las gónadas. En respuesta a la gonadotropina, las gónadas liberan andrógenos, estrógenos y progestágenos; los cuales envían mensajes de retroalimentación al hipotálamo y la hipófisis para regular la liberación posterior de hormonas gonadales.

Provistos de esta perspectiva general de la función neuroendocrina, el lector está preparado para estudiar cómo las hormonas gonadales dirigen el desarrollo sexual y activan la conducta sexual adulta.

13.2 Hormonas y desarrollo sexual

Sin duda, el lector se habrá percatado de que los humanos somos *dimorfos* —esto es, nos presentamos en dos modelos estándar: femenino y masculino. En este apartado se describe el modo en que las características masculinas y femeninas están dirigidas por las hormonas.

En el siguiente apartado se exponen tres casos de desarrollo sexual excepcional. Seguro que estos tres casos intrigarán al lector, pero no es ésa la única razón por la que se ha decidido incluirlos. La principal razón la expresa un refrán: la excepción prueba la regla. La mayoría de la gente piensa que este refrán significa que la excepción «demuestra» la regla, en el sentido de que establece su veracidad; pero esto no tiene sentido: la veracidad de una regla es desafiada, no confirmada, por sus excepciones. La palabra *prueba* viene del latín *probare* que significa «hacer pruebas» —como en *terrenos de pruebas o pruebas de imprenta*— y es en este sentido en el que se utiliza en el

Reflexión crítica

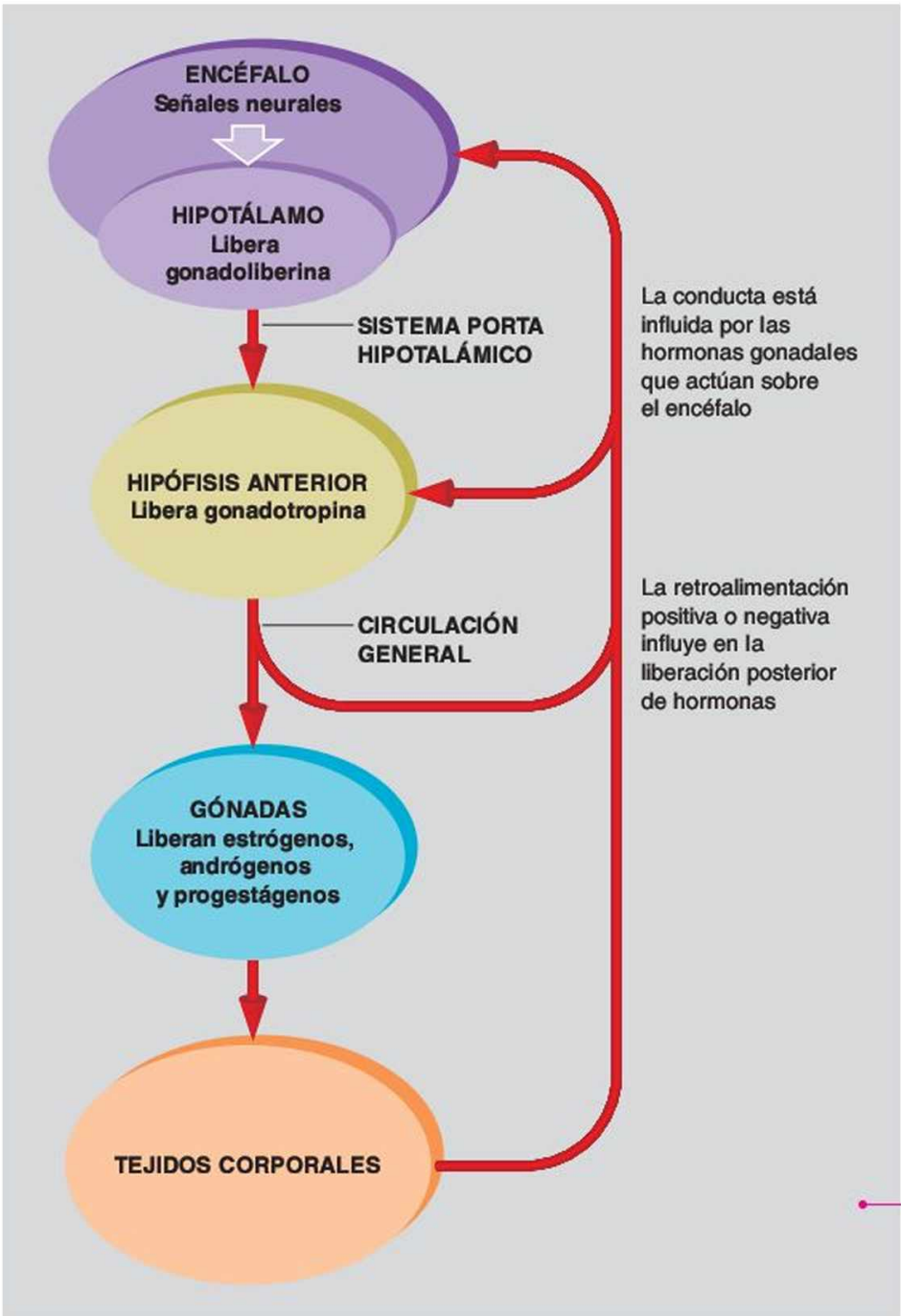


FIGURA 13.5 Modelo resumen de la regulación de las hormonas gonadales.

refrán. De aquí que el refrán signifique que la explicación de los casos excepcionales es un desafío importante para cualquier teoría. En consecuencia, el principal propósito de examinar los tres casos de desarrollo sexual excepcional es poner a prueba las teorías presentadas en este capítulo.

La diferenciación sexual en los mamíferos comienza en la fertilización, con la producción de uno de los dos tipos diferentes de cigoto: o bien uno con un par de cromosomas sexuales XX (hembra), o bien uno con un par XY (macho). (La fotografía que abre el Capítulo 9 muestra cómo se produce la fertilización.) Es la información genética que contienen los cromosomas sexuales lo que normalmente determina si el desarrollo seguirá una línea femenina o masculina. Pero hay que ser precavido al interpretar esto: no hay que caer bajo el influjo seductor de la idea de que «los hombres son hombres y las mujeres son

Reflexión crítica

mujeres». No hay que empezar por asumir el hecho de que existen dos programas genéticos de desarrollo sexual paralelos, uno de desarrollo femenino y otro de desarrollo masculino. Como el lector está a punto de aprender, el desarrollo sexual se despliega según un principio completamente distinto, uno que a muchos varones —en particular, aquellos que todavía se aferran tercamente a las ideas de la superioridad masculina— les resulta inquietante. Este principio es que todos estamos genéticamente programados para desarrollar un cuerpo femenino. Los varones genéticos desarrollan cuerpos masculinos únicamente porque su programa de desarrollo, básicamente femenino, es anulado.

Hormonas fetales y desarrollo de los órganos reproductores

Gónadas En la Figura 13.6 se representa la estructura de las gónadas tal como aparecen seis semanas después de la fertilización. Obsérvese que en esta fase del desarrollo cada feto, independientemente de su sexo genético, tiene el mismo par de estructuras gonadales, llamadas *gónadas primordiales* (primordial significa «existente desde el principio»). Cada gónada primordial presenta una cubierta externa, la *corteza,* que puede convertirse en un ovario; y un núcleo interno, la *médula,* que puede convertirse en un testículo.

Seis semanas después de la concepción, el cromosoma Y de los varones desencadena la síntesis del **antígeno H-Y** (*véase* Haqq *et al.*, 1994; Wang *et al.*, 1995), y esta proteína hace que la médula de cada gónada primordial crezca y se convierta en un testículo. No existe una contrapartida femenina al antígeno H-Y; a falta del antígeno H-Y, las células corticales de las gónadas primordiales se convierten automáticamente en ovarios. Según esto, si se inyecta en un feto genéticamente femenino antígeno H-Y seis semanas después de la concepción, el resultado será una hembra genética con testículos; o si se inyectan en un feto masculino drogas que bloquean el efecto del antígeno H-Y, el resultado será un varón genético con ovarios. Tales individuos de «género mixto» expresan, de un modo dramático, la fragilidad de la idea de que «los hombres son hombres y las mujeres son mujeres» [«mamawawa»].

Conductos reproductores internos Seis semanas después de la fertilización, tanto los varones como las hembras presentan dos conjuntos completos de conductos reproductores. Tienen un **sistema de Wolff** [o mesonéfrico] masculino, con capacidad de convertirse en los conductos reproductores masculinos (p. ej., las *vesículas seminales,* que contienen el fluido en el que se eyaculan los espermatozoides; y los *conductos deferentes,* a través de los cuales los espermatozoides viajan hasta las vesículas seminales). También tienen un **sistema de Müller** [o paramesonéfrico] femenino, con capacidad de convertirse en los conductos femeninos (p. ej., el *útero,* la parte superior de la *vagina* y las *trompas de Falopio,* a través de las cuales el óvulo viaja desde los ovarios hasta el útero, donde puede ser fertilizado).

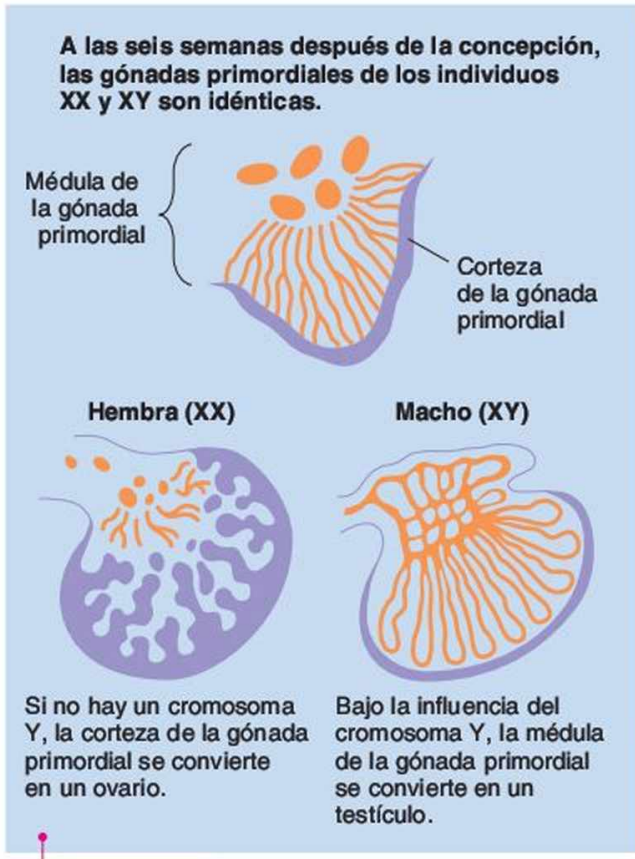


FIGURA 13.6 Desarrollo de un ovario y un testículo a partir de la corteza y la médula, respectivamente, de la estructura gonadal primordial que está presente seis semanas después de la concepción.

En el tercer mes del desarrollo masculino o femenino, los testículos segregan testosterona y **sustancia inhibidora de Müller.** Como se representa en la Figura 13.7, la testosterona estimula el desarrollo del sistema de Wolff, y la sustancia inhibidora de Müller provoca la degeneración del sistema de Müller y el descenso de los testículos al **escroto** —la bolsa que mantiene los testículos fuera de la cavidad del cuerpo—. Dado que es la testosterona —no los cromosomas sexuales— lo que pone en marcha el desarrollo mesonéfrico, las hembras genéticas a quienes se les inyecta testosterona durante el período fetal adecuado desarrollan conductos reproductores masculinos junto con los suyos femeninos.

La diferenciación de los conductos internos del sistema reproductor femenino (*véase* la Figura 13.7) no está bajo el control de las hormonas del ovario; los ovarios

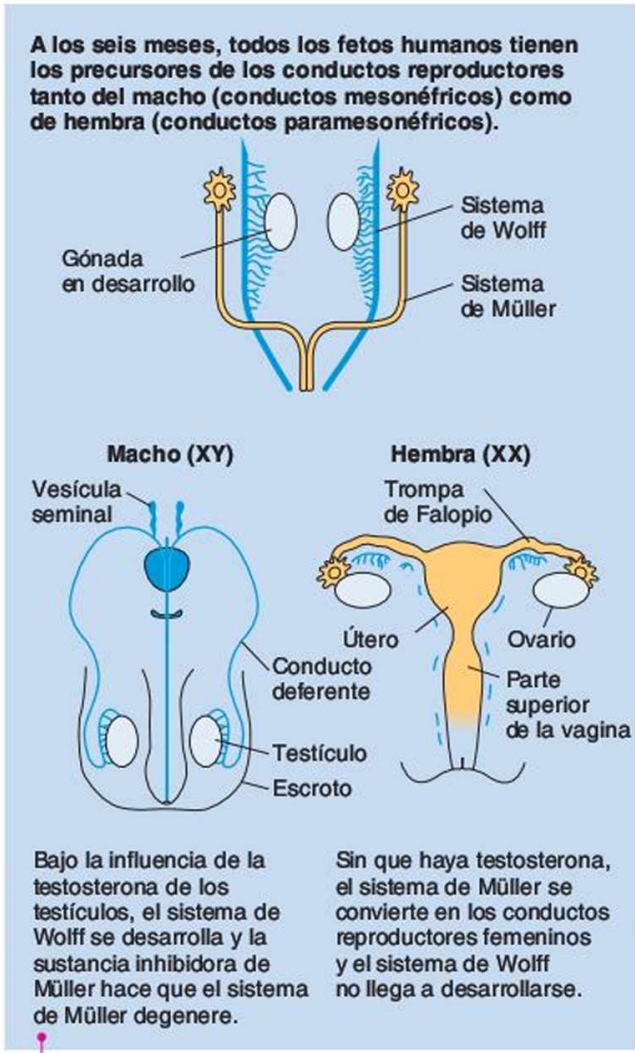


FIGURA 13.7 Desarrollo de los conductos internos de los sistemas reproductores del macho y de la hembra a partir de los sistemas de Wolff y de Müller, respectivamente.

están casi completamente inactivos durante el desarrollo fetal. El desarrollo del sistema de Müller ocurre en cualquier feto que no sea expuesto a las hormonas del testículo durante el período fetal crítico. Conforme a esto, los fetos femeninos normales, los fetos femeninos ovariectomizados y los fetos masculinos orquiectomizados desarrollan todos ellos conductos reproductores femeninos (Jost, 1972). La **ovariectomía** es la extirpación de los ovarios, mientras que la **orquiectomía** es la extirpación de los testículos (*orquis* significa «testículo»). La **gonadectomía,** *o castración,* es la extirpación quirúrgica de las gónadas —ya sean ovarios o testículos—.

Órganos reproductores externos Hay una diferencia básica entre la diferenciación de los órganos reproductores externos y la de los órganos reproductores internos (esto es, las gónadas y los conductos reproductores). Como se acaba de ver, todo feto normal desarrolla por separado precursores de las gónadas masculina (médula) y femenina (corteza), así como de los conductos reproductores masculino (sistema mesonéfrico) y femenino (paramesonéfrico); luego, sólo se desarrolla uno de los conjuntos, el masculino o el femenino. Por lo contrario, los **genitales** masculino y femenino —órganos reproductores externos— se desarrollan a partir del mismo precursor. Este *precursor bipotencial* y su diferenciación posterior se ilustran en la Figura 13.8.

EN EL CD

El módulo *Diferenciación de los genitales externos* ayudará al lector a visualizar este proceso.

En el segundo mes de gestación, el precursor bipotencial de los órganos reproductores externos consta de cuatro partes: el glande, los pliegues uretrales, los cuerpos laterales y las tumescencias labioescrotales. Entonces empiezan a diferenciarse. El *glande* crece hasta formar la cabeza del *pene* en el varón o el *clítoris* en la hembra; los *pliegues uretrales* se fusionan en el varón o se alargan hasta convertirse en los *labios menores* en la hembra; los *cuerpos laterales* forman el tallo del pene en el varón o el capuchón del clítoris en la hembra; y las *tumescencias labioescrotales* forman el *escroto* en el varón o los *labios mayores* en la hembra.

Así como el desarrollo de los conductos reproductores internos, el desarrollo de los genitales externos está controlado por la presencia o la ausencia de testosterona. Si existe testosterona en la fase adecuada del desarrollo fetal, se desarrollan genitales externos masculinos a partir del precursor bipotencial; si no hay testosterona, el desarrollo de los genitales externos sigue la línea femenina.

Diferencias sexuales en el cerebro

El cerebro femenino y el masculino pueden parecer similares a primera vista y puede ser políticamente correcto creer que lo son. Pero no lo son. El cerebro masculino suele ser aproximadamente un quince por ciento más grande que el de la mujer, y existen otras muchas diferencias anatómicas. Se dan diferencias sexuales significativas en cuanto al volumen de varios núcleos y tractos de fibras, en la cantidad y tipo de células nerviosas y de neurogliocitos que componen diversas estructuras así como en la cantidad y tipo de sinapsis que conectan las células en diversas estructuras. Los *dimorfismos sexuales* (diferencias estructurales entre macho y hembra) del cerebro se estudian por lo general en mamíferos no humanos (*véase* Segovia, S. y Guillamón, A., 1993), pero muchos de ellos se han comprobado también en seres humanos (*véase* Simerly, 2002; Stone, 1996; Woodson y Gorski, 2000).

La investigación sobre el dimorfismo sexual del cerebro de mamífero está en una etapa de transición. Inicialmente, los neurocientíficos se centraron en identificar y describir ejemplos, pero ahora que se han demostrado

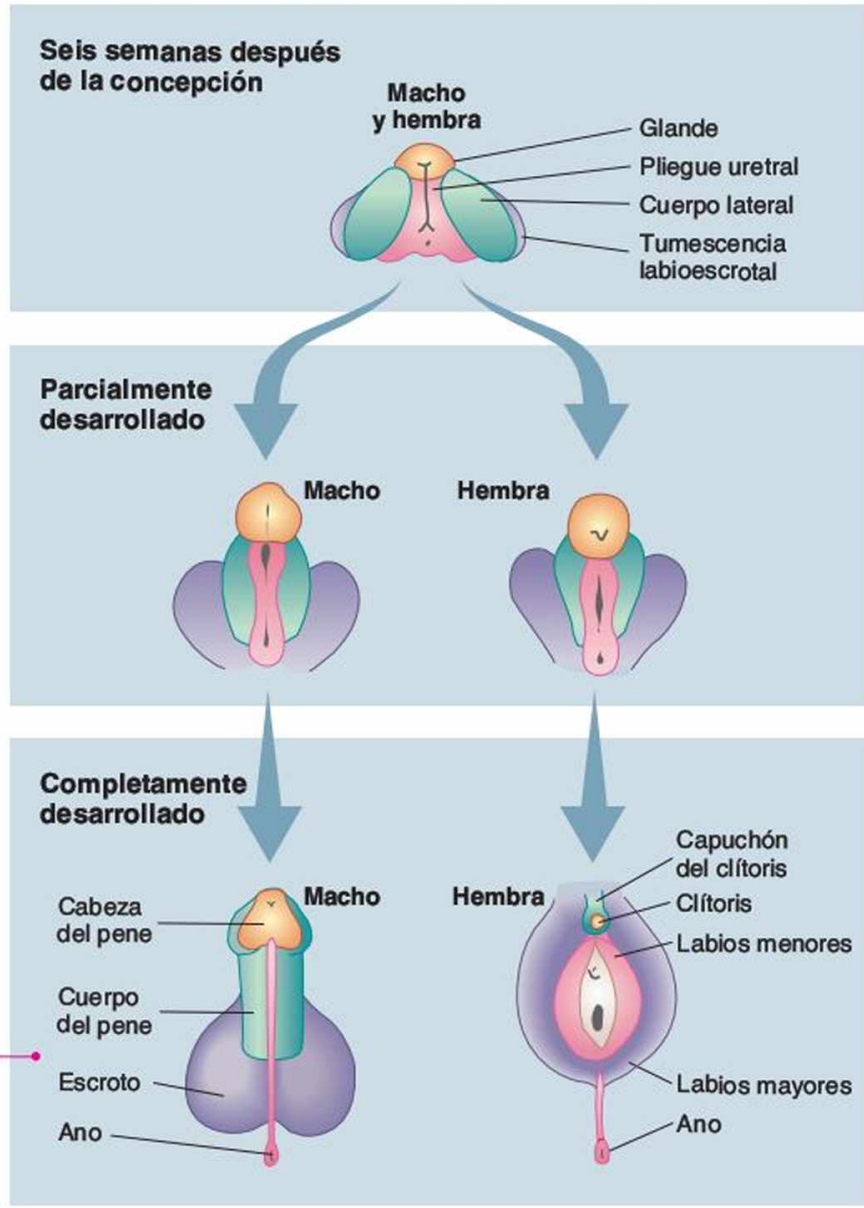


FIGURA 13.8 Desarrollo de los órganos reproductores externos masculinos y femeninos a partir del mismo precursor bipotencial.

tantos, están tratando de averiguar la causa y la función de esas diferencias. Antes de pasar a describir esta importante área de investigación actual, hay que comentar cómo se identificó y estudió el primer dimorfismo sexual en el cerebro. Así, se establece el escenario de cada uno de los acontecimientos siguientes.

Descubrimiento del primer dimorfismo sexual en el cerebro de mamífero Los primeros intentos de descubrir diferencias sexuales en el cerebro de mamífero se centraron en los factores que controlan el desarrollo de las pautas de liberación, estable y cíclica, de gonadotropinas en varones y hembras, respectivamente. Los experimentos fundamentales los llevó a cabo Pfeiffer en 1936. En sus experimentos, a algunas ratas neonatales (machos y hembras) se les practicó una gonadectomía, mientras que a otras no; y a algunas se les hizo un transplante de gónadas (ovarios o testículos) mientras que a otras no.

Sorprendentemente, Pfeiffer halló que la gonadectomía de las ratas recién nacidas, de cualquiera de los sexos genéticos, hacía que se convirtieran en adultos con la pauta femenina cíclica de liberación de gonadotropinas. En contraposición, el transplante de testículos a ratas recién nacidas hembra, gonadectomizadas o ilesas, hacía que se convirtieran en adultos con la pauta masculina estable de liberación de gonadotropinas. El transplante de ovarios no tuvo efecto alguno en la pauta de liberación hormonal. Pfeiffer concluyó que la pauta femenina cíclica de liberación de gonadotropinas es la que se desarrolla, a menos que

Perspectiva evolutiva

la pauta femenina cíclica preprogramada sea anulada por la testosterona durante el desarrollo perinatal (*véase* Harris y Levine, 1965).

Pfeiffer concluyó erróneamente que la presencia o ausencia de hormonas del testículo en las ratas recién nacidas influía en el desarrollo de la hipófisis porque no sabía algo que se sabe hoy en día: que la liberación de gonadotropinas por parte de la hipófisis anterior está controlada por el hipotálamo. Desde que se descubrió esto, se hizo evidente que los experimentos de Pfeiffer habían aportado la primera prueba del papel que juegan los andrógenos *perinatales* (en torno al momento del nacimiento) en la diferenciación sexual del hipotálamo.

Pronto se descubrió una complicación a la simple teoría de la diferenciación hipotalámica. Todas las hormonas sexuales gonadales y suprarrenales son hormonas esteroides, y puesto que todas las hormonas esteroides derivan del colesterol, tienen una estructura similar y se convierten rápidamente una en otra. Por ejemplo, un ligero cambio en un anillo de la molécula de testosterona lo transforma en un anillo de benceno, y al hacerlo convierte la testosterona en estradiol. Este proceso se conoce como **aromatización** (*véase* Balthazart y Ball, 1998). Existen pruebas sólidas de que la aromatización es una etapa crítica en el proceso de masculinización del cerebro por la acción de la testosterona en algunas especies.

Según esta hipótesis de aromatización, la testosterona perinatal no masculiniza directamente el cerebro; el cerebro se masculiniza por la acción del estradiol que ha sido aromatizado por la testosterona perinatal. Aunque la idea de que el estradiol —la supuesta hormona femenina— masculiniza el cerebro va en contra de lo que podía suponerse, existen firmes pruebas de ello en varias especies. En la rata, por ejemplo: 1) las inyecciones de estradiol en crías recién nacidas masculiniza el cerebro; 2) la **dihidrotestosterona** —un andrógeno que no puede ser transformado en estrógeno— no ejerce un efecto masculinizante sobre el cerebro, y 3) las sustancias que bloquean la aromatización de la testosterona o que bloquean los receptores del estradiol interfieren con los efectos masculinizantes de la testosterona sobre el cerebro.

Perspectiva evolutiva

¿Cómo pueden las hembras genéticas de especies cuyos cerebros están masculinizados por el estradiol evitar ser masculinizadas por el estradiol materno, el cual circula a través del aporte sanguíneo fetal? En la rata, la respuesta es la alfa fetoproteína. La **alfa fetoproteína** se encuentra en la sangre de las ratas durante el período perinatal y desactiva el estradiol circulante uniéndose a él. ¿Cómo, entonces, masculiniza el estradiol el cerebro del feto masculino cuando están actuando los efectos de desactivación de la alfa fetoproteína? Debido a que la testosterona es inmune a la alfa fetoproteína, puede viajar, sin resultar afectada, desde los testículos al cerebro, donde penetra en las células y allí se convierte en estradiol. El estradiol no es degradado en el cerebro porque la alfa fetoproteína no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica.

En los seres humanos, no parece que la aromatización sea necesaria para que la testosterona tenga efectos masculinizantes sobre el cerebro; no obstante, el estradiol puede tener efectos masculinizantes similares a los de la testosterona. ¿Cómo, entonces, están protegidos los fetos femeninos de los efectos masculinizantes de los estrógenos maternos? Están protegidos por la *barrera placentaria*. Desgraciadamente, esta barrera no resulta tan eficaz frente a algunos estrógenos sintéticos (p. ej., el *dietilestilbestrol*). Como resultado, la descendencia femenina de madres que han estado expuestas a estrógenos sintéticos durante la gestación presenta una serie de características masculinas (*véase* McEwen, 1983).

Investigación moderna sobre dimorfismos sexuales del cerebro de mamífero Las investigaciones iniciales sobre el desarrollo de dimorfismos sexuales en el cerebro de mamífero sugirieron que el mismo mecanismo general que guía la diferenciación de los órganos reproductores, guía la diferenciación del cerebro —esto es, que el programa «por defecto» es femenino y que el programa masculino se activa cuando hay una exposición temprana a la testosterona—. Sin embargo, esta teoría se ha criticado en tres aspectos. Primero, en la actualidad hay pruebas importantes de que los cromosomas sexuales contribuyen directamente a los dimorfismos del cerebro: las células XX y las XY difieren entre sí incluso antes de que hayan sido expuestas a la testosterona o al estradiol, y las diferencias entre las células XX y las XY persisten incluso después de que hayan sido expuestas a las mismas dosis controladas de dichas hormonas (Arnold *et al*., 2004). Segundo, hay experimentos que sugieren que el programa femenino de desarrollo cerebral no puede desplegarse automáticamente si no hay estrógenos (Guillamon, Segovia y Del Abril, 1988). Se han utilizado diversos métodos (p. ej., supresión de genes) para interferir con los receptores de estradiol, y esta interferencia ha alterado las pautas femeninas normales de desarrollo cerebral (Bakker *et al*., 2003). El tercer desafío al punto de vista convencional del desarrollo de los dimorfismos sexuales del cerebro se centra en la premisa de que sólo existe un mecanismo responsable de todas las diferencias que se manifiestan entre el cerebro masculino y el femenino. En la actualidad hay datos definitivos de que varios dimorfismos sexuales del cerebro aparecen en diferentes fases del desarrollo, bajo diferentes influencias (*véase* McCarthy, Auger y Perrot-Sinal, 2002; Woodson y Gorski, 2000). Así pues, aunque la opinión convencional del desarrollo de dimorfismos sexuales explica muy bien la diferenciación de los órganos reproductores, se tambalea en lo que respecta al cerebro.

Se conoce bien un mecanismo celular del desarrollo de los dimorfismos del cerebro. Las diferencias de volumen

entre determinadas estructuras del cerebro masculino y el femenino se efectúan mediante pérdida celular programada [apoptosis] preferente, no por crecimiento celular preferente. Como de costumbre, los machos y las hembras comienzan teniendo la misma cantidad de neuronas en una determinada estructura cerebral, y luego los programas de muerte celular programada se hacen más activos en dicha estructura en uno de los sexos (*véase* McCarthy *et. al.*, 2002).

Hormonas perinatales y desarrollo comportamental

Teniendo en cuenta el hecho de que las hormonas perinatales influyen en el desarrollo del cerebro, no debería sorprender que también influyan en el desarrollo del comportamiento. Gran parte de la investigación sobre las hormonas y el desarrollo del comportamiento se ha centrado en el papel de las hormonas perinatales en el desarrollo de conductas de cópula sexualmente dimorfas en animales de laboratorio.

Phoenix y sus colaboradores (1959) fueron de los primeros en demostrar que la inyección perinatal de testosterona **masculiniza** y **desfeminiza** la conducta de cópula de un adulto genéticamente femenino. En primer lugar, inyectaron testosterona a cobayas hembras gestantes. Luego, cuando la camada había nacido, ovarectomizaron a la descendencia femenina. Por último, cuando estos cobayas hembra ovarectomizadas alcanzaron la madurez, se les inyectó testosterona y se examinó su conducta de cópula.

Perspectiva evolutiva

Phoenix y sus colegas encontraron que las hembras expuestas a testosterona en la etapa perinatal mostraban una conducta de monta más parecida a la de los machos en respuesta a inyecciones de testosterona en la vida adulta que las hembras adultas no expuestas a testosterona perinatal. Y cuando de adultas se les inyectó progesterona y estradiol y fueron montadas por los machos, mostraban menos **lordosis** —la postura de dorso arqueado que facilita la penetración e indica receptividad en los roedores hembra—.

En un estudio complementario al de Phoenix y sus colegas, Grady, Phoenix y Young (1965) hallaron que la falta de exposición temprana de ratas macho a testosterona **feminiza y desmasculiniza** su conducta de cópula cuando son adultos. Las ratas macho castradas poco después de nacer no lograron tener la pauta de conducta de monta en la cópula masculina normal, ni la **penetración** (inserción del pene) ni la **eyaculación** (eyección del esperma) cuando se les inyectó testosterona y se les permitió acceder a una hembra sexualmente receptiva. Y cuando se les inyectó estrógenos y progesterona siendo adultos, mostraron más lordosis que las ratas de referencia no castradas. Parece que la aromatización de la testosterona perinatal a estradiol es importante tanto para la desfeminización como para la masculinización de la conducta de cópula de los roedores (Goy y McEwen, 1980; Shapiro, Levine y Adler, 1980).

Ya que gran parte de la investigación sobre hormonas y desarrollo del comportamiento se ha centrado en el acto mismo de la cópula, se sabe menos acerca del papel de las hormonas en el desarrollo de **conductas proceptivas** (conductas de reclamo) y en el desarrollo de conductas relacionadas con el género que no están ligadas directamente a la reproducción. Sin embargo, se ha informado de que la testosterona perinatal altera los saltos, carreras y movimientos de orejas preceptivos de ratas hembras receptivas; aumenta la agresividad de ratones hembra; altera la conducta maternal en ratas hembra y aumenta los juegos sociales violentos en hembras de mono y de rata.

Al pensar acerca de las hormonas y el desarrollo del comportamiento, es importante recordar dos cosas. Primera, que los efectos feminizantes y desmasculinizantes no siempre van juntos, ni tampoco los efectos desfeminizantes y los masculinizantes. Los tratamientos hormonales pueden reforzar o alterar la conducta femenina sin alterar la conducta masculina (Bloch, Mills y Gale, 1995). Segunda, el momento adecuado es importante. La capacidad de un sola inyección de testosterona para masculinizar y desfeminizar el cerebro de rata, parece limitarse a los 11 primeros días después del nacimiento. Sin embargo, altas dosis múltiples de testosterona pueden tener efectos masculinizantes fuera de este periodo sensible (Bloch y Mills (1995).

Reflexión crítica

Pubertad, hormonas y desarrollo de caracteres sexuales secundarios

A lo largo de la infancia, los niveles de hormonas gonadales en circulación son bajos, los órganos reproductores están inmaduros y los varones y las hembras difieren poco en su aspecto general. Este período de reposo evolutivo termina bruscamente con la llegada de la *pubertad* —el período de transición entre la infancia y la vida adulta durante el cual se alcanza el estado de fertilidad, se produce el «estirón» del adolescente y se manifiestan las características sexuales secundarias—. Los **caracteres sexuales secundarios** son aquellos aspectos, aparte de los órganos reproductores, que distinguen a los hombres de las mujeres sexualmente maduros. En la Figura 13.9 se representan los cambios corporales que tienen lugar durante la pubertad. Sin duda, por lo menos la mitad de ellos le resultarán familiares al lector.

La pubertad se asocia con un aumento de la liberación de hormonas de la hipófisis anterior (*véase* Grumbach, 2002). El aumento de liberación de **somatotropina** [u hormona del crecimiento, GH[8]] —la única hormona de la

[8] *Growth hormone* (GH) *(N. de la T.)*.

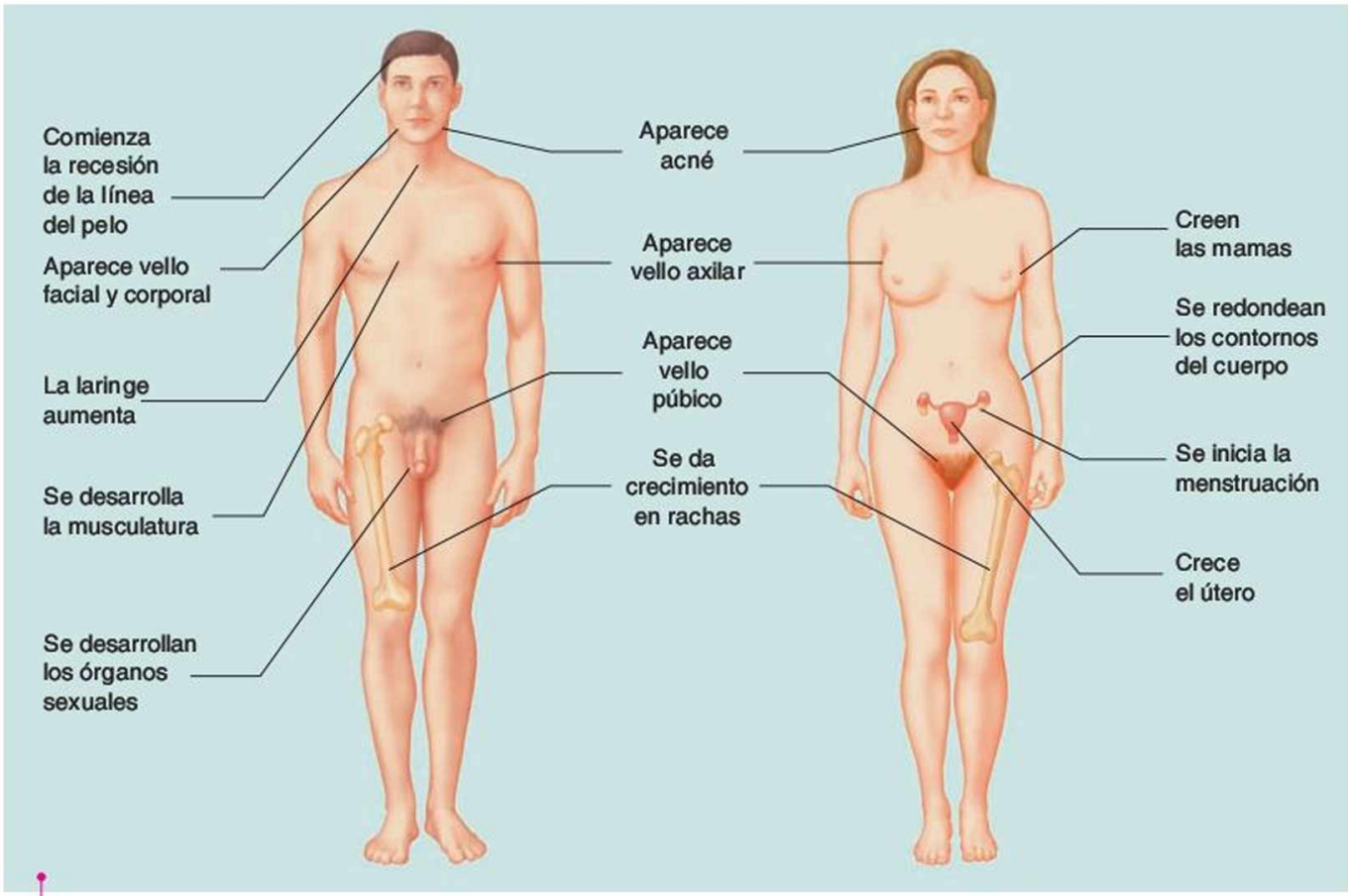


FIGURA 13.9 Cambios que normalmente ocurren en machos y hembras durante la pubertad.

hipófisis anterior que no tiene como objetivo de actuación principal una glándula endocrina— actúa directamente sobre el hueso y el tejido muscular, produciendo así el estirón de la pubertad. Los aumentos de liberación de gonadotropina y **corticotropina ACTH**[9] hacen que las gónadas y la corteza suprarrenal aumenten su liberación de hormonas gonadales y suprarrenales, lo que a su vez inicia la maduración de los genitales y el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.

El principio general que guía la maduración sexual normal de la pubertad es sencillo: en los varones púberes, los niveles de andrógenos son más elevados que los de estrógenos, y el resultado es la masculinización; en las hembras púberes, predominan los estrógenos y el resultado es la feminización. Los individuos castrados antes de la pubertad no llegan a ser maduros sexualmente, a menos que se les suministren inyecciones restitutivas de andrógenos o estrógenos.

Pero incluso durante la pubertad, su momento de mayor importancia, el concepto de «los hombres son hombres y las mujeres son mujeres» se encuentra con obstáculos. La **androstenediona,** un andrógeno liberado principalmente por la corteza suprarrenal, es normalmente responsable del crecimiento del vello púbico y del *vello axilar* (vello debajo del brazo) en las mujeres. Es difícil tomar en serio la costumbre de referirse a los andrógenos como «hormonas masculinas» cuando una de ellas es responsable del modelo de crecimiento del vello púbico femenino. El modelo masculino es piramidal y el femenino, el de una pirámide invertida (*véase* la Figura 13.9).

Reflexión crítica

¿Recuerda el lector qué edad tenía cuando alcanzó la pubertad? En la mayoría de los países norteamericanos y europeos, la pubertad comienza aproximadamente a los 10.5 años en las chicas y a los 11,5 años en los chicos. Estoy seguro de que el lector se hubiera sentido desgraciado si no hubiera llegado a la pubertad hasta los 15 ó 16 años, pero esta era la norma en Norteamérica y Europa hace justo un siglo y medio. Posiblemente, esta aceleración de la pubertad se debe a mejoras en las condiciones de alimentación, médicas y socioeconómicas.

[9] *Adrenocorticotropic hormone* (ACTH) *(N. de la T.).*



EXPLORE SU CEREBRO

Antes de que el lector pase a examinar tres casos excepcionales de desarrollo sexual humano, examine su cerebro para ver si ha comprendido los aspectos básicos del desarrollo sexual normal realizando el siguiente ejercicio. Las respuestas correctas se dan en la parte inferior de la página. Antes de seguir adelante, revise los datos relacionados con sus errores y omisiones.

1. Seis semanas después de la concepción, el cromosoma Y del macho humano desencadena la producción de _____.
2. En ausencia del antígeno H-Y, las células corticales de las gónadas primordiales se convierten en _____.
3. En el tercer mes del desarrollo fetal del macho, los testículos segregan testosterona y sustancia _____.
4. El factor hormonal que desencadena el desarrollo del sistema de Müller humano es la falta de _____ en torno al tercer mes del desarrollo fetal.
5. El escroto y _____ se desarrollan a partir del mismo precursor bipotencial.
6. La pauta femenina de liberación cíclica de _____ por parte de la hipófisis anterior se desarrolla en la vida adulta a menos que estén presentes los andrógenos en el organismo durante el período perinatal.
7. Se ha planteado que la testosterona perinatal ha de convertirse primero en estradiol antes de que pueda masculinizar el cerebro de la rata macho. Esto se conoce como la hipótesis _____.
8. _____ es normalmente responsable del crecimiento del vello púbico y axilar en las hembras humanas durante la pubertad.
9. En las chicas, la pubertad habitualmente comienza _____ que los chicos.



13.3 Tres casos de desarrollo sexual humano excepcional

Hasta aquí en este capítulo se han aprendido las «reglas» según las cuales parece que las hormonas influyen en el desarrollo sexual normal. Ahora se presentan tres excepciones para probar (poner a prueba) estas tres reglas.

El caso de A. S., la mujer que no lo era

A. S., una atractiva mujer de 26 años, solicitó tratamiento debido a dos trastornos relacionados con el sexo: falta de menstruación y dolor durante el acto sexual (Jones y Park, 1971). Solicitó ayuda porque ella y su marido, a lo largo de 4 años, habían intentado sin éxito tener hijos y ella suponía, correctamente, que una parte del problema era su falta de ciclo menstrual. Un examen físico reveló que A. era una mujer joven y sana. Su única particularidad, evidente a primera vista, era la escasez y debilidad del vello púbico y axilar. Un examen de sus genitales externos no reveló ninguna anomalía. Sin embargo, había algunos problemas con sus genitales internos. Su vagina medía sólo 4 centímetros de longitud y el útero estaba poco desarrollado.

Implicaciones clínicas

Al comienzo de este capítulo se dijo que se encontrarían asuntos interesantes, y el diagnóstico del caso de A. desde luego es uno de ellos. Los médicos de A. llegaron a la conclusión de que sus cromosomas sexuales eran los de un hombre. No, esto no es un error de imprenta; llegaron a la conclusión de que A., la atractiva y joven ama de casa, tenía los genes de un varón genético. Tres tipos de pruebas apoyaron su diagnóstico. En primer lugar, los

Respuestas a *Explore su cerebro:* (1) antígeno H-Y, (2) ovarios, (3) inhibidora de Müller, (4) andrógenos (o testosterona), (5) los labios mayores, (6) gonadotropinas, 7) de la aromatización, (8) la androstenediona, (9) antes.

análisis de las células que se extrajeron del interior de la boca de A. resultaron ser del tipo masculino XY. En segundo lugar, una pequeña incisión en el abdomen de A., que permitió a sus médicos ver el interior, reveló un par de testículos internos, pero no ovarios. Por último, las pruebas hormonales pusieron de manifiesto que los niveles hormonales de A. eran los de un hombre.

A. sufre el **síndrome de insensibilidad a los andrógenos**; todos sus síntomas proceden de una mutación del gen receptor de andrógenos que hizo que sus receptores de andrógenos fueran defectuosos (*véase* Fink *et al.*, 1999; Goldstein, 2000. Durante el desarrollo, los testículos de A. liberaron una cantidad de andrógenos normal para un varón, pero su organismo no pudo responder a ellos y, por lo tanto, su desarrollo prosiguió como si no se hubieran liberado andrógenos. Sus genitales externos, su cerebro y su conducta evolucionaron siguiendo directrices femeninas, sin que los efectos de los andrógenos anulasen el programa femenino, y sus testículos no pudieron descender de la cavidad corporal ya que no había escroto a donde bajar. Además, A. no desarrolló conductos reproductores internos femeninos normales porque, al igual que otros varones genéticos, sus testículos liberaban la sustancia inhibidora de Müller; razón por la cual su vagina era corta y su útero estaba poco desarrollado. En la pubertad, los testículos de A. liberaron la cantidad de estrógenos suficiente para feminizar su cuerpo en ausencia de los efectos contrarios de los andrógenos; sin embargo, la androstenediona suprarrenal no pudo estimular el crecimiento del vello púbico y el axilar.

Money y Ehrhardt (1972) estudiaron el desarrollo psicosexual de 10 pacientes insensibles a los andrógenos y concluyeron que la tranquilidad de sus juegos de infancia, sus metas, sus fantasías, su conducta sexual y su instinto maternal —varios habían adoptado niños— se adecuaban al estereotipo idealizado de lo que constituye la feminidad en nuestra cultura. Al parecer, sin los efectos masculinizantes de los andrógenos, los niños que parecen hembras y son criados como hembras acaban pensando y actuando como hembras —aun cuando genéticamente sean varones—.

El síndrome de la insensibilidad a los andrógenos plantea un aspecto interesante de la ética médica. Muchas personas opinan que los médicos deberían comunicarles a sus pacientes todo dato relevante. ¿Si fuese el médico de A., le diría que es un hombre?, ¿se lo diría a su marido? La vagina de A. se agrandó mediante cirugía; se le aconsejó considerar la posibilidad de adoptar un niño y, por lo que se sabe hasta ahora, sigue felizmente casada y sin saber cuál es en realidad su sexo genético. Por otra parte, he sabido de varias mujeres con síndrome de insensibilidad a los andrógenos que recomendaban que se les dijera toda la verdad: se han enfrentado a una serie de problemas a lo largo de su vida y saber la causa les ha ayudado.

El caso de chica que se convirtió en un chico

Implicaciones clínicas

La paciente —llamémosla E.— acudió buscando tratamiento en 1972. E. había nacido con genitales externos algo ambiguos, pero sus padres la criaron sin problemas como a una niña hasta que comenzó la pubertad, momento en el que de repente empezó a manifestar caracteres sexuales secundarios masculinos. Esto fue muy angustioso. Su tratamiento tuvo dos aspectos; quirúrgico y hormonal. Se utilizó tratamiento quirúrgico para aumentar el tamaño de la vagina y disminuir el del clítoris; y el hormonal para suprimir la liberación de andrógenos de modo que sus propios estrógenos pudieran feminizar su cuerpo. Tras el tratamiento, E. se convirtió en una mujer joven y atractiva —sus caderas estrechas y su voz ronca eran los únicos signos de su roce con la masculinidad—. Quince años más tarde, estaba casada y disfrutaba de una vida sexual normal (Money y Ehrhardt, 1972).

E. padecía un síndrome adrenogenital. El **síndrome adrenogenital** es un trastorno del desarrollo sexual provocado por una **hiperplasia suprarrenal congénita,** una deficiencia congénita de la liberación de la hormona *cortisol,* producida por la corteza suprarrenal, lo que da como resultado una hiperactividad suprarrenal compensatoria y un exceso de liberación de andrógenos suprarrenales. Esto tiene poco efecto en el desarrollo de los varones, aparte de acelerar el inicio de la pubertad; pero tiene efectos importantes en el desarrollo de las hembras genéticas. Las hembras que sufren el síndrome adrenogenital suelen nacer con un clítoris de mayor tamaño y los labios parcialmente fusionados. Sus gónadas y conductos internos suelen ser normales, ya que los andrógenos suprarrenales se liberan demasiado tarde para estimular el desarrollo del sistema de Wolff.

La mayoría de los casos de síndrome adrenogenital se diagnostican en el momento del nacimiento. En tales casos, las anomalías de los genitales externos se corrigen inmediatamente y se administra cortisol para reducir el nivel de andrógenos suprarrenales circulantes. Tras este tratamiento temprano, las hembras con síndrome adrenogenital se desarrollan de modo físicamente normal, salvo por el hecho de que el comienzo de la menstruación suele producirse más tarde de lo habitual. Esto hace que sean sujetos adecuados para estudiar los efectos de la exposición fetal a andrógenos sobre el desarrollo psicosexual.

Las adolescentes con síndrome adrenogenital que han recibido un tratamiento temprano por lo general son muy

poco femeninas y manifiestan poco interés por la maternidad (*véase* p. ej., Hines, 2003). Prefieren la ropa de chico y sus juguetes, juegan sobre todo con chicos, demuestran poco interés por ocuparse de los bebés y tienden a soñar con su futura carrera más que con la maternidad. Es importante no perder de vista que muchas adolescentes presentan características similares —¿y por qué no?—. De acuerdo con esto, el comportamiento de las mujeres con síndrome adrenogenital tratadas, aunque quizá tienda hacia lo masculino, queda dentro del rango considerado como normal por los criterios actuales de nuestra cultura.

Los aspectos más interesantes del desarrollo de mujeres con síndrome adrenogenital se refieren a sus preferencias románticas y sexuales cuando son adultas. Parecen ir con retraso respecto de las chicas normales a la hora de salir con chicos y de casarse —quizá debido al retraso del inicio de sus reglas—, pero en otros aspectos su interés por la sexualidad parece normal. La mayoría son heterosexuales, aunque se ha sugerido que tienen cierta tendencia a la bisexualidad. Sin embargo, Zucker *et al* (1996) encontraron que, aunque las mujeres con síndrome adrenogenital tienen menos experiencias y fantasías heterosexuales, no presentan un mayor número de experiencias y fantasías homosexuales.

Antes de que se ideara la terapia con cortisol en 1950, las hembras genéticas con síndrome adrenogenital quedaban sin tratamiento. Unas eran educadas como niños y otras como niñas, pero no podía predecirse hacia donde se dirigiría su desarrollo puberal. En algunos casos predominaban los andrógenos suprarrenales, lo que masculinizaba sus cuerpos; en otros, predominaban los estrógenos ováricos, lo que los feminizaba. Así pues, algunas que habían sido educadas como niños en la pubertad se transformaban en hombres; y algunas que habían sido educadas como niños, se transformaban en mujeres; con dramáticas consecuencias emocionales. Uno de estos casos fue el de E.

El caso del gemelo que perdió su pene

Implicaciones clínicas

Uno de los casos más famosos que se han publicado sobre el desarrollo sexual es el de un varón gemelo monocigótico cuyo pene resultó afectado accidentalmente en una circuncisión a la edad de 7 meses. Al no existir ninguna manera satisfactoria de reemplazar el pene perdido, John Money, un experto en la materia muy respetado, recomendó que se castrara al niño, se le creara una vagina artificial, se le criara como una niña y se le administraran estrógenos al llegar a la pubertad para feminizar su cuerpo. Tras mucha reflexión y angustia, los padres siguieron el consejo de Money.

El informe de Money (1975) sobre este caso de **ablación del pene** ha tenido gran repercusión. Algunos lo han considerado la prueba definitiva del *debate herencia-ambiente* (*véase* el Capítulo 2) referido al desarrollo de la identidad y el comportamiento sexual. Parecía oponer los efectos masculinizantes de los genes masculinos y de las hormonas prenatales masculinas a los efectos de ser criado como una hembra. La disponibilidad de un sujeto de control genéticamente idéntico, el hermano gemelo, hizo mucho más interesante el caso.

Según Money, el desenlace de este caso es un sólido apoyo de la *teoría del aprendizaje social* de la identidad sexual. Money informó en 1975, cuando el paciente tenía 12 años, que «ella» se había desarrollado como una hembra normal, confirmando así su predicción de que haber sido gonadectomizado, haber sufrido la alteración quirúrgica de los genitales y haber sido criado como una niña, podría anular los efectos masculinizantes de los genes masculinos y de los andrógenos en épocas tempranas. Debido al interés del caso, la descripción de Money sigue apareciendo todavía en algunos libros de texto, siempre con el mensaje de que la identidad sexual y la conducta sexual hombres y mujeres es, en gran parte, una cuestión de la educación recibida.

Sin embargo, un estudio de seguimiento a largo plazo publicado por otros especialistas distintos a los que habían prescrito el tratamiento, cuentan una historia totalmente diferente (Diamond y Sigmundson, 1997). A pesar de tener genitales femeninos y de ser tratada como una hembra, John/Joan se desarrolló siguiendo directrices masculinas. Aparentemente, el órgano que determina el curso del desarrollo psicosocial es el cerebro, no los genitales (Reiner, 1977). Las siguientes paráfrasis del informe de Diamond y Sigmundson permiten vislumbrar la vida de John/Joan:

> Desde una edad muy temprana, Joan tenía tendencia a comportarse de manera masculina. Prefería las actividades y los juegos de los chicos y mostraba poco interés por las muñecas, la costura y otras actividades convencionalmente femeninas. A la edad de cuatro años, estaba viendo como su padre se afeitaba y su madre se ponía carmín en los labios cuando empezó a ponerse crema de afeitar en la cara. Al decirle que se pusiera maquillaje como hacía su madre, dijo: «No, no quiero maquillarme, quiero afeitarme».
>
> «Las cosas ocurrieron muy pronto. Cuando era niña empecé a darme cuenta de que sentía distinto a lo que debería respecto a cantidad de cosas. Desde el segundo curso sospeché que era un chico.»

Pese a su falta de pene, Joan a menudo intentaba orinar de pie y a veces iba al servicio de los chicos.

Joan era atractiva como chica, pero en cuanto se movía o hablaba su masculinidad resultaba evidente. Las otras niñas le gastaban bromas sin parar y ella solía reaccionar violentamente, lo que dio como resultado su expulsión del colegio.

Se puso a Joan bajo tratamiento con estrógenos a la edad de 12 años, pero se rebeló. No quería feminizarse, odiaba sus pechos incipientes y se negaba a usar sujetador.

A los 14 años, Joan decidió vivir como un varón y cambió a ser John. En ese momento, su padre le reveló entre lágrimas su historia entera. «De repente todo encajó. Por primera vez comprendí quién y qué era.»

John solicitó un tratamiento con andrógenos, una *mastectomía* (extirpación quirúrgica de los senos) y una *faloplastia* (creación quirúrgica de un pene). Se convirtió en un joven atractivo y popular. Se casó a la edad de 25 años y adoptó a los hijos de su mujer. Es estrictamente heterosexual.

La capacidad de John para eyacular y experimentar orgasmos volvió tras el tratamiento con andrógenos. Sin embargo, su castración precoz eliminó permanentemente su capacidad reproductora.

John quedó con un poso de amargura por su tratamiento precoz y su incapacidad de tener descendencia. Para salvar a otros de pasar por su experiencia, colaboró escribiendo su biografía *Como le hizo la naturaleza* (Colapinto, 2000). Pero John nunca se recuperó de sus cicatrices emocionales. Se suicidó en Mayo de 2004.

El caso de John sugiere que la práctica clínica de cambiar quirúrgicamente el sexo de una persona en el nacimiento debe suspenderse. Un tratamiento tan irrevocable debería esperar a la pubertad y a que haya surgido la identidad sexual y la atracción sexual que siente el paciente. Entonces es cuando puede elegirse un tratamiento compatible con ello.

¿La excepción confirma la regla?

Reflexión crítica

¿Las teorías actuales sobre las hormonas y el desarrollo sexual superan la prueba impuesta por los tres casos precedentes de desarrollo sexual excepcional? Bajo mi punto vista, la respuesta es un rotundo sí. Aunque las teorías actuales no aportan todas las respuestas, especialmente en lo que respecta a los dimorfismos del cerebro y la conducta, han contribuido en gran medida a conocer el desarrollo sexual excepcional.

Durante siglos, los casos de desarrollo sexual anómalo han aturdido a los eruditos, pero en la actualidad, provistos de un conocimiento básico del papel de las hormonas en el desarrollo sexual, han logrado entender incluso el más enigmático de tales casos. Por otra parte, el estudio del desarrollo sexual ha indicado cuál es el camino para conseguir un tratamiento eficaz. Juzgue el lector por sí mismo estas contribuciones comparando su comprensión actual de estos tres casos con la que hubiera tenido si se hubiera encontrado con ellos antes de empezar este capítulo.

Repárese en una cosa más acerca de estos tres casos: los tres sujetos eran varones en algunos aspectos y mujeres en otros. Conforme a ello, cada caso es un serio desafío a la idea de que «los hombres son hombres y las mujeres son mujeres».



Efectos de las hormonas gonadales en los adultos

Una vez que el individuo alcanza la madurez sexual, las hormonas gonadales empiezan a desempeñar un papel en la activación del comportamiento reproductor. Estos efectos de activación son el tema de las dos primeras partes de este apartado, que consta de cuatro partes. La primera trata del papel que juegan las hormonas en la activación de la conducta relacionada con la reproducción en los varones, y la segunda, del papel de las hormonas en la activación del comportamiento relacionado con la reproducción en las mujeres. La tercera y la cuarta partes de este capítulo se ocupan de los efectos clínicos de la administración de hormonas gonadales a adultos. La tercera analiza la epidemia de uso de esteroides anabolizantes y la cuarta describe los efectos neuroprotectores del estradiol.

Conducta relacionada con la reproducción masculina y testosterona

El significativo papel que juegan las hormonas gonadales en la activación de la conducta sexual masculina lo demuestran claramente los efectos de asexualización de la orquiectomía. Bremer (1959) revisó los casos de 157 noruegos orquiectomizados. Muchos habían cometido delitos de carácter sexual y habían aceptado la castración para reducir la duración de su condena de prisión.

Del estudio de Bremer pueden obtenerse dos generalizaciones importantes. La primera es que la orquiectomía lleva a una reducción del interés y la conducta sexual; la segunda es que la tasa y grado de esta pérdida es variable. Durante la duración del estudio, aproximadamente la mitad

de los hombres se volvieron completamente asexuales unas cuantas semanas después de la operación; otros perdieron rápidamente la capacidad para conseguir una erección, pero siguieron sintiendo cierto grado de interés y placer sexual; y unos pocos continuaron copulando satisfactoriamente, aunque con algo menos de entusiasmo. Asimismo se dieron cambios corporales: reducción del vello en el tronco, extremidades y rostro; acumulación de grasa en las caderas y el pecho; mayor suavidad de la piel y disminución de la fuerza física.

De los 102 condenados por delitos sexuales del estudio de Bremer, sólo 3 fueron condenados de nuevo por el mismo motivo. Por consiguiente, Bremer recomendó la castración como tratamiento eficaz en última instancia para los varones violadores.

¿Por qué algunos hombres siguen siendo sexualmente activos durante meses tras la orquiectomía, pese al hecho de que las hormonas de los testículos son eliminadas de su organismo en cuestión de días? Se ha sugerido que los andrógenos suprarrenales pueden tener algún papel en el mantenimiento de la actividad sexual en algunos hombres castrados, pero no hay una prueba clara de esta hipótesis.

La orquiectomía retira de un solo tajo —o, para ser más precisos, de dos— un par de glándulas que liberan muchas hormonas. Puesto que la testosterona es la principal hormona de los testículos, los principales síntomas de la orquiectomía por lo general se han atribuido a la pérdida de testosterona, más que a la pérdida de alguna otra hormona testicular o a alguna consecuencia no hormonal de la intervención quirúrgica. Los efectos terapéuticos de las **inyecciones restitutivas** de testosterona han confirmado esta suposición.

El caso del hombre que perdió y recobró su masculinidad

La primera observación clínica de los efectos de la terapia restitutiva con testosterona fue la de un desafortunado veterano de la I Guerra Mundial, que fue castrado a los 19 años por el fragmento de un proyectil que arrancó sus testículos pero le dejó el pene ileso.

> Su cuerpo era blando; era como si casi no tuviese músculos. Sus caderas habían ensanchado y sus hombros parecían más estrechos que cuando era soldado. Tenía muy poco vigor...
>
> Aun así, este veterano se casó, en 1924, y era como para preguntarse por qué, ya que los médicos le habían dicho que seguramente sería **impotente** [incapaz de conseguir una erección]... hizo algunos intentos de tener relaciones sexuales «para satisfacer a su esposa», pero confesó que había sido completamente incapaz de satisfacerla...
>
> El doctor Foss empezó a inyectarle [testosterona] en los débiles músculos del hombre castrado...
>
> Tras la quinta inyección, las erecciones fueron rápidas y prolongadas... Pero eso no fue todo. Durante las doce semanas de tratamiento, engordó más de ocho kilos y toda su ropa se le quedó pequeña. Usa una talla más de camisa e incluso le queda demasiado justa... la testosterona había resucitado a un hombre destruido, devolviéndole la masculinidad perdida (de Kruif, 1945. pp. 97-100).

Desde este primer ensayo clínico, la testosterona ha insuflado sexualidad en la vida de muchos hombres. La testosterona, sin embargo, no elimina la *esterilidad* (incapacidad de reproducirse) de los varones que no tienen testículos funcionales.

El hecho de que se requiera testosterona para la conducta sexual masculina ha llevado a dos suposiciones muy difundidas: 1) que el nivel de la sexualidad masculina es función de la cantidad de testosterona en sangre, y 2) que el impulso sexual de un hombre puede aumentarse si se aumentan sus niveles de testosterona. Ambas suposiciones están equivocadas. En hombres sanos, el impulso sexual y los niveles de testosterona no están relacionados, y las inyecciones de testosterona no aumentan su impulso sexual.

Parece ser que los hombres sanos tienen mucha más testosterona de la necesaria para activar los circuitos neurales que producen su conducta sexual, y que tener más del mínimo no es una ventaja a este respecto (Sherwin, 1988).

Perspectiva evolutiva

Un experimento clásico realizado por Grunt y Young (1952) ilustra claramente este punto.

En primer lugar, Grunt y Young evaluaron el comportamiento sexual de los cobayas macho de su experimento. Luego, basándose en sus puntuaciones, los investigadores dividieron los cobayas en tres grupos experimentales: de impulso sexual bajo, medio y alto. Después de la castración, la conducta sexual de todos los cobayas descendió a niveles insignificantes en cuestión de unas pocas semanas (*véase* la Figura 13.10), pero se recuperó tras el comienzo de una serie de inyecciones restitutivas de testosterona. Lo importante es que, aunque todos los sujetos recibieron las mismas altas dosis de inyecciones restitutivas de testosterona, dichas inyecciones se limitaron a reponer en cada sujeto su nivel anterior de actividad de cópula. La conclusión está clara: en lo que respecta a los efectos de la testosterona sobre la conducta sexual, más no significa necesariamente mejor.

En varios estudios, la *dihidrotestosterona*, andrógeno no aromatizable, no ha logrado reactivar la conducta de cópula de ratas macho castradas (*véase* MacLusky y

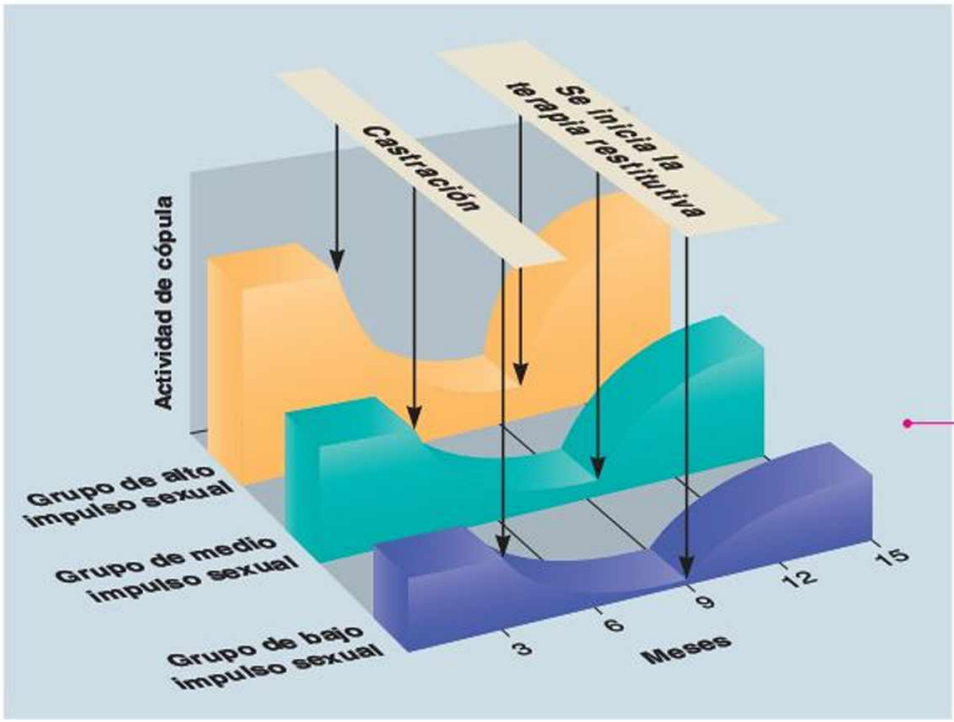


FIGURA 13.10 Conducta sexual de cobayas macho con impulso sexual bajo, medio y alto. Se alteró la conducta sexual mediante castración y se restableció su nivel original mediante inyecciones restitutivas de testosterona en altas dosis. (Modificado de Grunt y Young, 1952.)

Naftolin, 1981). Esto sugiere que, en las ratas macho, los efectos de activación de la testosterona sobre la conducta sexual pueden deberse al estradiol que ha sido aromatizado a partir de la testosterona. Sin embargo, se ha demostrado que la dihidrotestosterona es eficaz para activar la conducta sexual en primates orquiectomizados (*véase* p. ej., Davidson, Kwan y Greenleaf, 1982).

Conducta relacionada con la reproducción femenina y hormonas gonadales

Las ratas y cobayas hembra sexualmente maduros presentan ciclos de liberación de hormonas gonadales de 4 días. Se da un aumento gradual de la secreción de estrógenos por parte del folículo en desarrollo en el transcurso de los dos días anteriores a la ovulación, seguido de un repentino aumento en el nivel de progesterona al desprenderse el óvulo. Estos picos de estrógeno y de progesterona inician el **estro** —un período de 12 a 18 horas durante el cual la hembra es *fértil, receptiva* (proclive a adoptar la postura de lordosis cuando se la monta), *proceptiva* (proclive a conductas que sirvan para atraer al macho) y *sexualmente atractiva* (huele a sustancias químicas que atraen a los machos)—.

Perspectiva evolutiva

La estrecha relación existente entre el ciclo de liberación hormonal y el **ciclo de estro** [o ciclo estral] —ciclo de receptividad sexual— en ratas hembra, cobayas y muchas otras especies de mamíferos sugiere que la conducta sexual femenina en estas especies está bajo control hormonal. Los efectos de la ovariectomía confirman esta conclusión: la ovariectomía en ratas hembra y en cobayas produce un rápido descenso tanto de las conductas receptivas como de las proceptivas. Además, puede provocarse el estro en ratas y cobayas ovariectomizados mediante una inyección de estrógenos seguida, un día y medio después, de una inyección de progesterona.

Las mujeres son diferentes de las ratas hembra y los cobayas en lo que respecta al control hormonal de su conducta sexual. Ni la motivación sexual ni la conducta sexual de las mujeres están inextricablemente ligadas a sus ciclos menstruales (*véase* Sanders y Bancroft, 1982). Por otra parte, la ovariectomía tiene un sorprendentemente bajo efecto directo tanto sobre la motivación sexual como sobre la conducta sexual (*véase* p. ej., Martin, Roberts y Clayton, 1980). Aparte de la esterilidad, la principal consecuencia de la ovariectomía es un descenso de la lubricación vaginal.

Paradójicamente, hay datos que sostienen que el impulso sexual en las mujeres está bajo el control de andrógenos, no de estrógenos (*véase* Sherwin, 1988). Al parecer, las glándulas suprarrenales humanas liberan la cantidad de andrógenos suficiente para mantener la motivación sexual en las mujeres, incluso después de que se les hayan extirpado los ovarios. El apoyo a la teoría de que los andrógenos controlan la sexualidad femenina en seres humanos ha surgido de tres fuentes:

1. Experimentos en hembras de primates no humanos: las inyecciones de restitución de testosterona, pero

no así de estradiol, aumentan la proceptividad de hembras del macaco de la India ovariectomizadas y suprarrenalectomizadas (*véase* Everitt y Herbert, 1972: Everitt, Herbert y Hamer, 1971).
2. Estudios de correlación en mujeres sanas: Distintas medidas de motivación sexual se relacionan con los niveles de testosterona, pero no con los de estradiol (*véase* Bancroft *et al.*, 1983: Morris *et al.*, 1987).
3. Estudios clínicos de mujeres tras ovariectomía y suprarrenalectomía: Las inyecciones de restitución de testosterona, pero no las de estradiol, reavivan su deseo sexual (*véase* Sherwin, 1985; Sherwin. Gelfand y Brender, 1985).

Abuso de esteroides anabolizantes

Los **esteroides anabolizantes** son esteroides, como la testosterona, que ejercen un efecto *anabolizante* (estimulante del crecimiento). La testosterona no es muy útil por sí misma como droga anabolizante porque se descompone poco después de ser inyectada y por sus efectos secundarios. Los farmacéuticos han logrado elaborar una cierta cantidad de potentes esteroides anabolizantes de acción prolongada, pero no han conseguido elaborar uno que no tenga efectos secundarios.

En la actualidad nos encontramos inmersos en una epidemia de abuso de los esteroides anabolizantes. Muchos atletas de competición y culturistas ingieren cantidades terriblemente grandes para aumentar su fuerza y su masa muscular, pero el problema es aun más generalizado. En los últimos años, el uso cosmético de los esteroides ha alcanzado proporciones preocupantes. Por ejemplo, hay estudios que indican que más de un millón de jóvenes americanos varones han utilizado esteroides anabolizantes (*véase* Pope, Kouri y Hudson, 2000).

Implicaciones clínicas

Ya que los esteroides son ilegales en la mayor parte de los Estados Unidos, ha sido difícil investigar sus efectos. La investigación está estrictamente regulada y los consumidores no son muy comunicativos.

Efectos de los esteroides anabolizantes en el rendimiento de los atletas ¿Aumentan realmente los esteroides anabolizantes la musculatura y la fuerza de los atletas que los utilizan? Sorprendentemente, los datos científicos no coinciden (*véase* Yesalis y Bahrke, 1995), aunque muchos atletas y entrenadores piensan que es imposible competir con éxito al más alto nivel de su deporte sin la ayuda de esteroides anabolizantes. La incapacidad de la ciencia para confirmar los beneficios que han experimentado muchos atletas probablemente es el resultado de dos puntos débiles de la investigación científica. El primero, los estudios experimentales han empleado, por lo general, dosis de esteroides más bajas que las usadas por los atletas, así como períodos de tiempo más cortos. El segundo, los estudios experimentales a menudo se han llevado a cabo en sujetos que no participan en un entrenamiento anabolizante intenso. Sin embargo, pese a la falta de datos científicos sólidos, es difícil pasar por alto los éxitos de los consumidores de esteroides, como el hombre de la fotografía de la Figura 13.11.

Efectos fisiológicos de los esteroides anabolizantes Hay un acuerdo generalizado (*véase* Yesalis y Bahrke, 1995) sobre el hecho de que las personas que toman dosis elevadas de esteroides anabolizantes corren el riesgo de sufrir efectos fisiológicos secundarios, relacionados con el sexo. En hombres, la retroalimentación negativa de altos niveles de esteroides anabolizantes reduce la liberación de gonadotropina; esto lleva a una reducción de la actividad de los testículos, que puede producir *atrofia testicular* (atrofia de los testículos) y esterilidad. También puede darse *ginecomastia* (desarrollo de mamas en los hombres) posiblemente relacionado con la aromatización de los esteroides anabolizantes y su conversión en estrógenos. En las mujeres, los esteroides anabolizantes pueden producir *amenorrea* (cese de la menstruación), esterilidad, *hirsutismo* (crecimiento excesivo del vello corporal), aumento del tamaño del clítoris, desarrollo de un cuerpo de aspecto masculino, calvicie, disminución del tamaño de los pechos y aumento de la aspereza y gravedad de la voz. Por

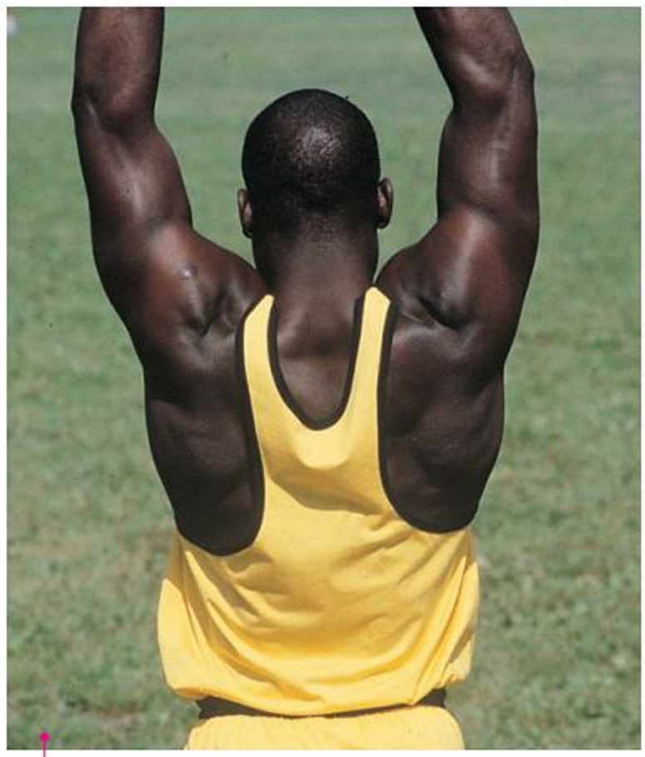


FIGURA 13.11 Un atleta que tomó esteroides anabolizantes para reforzar su programa de entrenamiento.

desgracia, muchos de los efectos en mujeres relacionados con el sexo parecen ser irreversibles.

Tanto los hombres como las mujeres que utilizan esteroides anabolizantes pueden sufrir espasmos musculares, dolor muscular, sangre en la orina, acné, inflamación general debida a la retención de líquidos, hemorragias en la lengua, náuseas, vómitos y una serie de conductas psicóticas que incluyen episodios de depresión y de ira (Pope y Katz, 1987). Los esteroides anabolizantes orales producen tumores cancerosos del hígado.

Se ha llevado a cabo una evaluación controlada de los efectos de la exposición a esteroides anabolizantes en ratones adultos macho. Los ratones fueron expuestos durante seis meses a una mezcla de cuatro esteroides anabolizantes, en dosis relativas comparables a las que utilizan los atletas humanos (Bronson y Matherne, 1997). Ninguno de los ratones murió durante el período de exposición a los esteroides, pero a la edad de 20 meses, el 52% de los ratones que habían sido expuestos a los esteroides había muerto, mientras que esto sólo sucedió en el 12% de los ratones del grupo de referencia.

Perspectiva evolutiva

Efectos comportamentales de los esteroides anabolizantes La mayor parte de la investigación sobre los efectos comportamentales de los esteroides anabolizantes, aparte de centrarse en el rendimiento de los atletas, se ha orientado hacia la agresión. Ha habido numerosos informes anecdóticos de que el uso de esteroides aumenta la agresión. Sin embargo, estos informes han de interpretarse con precaución al menos por tres razones Primera, debido a que mucha gente cree que la testosterona está relacionada con la agresión, los informes de conductas agresivas por parte de quienes usan esteroides podría ser consecuencia de las expectativas. Segunda, es más probable que muchos individuos (p. ej., boxeadores profesionales o jugadores de fútbol) que usan esteroides hayan sido agresivos antes de que comenzaran el tratamiento. Y tercera, la conducta agresiva podría ser una consecuencia indirecta del aumento de talla y musculatura.

Reflexión crítica

Pese a que se necesita una valoración experimental de los efectos de esteroides anabolizantes sobre la agresión, se han realizado pocos de tales experimentos. El mejor es el de Pope y colaboradores (2000). Administraron o bien testosterona, o bien inyecciones de placebo a 53 hombres en un estudio de doble anonimato. Los sujetos efectuaron pruebas de agresión y asimismo llevaron una agenda diaria relacionada con la agresión —también llevó una agenda similar un «otro significativo» de cada sujeto—. Pope y sus colegas encontraron un marcado aumento de la agresión en algunos sujetos.

No hay indicios de que el uso crónico de altas dosis de esteroides aumente, mejore o desvíe la motivación sexual o la conducta sexual. Sin embargo, hay unos cuantos informes de efectos perturbadores en consumidores humanos de esteroides, y se ha comprobado que algunos esteroides anabólicos alteran la conducta de cópula de roedores, tanto machos como hembras. (*véase* Clark y Henderson, 2003).

Un último punto importante sobre los efectos comportamentales de los esteroides anabolizantes: hasta ahora, la investigación de los efectos de los esteroides anabolizantes en seres humanos se ha centrado en adultos. Cabe la posibilidad de que el uso de esteroides anabolizantes en la pubertad, antes de que se hayan completado los programas de diferenciación sexual, produzca efectos nocivos duraderos (*véase* Farell y McGinnis, 2003).

Efectos neuroprotectores del estradiol

Aunque el estradiol es más conocido por sus efectos de organización y de activación en lo referente al sexo, esta hormona también puede reducir el daño cerebral que se asocia con el accidente cerebrovascular y diversos trastornos neurodegenerativos. Por ejemplo, Yang y sus colegas (2003) demostraron que cuando se administra estradiol justo antes, durante o después de que se produzca *hipoxia cerebral* (reducción del aporte de oxígeno al cerebro), se reduce sustancialmente el daño cerebral (*véase* el Capítulo 10).

Se ha demostrado que el estradiol tienen varios efectos neurotróficos que podrían explicar sus propiedades neuroprotectoras (*véase* el capítulo 10). Por ejemplo, se ha comprobado que el estradiol reduce la inflamación, estimula la regeneración axónica y favorece la sinaptogénesis (*véase* Stein y Hoffman, 2003; Zhang *et al.*, 2004; Brandi Ormerod y Liisa Galea dirigieron una interesante línea de experimentos sobre otro efecto neurotrófico más del estradiol: aumentar la neurogénesis adulta (*véase* el Capítulo 10). Comprobaron que una inyección de estradiol inicialmente aumentaba la cantidad de nuevas neuronas que se originaban en la circunvolución dentada de ambos hipocampos en ratas adultas hembra y luego, unas 48 horas más tarde, suprimía la neurogénesis durante un tiempo (Ormerod, Falconer y Galea, 2003; Ormerod, Lee y Galea, 2001). También hallaron que el estradiol, así como aumentaba la neurogénesis adulta, aumentaba la tasa de supervivencia de las nuevas neuronas (Ormerod y Galea, 2001).

Varios estudios recientes han evaluado los efectos del estradiol sobre la capacidad cognitiva. Desafortunadamente, no ha habido un modelo de efectos consistente. Un estudio de Holmes, Wide y Galea (2002) sugiere que la confusión acerca de los efectos del estradiol sobre la cognición puede deberse a la especificidad y dependencia de la dosis de tales efectos. Entrenaron diariamente a ratas hembra ovariectomizadas en un *laberinto de brazos* radiales (*véase* el Capítulo 5) después de haber inyectado estradiol a las

ratas. La memoria de las ratas de dónde se localizaba el alimento, que estaba al final del mismo brazo cada día, no resultó afectada por la inyección; mientras que la memoria de las ratas de los brazos que habían visitado previamente en ese día (memoria de trabajo) sí lo resultó. Las inyecciones de restitución de estradiol a dosis bajas facilitaron la memoria de trabajo, mientras que a dosis altas la alteraron.

El descubrimiento de las propiedades neuroprotectoras del estradiol está originando mucha emoción entre los neurocientíficos. Estas propiedades pueden explicar la mayor longevidad de las mujeres, la más baja incidencia de varios trastornos neuropsicológicos frecuentes, tales como el Parkinson, entre las mujeres, y la disminución de ciertas funciones cognitivas que experimentan las mujeres posmenopáusicas (*véase* Bisagno, Bowman y Luine, 2003; Gandy, 2003). Además, los compuestos similares al estradiol pueden resultar ser eficaces como agentes preventivos y terapéuticos (*véase* Gooren y Toorians, 2003; Sherwin, 2003).

Implicaciones clínicas



13.5 Mecanismos neurales de la conducta sexual

Las marcadas diferencias que existen entre culturas en las práctica y preferencias sexuales indican que el control de la conducta sexual implica a los niveles superiores del sistema nervioso (esto es, la corteza asociativa) y lo mismo indican los experimentos controlados del importante papel que juega la experiencia en las preferencias y conductas sexuales de los animales no humanos (*véase* Woodson, 2002; Woodson y Balleine, 2002; Woodson, Balleine y Gorski, 2002). No obstante, la investigación sobre los mecanismos neurales de la conducta sexual se ha centrado casi exclusivamente en los circuitos hipotalámicos. En consecuencia, me veo obligado a hacer aquí lo mismo. En lo que respecta al estudio de la regulación neural de la conducta sexual, el hipotálamo es prácticamente lo único que entra en juego.

¿Por qué se han centrado las investigaciones sobre los mecanismos neurales de la conducta sexual casi exclusivamente en los circuitos hipotalámicos? Hay tres razones obvias, Primero, dada la dificultad de estudiar los mecanismos neurales de las conductas sexuales humanas complejas, los investigadores se han centrado en las conductas de cópula (p. ej., eyaculación, monta y lordosis), relativamente sencillas y controlables, de los animales de laboratorio (*véase* Agmo y Ellingsen, 2003), las cuales suelen estar controladas por el hipotálamo. Segundo, puesto que el hipotálamo controla la liberación de gonadotropina, era el lugar obvio para buscar las estructuras y circuitos sexualmente dimorfos que podrían controlar la cópula. Tercero, los estudios iniciales confirmaron que el hipotálamo tiene una importante función en la conducta sexual, y este descubrimiento llevó a las investigaciones neurocientíficas posteriores acerca de la conducta sexual a centrarse en dicha estructura cerebral.

Diferencias estructurales entre el hipotálamo masculino y el femenino

Ya se ha visto que el hipotálamo masculino y el femenino difieren en su modo de controlar las hormonas de la hipófisis anterior (liberación estable frente a liberación cíclica, respectivamente). En los años setenta, se descubrieron, en ratas, diferencias estructurales entre el hipotálamo del macho y el de la hembra (Raisman y Field, 1971), lo que sugería que el hipotálamo está involucrado en el control de las conductas reproductoras.

Perspectiva evolutiva

Y lo que es más notable, Gorski y sus colaboradores (1978) descubrieron un núcleo en el **área preóptica medial** del hipotálamo de la rata que era varias veces más grande en machos (*véase* la Figura 13.12). Llamaron a este núcleo, **núcleo sexualmente dimorfo.**

En el momento del nacimiento, los núcleos sexualmente dimorfos de los machos y de las hembras de rata son del mismo tamaño. A los pocos días del nacimiento, los núcleos sexualmente dimorfos de los machos crecen a un ritmo elevado, mientras que los de las hembras no lo hacen. El crecimiento de los núcleos sexualmente dimorfos es desencadenado por la acción del estradiol, que ha sido aromatizado a partir de la testosterona (*véase* McEwen, 1987). Conforme a esto, la castración de un macho de un día de vida (pero no de 4 días) reduce significativamente el tamaño de sus núcleos sexualmente dimorfos cuando son adultos; mientras que la inyección neonatal (en crías recién nacidas) de testosterona en ratas hembra aumenta significativamente su tamaño (Gorski. 1980) —*véase* la Figura 13.13—. Aunque el tamaño total de los núcleos sexualmente dimorfos disminuye sólo ligeramente en ratas macho que se han castrado cuando son adultas, se ha observado una degeneración

El tamaño del núcleo sexualmente dimorfo de la rata macho se relaciona con los niveles de testosterona y con diversos aspectos de su actividad sexual (Anderson *et al.*, 1986). Sin embargo, las lesiones bilaterales del núcleo sexualmente dimorfo sólo ejercen ligeros efectos perjudiciales en la conducta sexual de la rata macho (*véase* p. ej., De Jorge *et al.*, 1989; Turkenburg *et al.*, 1988;), y la función específica de este núcleo no está clara.

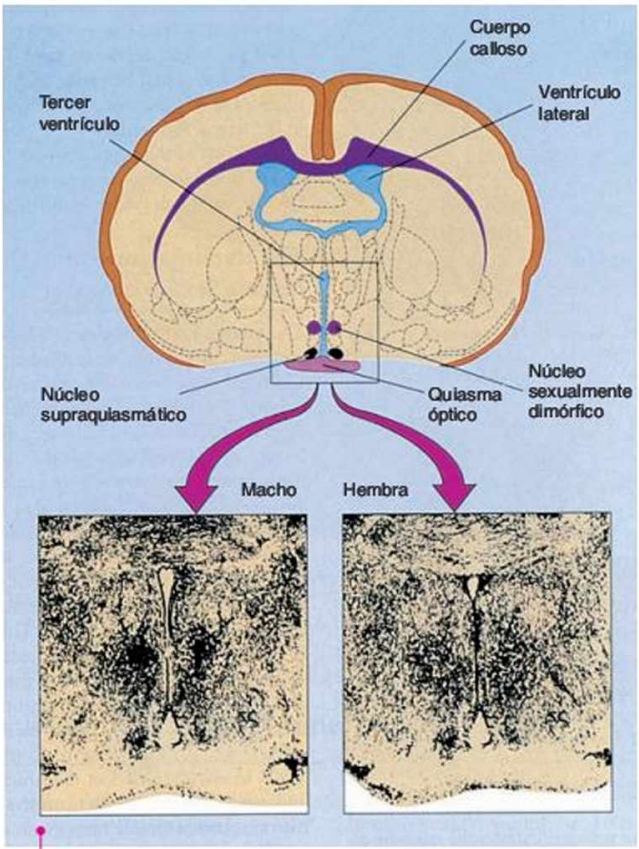


FIGURA 13.12 Secciones coronales teñidas con sustancia de Nissl a través del área preóptica de ratas macho y hembra. Los núcleos sexualmente dimórficos son más grandes en las ratas macho que en las ratas hembra. (Modificado de Gorski *et al.*, 1978.)

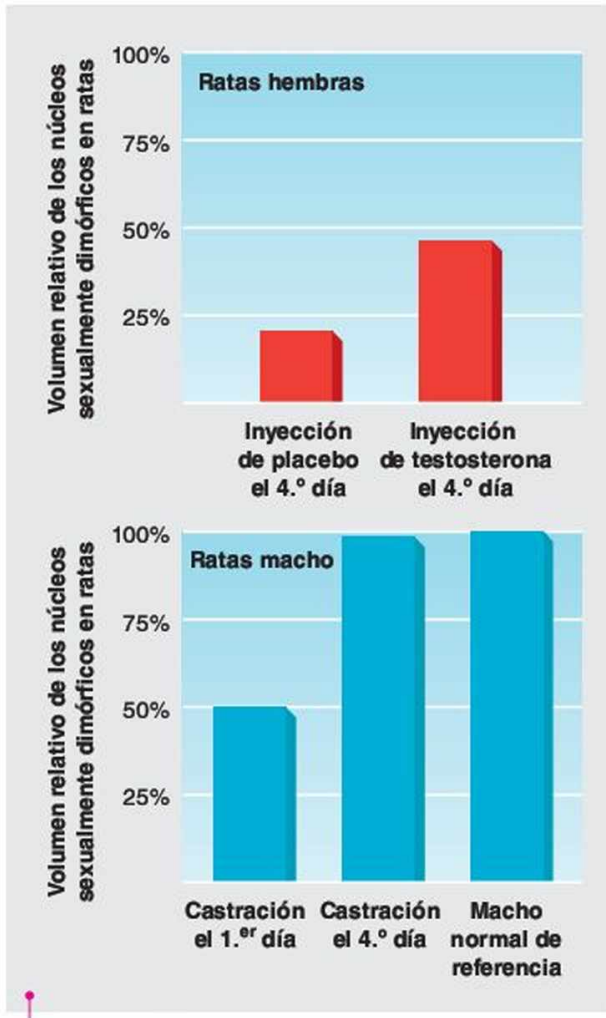


FIGURA 13.13 Efectos de la exposición neonatal a testosterona sobre el tamaño de los núcleos sexualmente dimórficos en ratas adultas macho y hembra. (Modificado de Gorski *et al.*, 1980.)

Desde que se descubrieron los núcleos sexualmente dimorfos en ratas, se han identificado otras diferencias sexuales en la anatomía del hipotálamo en ratas y en otras especies (*véase* Swaab y Hofman, 1995; Witelson, 1991). En seres humanos, por ejemplo, existen núcleos en las regiones preóptica (Swaab y Fliers, 1985), supraquiasmática (Swaab *et al.*, 1994) y anterior (Allen *et al.*, 1989) del hipotálamo que son diferentes en varones y en hembras.

Hipotálamo y conducta sexual masculina

La región preóptica medial del hipotálamo (que incluye al núcleo sexualmente dimorfo) es un área de éste que desempeña un papel clave en la conducta sexual masculina. La destrucción de toda el área anula la conducta sexual en los machos de todas las especies de mamíferos que se han estudiado (*véase* Hull *et al.*, 1999). Por el contrario, las lesiones de la región preóptica medial no suprimen las conductas sexuales femeninas de las hembras, pero eliminan las conductas sexuales masculinas (p. ej., de monta) que se observan a menudo en las hembras (Singer, 1968). Así pues, parece ser que las lesiones preópticas mediales bilaterales suprimen la conducta de cópula en ambos sexos. En la otra cara de la moneda, la estimulación eléctrica de la región preóptica medial provoca la conducta de cópula en la rata macho (Malsbury, 1971; Rodríguez Manzo *et al.*, 2000), y los implantes de testosterona en la región preóptica medial pueden restaurarse la conducta de cópula en las ratas macho castradas (Davidson, 1980).

No está claro por qué los machos con lesiones preópticas mediales dejan de copular. Una posibilidad es que las lesiones alteren la capacidad de copular de los machos; otra es que las lesiones reduzcan la motivación de los machos para emprender una actividad sexual. Los datos son heterogéneos, pero están claramente a favor de la hipótesis de que el área preóptica medial participa en los aspectos motivacionales de la conducta sexual masculina (Paredes, 2003),

Parece ser que la región preóptica medial controla la conducta sexual masculina a través de un fascículo que proyecta a un área del mesencéfalo llamada *campo tegmental lateral*. La destrucción de este fascículo altera la conducta sexual de las ratas macho (Brackett y Edwards, 1984). Por otra parte, la actividad de neuronas individuales del campo tegmental lateral de ratas macho a menudo se relaciona con aspectos de la cópula (Shimura y Shimokochi, 1990). Por ejemplo, algunas neuronas del campo tegmental lateral tienen una alta frecuencia de disparo sólo durante la penetración.

Se están empleando aproximaciones neurofarmacológicas para estudiar el control de la región preóptica medial de la conducta sexual masculina. Los siguientes son tres hallazgos recientes: 1) Los niveles extracelulares de dopamina aumentan en la región preóptica medial masculina antes y durante la cópula (Putnam, Sato y Hull, 2003). 2) La actividad de cópula reduce la cantidad de receptores de andrógenos en el área preóptica medial (Fernández-Guasti, Swaab y Rodríguez-Manzo, 2003) y el bloqueo de los receptores de andrógenos en dicha región impide la cópula (Harding y McGinnis, 2004). 3) Parece ser que se liberan opioides endógenos en el área preóptica medial masculina durante la cópula (Coolen *et al.*, 2004).

Hipotálamo y conducta sexual femenina

El núcleo ventromedial (NVM) del hipotálamo de rata contiene circuitos que parecen ser esenciales para la conducta sexual femenina. Las ratas hembra con lesiones bilaterales del NVM no presentan lordosis y son proclives a atacar a los pretendientes que llegan a ser demasiado ardientes.

Ya se ha explicado que una inyección de progesterona lleva al estro a una rata hembra ovariectomizada que ha recibido una inyección de estradiol 36 horas antes. Puesto que la progesterona por sí misma no provoca el estro, el estradiol ha de preparar de alguna manera al sistema nervioso para que la progesterona pueda ejercer su efecto. Parece ser que este efecto de preparación [«priming»] está mediado por el gran aumento de la cantidad de receptores de progesterona que se da en el NVM y en el área adyacente tras una inyección de estradiol (Blaustein *et al.*, 1988). El estradiol ejerce este efecto entrando en las células del NVM e influyendo en su expresión genética. A favor del papel del NVM en el estro está el hecho de que las microinyecciones de estradiol y progesterona directamente en el NVNI inducen el estro en hembras de rata ovariectomizadas (Pleim y Barfield, 1988).

Parece ser que la influencia del NVM en la conducta sexual de las ratas hembra está regulada por un fascículo que desciende hasta la sustancia gris periacueductal (SGP) del tegmento mesencefálico. La destrucción de este tracto suprime la conducta sexual femenina (Hennessey *et al.*, 1990), al igual que lo hacen las lesiones de la sustancia gris periacueductal misma (Sakuma y Pfaff, 1979).

En conclusión, aunque muchas partes del encéfalo participan en la conducta sexual, gran parte de las investigaciones se han centrado en el papel que desempeña el hipotálamo en la conducta de cópula de las ratas. Varias áreas del hipotálamo influyen en esta conducta y varios núcleos son sexualmente dimorfos, pero la región preóptica medial y el núcleo ventromedial son dos de los más estudiados. La conducta sexual de la rata macho está influida por un fascículo que transcurre desde la región preóptica medial hasta el campo tegmental lateral, y la conducta sexual de la rata hembra lo está por un fascículo que va desde el núcleo ventromedial hasta la sustancia gris periacueductal (*véase* la Figura 13.14).

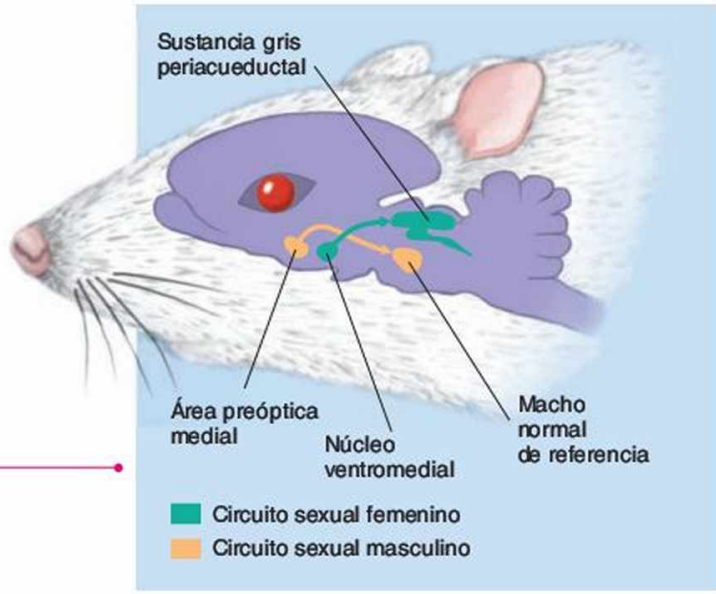


FIGURA 13.14 Circuitos hipotálamo-*tegmentum* que intervienen en la conducta sexual de machos y hembras en la rata.



13.6 Orientación sexual, hormonas y encéfalo

Hasta aquí, en este capítulo no se ha abordado el tema de la orientación sexual. Como el lector sabe, unas personas son **heterosexuales** (se sienten atraídas sexualmente por personas del sexo contrario), otras son **homosexuales** (se sienten atraídas sexualmente por personas del mismo sexo) y otras son **bisexuales** (se sienten atraídas sexualmente por personas de ambos sexos). Una exposición de las investigaciones acerca de la orientación sexual es una manera apropiada de concluir este capítulo ya que reúne los mensajes de «la excepción confirma la regla» y el de que «los hombres son hombres y las mujeres son mujeres» [«mamawawa»].

Orientación sexual y genes

La investigación ha demostrado que las diferencias de orientación sexual tienen una base genética. Por ejemplo, Bailey y Pillard (1991) estudiaron a un grupo de varones homosexuales que tenían hermanos gemelos, encontrando que el 52% de los hermanos gemelos monocigóticos y el 22% de los dicigóticos eran homosexuales. En un estudio equiparable de mujeres gemelas, realizado por el mismo grupo de investigadores (Bailey *et al.*, 1993), las tasas de concordancia para la homosexualidad fueron del 48% en el caso de los gemelos monocigóticos y del 16% en el de los dicigóticos.

Se ha generado considerable expectación ante la afirmación de que se ha localizado un gen responsable de la homosexualidad masculina en uno de los extremos del cromosoma X (Hamer *et al.*, 1993). Sin embargo, investigaciones posteriores no han confirmado este testimonio.

Orientación sexual y hormonas tempranas

Muchas personas dan por hecho, erróneamente, que los homosexuales tienen un nivel de hormonas sexuales más bajo de lo normal. No los tienen: los heterosexuales y los homosexuales no se diferencian en cuanto a sus niveles de hormonas circulantes. Por otra parte, la orquiectomía reduce la conducta sexual de los varones tanto heterosexuales como homosexuales, pero no la reorienta, y las inyecciones de restitución simplemente reactivan las preferencias que ya existían antes de la cirugía.

Mucha gente también asume que la preferencia sexual es algo que se elige. No lo es: las personas descubren sus preferencias sexuales, no las escogen. Parece ser que las preferencias sexuales se desarrollan muy temprano y el primer indicio de adonde se dirige la atracción sexual de un niño habitualmente no cambia cuando madura. ¿Podría ser la exposición perinatal a hormonas el acontecimiento temprano que modela la orientación sexual?

Perspectiva evolutiva

Los esfuerzos para determinar si los niveles hormonales perinatales influyen en el desarrollo de la inclinación sexual se han centrado en especies no humanas. De estas investigaciones ha surgido un modelo consistente (*véase* Ellis y Ames, 1987). Se ha demostrado que en ratas, hámsteres, hurones, cerdos, cebras, pinzones y perros, la castración perinatal de los machos y el tratamiento de las hembras con testosterona producen preferencia sexual por el mismo sexo (*véase* Adkins-Regan, 1988; Baum *et al.*, 1990; Hrabovszky y Hutson, 2002).

Por un lado, se ha de ser prudente al aplicar los resultados de experimentos realizados con especies de laboratorio al desarrollo de las preferencias sexuales en seres humanos; sería una equivocación ignorar los profundos componentes cognitivos y emocionales de la sexualidad humana, de los cuales no hay contrapartida en los animales de laboratorio. Por otro lado, también sería un error pensar que un modelo de resultados que se da de modo tan consistente en tantas especies de mamíferos no tenga relación con los seres humanos.

¿Influyen los niveles de hormonas perinatales en la inclinación sexual de adultos humanos? Aunque existen pocos datos directamente relacionados, hay algunos indicios de que la respuesta es sí. El apoyo más firme a este punto de vista procede del estudio cuasiexperimental de Ehrhardt y sus colaboradores (1985). Entrevistaron a mujeres adultas cuyas madres habían estado expuestas al *dietilestilbestrol* (un estrógeno sintético) durante el embarazo. Las respuestas de los sujetos indicaron que se sentían significativamente más atraídas sexualmente por las mujeres de lo que lo estaban las mujeres de un grupo de referencia equiparado. Ehrhardt y sus colegas concluyeron que la exposición perinatal a estrógenos incita la homosexualidad y la bisexualidad en mujeres, pero que su efecto es relativamente débil: la conducta sexual de todas salvo 1 de 30 mujeres era aun así primordialmente heterosexual.

¿Qué desencadena el desarrollo de la atracción sexual?

Los datos indican que la mayoría de las chicas y de los chicos que viven en países occidentales experimentan sus primeras sensaciones de atracción sexual en torno a los 10 años, ya sean heterosexuales u homosexuales (*véase* Quinsey, 2003). Este hallazgo se contradice con la creencia

habitual de que el interés sexual lo desencadena la pubertad, la cual, como se ha visto, suele ocurrir por lo general a los 10,5 años en las chicas y a los 11,5 en los chicos.

McClintock y Herdt (1996) han sugerido que la aparición de la atracción sexual puede ser estimulada por los esteroides de la corteza suprarrenal. A diferencia de la maduración gonadal, la maduración suprarrenal tiene lugar aproximadamente a los 10 años.

¿Hay diferencias entre el cerebro de los homosexuales y el de los heterosexuales?

Los cerebros de los homosexuales y los de los heterosexuales han de diferir en algo, pero ¿en qué? Ha habido varios informes sobre las diferencias de respuesta neuroanatómica, neuropsicológica y hormonal entre homosexuales y heterosexuales (*véase* Gladue, 1994). La mayoría de los estudios han comparado varones homosexuales y heterosexuales; los estudios de lesbianas son escasos.

En el estudio de Le Vay (1991), del que se ha hecho mucha publicidad, se encontró que la estructura de un núcleo hipotalámico en varones homosexuales tenía características intermedias entre la de mujeres heterosexuales y la de varones heterosexuales. Sin embargo, este estudio no se ha replicado consistentemente. En realidad, no se han descubierto diferencias consistentes entre los cerebros de heterosexuales y de homosexuales.

Transexualidad

La **transexualidad** es un trastorno de la identidad sexual en el que el individuo cree que está atrapado en un cuerpo de otro sexo. Por decirlo con moderación, el transexual se enfrenta a un extraño conflicto: «Soy una mujer (o un hombre) atrapado en el cuerpo de un hombre (o de una mujer). `Ayudadme!» Es importante comprender la desesperación de estos individuos; no es simplemente que piensen que la vida podría ser mejor si su género fuera diferente. Aunque muchos transexuales solicitan una reasignación de sexo quirúrgica (cirugía para cambiar su sexo), la desesperación de estas personas se capta mejor por el modo en que algunos de ellos se enfrentaron a sus problemas antes de que la reasignación de sexo fuera una opción. Algunos varones biológicos (mujeres, desde el punto de vista psicológico) intentaron castrarse a sí mismos y otros usaron ingentes cantidades de cremas de cara que contienen estrógenos con el fin de feminizar su cuerpo.

¿Cómo funciona la reasignación de sexo? Se describirá el procedimiento de paso de hombre a mujer; el procedimiento de cambio de mujer a hombre es mucho más complejo (ya que ha de crearse un pene) y mucho menos satisfactorio (debido, por ejemplo, a que un pene creado quirúrgicamente no tiene capacidad de erección) y la reasignación sexual de hombre a mujer es tres veces más prevalente.

Implicaciones clínicas

La primera etapa en la reasignación de hombre a mujer consiste en una minuciosa evaluación psiquiátrica y asistencia psicológica con el fin de verificar que el individuo es un verdadero transexual y de prepararla a «ella» para lo que vendrá a continuación. Segundo, se inicia una pauta de tratamiento con estrógenos para toda la vida orientada a feminizar su cuerpo y mantener los cambios. Tercero, se extirpan el pene y los testículos y se construyen una vagina y genitales externos femeninos. La vagina se recubre con piel del pene, de modo que tenga terminaciones nerviosas sensitivas que respondan a la estimulación sexual. Por último, algunos pacientes se someten a cirugía estética para feminizar la cara (p. ej, reducir el tamaño de la nuez). Generalmente, la adaptación de los transexuales tras la reasignación sexual quirúrgica es buena.

Las causas de la transexualidad no se conocen. Hace tiempo se pensaba que la transexualidad era resultado de un aprendizaje social, esto es, de costumbres inadecuadas a la hora de educar al niño (p. ej., las madres que visten con demasiado cuidado a sus niños). Puede que ocasionalmente haya casos que coincidan con este enfoque, pero en la mayoría de los casos no hay una causa evidente.

Independencia de la orientación sexual y la identidad sexual

Para acabar este capítulo, me gustaría recordar al lector dos de sus principales mensajes y demostrarle lo útiles que son al pensar acerca de uno de los enigmas de la sexualidad humana. Uno de estos dos mensajes es que la excepción confirma la regla: que una poderosa prueba de cualquier teoría es su capacidad de explicar los casos excepcionales. La segunda es que la idea «mamawawa» está gravemente viciada.

Reflexión crítica

En este punto, quiero centrarme en el enigmático hecho de que la atracción sexual, la identidad sexual y el tipo corporal a veces no guardan relación. Por ejemplo, piénsese en los transexuales: por definición, tienen el aspecto corporal de un sexo y la identidad sexual de otro, pero la orientación de su atracción sexual es una cuestión independiente. Algunos transexuales con un tipo corporal masculino se sienten sexualmente atraídos por mujeres, a otros les atraen sexualmente los hombres y otros no se sienten sexualmente atraídos por ninguno —y esto no cambia con la reasignación de sexo (*véase* Van Goozen *et al.*, 2002).

Obviamente, la mera existencia de la homosexualidad y la transexualidad es un desafío a «mamawawa», la idea de que los hombres y las mujeres pertenecen a categorías distintas y opuestas. Muchas personas suelen pensar en la

Reflexión crítica

«feminidad» y la «masculinidad» como extremos opuestos de un continuo, con unos cuantos casos anormales en algún punto entre los dos ideales. Quizá esto es lo que el lector tiende a pensar. Sin embargo, el hecho de que el tipo corporal, la orientación sexual y la identidad sexual a menudo sean independientes constituye una seria crítica de cualquier suposición de que la masculinidad y la feminidad se sitúan en extremos opuestos de una sola escala. Está claro que la feminidad y la masculinidad combinan cada una de ellas varios atributos diferentes (p. ej., tipo corporal, orientación sexual e identidad sexual), cada uno de los cuales puede desarrollarse independientemente. Este es un verdadero enigma para mucha gente, incluidos los científicos, pero lo que se ha aprendido en este capítulo sugiere una solución.

Recuérdese el apartado sobre la diferenciación cerebral. Hasta hace poco se asumía que la diferenciación del cerebro humano en sus formas femenina y masculina ocurría mediante un único mecanismo basado en la testosterona. Sin embargo, a partir de los datos recientes se ha desarrollado una noción diferente. Ahora está claro que el cerebro masculino y el femenino se diferencian en muchos aspectos y que las diferencias evolucionan en momentos diferentes y mediante diferentes mecanismos. Si el lector mantiene en la mente este principio evolutivo, no tendrá dificultad para entender cómo un individuo puede ser mujer en cierto sentido y hombre en otro.

Este análisis ilustra un punto que he resaltado muchas veces en este libro. El estudio de la biopsicología a menudo tiene importantes implicaciones personales y sociales: la búsqueda de las bases neurales de una conducta con frecuencia nos aporta una mayor comprensión de esa conducta. Espero que el lector tenga ahora una mayor comprensión, y una mayor aceptación, de las diferencias de la sexualidad humana.

Revisión de los temas

En este capítulo se han destacado tres de los cuatro temas principales del libro: la perspectiva evolutiva, las implicaciones clínicas y la reflexión sobre la biopsicología.

Perspectiva evolutiva

El tema de la perspectiva evolutiva ha estado omnipresente. Se le ha prestado atención con frecuencia porque la mayoría de los estudios experimentales sobre hormonas y sexo se han llevado a cabo en especies no humanas. La otra principal fuente de información sobre hormonas y sexo ha sido el estudio de casos clínicos humanos, razón por la que el tema de las implicaciones clínicas se ha destacado en los casos de la mujer que no lo era, la chica que se convirtió en un chico, el gemelo que perdió su pene y el hombre que perdió y recobró su masculinidad.

Implicaciones clínicas

El tema de reflexión sobre la biopsicología se ha recalcado a lo largo del capítulo puesto que el modo de pensar convencional sobre las hormonas y el sexo a menudo han estado reñidos con los resultados de la investigación biopsicológica. Si el lector puede ahora resistirse mejor al seductor reclamo de las creencias del tipo «los hombres son hombres y las mujeres son mujeres», está acabando el capítulo con una mentalidad más abierta y como una persona con mayor capacidad de comprensión que cuando lo empezó. Espero que haya conseguido una apreciación perdurable del hecho de que la masculinidad y la feminidad son multidimensionales y, a veces, ambiguas variaciones una de otra.

Reflexión crítica

EN EL CD

Para lecturas relacionadas con el Capítulo 13, *véase* la copia impresa.

Cuestiones para reflexionar

1. Durante el último siglo y medio, el inicio de la pubertad se ha adelantado de la edad de 15-16 años a la edad de 10-11 años, pero no ha habido una aceleración correspondiente en el desarrollo psicológico e intelectual. La pubertad precoz es como una pistola cargada en las manos de un niño. Discútase esto.
2. ¿Cree que deberían permitirse las operaciones de cambio de sexo? Razónelo.
3. ¿Qué debería hacerse con respecto a la actual epidemia de abuso de esteroides anabolizantes? Haría la misma recomendación si se hiciesen esteroides anabolizantes seguros? Si se elaborara una droga segura que aumentara espectacularmente su memoria, ¿la tomaría?
4. La heterosexualidad no puede entenderse sin estudiar la homosexualidad. Discútase esto.
5. ¿Qué tratamiento deberían recibir los niños que nacen con genitales externos ambiguos? ¿Por qué?
6. La orientación sexual, la identidad sexual y el tipo corporal no siempre se relacionan. Discútase esto.

EN EL CD

¿Estudiando para un examen? Intente hacer los ejercicios de práctica del Capítulo 13.

Palabras clave

Ablación del pene, 368
Alfa fetoproteína, 363
Andrógenos, 354
Androstenediona, 365
Antígeno H-Y, 360
Área preóptica medial, 374
Aromatización, 363
Bisexual, 377
Caracteres sexuales secundarios, 364
Ciclo del estro [o ciclo estral], 371
Ciclo menstrual, 354
Cigoto, 353
Conductas proceptivas, 364
Cópula, 353
Corteza suprarrenal, 354
Corticotropina, 365
Cromosomas sexuales, 353
Desfeminiza, 364
Desmasculiniza, 364
Dihidrotestosterona, 363
Escroto, 360
Esteroides anabolizantes, 372
Estradiol, 354
Estro, 371
Estrógenos, 354
Eyaculación, 364
Factores inhibidores, 356
Factores liberadores, 356
Feminiza, 364
Folitropina (FSH), 357
Genitales, 361
Glándulas endocrinas, 352
Glándulas exocrinas, 352
Gónadas, 353
Gonadectomía, 361
Gonadoliberina (Gn-RH), 357
Gonadotropinas, 354
Heterosexual, 377
Hiperplasia suprarrenal congénita, 367
Hipófisis anterior, 354
Hipófisis posterior, 354
Homosexual, 377
Hormonas, 352
Hormonas derivadas de aminoácidos, 352
Hormonas esteroides, 353
Hormonas de liberación, 357
Hormonas peptídicas, 352
Hormonas proteínicas, 352
Impotente, 370
Inyecciones restitutivas, 370
Liberación pulsátil de hormonas, 358
Lordosis, 364
Lutropina (LH), 357
Masculiniza, 364
Núcleo sexualmente dimorfo, 374
Núcleo ventromedial (NVM), 376
Núcleos paraventriculares, 355
Núcleos supraópticos, 355
Orquiectomía, 361
Ovariectomía, 361
Ovarios, 353
Oxitocina, 355
Penetración, 364
Progestágenos, 354
Progesterona, 354
Síndrome adrenogenital, 367
Síndrome de insensibilidad a los andrógenos, 367
Sistema de Müller, 360
Sistema de Wolff, 360
Sistema porta hipotálamo-hipofisario, 356
Somatotropina (GH), 364
Sustancia inhibidora de Müller, 360
Tallo hipofisario, 354
Testículos, 353
Testosterona, 354
Tiroliberina (TRH), 356
Tirotropina, 356
Transexualidad, 378
Vasopresina, 355

EN EL CD



¿Necesita ayuda para estudiar las palabras clave de este capítulo? Revise las fichas informáticas breves del Capítulo 13.

capítulo 14

Sueño, ensueños y ritmos circadianos

¿Cuánto necesitamos dormir?



14.1 Sucesos fisiológicos y comportamentales durante el sueño

14.2 Sueño REM y ensueños

14.3 ¿Por qué dormimos y por qué dormimos cuando lo hacemos?

14.4 Análisis comparativo del sueño

14.5 Ciclos circadianos de sueño

14.6 Efectos de la privación de sueño

14.7 Cuatro áreas del encéfalo implicadas en el sueño

14.8 El reloj circadiano: mecanismos neurales y moleculares

14.9 Fármacos que afectan al sueño

14.10 Trastornos del sueño

14.11 Efectos de la reducción de sueño prolongada

La mayoría de nosotros somos aficionados a comer y al sexo —las dos conductas motivadas tan apreciadas que se han examinado en los Capítulos 12 y 13—. Pero el tiempo dedicado a estas conductas, incluso por los glotones más apasionados, palidece en comparación con el tiempo que invierte en dormir: la mayoría de nosotros dormirá más de 175.000 horas a lo largo de su vida.

Esta extraordinaria asignación de tiempo implica que el sueño cumple una función biológica fundamental. Pero, ¿cuál? Y respecto a los ensueños[1]: ¿por qué pasamos tanto tiempo soñando? ¿Y por qué tenemos tendencia a sentirnos somnolientos aproximadamente a la misma hora cada día? En este capítulo le esperan al lector respuestas a estas preguntas.

Casi siempre que explico en clase el sueño, alguien me pregunta: «¿cuánto tiempo necesitamos dormir?» y cada vez doy la misma respuesta, poco satisfactoria. Explico que hay dos respuestas básicamente diferentes a esta pregunta, pero que ninguna se ha erigido claramente como la definitiva. Una respuesta destaca los supuestos efectos de beneficio para la salud y de recuperación que tiene el sueño, sugiriendo que se necesita dormir tanto como se pueda holgadamente. La otra sostiene que la mayoría de la gente duerme más de lo que necesita y que, por lo tanto, desperdicia durmiendo una parte de su vida. Piense el lector en cómo cambiaría su vida si durmiera cinco horas en lugar de ocho. Tendría 21 horas adicionales de vigilia a la semana, una friolera de 10.952 horas por cada década.

Mientras me preparaba para escribir este capítulo, empecé a pensar sobre las implicaciones personales de la idea de que dormimos más de lo que necesitamos. Entonces fue cuando decidí hacer algo un poco fuera de lo acostumbrado. Mientras escribo este capítulo seré su sujeto experimental en una experiencia de reducción de sueño. Voy a intentar no pasar más de cinco horas cada noche durmiendo —desde las 23.00 a las 4.00— hasta que haya acabado de escribirlo. Al empezar, me entusiasma la perspectiva de tener más tiempo para escribir, pero me preocupa un poco que este tiempo ganado lo sea a costa de un precio demasiado caro.

Ahora es el día siguiente —las 4.50 del sábado por la mañana, para ser exactos— y acabo de empezar a escribir. Anoche hubo una fiesta y no me acosté a las 23.00, pero teniendo en cuenta que sólo he dormido tres horas y treinta y cinco minutos me siento bastante bien. Me pregunto cómo me sentiré a lo largo del día. De todos modos, les informaré de mi experiencia al final del capítulo.

El siguiente caso pone a prueba varias creencias frecuentes acerca del sueño. Valoremos sus implicaciones antes de seguir adelante en el capítulo.

[1] En este texto, los términos *ensueño* o *sueños*, se refieren a la actividad mental durante el sueño (*«dream»*), mientras que *sueño* alude al estado fisiológico y comportamental de dormir *(N. de la T.)*.

El caso de la mujer que no quería dormir

La señorita M... es una mujer ocupada para la que su ración de veintitrés horas de vigilia sigue resultando insuficiente para sus necesidades. Aunque en la actualidad está jubilada, sigue ocupándose de labores de la comunidad, ayudando a amigos enfermos cuando se lo piden. Es una activa pintora y... escritora. Aunque se cansa físicamente, cuando necesita sentarse para relajar las piernas nunca dice sentirse somnolienta. Por la noche se sienta en la cama... y lee, escribe, hace ganchillo o pinta. Hacia las 2.00 se duerme, sin experimentar antes somnolencia, a menudo sujetando aún el libro entre sus manos. Cuando se despierta, aproximadamente una hora después, se siente más despierta que nunca. No sería exacto decir que se despierta descansada, ya que en ningún momento se ha quejado de sentirse cansada antes.

Para evaluar su testimonio, se la invitó a acudir a nuestro laboratorio de sueño. Vino de buen grado, pero la primera noche tropezamos con el primer escollo. Avisó que no dormía en absoluto si tenía cosas interesantes que hacer y, a su modo de ver, una visita al laboratorio del sueño de la universidad era algo muy interesante. Es más, por primera vez en varios años tenía a alguien con quien hablar durante toda la noche. Así es que hablamos.

Por la mañana establecimos turnos para que algunos pudieran dormir mientras que por lo menos una persona permanecía con ella, distrayéndola durante el día siguiente. La segunda noche fue una repetición de la primera... Las cosas no iban según lo previsto. Hasta ese momento estábamos muy impresionados por su vitalidad tras dos noches de privación de sueño, pero, en cuanto a datos sólidos que mostrar a otras personas, habíamos obtenido muy poco.

Al final la convencimos para que nos permitiera ponerle electrodos EEG y que permaneciera sentada cómodamente en la cama del dormitorio. Había prometido cooperar, no resistiéndose al sueño, aunque insistía en no estar especialmente cansada... Hacia la 1.30, el registro del EEG mostró los primeros signos de sueño pese a que... seguía sentada con el libro entre las manos...

La única diferencia importante entre su sueño y lo que podríamos haber esperado de cualquier otra mujer fue su corta duración... [Tras 99 minutos], no quería seguir durmiendo y pidió que le dejaran... reunirse de nuevo con nosotros.

(De *The Sleep Instinct* [*El instinto del sueño*], pp.42-44, por R. Meddis. 1977. Copyright © 1977, Routledge y Kegan Paul, Londres. Reproducido con autorización de Taylor and Francis Group.)



14.1 Sucesos fisiológicos y comportamentales durante el sueño

Durante el sueño tienen lugar muchos cambios en el cuerpo. En este apartado del capítulo se presentan los principales.

Las tres medidas psicofisiológicas habituales del sueño

En el transcurso de una noche de sueño se producen grandes cambios en el EEG humano (Loomis, Harvey y Hobart, 1936). Aunque las ondas EEG que acompañan al estado de sueño son en general de alto voltaje y lentas, a lo largo de la noche hay períodos dominados por ondas rápidas de bajo voltaje, similares a las que se observan en sujetos despiertos. En 1953, Aserinsky y Kleitman descubrieron que durante estos períodos de actividad EEG rápida y de bajo voltaje se producen *movimientos oculares rápidos (MORs)* [o *rapid eye movements (REMs)*[2]] bajo los párpados cerrados de los sujetos mientras duermen. Y en 1962, Berger y Oswald descubrieron que hay asimismo una pérdida de actividad electromiográfica en los músculos submentonianos[3] durante esos períodos. Posteriormente, el **electroencefalograma (EEG)**, el **electroculograma (EOG)** y el **electromiograma (EMG)** submentoniano se convirtieron en las tres medidas psicofisiológicas básicas que habitualmente se utilizan para definir las fases del sueño (Rechtschaffen y Kales, 1968).

En la Figura 14.1 se muestra un sujeto que participa en un experimento de sueño. La primera noche de un sujeto en un laboratorio de sueño es a menudo irregular. Ésta es la razón de que sea habitual que los sujetos duerman varias noches en el laboratorio antes de empezar un estudio. La alteración del sueño que se observa la primera noche que se duerme en un laboratorio de sueño se llama *fenómeno de la primera noche*. Es bien conocido por quienes corrigen exámenes de los primeros cursos de psicología, dada la creatividad de las definiciones al respecto que dan los estudiantes, olvidando que se trata de un fenómeno relacionado con el sueño, no con el sexo.

Las cuatro fases EEG del sueño

En el EEG se distinguen cuatro fases de sueño: fase 1, fase 2, fase 3 y fase 4. En la Figura 14.2, se muestran ejemplos de cada una.

Tras cerrar los ojos y disponerse la persona a dormir, las **ondas alfa** —salvas crecientes y menguantes de ondas EEG de 8 a 12 Hz— empiezan a inundar el EEG de bajo voltaje y alta frecuencia propio de la vigilia activa. Luego, cuando la persona se duerme, hay una repentina transición a un período de fase 1 EEG de sueño. La fase 1 del EEG de sueño consiste en una actividad EEG de fondo de bajo voltaje y alta frecuencia similar a la de la vigilia activa, aunque más lenta.

A medida que la persona pasa progresivamente de la fase 1, a las fases 2, 3 y 4 se da un aumento gradual del voltaje EEG y una disminución de su frecuencia. La fase 2 del EEG de sueño tiene una amplitud ligeramente mayor y una frecuencia más baja que el EEG de fase 1. Además, está sal-

[2] En este texto se utilizará la abreviatura REMs, por ser más habitual en el ámbito clínico *(N. de la T.)*.

[3] Habitualmente en el registro polisomnográfico de sueño nocturno, los electrodos de registro del EMG se colocan debajo del mentón *(N. de la T.)*.



FIGURA 14.1 Sujeto participando en un estudio de sueño.

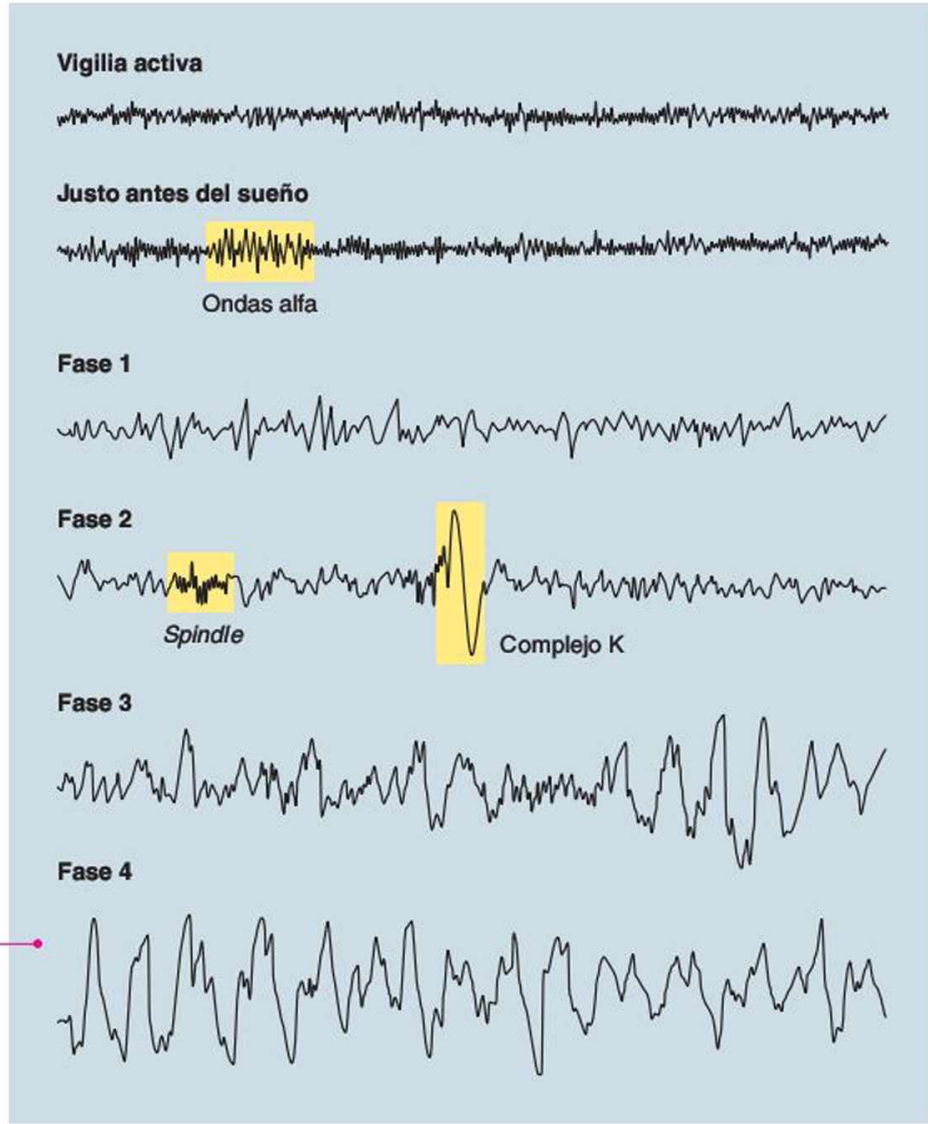


FIGURA 14.2 EEG de vigilia con alerta, el EEG que precede al sueño, y las cuatro fases EEG del sueño [No REM]. La duración de cada trazado es de unos 10 segundos.

picada por dos ondas características: los complejos K y los husos del sueño [o «*spindles*»]. Cada *complejo K* es una única onda grande negativa (deflexión ascendente), seguida de inmediato por una gran onda positiva (deflexión descendente). Cada *huso del sueño* es una salva creciente y decreciente de ondas de 12 a 14 Hz, que dura entre 1 y 2 segundos. La fase 3 del EEG de sueño se define por la presencia ocasional de **ondas delta** —las más grandes y lentas de las ondas EEG cuya frecuencia oscila entre 1 y 2 Hz—, mientras que la fase 4 EEG del sueño se caracteriza por el predominio de las ondas delta.

Una vez que los sujetos alcanzan la fase 4 del EEG de sueño, permanecen en ella un cierto tiempo para luego retroceder, atravesando las distintas fases del sueño hasta fase 1. Sin embargo, cuando vuelven a la fase 1, las cosas no son como eran la primera vez. El primer período de fase l durante el sueño de una noche (**EEG de fase 1 inicial**) no está marcado por ningún cambio electromiográfico o electroculográfico llamativo, mientras que los períodos siguientes de la fase 1 del EEG del sueño (**EEG de fase 1 emergente**) se acompañan de movimientos oculares y de pérdida del tono en los músculos axiales[4] [o principales] del cuerpo.

Tras el primer ciclo EEG del sueño —de la fase 1 inicial a la fase 4, y vuelta a la fase 1 emergente—, el resto de la noche se pasa yendo hacia delante y hacia atrás de una fase a otra. La Figura 14.3, ilustra los ciclos EEG del sueño nocturno típico, así como la estrecha relación entre la fase 1 emergente, los REMs y la pérdida de tono en los músculos axiales. Repárese en que cada ciclo suele durar unos noventa minutos y que, a medida que avanza el sueño

[4] Los músculos que mantienen la postura del cuerpo *(N. de la T.)*.

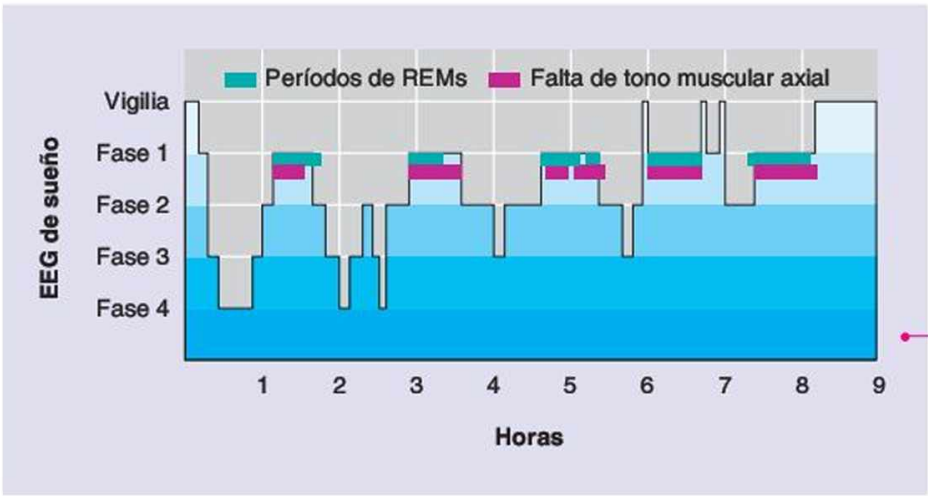


FIGURA 14.3 Evolución de las fases EEG de sueño durante una noche de sueño típica y la relación de la fase 1 EEG emergente con los REMs y la falta de tono en los músculos axiales.

nocturno, se pasa cada vez más tiempo en fase 1 emergente y menos en las otras fases, especialmente en fase 4. Obsérvese también que hay breves momentos durante la noche en los que el sujeto está despierto; estos períodos de vigilia no se suelen recordar por la mañana.

Hagamos aquí una pausa para explicar algunos términos relacionados con las fases del sueño. El sueño que se asocia con el EEG de fase 1 emergente se suele denominar **sueño REM,** debido a los movimientos oculares rápidos [«*rapid eye movements*»] de los que se acompaña; mientras que todas las demás fases del sueño se denominan, en conjunto, *sueño NREM* (sueño no REM[5]). Las fases 3 y 4, de modo global, se conocen como **sueño de ondas lentas (SOL)** [o sueño delta], debido a las ondas delta que lo caracterizan.

Los movimientos oculares rápidos, la pérdida de tono muscular axial, y el EEG de baja amplitud y alta frecuencia, no son los únicos correlatos fisiológicos del sueño REM. La actividad cerebral (p. ej., el consumo de oxígeno, el flujo sanguíneo y el disparo neuronal) aumenta en muchas estructuras cerebrales hasta alcanzar los niveles de vigilia, y se da un aumento generalizado de la actividad del sistema neurovegetativo (p. ej., la tensión arterial, el pulso y la respiración). Asimismo, los músculos de las extremidades se contraen ocasionalmente [«*twitches*»] y siempre hay algún grado de erección del clítoris o del pene.



14.2 Sueño REM y ensueños

El laboratorio de Nathaniel Kleitman era un lugar emocionante en 1953. Los discípulos de Kleitman acababan de descubrir el sueño REM y se sentían motivados por la fascinante repercusión del descubrimiento. Con la excepción de la pérdida del tono en los músculos axiales, las medidas restantes sugerían que los episodios de sueño REM estaban cargados de emoción. ¿Podría ser el sueño REM el correlato fisiológico de los ensueños?, ¿podría proporcionar a los investigadores una ventana al mundo interior y subjetivo de los ensueños? Los investigadores empezaron por despertar a unos cuantos sujetos en medio de episodios REM y a preguntarles si habían estado soñando. Los resultados fueron extraordinarios:

> El vívido recuerdo que se lograba al despertar a un sujeto en medio de la noche mientras sus ojos se movían rápidamente era casi un milagro. [Parecía abrirse]... un fascinante nuevo mundo a los sujetos, cuyos únicos recuerdos previos de sueños habían sido las vagas remebranzas de la mañana siguiente. Ahora, en lugar de tal vez algún vislumbre huidizo del mundo de los sueños cada noche, los sujetos podían sintonizarse con tantos como unos diez o doce ensueños por noche. (De *Some Must Watch While Some Must Sleep*, [*Algunos deben velar mientras otros deben dormir*], por William E. Dement, *Portable Stanford Books, Stanford Alumni Association, Stanford University*, 1978, p. 37.)

Un sólido apoyo a la teoría de que el sueño REM es el correlato fisiológico de los ensueños provino de la observación de que el 80% de los despertares de sueño REM, frente al 7% de despertares de sueño NREM, llevaba al relato de un ensueño. Los sueños que se recordaban al despertar en sueño NREM consistían en experiencias individuales («me estaba cayendo»), a diferencia de las historias que se asociaban con los ensueños ocurridos en

[5] En contraposición a sueño REM *(N. de la T.)*.

REM. El fenómeno de los ensueños, que ha sido motivo de libre especulación durante siglos, había resultado finalmente accesible a la investigación científica. La siguiente anécdota, relatada por Dement (1978), transmite algo de la emoción que sintieron quienes participaron en el descubrimiento:

> Decidí ser sujeto de experimentación principalmente movido por la envidia: habiendo oído con asombro y admiración cómo muchos sujetos contaban sus sueños, quise disfrutar yo mismo de esa experiencia...
>
> Un estudiante de medicina que se había formado apresuradamente... estaba vigilando el EEG y supervisando mis despertares. Me fui a dormir preparado para una noche interesante y me desperté repentinamente... busqué en mi mente... no pude recordar nada... de modo que me volví a dormir, y de pronto fui consciente de que de nuevo era arrebatado del vacío. Tampoco esta vez pude recordar nada, excepto una muy vaga sensación de un nombre o de una persona...
>
> La siguiente vez que me desperté sobresaltado —aún incapaz de recordar algo—, empecé a preocuparme. ¿Por qué no recordaba un sueño? `Había esperado impresionar al estudiante de medicina con mi brillante relato! Tras un cuarto y un quinto despertar con los mismos resultados, estaba muy alterado...
>
> La experiencia me había dejado exhausto y extremadamente perplejo, y estaba ansioso por ver el registro poligráfico de mi espantosa noche. Al examinar el registro descubrí, para mi total placer y alivio, que el estudiante de medicina había estado despertándome equivocadamente en sueño NREM. Ni una sola vez me había despertado en un período REM...
>
> La noche siguiente, con mayores conocimientos..., el estudiante de medicina encontró los períodos REM en el momento oportuno, y un recuerdo vívido inundó mi mente en cada despertar. (De *Some Must Watch While Some Must Sleep*, [Algunos deben velar mientras otros deben dormir], por William E. Dement, Portable Stanford Books, Stanford Alumni Association, Stanford University, 1978; pp. 38-39.)

Valoración de creencias frecuentes sobre los sueños

La estrecha relación existente entre el sueño REM y el recuerdo de ensueños brindó una oportunidad de examinar algunas creencias frecuentes sobre los ensueños. Las siguientes son cinco de esas creencias, las cuales han sido sometidas a pruebas empíricas.

1. Mucha gente cree que los estímulos externos pueden incorporarse a sus ensueños. Dement y Wolpert (1958) rociaron con agua a sujetos dormidos cuando llevaban unos cuantos minutos en sueño REM y unos segundos después se les despertó a cada uno de ellos. En 14 de los 33 casos, el elemento agua se había incorporado al relato de su ensueño. El siguiente relato es el de un sujeto que había soñado que actuaba en una obra de teatro:

   > Caminaba tras la actriz principal cuando de repente se derrumbó y comenzó a caerle agua por encima. Corrí hacia ella y el agua caía sobre mi espalda y mi cabeza. El techo goteaba... miré hacia arriba y vi un agujero en el techo. La arrastré a un lado del escenario y empecé a correr el telón. Entonces desperté (p. 550).

2. Algunas personas creen que los ensueños sólo duran un instante, pero las investigaciones sugieren que éstos tienen lugar en «tiempo real». En un estudio (Dement y Kleitman, 1957), se despertó a los sujetos 5 ó 15 minutos después del comienzo de un episodio REM y se les pidió que juzgaran, basándose en la duración de los sucesos ocurridos en sus ensueños, si habían estado soñando durante 5 ó durante 15 minutos. Acertaron en 92 de 111 casos.
3. Algunas personas aseguran que nunca sueñan. Sin embargo, tienen tanto sueño REM como los soñadores normales. Por otra parte, si se les despierta durante los episodios REM relatan ensueños (Goodenough *et al.*, 1959), aunque lo hacen con menor frecuencia que los soñadores normales.
4. A menudo se supone que las erecciones del pene son un indicio de que los ensueños tienen un contenido sexual. Sin embargo, las erecciones no son más completas durante ensueños de contenido claramente sexual que durante ensueños sin dicho contenido (Karacan *et al.*, 1966). Incluso los bebés tienen erecciones del pene asociadas con el sueño REM.
5. La mayoría de la gente cree que la somniloquia [hablar dormido] y el **sonambulismo** (andar dormido) ocurren durante los ensueños. No es así; la somniloquia y el sonambulismo se dan menos frecuentemente durante los ensueños, cuando los músculos axiales tienden a estar completamente relajados. Ocurren con mayor frecuencia durante la fase 4 del sueño.

Interpretación de los sueños

La idea de que los sueños son mensajes disfrazados tiene una larga historia. Por ejemplo, en la Biblia se describe cómo un sueño en el que siete vacas flacas siguen y devoran a siete vacas gordas avisaba que siete años de hambruna seguirían a siete años de abundancia. Fue la teoría de Freud sobre los sueños lo que afinó esta visión de los sueños y le dio validez.

Freud pensaba que los sueños están desencadenados por deseos inaceptables, reprimidos, a menudo de naturaleza sexual. Argumentaba que, dado que los sueños representan deseos inaceptables, los sueños que experimentamos (nuestros sueños *manifiestos*), son simplemente versiones disfrazadas de nuestros sueños reales (nuestros sueños *latentes*): un censor inconsciente disfraza y sustrae

información de nuestros sueños reales para que podamos tolerarlos. Freud concluye pues que una de las claves para entender a las personas y tratar sus problemas psicológicos consiste en dejar al descubierto el significado de sus sueños latentes mediante la interpretación de sus sueños manifiestos.

No existen pruebas convincentes de la teoría freudiana de los sueños; de hecho, la ciencia cerebral de la década de 1890, que le sirvió de fundamento, está ahora anticuada. No obstante, la teoría freudiana de los sueños ha sido la base de muchas historias interesantes; como resultado, continúa estando ampliamente difundida entre el gran público a través de los medios de entretenimiento y comunicación, como si se tratara de un hecho real. En consecuencia, aún hoy en día la teoría freudiana de los sueños está profundamente enraizada en el pensamiento de muchas personas. Muchos aceptan la idea de que los sueños brotan de un subconsciente alterado y que representan pensamientos y deseos reprimidos.

La alternativa moderna a la teoría freudiana de los sueños es la teoría de activación-síntesis, de Hobson (1989). Se basa en la observación de que, durante el sueño REM, muchos circuitos del tronco del encéfalo se activan y bombardean la corteza cerebral con señales neurales. Lo esencial de la **teoría de activación-síntesis** es que la información suministrada a la corteza durante el sueño REM es en gran parte aleatoria y que el ensueño resultante representa el intento de la corteza de dar sentido a esas señales aleatorias.

La teoría de activación-síntesis no niega que los sueños tengan un significado, pero difiere de la teoría freudiana en cuanto a dónde reside el significado. Los soñadores de Hobson se ponen de manifiesto por lo que añaden a la maraña aleatoria de señales procedentes del tronco del encéfalo a fin de crear una historia coherente, no por los mensajes dolorosos ocultos que contienen sus sueños.

Sueños lúcidos

La realidad de los sueños difiere bastante de la realidad de la consciencia (*véase* Williams *et al.*, 1992). Sin embargo algunos sostienen que tienen sueños, llamados **sueños lúcidos,** en los que esta distinción se hace borrosa. Se trata de sueños en los cuales el soñador es consciente de que está soñando y puede influir en el desarrollo del sueño. La experiencia de un ensueño lúcido es algo así como estar despierto durante un sueño (*véase* Blackmore, 1991).

El apoyo de la existencia de sueños lúcidos ha venido de experiencias en las que unos pocos sujetos dormidos han advertido supuestamente al experimentador (mediante una señal antes acordada) de que estaban teniendo un sueño. Por ejemplo, en una experiencia se instruyó al sujeto para que trazara amplios triángulos con su brazo derecho tan pronto como empezara a soñar y avisara al experimentador con movimientos oculares justo antes de trazar cada triángulo. Se registró en el antebrazo derecho actividad EMG que era coherente con la acción de trazar el triángulo cada vez que se recibía la señal del movimiento ocular (Schatzman, Worsley y Fenwick, 1988). En otro estudio, se halló que una mujer capaz de recrear diversas relaciones sexuales positivas en sus sueños lúcidos experimentaba orgasmos fisiológicos verdaderos en algunos de estos sueños (LaBerge, Greenleaf y Kedzierski, 1983). No obstante, las pruebas de que existan sueños lúcidos siguen siendo escasas; y yo sigo siendo escéptico, aunque estoy interesado, en tanto no aparezcan más pruebas.

14.3 ¿Por qué dormimos y por qué dormimos cuando lo hacemos?

Ahora que el lector se ha iniciado en las características del sueño y sus diversas fases, el foco de este capítulo cambia a considerar dos cuestiones fundamentales sobre el sueño: ¿por qué dormimos? y ¿por qué dormimos cuando lo hacemos? La primera pregunta tiene que ver con las funciones del sueño; la segunda, con su duración.

Se han propuesto dos tipos de teorías: las *teorías de recuperación* y las *teorías circadianas*. Las diferencias entre estas dos aproximaciones teóricas se ponen de manifiesto en las respuestas que ofrecen a las dos preguntas fundamentales acerca del sueño.

Lo esencial de las **teorías de recuperación del sueño** es que el estar despierto altera, de alguna manera, la *homeostasis* (el equilibrio fisiológico interno) del organismo, y es necesario dormir para restaurarlo. Las diversas teorías de recuperación difieren en cuanto a la perturbación fisiológica concreta que proponen como desencadenante del sueño —por ejemplo, es una creencia general que la función del sueño consiste en restaurar los niveles de energía—. Sin embargo, independientemente de la función particular que postula cada una de las teorías de recuperación del sueño, todas ellas implican que la somnolencia se desencadena por una desviación de la homeostasis causada por la vigilia y que el sueño termina cuando se ha recobrado la homeostasis.

Lo esencial de las **teorías circadianas del sueño** es que éste no es una reacción al efecto perturbador de estar despierto, sino el resultado de un mecanismo interno de sincronización —es decir, nosotros, los seres humanos, estamos programados para dormir por la noche independiente-

mente de lo que nos ocurra durante el día—. De acuerdo con estas teorías, hemos evolucionado para dormir por la noche porque el sueño nos protege de accidentes y de los depredadores. (Recuérdese que los seres humanos evolucionaron mucho antes de la llegada de la luz artificial).

Las teorías circadianas del sueño se centran más en cuando dormimos que en la función del sueño. No obstante, una versión extremista de la teoría circadiana propone que el sueño no interviene en la eficacia del funcionamiento fisiológico del organismo. Conforme a esta teoría, los seres humanos primitivos disponían de tiempo suficiente para obtener comida, bebida, y para reproducirse apartadamente durante el día; y su fuerte motivación para dormir por la noche evolucionó con el fin de conservar las reservas de energía y hacerles menos susceptibles a los contratiempos (p. ej., los depredadores) en la oscuridad. Esta teoría sugiere que el sueño es similar a la conducta reproductora, en el sentido de que estamos fuertemente motivados a dedicarnos a ella; pero que no la necesitamos para estar sanos.

Perspectiva evolutiva

Algunos ejemplos pueden ayudarnos a pensar acerca de la diferencia entre las aproximaciones de recuperación y circadiana al sueño. Básicamente, las teorías de recuperación enfocan el sueño como un técnico nocturno que repara los daños producidos por la vigilia; mientras que las teorías circadianas ven el sueño como un padre estricto que exige inactividad porque esto nos mantiene fuera de peligro.

Reflexión crítica

El primer paso lógico en la búsqueda de las bases fisiológicas del sueño es elegir entre las teorías de recuperación y las teorías circadianas. ¿Funciona el sistema del sueño mediante un reloj biológico que provoca un impulso imperioso a dormir a una hora determinada del día, quizás para conservar nuestra energía y protegernos de los depredadores; o consiste en un sistema homeostático cuya función radica en corregir ciertos efectos adversos del permanecer despierto? En los apartados siguientes se discutirán varias líneas de estudio que guardan relación con la respuesta a estas cuestiones

14.4 Análisis comparativo del sueño

Todos los mamíferos y las aves duermen, y su sueño es muy similar al nuestro —caracterizado por un EEG con ondas de gran amplitud y baja frecuencia, que alternan con otros periodos de ondas de baja amplitud y alta frecuencia (*véase* Winson, 1993)—. Incluso los peces, reptiles, anfibios e insectos pasan por periodos de inactividad y falta de respuesta que son similares a los de los mamíferos (*véase*, p. ej., Shaw *et al.*, 2000). En la Tabla 14.1, se muestra la cantidad media de horas diarias que pasan durmiendo diversas especies de mamíferos.

Perspectiva evolutiva

La investigación comparada del sueño ha llevado a varias conclusiones importantes. Consideremos cuatro de ellas. Primera, el hecho de que todos los mamíferos y aves duerman sugiere que el sueño desempeña una función fisiológica importante, y que no solamente sirve para proteger a los animales de los peligros y conservar la energía. Las pruebas son más sólidas en especies que tienen un mayor riesgo de ser atacadas cuando duermen (p. ej., los antílopes), así como en especies que han desarrollado mecanismos complejos que les capacitan para dormir. Por ejemplo, en algunos mamíferos marinos, tales como los delfines, sólo duerme la mitad de su encéfalo en un momento dado, de modo que la otra mitad pueda controlar salir a la superficie para tomar aire (*véase* Rattemborg, Amlanev y Lima, 2000). Va en contra de la lógica de la se-

TABLA 14.1 **Promedio de horas que duermen al día diversas especies de mamíferos**

ESPECIE DE MAMÍFERO	*HORAS DE SUEÑO AL DÍA*
Oso perezoso gigante	20
Zarigüeya, murciélago marrón	19
Armadillo gigante	18
Mono búho, armadillo de nueve franjas	17
Ardilla ártica	16
Musaraña de árbol	15
Gato, hámster dorado	14
Ratón, rata, lobo gris, ardilla	13
Zorro ártico, chinchilla, gorila, mapache	12
Castor de montaña	11
Jaguar, mono vervet, erizo	10
Mono rhesus, chimpancé, babuino, zorro rojo	9
Ser humano, conejo, conejillo de Indias, cerdo	8
Foca gris, hyrax gris, tapir brasileño	6
Hyrax de árbol, hyrax de roca	5
Vaca, cabra, elefante, asno, oveja	3
Ciervo, caballo	2

lección natural para algunos animales con riesgo de ser atacados mientras duermen y para otros que han desarrollado mecanismos complejos el permitirles dormir, a menos que el sueño en sí mismo cumpla una función crítica (Rechtschaffen, 1998).

Segunda, el hecho de que todos los mamíferos y las aves duerman sugiere que la función del sueño no es una función humana de tipo superior, especial. Por ejemplo, las propuestas de que el sueño contribuye a que los seres humanos reprogramemos nuestros complejos cerebros, o que permite cierto tipo de liberación emocional con el fin de que mantengamos nuestra salud mental, parecen haber sido descartadas debido a los resultados comparativos.

Tercera, las grandes diferencias entre especies respecto al tiempo de sueño, sugieren que, aunque se precise el sueño para la supervivencia, no se necesita forzosamente en grandes cantidades (*véase* de nuevo la Tabla 14.1). A los caballos y otros muchos animales les basta dormir de dos a tres horas diarias.

Cuarta, numerosos estudios han tratado de identificar algunas características que identifiquen diversas especies como largos o cortos durmientes. ¿Por qué los gatos suelen dormir unas catorce horas al día y los caballos sólo alrededor de dos? Bajo la influencia de las teorías de recuperación, los investigadores han centrado su esfuerzo en los factores relacionados con la energía. Sin embargo, no hay una clara relación entre el tiempo de sueño de distintas especies y su nivel de actividad, su tamaño corporal o su temperatura corporal. El hecho de que el oso perezoso gigante duerma 20 horas diarias es un argumento de peso contra la teoría de que el sueño es una reacción compensatoria al gasto de energía. Por el contrario, las teorías circadianas predicen de manera correcta que el tiempo diario de sueño de cada especie se relaciona con la vulnerabilidad de dicha especie mientras duerme y con la cantidad de tiempo que tiene que dedicar cada día a alimentarse y ocuparse de sus otras necesidades de supervivencia. Por ejemplo, las cebras deben pastar casi continuamente para comer lo suficiente y son extremadamente vulnerables a los ataques de los depredadores mientras duermen. Sin embargo, los leones africanos duermen a menudo de manera casi continua a lo largo de dos o tres días tras haberse atiborrado con una presa. La fotografía de la Figura 14.4 lo dice todo.



FIGURA 14.4 Después de atracarse con una presa, los leones africanos suelen dormir casi continuamente durante dos o tres días. ¿Y dónde duermen? Donde quieren!

14.5 Ciclos circadianos de sueño

El mundo en que vivimos oscila entre periodos de luz y oscuridad de 24 horas, y la mayoría de las especies que viven en la superficie de la tierra se han adaptado a este cambio regular de su entorno, desarrollando así una variedad de los llamados **ritmos circadianos** (*véase* Foster y Kreitzman, 2004). (*Circadiano* significa «que dura aproximadamente un día».) Por ejemplo, la mayoría de las especies presentan un ciclo circadiano regular de vigilia-sueño. Los humanos aprovechan la luz del día para atender sus necesidades biológicas y duermen la mayor parte de la noche. Los *animales nocturnos*, como las ratas, duermen la mayor parte del día y permanecen despiertos durante la noche.

Aunque el ciclo de sueño-vigilia es el más obvio de los ritmos circadianos, es prácticamente imposible encontrar en animales un proceso fisiológico, bioquímico o conductual que no muestre en alguna medida una ritmicidad circadiana. Todos los días, en nuestros cuerpos se efectúan una serie de cambios para que nos adaptemos a las exigencias de los dos entornos en que vivimos: el de la luz y el de la oscuridad.

Nuestros ciclos circadianos se mantienen en su programa de 24 horas mediante claves que proporciona el ambiente. La clave más importante para la regulación de los ritmos circadianos en mamíferos es el ciclo diario de luz y oscuridad: las claves ambientales que pueden *arrastrar*[6] (controlar el momento en que ocurren) los ritmos circadianos se llaman **sincronizadores** [«**Zeitgebers**»], una palabra alemana que significa «marcadores de tiempo». En el ambiente controlado de un laboratorio, es posible alargar o acortar los ritmos circadianos modificando el ciclo de luz-oscuridad. Por ejemplo, cuando se someten a períodos alternantes de 10 horas de luz y 10 horas de oscuridad, los ciclos circadianos de los sujetos empiezan a adaptarse a días de 20 horas. En un mundo sin ciclos de luz y oscuri-

[6] Condicionar, entrenar o arrastrar («*to entrain*») (*N. de la T.*).

dad de 24 horas, hay otros sincronizadores que pueden gobernar los ciclos circadianos. Por ejemplo, los ciclos circadianos de sueño-vigilia de hámsteres que viven bajo luz o bajo oscuridad continua, pueden estar sujetos a turnos cotidianos regulares de interacción social, acumulación de alimentos, comida o ejercicio físico (*véase* Mistlberger, 1994; Mistlberger *et al.*, 1996, 1994; Sinclair y Mistlberger, 1997). Los hámsteres presentan ciclos circadianos especialmente evidentes y se utilizan como animales de experimentación para el estudio de los ritmos circadianos.

Ciclos circadianos de vigilia-sueño de curso libre

El estudio del sueño en ausencia de *sincronizadores* proporciona un método eficaz para estudiar el control del patrón temporal del sueño. ¿Qué ocurre con el ciclo vigilia-sueño y otros ciclos circadianos en un ambiente carente de *sincronizadores*? Sorprendentemente, bajo condiciones en las que no existe en absoluto ninguna clave temporal, los humanos y otros animales mantienen la totalidad de sus ritmos circadianos. Los ritmos circadianos de entornos estables se denominan **ritmos de curso libre** y su duración se llama **período de curso libre.** Los períodos de curso libre varían de longitud de un sujeto a otro, tienen una duración relativamente constante en cada sujeto y suelen durar más de 24 horas —alrededor de 25 en la mayoría de los seres humanos (*véase* Lavie, 2001)—. Parece ser que todos tenemos un *reloj biológico* interno, el cual tiende a atrasarse un poco a no ser que sea dirigido por claves ambientales relacionadas con el tiempo. En la Figura 14.5 se muestra un típico ciclo circadiano de vigilia-sueño de curso libre. Obsérvese su regularidad. Sin ninguna clave externa, este hombre se durmió aproximadamente cada 25,3 horas durante todo un mes.

Quizá la característica más notable de los ciclos circadianos de curso libre es que no tienen que aprenderse. Incluso las ratas que han nacido y se han criado en un ambiente de laboratorio estable (bajo luz u oscuridad constante) presentan ciclos de vigilia-sueño de curso libre regulares, de unas 25 horas (Richter, 1971).

Muchos animales muestran un ciclo circadiano de temperatura corporal relacionado con su ciclo circadiano de vigilia-sueño. Tienden a dormir durante la fase descendente de su ciclo circadiano de temperatura corporal y a estar despiertos durante su fase ascendente. Sin embargo, cuando se aloja a los sujetos bajo condiciones de laboratorio constantes, sus ciclos de vigilia-sueño y de temperatura corporal a veces se disocian. Este fenómeno se llama **desincronización interna.** Por ejemplo, en un caso, *ambos* períodos, el de vigilia-sueño y el de temperatura corporal, de curso libre de un sujeto humano eran inicialmente de 25,7 horas; entonces, por alguna razón desconocida, el período de curso libre del ciclo de vigilia-sueño aumentó

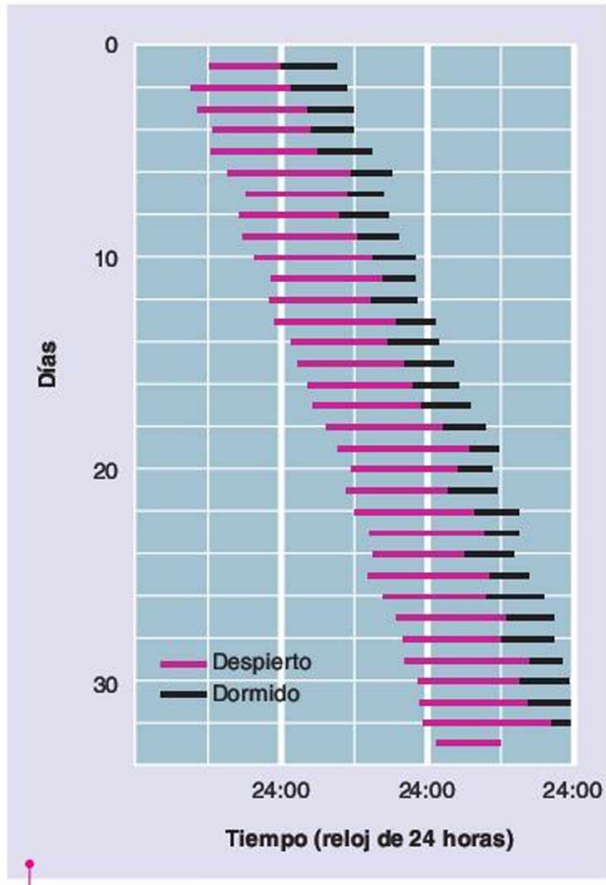


FIGURA 14.5 Un ciclo vigilia-sueño circadiano de curso libre de 25,3 horas de duración. Pese a vivir en un entorno sin cambios, sin señales temporales, el sujeto se fue a dormir cada día aproximadamente 1,3 horas más tarde que el día anterior. (Modificado de Wever, 1979, p. 30.)

hasta 33,4 horas y el período de curso libre del ciclo de temperatura corporal disminuyó hasta 25,1 horas. La posibilidad de que existan simultáneamente dos períodos diferentes de curso libre sugiere que hay más de un mecanismo de sincronización circadiano, y que el sueño no se relaciona de modo causal con el descenso de la temperatura corporal que normalmente se asocia con él.

Así pues, ¿qué nos ha enseñado la investigación del ciclo vigilia-sueño acerca de la función del sueño? El hecho de que la regularidad del periodo de curso libre de dichos ciclos se mantenga pese a las variaciones diarias de actividad física y mental aporta un importante apoyo a la superioridad de los factores circadianos sobre los factores de recuperación en la regulación del sueño. De hecho, ha habido varios intentos de cambiar el momento en que ocurre el sueño tanto en seres humanos como en animales, manteniéndolos inmersos en intensa actividad física o mental, o exponiéndolos a agentes infecciosos; pero estos intentos apenas han tenido efecto en el sueño posterior de estos sujetos (*véase* Rechtschaffen, 1998)

Desfase horario y cambio de turno de trabajo

Las personas de sociedades industrializadas modernas se enfrentan a dos alteraciones diferentes de los ritmos circadianos: el desfase horario (*«jet lag»*) y el cambio de turno de trabajo. El **desfase horario** tiene lugar cuando los *sincronizadores* que controlan la fase de distintos ritmos circadianos se adelantan durante vuelos hacia el este *(avances de fase)*, o se retrasan durante vuelos hacia el oeste *(retrasos de fase)*. En el *cambio de turno de trabajo,* los sincronizadores siguen siendo los mismos, pero los trabajadores se ven obligados a modificar su ciclo natural de sueño-vigilia con el fin de satisfacer los requerimientos de horarios laborales cambiantes. Ambas situaciones producen alteraciones en el sueño, fatiga, malestar general y disminución en el rendimiento en pruebas de funcionamiento físico y cognitivo. Las alteraciones pueden durar varios días; por ejemplo, suele llevar unos 10 días readaptarse completamente tras un vuelo de Tokio a Boston —un avance de fase de 10,5 horas—.

¿Qué se puede hacer para reducir los efectos perjudiciales del desfase horario y del cambio de turno de trabajo? Para reducir el desfase horario se han propuesto dos enfoques conductuales. Uno consiste en variar gradualmente el ciclo de vigilia-sueño durante los días previos al vuelo. El otro, en administrar tras el vuelo tratamientos que estimulen el cambio requerido en el ritmo circadiano. Por ejemplo, la exposición a la luz intensa por la mañana temprano tras un vuelo hacia el este acelera la adaptación al adelanto de fase horaria. De manera similar, los resultados de un estudio con hámsteres (Mrosovsky y Salmon, 1987) sugieren que una buena sesión de ejercicio físico por la mañana temprano el primer día después de un vuelo con destino hacia el este podría acelerar la adaptación al avance de fase horaria: los hámsteres que hicieron una sesión de tres horas de carreras en la rueda, siete horas antes de su hora normal de comienzo de actividad, se adaptaron rápidamente a un adelanto de cinco horas en su ciclo de luz-oscuridad (*véase* la Figura 14.6).

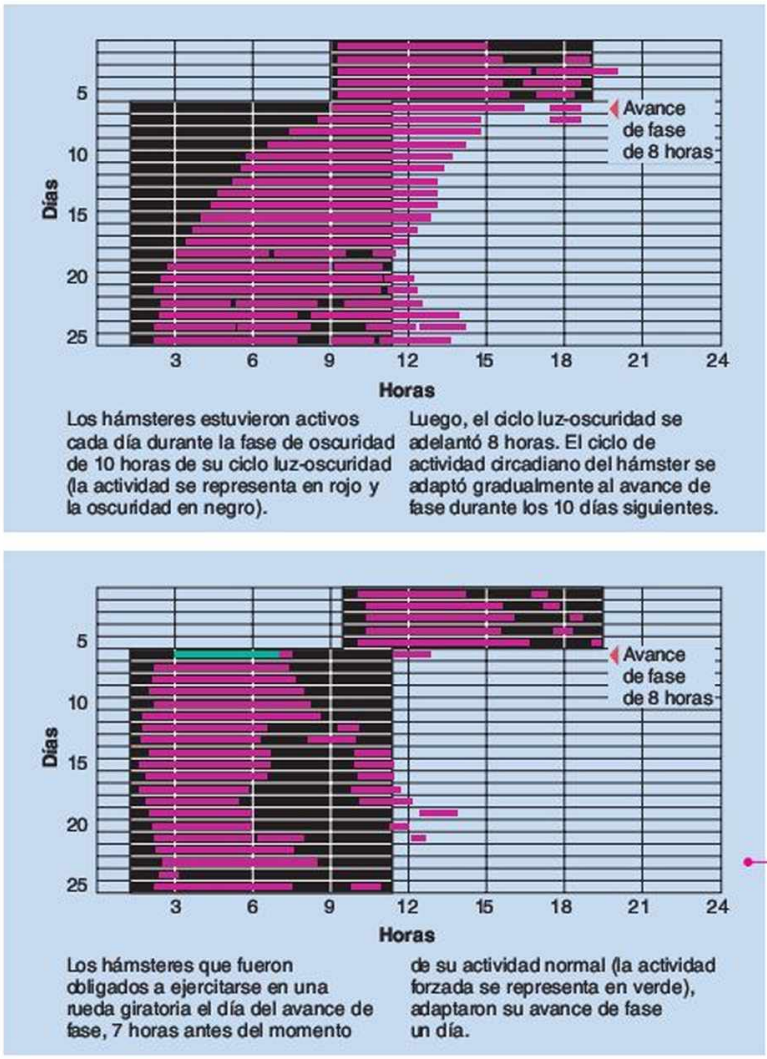


FIGURA 14.6 Un período de ejercicio forzado acelera la adaptación a un avance de fase de 8 horas en el ciclo circadiano de luz-oscuridad. La actividad diaria se representa en rojo; los períodos de oscuridad, en negro; y los períodos de ejercicio forzado, en verde. (Modificado de Mrosovsky y Salmon, 1987.)

Las empresas que emplean trabajadores por turnos han obtenido grandes éxitos en cuanto a mejorar la productividad y satisfacción laboral de esos trabajadores programando retrasos de fase en lugar de avances de fase, siempre que es posible, a los trabajadores sujetos a turnos se les cambia su horario habitual por otro que empieza el mismo día, más tarde. Es mucho más difícil irse a dormir cuatro horas antes y levantarse cuatro horas antes (un avance de fase) que irse a dormir cuatro horas después y levantarse cuatro horas después (un retraso de fase). Esta es la razón de que los vuelos con destino hacia el este sean menos problemáticos para los pasajeros que los vuelos hacia el oeste.



Efectos de la privación de sueño

Las teorías circadianas y de recuperación hacen predicciones específicas sobre los efectos de la privación de sueño. Dado que las teorías de recuperación se basan en la premisa de que el sueño es una respuesta a la acumulación de algún efecto debilitador de la vigilia, predicen: 1) que los períodos largos de vigilia producirán alteraciones fisiológicas y conductuales; 2) que estas alteraciones empeorarán a medida que continúe la privación de sueño y 3) que, una vez finalizado un período de privación de sueño, se recupera gran parte del sueño perdido. ¿Se han confirmado estas predicciones?

Este apartado se inicia con una nota de advertencia acerca de una experiencia personal de privación de sueño. Luego se presentan dos estudios clásicos de privación de sueño. A continuación se resumen los principales datos de los estudios sobre privación de sueño realizados en seres humanos y en animales de laboratorio. Por último, se revisan las pruebas de que el sueño suele ser más eficaz como resultado de la privación previa.

Experiencia personal de privación de sueño: nota de advertencia

Estoy seguro que el lector habrá experimentado las consecuencias negativas de la falta de sueño. Cuando se duerme bastante menos de lo acostumbrado, al día siguiente uno se siente malhumorado e incapaz de funcionar como normalmente lo hace. Aunque tales experiencias de privación de sueño son impuestas, hay que ser cauto a la hora de interpretar las propias experiencias y experiencias similares de los demás. Permítaseme ilustrar este punto refiriéndome a una noticia que se da recurrentemente.

Cada pocos meses, veo en la televisión o leo en el periódico que la mayor parte de la gente necesita más sueño. Para apoyar este argumento, un «experto» explica que mucha gente en la sociedad moderna trabaja tanto tiempo y con un horario tan irregular que no duerme lo suficiente y, como resultado, padece todo tipo de efectos adversos. Para demostrarlo, se suele entrevistar a unos cuantos camioneros que cubren largas distancias y a trabajadores por turnos quienes describen sus experiencias referentes al sueño. Hay dos cosas que no se les ocurren nunca a los periodistas ni al «experto». Primera, nunca se les ocurre que la mayoría de las personas que duerme poco o irregularmente lo hace porque están estresados. Segunda, nunca se les ocurre que las personas que se ven obligadas a cambiar su horario de sueño experimentan también una alteración importante de sus ritmos circadianos. De manera que el estrés y las alteraciones circadianas podrían ser responsables, o al menos contribuir, de muchos de los efectos adversos frecuentemente atribuidos a la pérdida de sueño (*véase* Taub y Berger, 1973).

Reflexión crítica

Complicando estas dos posibles causas está el hecho de que la mayoría de la gente ha demostrado ser malos jueces de la repercusión de la privación de sueño en su rendimiento. Se ha informado de dos tipos de errores: en algunos casos la gente afirma que no puede funcionar tras privación de sueño pero que rinden normalmente; en otros casos, la gente sostiene que la falta de sueño no ha afectado negativamente su rendimiento, aun cuando los datos dicen otra cosa.

En consecuencia, nuestras propias experiencias de falta de sueño y los testimonios de otros que también las han experimentado han de interpretarse con precaución. Para comprobar los efectos de la pérdida de sueño se requiere una investigación metódica.

Dos casos clínicos clásicos de privación de sueño

Comencemos nuestra discusión de las investigaciones sobre la privación de sueño analizando dos estudios clásicos. El primero es el caso de un grupo de estudiantes de estudiantes privados de sueño, descrito por Kleitman (1963); el segundo es el caso de Randy Gardner, descrito por Dement (1978).

El caso de los estudiantes privados de sueño

Si bien había diferencias en muchas de las experiencias subjetivas de las personas que evitaban dormir, había varios aspectos comunes a la mayoría... Durante la primera noche, el sujeto no se sentía demasiado cansado ni somnoliento. Era capaz de leer o estudiar o trabajar en el laboratorio sin necesitar mucha atención por parte del vigilante, pero a menudo sufría una crisis de somnolencia entre las 3:00 y las 6:00... A la mañana siguiente, el sujeto se sentía bien, salvo por un ligero malestar que siempre aparecía al sentarse y descansar durante algún tiempo. Sin embargo, si se mantenía ocupado con sus tareas cotidianas de rutina, podía olvidarse de haber pasado una noche sin dormir. Durante la segunda noche... leer o estudiar le resultaba casi imposible, ya que estar sentado tranquilamente desembocaba en una incluso mayor sensación de sueño. Al igual que durante la primera noche, hubo un período de dos a tres horas a primera hora de la mañana en que las ganas de dormir eran casi irresistibles... Por la mañana, más tarde, la somnolencia disminuía una vez más y el sujeto era capaz de llevar a cabo el trabajo de laboratorio habitual como lo hacía de costumbre. No le convenía, sin embargo, sentarse, so pena de dormirse; sobre todo si asistía a clase...

La tercera noche fue parecida a la segunda y el cuarto día fue como el tercero... Después este tiempo, el sujeto estaba tan somnoliento como cabría esperar. Los que continuaron despiertos experimentaron oleadas de aumento y descenso de la somnolencia, siendo ésta más intensa aproximadamente a la misma hora cada noche (Kleitman, 1963, pp 220-221).

El caso de Randy Gardner

Como parte de un brillante proyecto científico en 1965, Randy Gardner y dos compañeros de clase a quienes se les había encargado mantenerle despierto, planearon batir el récord mundial de 260 horas consecutivas de vigilia. Dement se enteró del proyecto por los periódicos y, viendo la oportunidad de recabar información importante, se unió al equipo para la tranquilidad de los preocupados padres de Randy. Éste resultó ser un tipo simpático y colaborador, aunque se quejaba airadamente cuando su equipo no le permitía cerrar los ojos durante más de unos segundos en cualquier ocasión. No obstante, de ninguna manera podía considerarse el comportamiento de Randy como anormal o alterado. Hacia el final de su período vigil, Randy mantuvo una rueda de prensa a la que asistieron periodistas y equipos de televisión de todo Estados Unidos, en la cual se comportó impecablemente. Cuando le preguntaron cómo se las había arreglado para mantenerse despierto durante 11 días, contestó muy cortésmente: «Es una cuestión de mente». Randy se fue a dormir exactamente 264 horas y 12 minutos después de haber sido despertado por su reloj despertador 11 días antes. ¿Y cuánto tiempo durmió? Sólo 14 horas la primera noche, y después retomó su horario habitual de ocho horas de sueño. Aunque puede parecer asombroso que Randy no necesitara dormir más tiempo para «ponerse al día» del sueño perdido; en estos casos es típico que no haya una recuperación sustancial del sueño (Dement, 1978).

La Sra. Maureen Weston sustituyó más tarde a Randy Gardner en el *Libro de los records mundiales*. Durante una maratón de mecedoras en 1977, la Sra. Weston se mantuvo balanceándose durante 449 horas (18 días, 17 horas) —una impresionante muestra de «meciéndose en torno al reloj»—. Dicho sea de paso, mi modesto programa de reducción de sueño va por el décimo día.

Estudios experimentales de privación de sueño en seres humanos

Las investigaciones han evaluado los efectos en seres humanos de programas de privación de sueño que van desde una ligera reducción del tiempo de sueño en una noche hasta una privación total durante varias noches, y han evaluado los efectos de estos programas sobre docenas de medidas: medidas de somnolencia, de estado de ánimo, cognición, rendimiento motor y funciones fisiológicas.

Se ha visto que incluso niveles moderados de privación de sueño —por ejemplo, tres o cuatro horas en una noche— ejercen tres efectos consistentes. En primer lugar, el sujeto privado de sueño manifiesta un aumento de somnolencia: dice que está más somnoliento y se duerme con mayor rapidez si se le da la oportunidad de hacerlo. En segundo lugar, los sujetos privados de sueño presentan alteraciones en varias pruebas objetivas de estado de ánimo. Y en tercer lugar, tienen un rendimiento deficiente en pruebas de vigilancia, tales como escuchar una serie de tonos y dar una respuesta cuando hay uno que difiere ligeramente del resto.

Después de dos o tres días de privación de sueño continuada, los sujetos experimentan microsueños. Los **microsueños** son periodos breves de sueño, de 2 ó 3 segundos de duración, en los que los párpados se cierran y los sujetos son menos sensibles a los estímulos externos, incluso cuando están sentados o de pie. Los microsueños alteran

el rendimiento en pruebas pasivas, como son las pruebas de vigilancia, pero no son necesarios para que dichas alteraciones ocurran (Dinges *et al.*,1997; Ferrara, De Gennaro y Bertini, 1999).

Sorprendentemente los efectos de la privación de sueño sobre las complejas funciones cognitivas, rendimiento motor y funciones fisiológicas han sido mucho menos consistentes. Se han observado alteraciones en algunos estudios, pero no en otros, incluso tras periodos de privación prolongados (p. ej., Bonnet y Arand, 1996; Dinges *et al.*, 1997; Gillberg *et al.*, 1996; Harrison y Horne, 1997). Por ejemplo, Martin (1986) concluyó que los cambios fisiológicos adversos que siguen a la privación de sueño aún han de ser probados convincentemente; Van Helder y Radomski (1989) hallaron que períodos de privación de sueño de más de 72 horas no influían en la fuerza física o el rendimiento motor, salvo por una disminución del tiempo en alcanzar el estado de agotamiento; y se ha comprobado que pruebas activas de capacidad cognitiva compleja (tales como pruebas de inteligencia —CI—) son en gran medida inmunes a la alteraciones provocadas por la privación de sueño (Binks, Waters y Hurry, 1999; Percival, Horne y Tilley,1983). Ha de señalarse, sin embargo, que aunque el rendimiento en pruebas de inteligencia se ve poco influido por la privación de sueño, Horne (1983) encontró que 32 horas de esta privación alteran notablemente el rendimiento en diversas pruebas diseñadas expresamente para medir la creatividad.

Para situar la privación de sueño en su contexto, quiero compararla con la privación de las conductas motivadas que se han revisado en los Capítulos 12 y 13. Si a los sujetos se les priva de la oportunidad de comer o de tener una actividad sexual, los efectos podrían ser graves e inevitables. En el primer caso, podrían acontecer la inanición y la muerte; en el segundo, podría darse una perdida total de la capacidad reproductora. No se han descrito efectos tan dramáticos en los estudios de privación de sueño. De hecho, como el lector está a punto de saber, ninguna de las tres predicciones principales de la aproximación restauradora para comprender el sueño se ha confirmado.

Reflexión crítica

Estudios de privación de sueño en animales de laboratorio

Los estudios que se han servido de una **plataforma giratoria** (*véase* la Figura 14.7) para privar de sueño a ratas sugieren que la privación de sueño podría no ser tan inofensiva como apuntan las pruebas realizadas con seres humanos. Se coloca a dos ratas, una experimental y su *control acoplado* [*«yoked control»*], en cámaras del aparato separadas. Cada vez que el EEG de la rata experimental indica que está durmiendo, la plataforma, que sirve de suelo a la mitad de ambas cámaras, comienza a girar lentamente. Como resultado, si la rata experimental que duerme no se despierta inmediatamente, cae en una piscina de agua poco profunda. A la rata de control acoplada se le somete exactamente al mismo tipo de rotaciones de la plataforma; pero si no está durmiendo puede evitar con facilidad caer al agua con sólo andar en dirección contraria a la que gira la plataforma. Las ratas experimentales suelen morir tras varios días, mientras que las de control acoplado se mantienen relativamente sanas (*véase* Rechtschaffen y Bergmann, 1995).

Perspectiva evolutiva

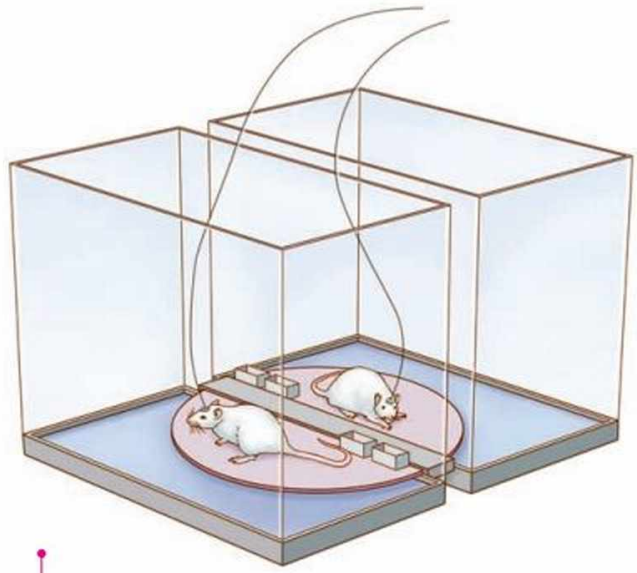


FIGURA 14.7 Plataforma giratoria utilizada para privar de sueño a una rata experimental mientras se expone a una rata de control acoplado a la misma cantidad y pauta de rotaciones de la plataforma. La plataforma en la que se posan ambas ratas gira cada vez que la rata experimental presenta signos EEG de sueño. Si la rata que duerme no se despierta inmediatamente, cae al agua. (Modificado de Rechtschaffen *et al.*, 1983.)

El hecho de que sujetos humanos hayan sido privados de sueño durante períodos similares de tiempo sin consecuencias funestas aboga por la precaución al interpretar los resultados de los experimentos de privación de sueño con el método de la plataforma. Pudiera ser que el hecho de ser despertada repetidamente por la plataforma giratoria o, peor aún, de ser arrojada al agua mientras está dormida, provoque la muerte de las ratas experimentales, no porque les impida dormir, sino porque es estresante y físicamente perjudicial. Esta interpretación es coherente con los síntomas patológicos que revelaron las ratas experimentales en los exámenes de autopsia: por ejemplo, glándulas suprarrenales inflamadas, pulmones colapsados, úlceras gástricas y hemorragias internas. Por descontado, no sería posible estudiar adecuadamente los efectos de la

Reflexión crítica

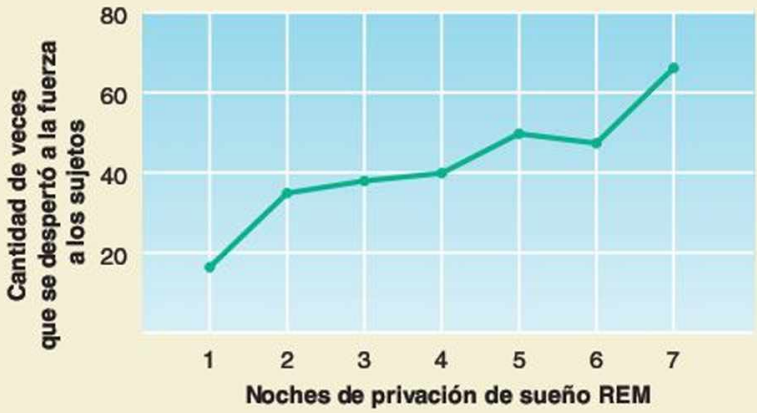
privación de sueño en seres no humanos, debido a los efectos inevitables de confusión del estrés extremo (*véase* Benington y Heller, 1999; D'Almeida *et al.*, 1997; Horne, 2000).

Privación de sueño REM

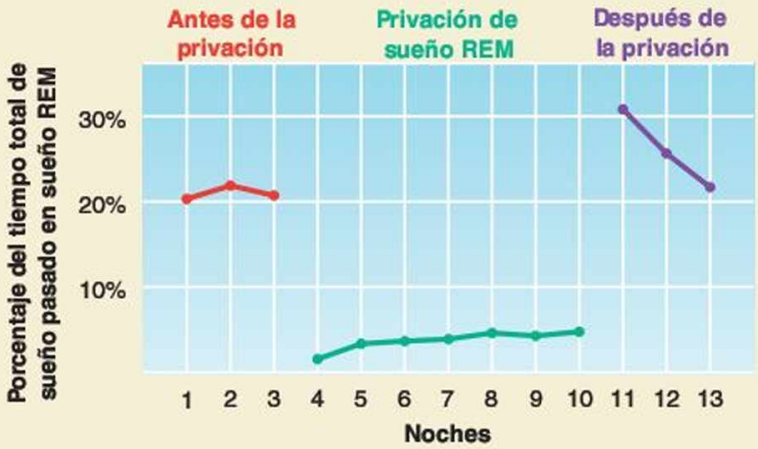
Dada su asociación con los ensueños, el sueño REM ha sido objeto de minuciosas investigaciones. En un esfuerzo por poner de manifiesto las funciones particulares del sueño REM, los investigadores del sueño han privado específicamente de este tipo de sueño a sujetos dormidos, despertándoles cada vez que se iniciaba un período de sueño REM.

Se ha comprobado que la privación de sueño REM presenta regularmente dos efectos (*véase* la Figura 14.8). Primero, con cada noche sucesiva de privación se da una mayor tendencia por parte de los sujetos a iniciar secuencias REM. De este modo, a medida que progresa la privación de sueño REM, ha de despertarse a los sujetos cada vez con más frecuencia para evitar que acumulen una cantidad significativa de sueño REM. Por ejemplo, durante la primera noche de privación de sueño REM en un experimento (Webb y Agnew, 1967), hubo que despertar a los sujetos 17 veces para evitar que tengan períodos prolongados de sueño REM. Pero durante la séptima noche de privación tuvieron que ser despertados 67 veces. Segundo, tras la privación de sueño REM los sujetos presentan un *rebote de REM*[7] las primeras dos o tres noches (Brunner *et al.*, 1990).

[7] Aumento de la cantidad de sueño REM en la noche o noches posteriores *(N. de la T.)*.



La cantidad de despertares que se requieren para privar a un sujeto de sueño REM aumenta a medida que se prolonga el período de privación.



Después de un período de privación de sueño REM, los sujetos pasaron una proporción mayor de lo habitual de su tiempo de sueño en sueño REM.

FIGURA 14.8 Los dos efectos de la privación de sueño REM.

El aumento compensatorio de sueño REM que sigue a un período de privación de sueño REM sugiere que la cantidad de este tipo de sueño está regulada por mecanismos separados de los que regulan la cantidad de sueño de ondas lentas, y que el sueño REM desempeña una función especial. Se han propuesto numerosas teorías sobre las funciones del sueño REM (*véase* Webb, 1973; Winson, 1993). La mayoría pueden clasificarse en una de tres categorías: 1) las que postulan que el sueño REM es necesario para el mantenimiento de la salud mental del individuo; 2) las que postulan que el sueño REM es necesario para el mantenimiento de los niveles normales de motivación, y 3) las que postulan que el sueño REM es necesario para el procesamiento de los recuerdos. Ninguna de estas teorías se ha erigido en clara vencedora. Los informes acerca de que la privación de sueño REM produce una serie de problemas de personalidad y de motivación (*véase* p. ej., Dement, 1960) no se han podido replicar, y los informes más recientes de que la privación de sueño REM produce pérdida de memoria de determinados tipos de información aprendidos el día anterior (*véase* Hobson y Pace-Schott, 2002), aunque son prometedores, siguen siendo controvertidos (*véase* Maquet, 2001; Siegel, 2001)

Uno de los retos que ha de afrontar cualquier teoría sobre la función del sueño REM es explicar porqué los **fármacos antidepresivos tricíclicos** no resultan gravemente debilitantes. Dado que los antidepresivos tricíclicos bloquean selectivamente el sueño REM, los pacientes que los toman con regularidad en grandes dosis (p. ej., para combatir la depresión) tienen poco sueño REM durante varios meses seguidos —y aun así no experimentan efectos secundarios graves debido a su pérdida de sueño REM—. Otro dato que no es coherente con la mayoría de las teorías sobre el sueño REM es que es el predominante en las semanas que preceden y siguen al nacimiento.

Una teoría reciente acerca del sueño REM se basa en la premisa de que este tipo de sueño no cumple una función esencial: ésta es la *teoría del sueño REM por defecto* (Horne, 2000). Conforme a esta teoría, es difícil permanecer continuamente en sueño NREM, de modo que el cerebro cambia periódicamente de un estado a otro. Si hay una necesidad física que satisfacer inmediatamente (p. ej., comer o beber), el cerebro pasa a vigilia; si no hay necesidades inmediatas cambia por defecto al estado de sueño REM. Según dicha teoría, el sueño REM y la vigilia son estados similares, pero el sueño REM es más adaptativo cuando no hay necesidades físicas inmediatas. Un apoyo indirecto de esta teoría procede de las muchas semejanzas entre el sueño REM y la vigilia. Por ejemplo ,el lector ya conoce los elevados niveles de actividad neuronal, la rápida frecuencia cardiaca y la alta tensión arterial que caracterizan al sueño REM; y se ha demostrado que los sujetos se despiertan fácil y rápidamente del sueño REM (*véase* Horne, 2000).

Un estudio de Nycamp y colaboradores (1998) proporciona más apoyo directo a la teoría del sueño REM por defecto. Estos investigadores despertaron a sujetos cada vez que entraban en fase de sueño REM pero, en vez de permitirles dormirse de nuevo inmediatamente, sustituyeron un periodo de 15 minutos de vigilia por cada uno de los periodos REM perdidos. En estas condiciones, los sujetos, a diferencia de los sujetos del grupo de referencia, no se sintieron cansados al día siguiente, pese a que sólo habían dormido cinco horas, y no tuvieron rebote de sueño REM. En otras palabras, no parecía haber necesidad de sueño REM si se sustituía con periodos de vigilia. Esto es consistente con el hallazgo de que cuando los antidepresivos reducen el sueño REM, aumenta el número de despertares nocturnos (*véase* Horne, 2000).

La privación de sueño aumenta la eficiencia del sueño

Uno de los descubrimientos más importantes de la investigación sobre la privación de sueño en seres humanos es que las personas que están privadas de sueño se convierten en durmientes con un sueño más eficiente[8]. En concreto, en su sueño hay una proporción más alta de sueño de ondas lentas (fases 3 y 4), lo que parece servir a la principal función de recuperación. Puesto que éste es un descubrimiento tan relevante, veamos seis de las principales pruebas que lo apoyan.

EN EL CD

En el módulo *Buenos días*, la cámara capta a Pinel llegando a su despacho a las 6.00 de la mañana. Analiza una frecuente concepción errónea sobre el sueño.

Primero, aunque los sujetos recuperan tan sólo una pequeña parte del total de sueño perdido tras un período de privación, la mayor parte del sueño perdido que recuperan es la fase 4 (*véase* p. ej. Borbély *et al.*, 1981; De Gennaro, Ferrara y Bertini, 2000; Lucidi *et al.*, 1997). Segundo, tras privación de sueño, el EEG del sueño de ondas lentas en seres humanos se caracteriza por una proporción de ondas lentas incluso mayor de lo normal (Borbély, 1981; Borbély *et al.*, 1981). Tercero, los cortos durmientes [personas que necesitan dormir poco] por lo general tienen tanto sueño de ondas lentas como los largos durmientes [personas que necesitan dormir mucho] (*véase* p. ej., Jones y Oswald, 1966; Webb y Agnew, 1970). Cuarto, si se pide a los sujetos que duerman una siesta extra durante la mañana siguiente a una noche completa de sueño, el EEG de esta siesta contendrá pocas ondas lentas y la siesta no reducirá la duración del sueño de la noche siguiente (*véase* p. ej., Akerstedt y Gillberg, 1981; Hume y Mills, 1977; Karacan *et al.*, 1970). Quinto, los sujetos que reducen gradual-

[8] Por eficiencia del sueño se entiende el tiempo que un sujeto pasa en sueño verdadero durante el tiempo que se dedica a dormir *(N. de la T.)*.



EXPLORE SU CEREBRO

Antes de proseguir con este capítulo, examine su cerebro completando los siguientes ejercicios para asegurarse de que ha aprendido los aspectos fundamentales del sueño. Las respuestas correctas se presentan en la parte inferior de esta página. Antes de seguir adelante, revise los datos relacionados con sus errores y omisiones

1. Los tres correlatos psicofisiológicos del sueño que se estudian más frecuentemente son el EEG, el EMG y el _____.
2. La fase 4 del sueño se caracteriza por un predominio de las ondas _____.
3. El EEG de la fase 1 _____ no se acompaña de REMs ni de pérdida de tono muscular axial.
4. Los sueños ocurren predominantemente durante el sueño _____.
5. La teoría moderna alternativa a la teoría de Freud sobre los ensueños es la teoría _____ de Hobson.
6. Las señales ambientales que pueden arrastrar a los ritmos circadianos se denominan _____ o marcadores de tiempo.
7. En contraposición a las predicciones de las teorías de recuperación del sueño, cuando un sujeto permanece despierto más tiempo de lo normal en condiciones de curso libre, el período siguiente de sueño tiende a ser _____.
8. La prueba más convincente de que la privación de sueño REM no debilita gravemente procede del estudio de pacientes que toman _____.
9. Tras un largo período de privación de sueño (p. ej., varios días), la primera noche de sueño de un sujeto es sólo ligeramente más larga de lo normal, pero contiene una proporción mucho mayor de ondas _____.
10. Parece ser que el sueño _____ en particular, más que el sueño en general, desempeña la principal función de recuperación.

mente su tiempo habitual de sueño tienen menos fases 1 y 2 del sueño, pero la duración de su sueño de ondas lentas sigue siendo aproximadamente la misma que antes (Mullaney *et al.*, 1977; Webb y Agnew, 1975). Y sexto, despertar repetidamente a los sujetos durante sueño REM produce un escaso aumento, si es que alguno, de la somnolencia que sienten al día siguiente; mientras que despertar repetidamente a los sujetos durante el sueño de ondas lentas tiene consecuencias notables (Nykamp *et al.*, 1998).

El hecho de que el sueño alcance más eficiencia en personas que duermen menos significa que los estudios convencionales de privación de sueño carecen prácticamente de valor para averiguar cuánto necesitan dormir los seres humanos. Las consecuencias negativas de la pérdida de sueño en sujetos con sueño poco eficiente no indican si el sueño perdido era realmente necesario; la verdadera necesidad de sueño sólo se puede determinar por medio de experimentos en los que el sueño se reduce de manera regular durante varias semanas, con el fin de dar a los sujetos una oportunidad de adaptarse a una menor cantidad de sueño aumentando su sueño hasta su máxima eficiencia. Sólo cuando las personas están durmiendo a su nivel de máxima eficiencia se puede determinar cuánto sueño necesitan realmente. Este tipo de estudios de reducción del sueño se expondrá más adelante en este capítulo, pero detengámonos aquí para reflexionar sobre este punto —es extremadamente importante, y es totalmente consistente con la nueva apreciación de plasticidad y capacidad de adaptación del cerebro mamífero adulto—.

Reflexión crítica

Éste es un buen momento, aquí, al final del apartado sobre privación de sueño, para registrar un breve informe de mis progresos. Hace ahora dos semanas que empecé mi programa de cinco horas de sueño por noche. En general, todo va bien. Mis progresos en este capítulo han ido más deprisa de lo habitual. No estoy teniendo problemas para levantarme a tiempo ni para realizar mi trabajo, pero me cuesta más esfuerzo mantenerme despierto al anochecer. Si intento leer o ver un poco la televisión después de las 22.30, experimento microsueños. Por suerte para mí, los que se llaman mis amigos se complacen asegurándose de que mis transgresiones no duren más de unos segundos.

Respuestas a *Explore su cerebro:* (1) EOG, (2) delta, (3) inicial, (4) REM, (5) activación-síntesis, (6) sincronizadores [o Zeitgebers], (7) más corto, (8) antidepresivos tricíclicos, (9) lentas (o delta), (10) de ondas lentas (o fases 3 y 4).

14.7 Cuatro áreas del encéfalo implicadas en el sueño

En esta sección se le presentarán al lector cuatro áreas del encéfalo que están implicadas en el sueño. Conocerá más acerca de ellas en el último apartado, dedicado a los trastornos del sueño.

Dos áreas del hipotálamo implicadas en el sueño

Es sorprendente que dos áreas del encéfalo que están involucradas en la regulación del sueño fueran descubiertas a principios del siglo XX, mucho antes de que surgiera la neurociencia comportamental moderna. El descubrimiento lo realizó un neurólogo vienés, el Barón Constantin Von Economo.

El caso de Constantin Von Economo, el neurólogo perspicaz

Durante la primera Guerra Mundial, una infección viral cerebral grave, la *encefalitis letárgica* se extendió por el mundo. Muchas de sus víctimas dormían casi continuamente. Constantin Von Economo descubrió que los cerebros de los enfermos fallecidos que habían tenido problemas de sueño excesivo tenían todos lesiones en el *hipotálamo posterior* y regiones adyacentes del mesencéfalo. Dirigió pues su atención a los cerebros de un pequeño grupo de víctimas de la encefalitis letárgica que padecían el trastorno de sueño opuesto: en contraposición a la mayoría de estos pacientes, tenían problemas para lograr dormir. Encontró que en los cerebros de esta minoría de pacientes fallecidos siempre había lesiones en el *hipotálamo anterior* y regiones adyacentes del prosencéfalo basal. Basándose en estas observaciones clínicas, Von Economo concluyó que el hipotálamo posterior favorece la vigilia mientras que la región preóptica favorece el sueño.

Desde que Von Economo descubriera la implicación del hipotálamo posterior y el hipotálamo anterior en la vigilia y el sueño humano, respectivamente, esta implicación ha sido confirmada por estudios de lesión en animales experimentales (*véase* Saper, Chou y Scammell, 2001). La localización del hipotálamo posterior y del anterior se muestran en la Figura 14.9.

Perspectiva evolutiva

Sistema reticular activador y sueño

Otra área involucrada en el sueño se descubrió comparando los efectos de dos secciones transversales diferentes del tronco cerebral en gatos. Primero, en 1936, Bremer seccionó el tronco cerebral de gatos entre los *tubérculos cuadrigéminos inferiores* y los *tubérculos cuadrigéminos superiores* con el fin de desconectar el prosencéfalo del *input* sensorial ascendente (*véase* la Figura 14.10). Esta preparación quirúrgica se conoce como **preparación de cerebro aislado**[9].

Perspectiva evolutiva

Bremer encontró que el EEG cortical del prosencéfalo aislado del gato mostraba un sueño de ondas lentas casi continuamente. Sólo cuando se presentaban estímulos fuertes, visuales o auditivos, (el cerebro aislado conserva intactos el *input* visual y el olfativo) podía cambiarse la actividad EEG continua de ondas lentas y gran amplitud a un **EEG desincronizado** —de baja amplitud y alta frecuencia—. Sin embargo, este efecto de activación rara vez duraba más que el estímulo.

A continuación, y para comparar los efectos, Bremer (1937) hizo una *sección transversal completa* (un corte a través) del tronco cerebral de un grupo diferente de gatos. Estas secciones se hicieron a nivel de la región caudal del tronco del encéfalo y por lo tanto desconectaban el encéfalo del resto del sistema nervioso (*véase* la Figura 14.10). Dicha preparación se denominó **preparación de encéfalo aislado**[10].

A pesar de seccionar la mayor parte de las mismas fibras sensitivas que la sección de cerebro aislado, la sección de encéfalo aislado no alteró el ciclo normal del EEG de sueño y de vigilia (Bremer, 1937). Esto sugirió que en alguna parte del tronco del encéfalo entre las dos secciones existía una estructura que mantiene la vigilia.

Más tarde, dos hallazgos importantes sugirieron que esta estructura de vigilia localizada en el tronco del encéfalo era la *formación reticular*. En primer lugar, se comprobó que las secciones transversales parciales a nivel del cerebro aislado alteraban el ciclo vigilia-sueño normal del EEG cortical sólo cuando interrumpían la parte nuclear del tronco del encéfalo; cuando las secciones parciales se restringían a áreas más laterales, que contienen los fascículos sensitivos ascendentes, tenían poco efecto sobre el EEG cortical (Lindsey, Bowden y Magoun, 1949). En segundo lugar, se demostró que la estimulación eléctrica de

[9] Originalmente conocido como «*cerveau isolé*» (*N. de la T.*).
[10] Originalmente conocido «*encéphale isolé*» (*N. de la T.*).

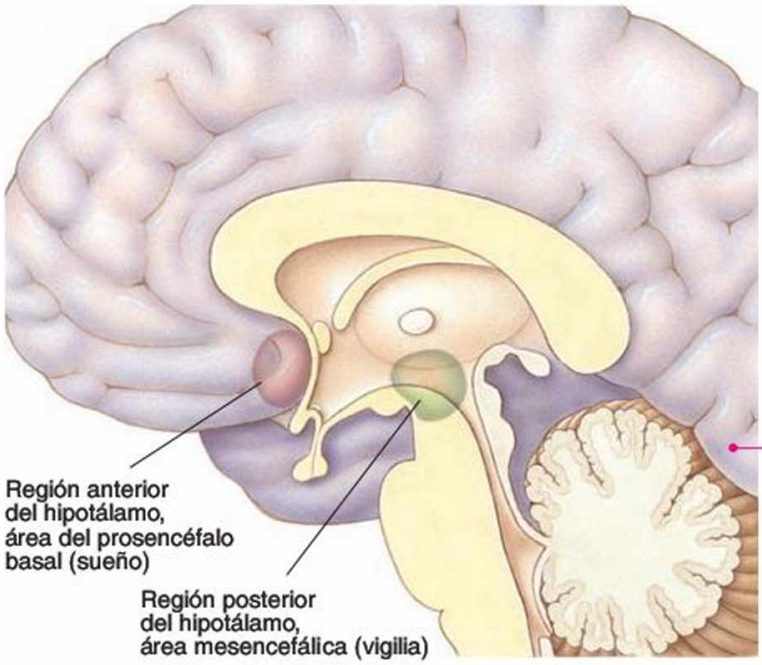


FIGURA 14.9 Dos de las regiones del encéfalo implicadas en el sueño. Se piensa que la región anterior del hipotálamo y el prosencéfalo basal adyacente inducen el sueño; y que la región del hipotálamo posterior y el mesencéfalo adyacente inducen la vigilia.

la formación reticular en gatos dormidos les despertaba, produciendo un prolongado período de desincronización del EEG (Moruzzi y Magoun, 1949).

En 1949, Moruzzi y Magoun consideraron estos cuatro hallazgos en conjunto: 1) los efectos sobre el EEG cortical de la preparación de cerebro aislado, 2) los efectos

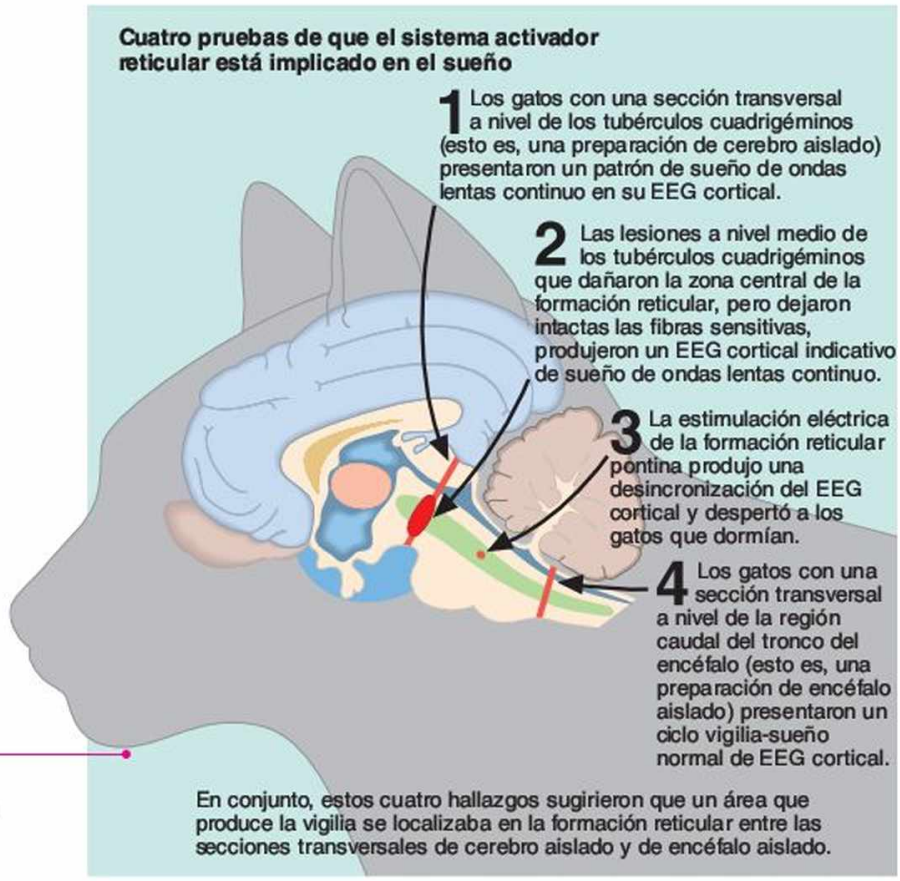


FIGURA 14.10 Cuatro pruebas de que el sistema activador reticular está implicado en el sueño.

sobre el EEG cortical de la preparación de encéfalo aislado, 3) los efectos de las lesiones de la formación reticular, y 4) los efectos sobre el sueño de la estimulación de la formación reticular. Basándose en estos cuatro hallazgos clave, Moruzzi y Magoun, propusieron que un nivel bajo de actividad en la formación reticular produce sueño y que un nivel elevado produce vigilia. En efecto, esta teoría está tan ampliamente aceptada que a la formación reticular se le llama **sistema reticular activador**, aun cuando mantener la vigilia sea solamente una de las funciones de los muchos núcleos que incluye.

Núcleos reticulares del sueño REM

La cuarta área cerebral involucrada en el sueño controla el sueño REM y está incluida en el área cerebral que se acaba de describir —es parte de la formación reticular caudal—. Es lógico que un área del encéfalo involucrada en mantener la vigilia esté también involucrada en originar el sueño REM, dadas las semejanzas entre los dos estados. De hecho, el sueño REM está controlado por una serie de núcleos dispersos por toda la formación reticular caudal. Cada zona se encarga del control de uno de los principales índices del sueño REM (Siegel, 1983; Vertes, 1983) —una zona, de la reducción del tono muscular axial; otra zona, de la desincronización del EEG; otra, de los movimientos oculares rápidos, y así sucesivamente—. En la Figura 14.11 se representa la localización aproximada en el tronco cerebral caudal de cada uno de estos posibles centros del sueño REM.

Pensemos un instante en las amplias implicaciones de estos diversos núcleos relacionados con el sueño REM. Al pensar en los mecanismos cerebrales de la conducta, mucha gente asume que si hay un nombre para una conducta, debe haber un única estructura en el cerebro para

Reflexión crítica

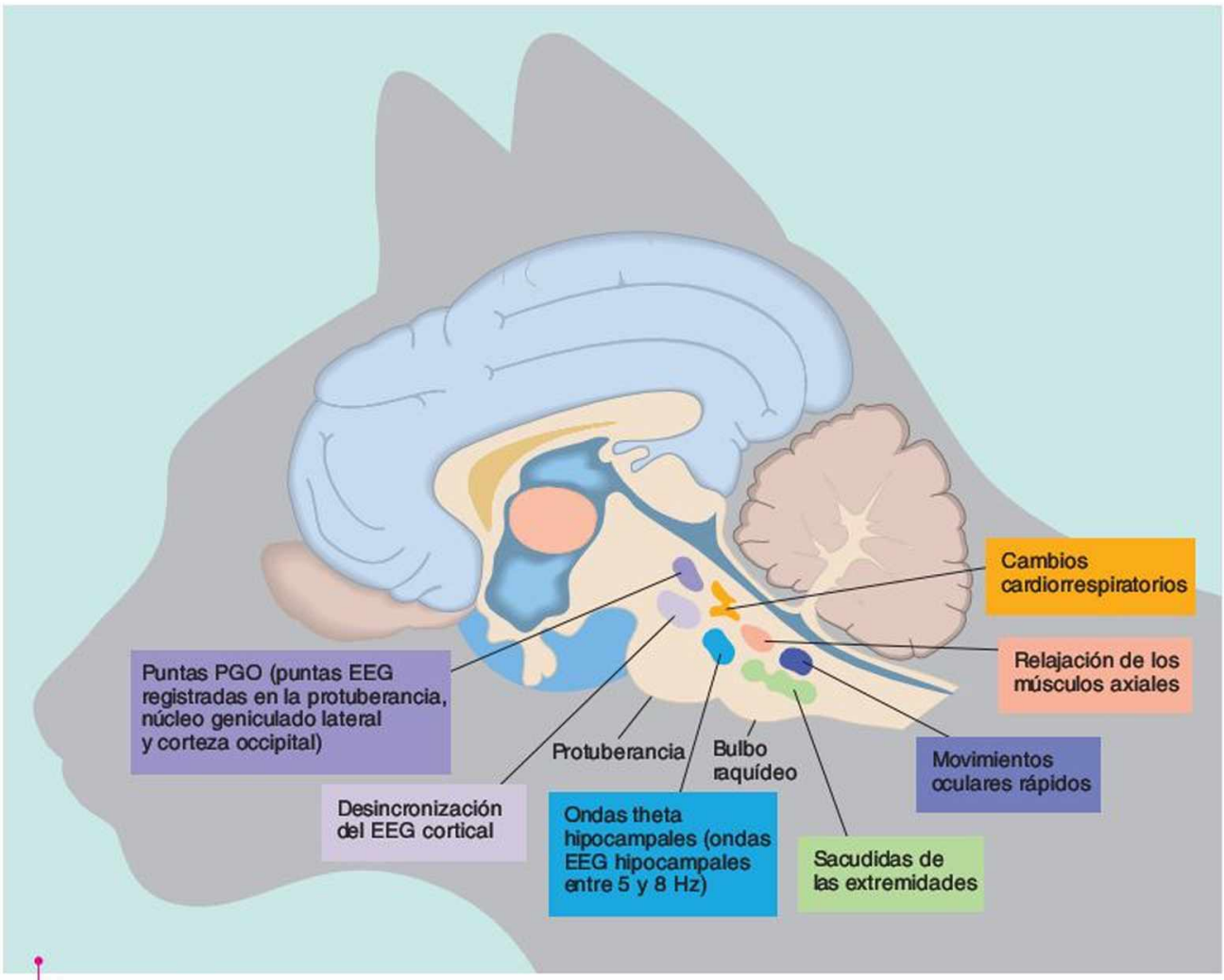


FIGURA 14.11 Sección sagital del tronco del encéfalo del gato que ilustra las áreas que controlan los diversos índices fisiológicos de sueño REM. (Modificado de Vertes, 1983.)

ella; en otras palabras, asumen que las presiones evolutivas han actuado para modelar el cerebro humano conforme a nuestro lenguaje y teorías actuales. Aquí vemos el punto débil de este supuesto: el cerebro está organizado acorde a principios diferentes, y el sueño REM se manifiesta sólo cuando una red de estructuras independientes se activan conjuntamente. Con esto se relaciona el hecho de que los cambios fisiológicos que se dan juntos para definir el sueño REM a veces se separen y sigan caminos diferentes —y lo mismo es válido respecto a los cambios que definen el sueño de ondas lentas—. Por ejemplo, durante la privación de sueño, las erecciones del pene —que normalmente acontecen en el sueño REM— empiezan a ocurrir en el sueño de ondas lentas. Y durante la privación total de sueño, las ondas lentas —que normalmente acontecen sólo en el sueño de ondas lentas— empiezan a ocurrir en vigilia. Esto sugiere que los estados de sueño REM, sueño de ondas lentas y vigilia no están controlados cada uno de ellos por un único mecanismo. Parece ser que cada estado resulta de la interacción de varios mecanismos que pueden, bajo determinadas condiciones, operar independientemente uno del otro.



14.8 El reloj circadiano: mecanismos neurales y moleculares

El hecho de que los ciclos circadianos de vigilia-sueño persistan en ausencia de señales temporales procedentes del ambiente indica que los sistemas fisiológicos que regulan el sueño están controlados por un mecanismo de sincronización interno, el **reloj circadiano.** El reloj circadiano ha sido objeto de una investigación tan intensiva que merece un apartado propio en este capítulo.

Localización del reloj circadiano en los núcleos supraquiasmáticos

El primer avance en la búsqueda del reloj circadiano fue el descubrimiento de Richter, en 1967, de que las lesiones extensas del hipotálamo medial alteran los ciclos circadianos de ingesta de comida, bebida y de actividad en ratas. Después se vio que las lesiones específicas de los **núcleos supraquiasmáticos (NSQ)** del hipotálamo medial alteraban diversos ciclos circadianos, incluyendo los ciclos de vigilia-sueño. Aunque las lesiones del NSQ no reducen la cantidad de tiempo que los mamíferos pasan durmiendo, sí que eliminan la periodicidad circadiana. Un apoyo adicional para la conclusión de que los núcleos supraquiasmáticos contienen un mecanismo sincronizador circadiano procede de la observación de que los núcleos presentan ciclos circadianos de actividad eléctrica, metabólica y bioquímica, que pueden ser arrastrados [o condicionados] por el ciclo luz-oscuridad (*véase* Buijs y Kalsbeek, 2001; Van Essevelt, Lehman y Boer, 2000).

Perspectiva evolutiva

Si aún quedaba alguna duda acerca de la localización del reloj circadiano, la despejó el brillante experimento de Ralph y sus colaboradores (1990). Extirparon los NSQ de fetos de una cepa de hámsteres mutantes que presentaban un ciclo de vigilia-sueño de curso libre anormalmente corto (20 horas). Seguidamente, los trasplantaron a hámsteres adultos normales cuyos ciclos de vigilia-sueño de curso libre de 25 horas se habían eliminado mediante lesiones de los NSQ. Estos trasplantes restauraron los ciclos de vigilia-sueño de curso libre en los receptores; sin embargo, sorprendentemente, los ciclos resultaron ser de una duración de unas veinte horas en vez de las veinticinco horas originales. Los trasplantes en sentido contrario —esto es, de fetos de hámsteres normales a adultos mutantes con lesiones de los NSQ— produjeron el efecto complementario: restauraron los ciclos de vigilia-sueño de curso libre que eran de unas veinticinco horas en lugar de las veinte horas originales.

Aunque los núcleos supraquiasmáticos son indudablemente el principal reloj circadiano en mamíferos, no son el único. Tres líneas de investigación, en gran parte realizadas en las décadas de 1980 y 1990, indicaron la existencia de otros mecanismos de sincronización circadianos en el organismo. En primer lugar, se ha demostrado que, bajo determinadas condiciones, las lesiones bilaterales del NSQ dejan intactos ciertos ritmos circadianos mientras que suprimen otros. En segundo lugar, las lesiones bilaterales del SCN no eliminan la capacidad de todos los estímulos ambientales para entrenar los ritmos circadianos. Por ejemplo, las lesiones del NSQ pueden bloquear el arrastre [o condicionamiento] por la luz pero no por la disponibilidad de alimento o agua. En tercer lugar, al igual que las neuronas supraquiasmáticas, células de otras partes del organismo presentan ciclos de actividad circadiana de curso libre cuando se las mantiene en un cultivo tisular.

Mecanismos de arrastre

¿Cómo arrastra el ciclo luz-oscuridad de 24 horas al ciclo vigilia-sueño y a otros ritmos circadianos? Para responder a esta pregunta, los investigadores empezaron en el punto de partida obvio: los ojos. Trataron de identificar y seguir el trayecto de las neuronas específicas que parten de los ojos y transmiten la información sobre luz y oscuridad que arrastra al reloj biológico. Seccionando los *nervios ópticos*

antes de que alcancen el *quiasma óptico,* eliminaron la capacidad del ciclo luz-oscuridad para arrastrar los ritmos circadianos; sin embargo, cuando se seccionaron los *tractos ópticos* en el punto donde dejan el quiasma óptico, la capacidad del ciclo luz-oscuridad para arrastrar a los ritmos circadianos no se afectó. Como se ilustra en la Figura 14.12, estos dos hallazgos indicaron que los axones visuales críticos para el arrastre de los ritmos circadianos se bifurcan del nervio óptico en las proximidades del quiasma óptico. Este hallazgo llevó al descubrimiento de los *tractos retinohipotalámicos,* que parten del quiasma óptico y proyectan a los núcleos supraquiasmáticos adyacentes.

Es de sorprender que, aunque los tractos retinohipotalámicos median la capacidad de la luz para arrastrar a los fotorreceptores, no se necesita a los conos ni a los bastones para el arrastre. Los *ratones transgénicos*, a los que les faltan los conos y los bastones, aún manifiestan ciclos circadianos condicionados por la luz (Freedman *et al*., 1999; Lucas *et al*., 1999). Este dato sugiere que el NSQ debe de obtener información de luz y oscuridad procedente de otros receptores. Esos receptores se han descubierto recientemente, provocando un entusiasmo considerable entre los neurocientíficos.

Asombrosamente, estos misteriosos fotorreceptores han resultado ser neuronas, un tipo raro de *células ganglionares retinianas* con propiedades funcionales distintivas (*véase* Berson, 2003; Hattar *et al*., 2002). A lo largo de la evolución, parece ser que estos fotorreceptores han sacrificado la capacidad de responder rápida y brevemente a cambios rápidos de luz en aras de la capacidad de responder consistentemente a lentos cambios de iluminación ambiental. Dichos fotorreceptores juegan asimismo un papel en el ajuste del tamaño de la pupila como respuesta a los cambios de iluminación de fondo ambiental (Lucas *et al*., 2003; Van Gelder *et al*., 2003). Parece ser que su fotopigmento es la *melanopsina*.

Perspectiva evolutiva

Genética de los ritmos circadianos

En 1988 se dio un importante avance en el estudio de las bases genéticas de los ritmos circadianos cuando un reconocimiento habitual de una cepa de hámsteres reveló que alguno de ellos tenían ritmo circadiano de curso libre anormalmente corto, de 20 horas. Experimentos poste-

Perspectiva evolutiva

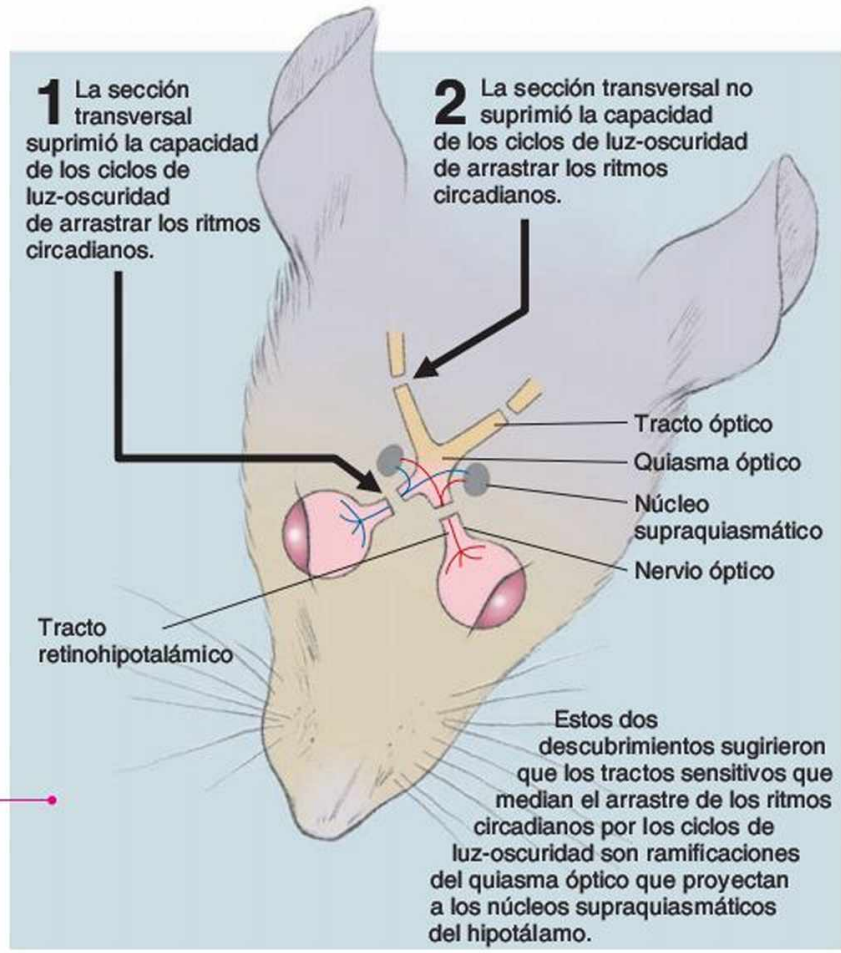


FIGURA 14.12 Descubrimiento de los tractos retinohipotalámicos. Neuronas que proceden de cada retina proyectan a ambos núcleos supraquiasmáticos.

riores demostraron que la anomalía se debía a una mutación genética, y al gen encontrado se le denominó *tau* (Ralph y Menaker, 1988).

A pesar de que tau fue el primer gen circadiano que se identificó en mamíferos, no fue el primero en tener caracterizada su estructura molecular. Este honor le correspondió a *clock*, un gen circadiano de mamífero descubierto en el ratón. La estructura del gen clock se caracterizó en 1977, y la del gen tau en 2000 (Lowry *et al.*, 2000). Las estructuras moleculares de muchos otros genes circadianos mamíferos se ha especificado más recientemente (*véase* Morse y Sassone-Corsi, 2002).

La identificación de genes circadianos ha conducido a dos descubrimientos importantes. En primer lugar, los mismos genes circadianos o similares se han encontrado en muchas especies de diferentes edades evolutivas (p. ej. bacterias, moscas, peces, sapos, ratones y seres humanos). Parece ser que los ritmos circadianos evolucionaron en una época temprana de la historia de la evolución, y que los mismos genes se han conservado en varias especies descendientes (*véase* Cermakian y Sassone-Corsi, 2002). En segundo lugar, la identificación de genes circadianos ha proporcionado un método más directo para explorar las capacidades de sincronización circadianas de otras partes del organismo aparte del NSQ. Aunque la existencia de mecanismos de sincronización circadianos además del NSQ se ha deducido de los resultados de las investigaciones realizadas durante los años 1980 y 1990 (como ya se ha descrito en este libro), siguen faltando pruebas directas. Una vez que los investigadores establecieron que los genes circadianos en el interior de las neuronas del NSQ transcribían sus productos proteínicos en un ciclo circadiano, empezaron a examinar los mismos genes en otras células del organismo y se quedaron asombrados de lo que encontraron: existen mecanismos de sincronización circadianos similares a los del NSQ en la mayor parte de las células del organismo (*véase* Green y Menaker, 2003; Hastings; Reddy y Maywood, 2003; Yamaguchi *et al.*, 2003). Pese a que la mayoría de las células contienen un reloj genético circadiano, estos relojes celulares normalmente están arrastrados por señales neurales y hormonales que proceden del NSQ.

Perspectiva evolutiva

14.9 Fármacos que afectan al sueño

La mayoría de los fármacos que influyen en el sueño pueden clasificarse en una de dos categorías diferentes: hipnóticos y antihipnóticos[11]. Los **fármacos hipnóticos** son aquellos que aumentan la cantidad de sueño; los **fármacos antihipnóticos** son los que la disminuyen. Una tercera categoría de fármacos que afectan al sueño abarca los que influyen sobre la ritmicidad circadiana; el principal fármaco de este tipo es la **melatonina.**

Fármacos hipnóticos

Las **benzodiacepinas** (por ejemplo, el Valium y el Librium) se crearon y se probaron para tratar la ansiedad, aunque es la medicación hipnótica que más se prescribe. A corto plazo, aumentan la somnolencia, disminuyen el tiempo que se tarda en dormirse, reducen el número de despertares durante el sueño nocturno y aumentan el tiempo total de sueño. Así pues, pueden resultar eficaces en el tratamiento de dificultades esporádicas para dormir.

Implicaciones clínicas

Aunque las benzodiacepinas pueden ser hipnóticos terapéuticos eficaces a corto plazo, no está aconsejada su prescripción para el tratamiento de dificultades crónicas para dormir. Aun así, frecuentemente se prescriben —principalmente, los médicos de cabecera— con este propósito. A continuación se citan cuatro complicaciones asociadas con el consumo crónico de benzodiacepinas como fármacos hipnóticos. Primera, se desarrolla tolerancia farmacológica al efecto hipnótico de las benzodiacepinas; por lo tanto, los pacientes han de aumentar cada vez más la dosis para mantener la eficacia del fármaco. Segunda, el cese del tratamiento con benzodiacepinas tras su uso crónico produce *insomnio* (dificultad para dormir), lo cual puede exacerbar el problema mismo que se pretendía solucionar con benzodiacepinas. Tercera, el uso crónico de benzodiacepinas provoca adicción. Cuarta, las benzodiacepinas distorsionan el patrón normal del sueño: aumentan la duración del sueño al aumentar de fase 2 del sueño, mientras que de hecho disminuyen la duración de la fase 4 y del sueño REM.

La prueba de que los núcleos del rafe desempeñan un papel en el sueño sugirió que los fármacos serotoninérgicos podrían ser eficaces en tanto que hipnóticos. Los esfuerzos para demostrar los efectos hipnóticos de dichos fármacos se han centrado en el **5-hidroxitriptófano (5-HTP)** —el precursor de la serotonina—, ya que el 5-HTP, pero no la serotonina, atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. Las inyecciones de 5-HTP anulan el insomnio

[11] Aunque el autor utiliza el término «*antihypnotic*», en el ámbito clínico español se suele hablar de estimulantes, o fármacos con efecto estimulante *(N. de la T.)*.

producido, tanto en gatos como en ratas, por la PCPA[12], antagonista de la serotonina. Sin embargo, no tienen un efecto terapéutico beneficioso en el tratamiento del insomnio en seres humanos (*véase* Bobérly, 1983).

Fármacos antihipnóticos

Hay dos tipos principales de fármacos antihipnóticos: los *estimulantes* (p. ej., la cocaína y las anfetaminas) y los *antidepresivos tricíclicos*. Tanto los estimulantes como los antidepresivos aumentan la actividad de las catecolaminas (noradrenalina, adrenalina y dopamina), ya sea aumentando su liberación o bloqueando su recaptación en la sinapsis, o bien de ambas maneras.

Desde la perspectiva del tratamiento de los trastornos del sueño, la propiedad más importante de los fármacos antihipnóticos es que actúan preferentemente sobre el sueño REM. Pueden suprimir por completo el sueño REM incluso a dosis que tienen poco efecto sobre el tiempo total de sueño.

Implicaciones clínicas

El uso de estimulantes en el tratamiento de la excesiva somnolencia crónica es una propuesta arriesgada. La mayoría de los estimulantes provocan una fuerte adicción y producen una serie de efectos secundarios, como la pérdida de apetito. Por otra parte a no ser que los estimulantes se tomen en la dosis adecuada y en las horas convenientes , existe el peligro de que interfieran con el sueño normal.

Melatonina

La melatonina es una hormona que se sintetiza a partir del neurotransmisor serotonina en la **glándula pineal** (*véase* Moore, 1996). Ésta última es una glándula discreta que René Descartes, cuya filosofía dualista se estudió en el Capítulo 2, consideró como la sede del alma[13]. Se sitúa en la línea media del encéfalo, en posición ventral respecto a la parte posterior del cuerpo calloso (*véase* la Figura 14.13).

La glándula pineal desempeña funciones importantes en aves, reptiles, anfibios y peces (*véase* Cassone, 1990). La glándula pineal de estas especies tiene propiedades sincronizadoras inherentes y regula los ritmos circadianos y los cambios estacionales en la conducta reproductora mediante la liberación de melatonina. En los seres humanos y otros mamíferos, sin embargo, las funciones de la glándula pineal y de la melatonina no son tan evidentes.

En los seres humanos y en otros mamíferos, los niveles circulantes de melatonina manifiestan ritmos circa-

[12] P-clorofenilalanina: actúa como un antagonista serotoninérgico al bloquear la actividad de la enzima triptófano hidroxilasa *(N. de la T.)*.

[13] En términos modernos hablaríamos de mente o de consciencia *(N. de la T.)*.

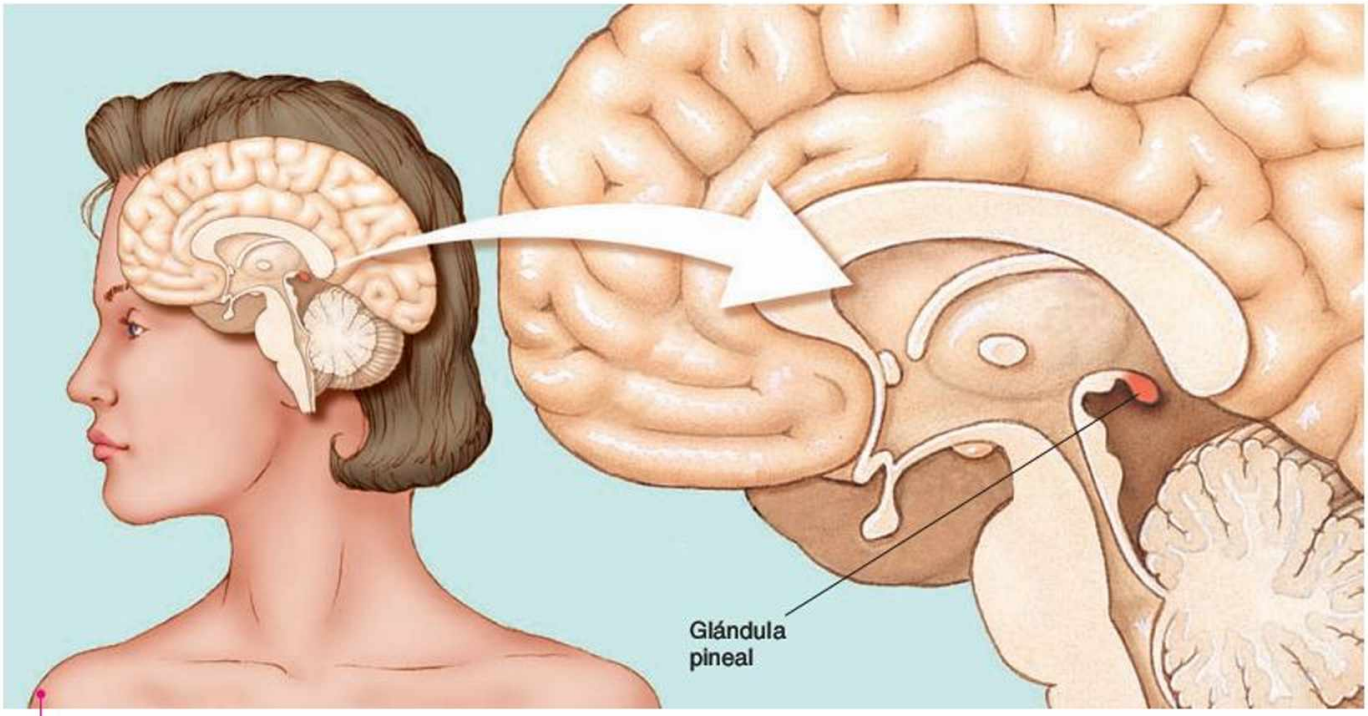


FIGURA 14.13 Localización de la glándula pineal, la fuente de melatonina.

dianos bajo el control de los núcleos supraquiasmáticos (*véase* Gillette y McArthur, 1996), asociándose los niveles más elevados con la oscuridad y el sueño (*véase* Foulkes *et al.*, 1997). A partir de esta relación, desde hace tiempo se ha supuesto que la melatonina, en los mamíferos, interviene en el sueño, favoreciéndolo o regulando el momento en que sucede.

Para mantener en perspectiva los datos relativos a la melatonina, es importante no olvidar una cuestión fundamental. En mamíferos adultos, la pinealectomía y la consiguiente eliminación de la melatonina tiene escasos efectos. La glándula pineal desempeña una función en el desarrollo de la madurez sexual en los mamíferos, pero sus funciones tras la pubertad no resultan tan obvias.

¿Mejora la melatonina *exógena* (producida externamente) el sueño, tal como se cree? Hay resultados de todo tipo. Varios estudios han demostrado que dosis altas de melatonina durante el día, cuando los niveles de melatonina *endógena* (producida internamente) son bajos, producen un sueño más rápido y de mejor calidad durante las pruebas de siestas siguientes (*véase*, p. ej., Haimov y Lavie, 1996). Sin embargo, los efectos de la melatonina cuando se ingiere en el momento de acostarse han sido inconsistentes: en unos cuantos estudios se ha encontrado que el sueño posterior es más prolongado y tiene mayor eficiencia (*véase* p. ej., Attenburrow, Cowen y Sharpely, 1996), pero en otros no (Baskett *et al.*, 2003; Dawson y Encel, 1993).

En contraposición con la polémica acerca de los efectos somníferos (promotores del sueño) de la melatonina exógena en mamíferos, existen sólidas pruebas de que puede afectar a los ciclos circadianos en mamíferos (*véase* Beaumont *et al.*, 2004; Lewy, Ahmed y Sack, 1996; Rajaratnam *et al.*, 2003). La exposición a la melatonina exógena actúa en gran parte de manera similar a la exposición a un período de oscuridad, lo cual tiene sentido dado que un nivel elevado de melatonina endógena se asocia con la oscuridad. Por lo tanto, una dosis de melatonina ingerida antes del anochecer puede ayudar a viajeros que sufren desfase horario a adaptarse a vuelos hacia el Este, mientras que una dosis ingerida después del amanecer puede ayudarles a adaptarse a vuelos hacia el Oeste. No obstante, el cambio en los ritmos circadianos es por lo general leve —de menos de una hora—.

Se ha demostrado que la melatonina exógena presenta posibilidades terapéuticas en el tratamiento de dos tipos de problemas del sueño. Se ha comprobado que la administración de melatonina antes de irse a dormir mejora el sueño de los pacientes con insomnio que tienen una deficiencia de melatonina (*véase* p. ej., Haimov *et al.*, 1995) así como de pacientes ciegos con problemas para dormirse atribuibles a la falta de los efectos sincronizadores de los ciclos de luz-oscuridad (p. ej., Sack y Lewy, 2001). La eficacia de la melatonina en el tratamiento de otros trastornos del sueño sigue siendo polémica (*véase* Almeida *et al.*, 2003; Serfaty *et al.*, 2002).

Implicaciones clínicas

14.10 Trastornos del sueño

Muchos de los trastornos del sueño están incluidos en una de dos categorías complementarias: el insomnio y la hipersomnia. El **insomnio** incluye todos los trastornos de inicio y mantenimiento del sueño, mientras que la **hipersomnia** incluye los trastornos de excesivo sueño o somnolencia. Una tercera categoría primordial de trastornos del sueño incluye todos aquellos relacionados específicamente con una disfunción del sueño REM.

Implicaciones clínicas

En varias encuestas epidemiológicas, aproximadamente un treinta por ciento de los sujetos encuestados dijeron tener problemas importantes relacionados con el sueño. Sin embargo, hay que señalar que las quejas de problemas de sueño a menudo procedían de personas cuyo sueño parecía normal en las pruebas de sueño de laboratorio. Por ejemplo, muchas personas que se quejan de insomnio en realidad duermen un tiempo considerable (p. ej., seis horas por noche), pero creen que deberían dormir más (p. ej., ocho horas por noche). Como resultado, pasan más tiempo en la cama de lo que debieran y tienen problemas para conciliar el sueño. A menudo, la ansiedad que se asocia a su dificultad para dormir hace que les resulte todavía más difícil dormirse (*véase* Espie, 2002). Con frecuencia se puede ayudar a estos pacientes con un asesoramiento que les convenza de irse a la cama únicamente cuando se sientan muy somnolientos (*véase* Anch *et al.*, 1988). Otras personas con alteraciones del sueño se enfrentan a problemas más graves.

Insomnio

Muchos casos de insomnio son **iatrogénicos** (provocados por la intervención médica). Paradójicamente, las pastillas para dormir (p. ej., las benzodiacepinas) prescritas por médicos bien intencionados son una de las principales causas de insomnio. En un principio, los fármacos hipnóticos son eficaces para aumentar el sueño, pero pronto el paciente queda atrapado en una espiral creciente de con-

sumo del fármaco a medida que se desarrolla una *tolerancia* al fármaco y se necesita progresivamente más cantidad de él para que se produzca su efecto hipnótico original. En poco tiempo, el paciente no puede dejar de tomar el fármaco sin correr el riesgo de experimentar *síntomas de abstinencia*, los cuales incluyen insomnio. El caso del Sr. B. es un ejemplo de este problema:

El Sr. B., el caso de insomnio iatrogénico

El Sr. B. se estaba preparando unas oposiciones a funcionario cuyo resultado afectaría a su futuro. Estaba tremendamente preocupado por la prueba y le resultaba difícil dormirse por la noche. Sintiendo que la pérdida de sueño afectaba su capacidad para estudiar, consultó a su médico con el firme propósito de conseguir«algo que me haga dormir». Su médico le prescribió una dosis moderada de barbitúricos a la hora de acostarse y el Sr. B. sintió que esta medicación era muy eficaz... durante las primeras noches. Tras aproximadamente una semana, empezó a tener problemas de nuevo para dormir y decidió tomarse dos pastillas cada noche. El ciclo se repitió en dos ocasiones más, hasta que al llegar a la noche anterior al examen estaba tomando cuatro veces la dosis prescrita por el médico. La noche siguiente, ya sin ninguna presión, el Sr. B. no tomó medicación alguna. Tuvo tremendas dificultades para dormirse y cuando lo consiguió, su sueño fue enormemente alterado... El Sr. B. decidió entonces que padecía un grave caso de insomnio y retomó su hábito de ingerir pastillas para dormir. Cuando acudió a nuestra clínica, varios años más tarde, tomaba aproximadamente 1.000 mg de amobarbital sódico cada noche y su sueño estaba más alterado que nunca... Los pacientes pueden estar así años y años —pasando de unas pastillas a otras—, sin darse cuenta de que sus problemas se deben a las pastillas.

(De *Some Must Watch While Some Must Sleep* [*Algunos deben velar mientras otros deben dormir*], por William E. Dement, *Portable Stanford Books, Stanford Books, Stanford Alumni Association, Stanford University*, 1978. p. 80.)

La **apnea del sueño** es otra causa frecuente de insomnio. Durante la apnea del sueño, el paciente deja de respirar varias veces durante la noche. Cada vez, el paciente se despierta, empieza a respirar de nuevo y vuelve a caer dormido. La apnea del sueño suele desembocar en una sensación de haber dormido mal y por lo tanto a menudo se diagnostica como insomnio. Sin embargo, algunos pacientes no son en absoluto conscientes de sus múltiples despertares y en cambio se quejan de excesiva somnolencia durante el día, lo que lleva a un diagnóstico de *hipersomnia* (Stepanski *et al.*, 1984).

Se piensa que los trastornos de apnea del sueño son de dos tipos: 1) los resultantes de la obstrucción de las vías respiratorias debidos a espasmos musculares o *atonía* (falta de tono muscular) y 2) los resultantes del fallo del sistema nervioso central para estimular la respiración. La apnea del sueño es más frecuente en varones, en personas con exceso de peso y en los ancianos.

Otras dos causas de insomnio —el mioclono nocturno y el síndrome de piernas inquietas—, implican ambos a las piernas. El **mioclono nocturno** consiste en sacudidas periódicas del cuerpo, por lo general las piernas, durante el sueño. La mayoría de los pacientes que sufren este trastorno se quejan de dormir mal y de somnolencia diurna, pero no son conscientes de la naturaleza de su problema. Por lo contrario, las personas con **síndrome de piernas inquietas** son plenamente conscientes de su problema. Se quejan de una tensión difícil de describir o de un malestar en las piernas que les impide conciliar el sueño. Las benzodiacepinas se prescriben a menudo en casos de mioclono nocturno y de piernas inquietas debido a sus propiedades hipnóticas, ansiolíticas (disminuyen la ansiedad), relajantes musculares y anticonvulsivas. Sin embargo, raramente son eficaces.

En un estudio, personas con insomnio aseguraban tardar un promedio de una hora en dormirse y dormir un promedio de sólo cuatro horas y media cada noche; pero cuando se les examinó en un laboratorio de sueño se comprobó que su media de *latencia de sueño* (tiempo que se tarda en quedarse dormido) era tan sólo de 15 minutos, y su promedio de tiempo de sueño nocturno era de seis horas y media. Una costumbre médica frecuente consistía en suponer que las personas que se quejaban de insomnio, pero que dormían más de seis horas y media cada noche, padecían neurosis. Esta costumbre cesó, sin embargo, al descubrirse que algunos de aquéllos que habían sido diagnosticados de *pseudoinsomnes neuróticos* posteriormente resultaron sufrir apnea del sueño, mioclono nocturno u otros problemas que alteran el sueño. El insomnio no es necesariamente un problema de demasiado poco sueño; a menudo es un problema de un sueño demasiado alterado (Stepanski *et al.*, 1987).

Sorprendentemente, uno de los tratamientos más eficaces del insomnio es la *terapia de restricción de sueño*. En primer lugar, se reduce sustancialmente la cantidad de tiempo que el insomne permanece en cama. Luego, después de un periodo de restricción de sueño, se incrementa progresivamente en pequeñas cantidades el tiempo en cama con tal de que la latencia del sueño permanezca en el valor normal. Incluso los pacientes con insomnio más grave se benefician de esta terapia (Morin, Kowatch y O'Shanick, 1990; Spielman, Saskin y Thorpy, 1987).

Hipersomnia

La **narcolepsia** es el trastorno más estudiado dentro de la categoría de las hipersomnias. Ocurre en 1 de cada 2000 individuos (Takahashi, 1999) y presenta dos síntomas sobresalientes (*véase* Siegel, 2000). Primero, las personas con narcolepsia experimentan somnolencia diurna grave y episodios de sueño durante el día breves (10 a 15 minutos) y repetidos. Los pacientes con narcolepsia suelen dormir sólo aproximadamente una hora al día más del promedio; es lo inapropiado de sus episodios de sueño lo que caracteriza claramente su condición. La mayoría de nosotros nos hemos dormido en ocasiones en la playa, frente al televisor o en el lugar más *soporífero* (inductor de sueño) de todos los lugares diurnos: la gran sala de conferencias, con su tenue iluminación. Pero las personas aquejadas de narcolepsia se quedan dormidos en medio de una conversación, mientras comen, hacen el amor, o incluso haciendo submarinismo.

El segundo síntoma relevante de la narcolepsia es la **cataplejía.** La cataplejía se caracteriza por pérdidas recurrentes del tono muscular durante vigilia, con frecuencia desencadenadas por una emoción. En su expresión más leve, puede requerir simplemente forzar al paciente a sentarse unos segundos hasta que se le pase. En su expresión extrema el paciente cae al suelo fulminado y permanece tendido durante un minuto o dos, plenamente consciente.

Además de los dos síntomas cardinales de la narcolepsia (accesos de sueño diurno y cataplejía), los pacientes con narcolepsia a menudo experimentan otros dos síntomas: parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas. La **parálisis del sueño** es la imposibilidad de moverse (parálisis) al quedarse dormido o al despertarse. Las **alucinaciones hipnagógicas** son experiencias similares a los ensueños durante la vigilia. Muchas personas han experimentado ocasionalmente parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas ¿Lo ha experimentado el lector?

Tres líneas de investigación sugirieron a los primeros investigadores que la narcolepsia se debía a una anomalía en los mecanismos que desencadenan el sueño REM. En primer lugar, a diferencia de los sujetos normales, los pacientes con narcolepsia entran directamente en sueño REM cuando se duermen. En segundo y tercer lugar, los pacientes con narcolepsia a menudo experimentan estados de ensoñación y pérdida del tono muscular en vigilia.

Parte de la más apasionante investigación actual sobre los mecanismos neurales del sueño en general, y de la narcolepsia en particular se inició con el estudio de camadas de perros con narcolepsia. Después de 10 años estudiando la genética de estos perros, Lin y colaboradores (1999) aislaron finalmente el gen que origina el trastorno. El gen codifica el receptor proteínico que liga al neuropéptido denominado **orexina,** el cual existe en dos formas: orexina A y orexina B (*véase* Taheri, Zeitzer y Mignot, 2002). Como respuesta a este descubrimiento, Chemelli y colaboradores (1999) criaron *ratones «knockout»*[14], en los que el gen que codifica la proteína que liga la orexina es disfuncional. Estos ratones manifiestan los síntomas de la narcolepsia. Dicho hallazgo ha llevado a otros investigadores a centrarse en el papel que desempeña la orexina en pacientes humanos con narcolepsia: varios estudios han encontrado una disminución de sus niveles en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con narcolepsia vivos así como en el cerebro de pacientes con narcolepsia fallecidos (*véase* Mieda y Yanagisawa, 2002).

Perspectiva evolutiva

¿En qué lugar del encéfalo se sintetiza la orexina? Como se habrá podido anticipar basándose en un apartado anterior de este capítulo, la orexina es sintetizada por neuronas de la región del hipotálamo que han sido relacionadas con la generación de la vigilia: el hipotálamo posterior (principalmente las regiones laterales). Las neuronas secretoras de orexina proyectan difusamente a todo el encéfalo, pero muestran muchas conexiones con las neuronas de la otra región del cerebro generadora de vigilia: la formación reticular (*véase* Pace-Schott y Hobson, 2002, Sucliffe y De Lecea, 2002).

Cuando la narcolepsia aparece en un gemelo idéntico[15], la probabilidad de que el otro gemelo padezca narcolepsia es solamente de un 25%. Este hecho sugiere que factores ambientales por lo general juegan un papel fundamental en el daño cerebral que se asocia a la narcolepsia. Quizás la exposición a una neurotoxina inicie una reacción autoinmunitaria contra el sistema de orexina.

Trastornos relacionados con el sueño REM

Varios trastornos del sueño son específicos del sueño REM; se los clasifica como *trastornos relacionados con el sueño REM*. Incluso la narcolepsia, a la que se considera normalmente como una hipersomnia, podría considerarse razonablemente como un trastorno relacionado con el sueño REM —por las razones que se acaban de comentar—.

En ocasiones se descubren pacientes que tienen poco o nada de sueño REM. Aunque este trastorno no es frecuente, es importante por sus implicaciones teóricas. Lavie y colaboradores (1984) describieron el caso de un paciente que había sufrido una lesión cerebral que supuestamente implicaba una lesión de los centros que generan el sueño REM, localizados en la formación reticular caudal. El hallazgo más importante de este caso clínico fue que el paciente no parecía estar afectado negativamente por su falta de sueño REM. Tras sufrir la lesión cerebral, el paciente acabó el instituto, la universidad y se licenció en derecho.

---

[14] Ratones a los que se les ha suprimido un gen *(N. de la T.).*

[15] Monocigótico o univitelino *(N. de la T.).*

Algunos pacientes experimentan sueño REM sin atonía muscular axial. Se ha sugerido que la función de la atonía del sueño REM es la de impedir que el sujeto represente sus ensueños. A favor de dicha teoría están los casos clínicos de personas que sufren este trastorno.

El caso del durmiente que atropelló en placaje

> Ocupaba la posición de medio [«*halfback*»] jugando al *rugby* y después de que el mariscal de campo [«quarter back»] recibiera el balón desde el centro, me lo pasó de lado, y se suponía que yo debía correr con él hasta el fondo y reducir en placaje y —esto es muy vívido—, cuando entré en placaje, me encontré con un rival de 129 kilos que me esperaba; de modo que, según las reglas del *rugby*, debía golpearle con el hombro y quitarle de mi camino... Cuando desperté, estaba de pie delante de nuestro vestidor y había saltado de la cama, corriendo por la habitación mientras tiraba lámparas, espejos y todo lo que había en el vestidor, me había golpeado la cabeza contra la pared y las rodillas contra el vestidor (Schenk *et al.*, 1986, p. 294).

Se supone que el sueño REM sin atonía está provocado por una lesión del núcleo magnocelular o por una interrupción de su *output*. El **núcleo magnocelular** es una estructura de la formación reticular caudal, que controla la relajación muscular durante el sueño REM. En perros normales, está activo únicamente durante el sueño REM; en perros con narcolepsia está activo durante sus crisis narcolépticas. Las lesiones de la formación reticular caudal suelen inducir un trastorno similar relacionado con el sueño REM en gatos.

Perspectiva evolutiva

> El gato, que está de pie... puede atacar a enemigos desconocidos, jugar con un ratón que no existe o presentar una conducta de huída. Hay movimientos de orientación de la cabeza o de los ojos hacia estímulos imaginarios, aunque el animal no responde a estímulos visuales o auditivos. (Jouvet, 1972, pp. 236-237)

14.11 Efectos de la reducción de sueño prolongada

Ya se ha aprendido en este capítulo que, cuando se duerme menos de lo acostumbrado, uno no se siente bien ni funciona adecuadamente. Estoy seguro que el lector ha experimentado estos efectos. ¿Pero qué significan? La mayor parte de la gente —expertos e inexpertos por igual— cree que los efectos adversos de la falta de sueño indican que se necesita el tiempo de sueño que normalmente se tiene. Sin embargo, existe una interpretación alternativa, que es coherente con la nueva conciencia de la plasticidad del cerebro humano adulto. Quizás el cerebro se adapta lentamente a la cantidad de sueño que habitualmente obtiene —incluso si está cantidad está lejos de lo que necesita— y se altera cuando se produce una reducción repentina de la cantidad de sueño esperada.

Afortunadamente, hay una manera de determinar cuál de estas dos interpretaciones de los efectos de la pérdida de sueño es correcta y de averiguar cuanto sueño necesita en realidad la gente. La clave está en estudiar los efectos de programas sistemáticos de reducción de sueño a largo plazo. Por ejemplo, si se redujera la cantidad habitual de sueño de ocho horas y media por noche a cinco horas por noche, al principio se podrían tener algunos problemas. Pero si se durmieran habitualmente seis horas y media por noche durante un par de meses,¿se podría llegar finalmente a sentirse bien durmiendo seis horas y media cada noche?, ¿y si después se redujera el tiempo de sueño nocturno a seis horas? Lo principal aquí es que si es posible adaptarse a un programa regular de seis horas por noche sin consecuencias adversas, entonces es absurdo creer que se necesitan ocho horas y media.

Veamos lo que sucedió en estudios de reducción de sueño a largo plazo. Puesto que requieren tanto tiempo, se han llevado a cabo pocos de estos estudios tan esenciales; pero se han realizado los suficientes como para que haya surgido un claro modelo de resultados. Pienso que el lector se sorprenderá con los resultados.

Han habido dos tipos de estudios de reducción de sueño a largo plazo: estudios en los que los sujetos duermen por la noche y estudios en los que los sujetos duermen siestas. Tras una breve exposición de estos dos tipos de estudios y de mi experiencia personal de reducción de sueño a largo plazo, el capítulo concluye con un importante y reciente descubrimiento, algo inquietante, que ciertamente cuestionará el modo de pensar del lector acerca del sueño.

Reducción prolongada de sueño nocturno

Se han llevado a cabo dos estudios en los que sujetos sanos han reducido su sueño nocturno a lo largo de varias semanas o más tiempo. En uno de ellos (Webb y Agnew,

1974), un grupo de 16 sujetos durmió únicamente durante cinco horas y media cada noche durante 60 días, y sólo presentaron una alteración detectable en una amplia batería de pruebas sobre estado de ánimo, estado de salud y pruebas de rendimiento: una ligera alteración en una prueba de atención auditiva.

En otro estudio metódico sobre reducción de sueño nocturno a largo plazo (Friedman *et al.*,1977; Mullaney *et al.*, 1977), ocho sujetos redujeron su sueño nocturno a razón de 30 minutos cada dos semanas hasta que alcanzaron seis horas y media por noche, luego a razón de 30 minutos cada tres semanas hasta que alcanzaron cinco horas y luego siguieron reduciendo a razón de 30 minutos cada cuatro semanas. Después de que un sujeto manifestara su deseo de no seguir reduciendo su tiempo de sueño, durmió durante un mes el menor tiempo de sueño nocturno que había alcanzado y luego durante dos meses el menor tiempo, más 30 minutos adicionales. Finalmente, cada sujeto durmió cada noche, a lo largo de un año, tanto como quiso. La duración mínima del sueño nocturno alcanzada durante este experimento fue de cinco horas y media en el caso de dos sujetos; cinco horas en el caso de cuatro sujetos y, sorprendentemente, cuatro horas y media en el caso de dos sujetos. En cada uno de estos sujetos, una reducción del tiempo de sueño se asoció con un aumento de la eficiencia del mismo, una disminución del tiempo que necesitaba el sujeto para dormirse una vez que se había acostado, una disminución del número de despertares nocturnos y un aumento de la proporción de la fase 4 del sueño. Después de que los sujetos hubieran reducido su tiempo de sueño a seis horas por noche, empezaron a experimentar somnolencia diurna, y esto se convirtió en un problema a medida que se reducía más el tiempo de sueño. Sin embargo, no se observaron alteraciones en ninguna de las pruebas de estado de ánimo, estado físico o rendimiento que les aplicaron a los sujetos a lo largo del experimento. El resultado más prometedor fue que durante un seguimiento, un año más tarde, todos los sujetos dormían menos de lo que lo habían hecho previamente —entre siete y dieciocho horas menos por semana—, sin experimentar excesiva somnolencia.

Reducción prolongada de sueño mediante siestas

La mayoría de los mamíferos y bebés humanos muestran **ciclos de sueño polifásicos,** es decir, duermen habitualmente más de una vez al día. En cambio, la mayoría de los seres humanos adultos muestran **ciclos de sueño monofásicos;** es decir, duermen una vez al día. Sin embargo, la mayoría de los humanos adultos muestran ciclos polifásicos de somnolencia, con períodos de somnolencia que tienen lugar a última hora de la tarde y de la mañana (Stampi, 1992a). ¿Los ha experimentado el lector alguna vez?

¿Necesitan los adultos humanos dormir en un período continuo cada día, o pueden dormir de manera eficaz con pequeñas siestas, como los bebés y otros mamíferos?, ¿cuál de los dos patrones de sueño es más eficaz? Las investigaciones han demostrado que las siestas tienen un poder de recuperación desproporcionado con respecto a su brevedad (*véase* p. ej. Gillberg *et al.*, 1996; Horne y Reyner, 1996; Naitoh, 1992), lo que sugiere que el sueño polifásico podría ser particularmente eficaz.

El interés en el valor del sueño polifásico fue estimulado por la leyenda de que Leonardo da Vinci logró generar un torrente continuo de logros artísticos y de ingeniería durante su vida durmiendo quince minutos cada cuatro horas, con lo que limitaba su sueño a una hora y media al día. Por increíble que parezca, esto se ha replicado en varios experimentos (*véase* Stampi, 1992b). Aquí se presentan los principales hallazgos de estos experimentos, verdaderamente complicados. En primer lugar, los sujetos requirieron mucho tiempo, unas dos semanas, para adaptarse a un horario de sueño polifásico. En segundo lugar, una vez adaptados al sueño polifásico, los sujetos estaban satisfechos y no mostraron alteraciones en las pruebas de rendimiento que se les aplicaron. En tercer lugar, el programa de sueño de cuatro horas de Leonardo funciona bastante bien, pero en situaciones de trabajo no estructuradas (p. ej., como en las regatas alrededor del mundo), los sujetos a menudo cambian la duración del ciclo sin sufrir consecuencias adversas. En cuarto lugar, la mayoría de los sujetos muestra una fuerte preferencia por duraciones de sueño determinadas (p. ej., de 25 minutos) y se abstienen de dormir demasiado poco, lo que les deja con sensación de no haber descansado, o de dormir demasiado, lo que les deja aturdidos durante varios minutos cuando se despiertan —un efecto llamado *inercia del sueño*—. En quinto lugar, al principio el sueño consiste en su mayoría en sueño de ondas lentas, pero finalmente los sujetos vuelven a su habitual proporción relativa de sueño REM y sueño de ondas lentas. No obstante, el sueño REM y el de ondas lentas rara vez ocurren durante la misma siesta.

Las palabras siguientes son del artista Giancarlo Sbragio, quien adoptó el programa de sueño de Leonardo:

> Este programa resultaba difícil de seguir al principio... Me llevó unas tres semanas conseguir seguirlo. Pero pronto alcancé un punto en el que sentía una tendencia natural a dormir a este ritmo y resultó ser una experiencia emocionante e interesante.
>
> ... `Qué bella se hizo mi vida` Descubrí amaneceres, descubrí silencio y concentración. Tenía más tiempo para estudiar y escribir —mucho más que tenía antes—. Tenía más tiempo para mí mismo, para pintar y para desarrollar mi carrera (Sbragia, 1992, p. 181).

Reducción prolongada de sueño: un caso clínico personal

Empecé este capítulo hace cuatro semanas con fervor y temor al mismo tiempo. Estaba fascinado ante la idea de poder arrebatar dos o tres horas adicionales de vida cada día al dormir menos, y confiaba en que el hecho de apuntarme a un programa de privación de sueño mientras escribía sobre el sueño produciría un entusiasmo por el tema que daría color a mis escritos y se transmitiría al lector. Por otro lado, estaba bastante más que preocupado por los efectos negativos que podría ejercer sobre mí perder tres horas de sueño cada noche.

El caso del autor que redujo su sueño

En vez de emplear el método de etapas graduales de reducción de sueño de Friedman y sus colaboradores, me zambullí de lleno en mi programa de cinco horas de sueño por noche. Esto resultó ser menos difícil de lo que se podría pensar. Aproveché un viaje a la costa Este desde mi lugar de residencia en la costa Oeste para sincronizar mi reloj circadiano. Mientras estaba en el Este me levantaba a las 7.00, cuando son las 4.00 en la costa Oeste, y seguí con el mismo horario al volver a casa. Decidí añadir mis horas adicionales de vigilia al principio del día y no al final, para evitar tentaciones de desperdiciarlas por mi parte. No hay demasiadas distracciones en torno a esta universidad a las 5.00.

La Figura 14.14 es un registro de mis períodos de sueño a lo largo de las cuatro semanas que me llevó escribir un primer borrador de este capítulo. No alcancé mi meta de dormir cinco horas por noche, pero no me quedé demasiado corto: mi promedio global fue de cinco horas y cinco minutos por noche. Obsérvese que durante la última semana hubo una tendencia por parte de mi reloj circadiano a ir un poco más lento. Empecé durmiendo hasta las 4.30 y permaneciendo levantado hasta las 23.30.

¿Qué fue lo positivo y lo negativo de mi experimento? Lo más positivo fue el tiempo adicional disponible para realizar tareas: tener 21 horas de más a la semana fue maravilloso. Además, dado que mi rutina diaria no estaba sincronizada con la de nadie, pasé muy poco tiempo en los atascos de circulación de las horas punta. Lo único negativo de este experimento fue la somnolencia. No representaba un problema durante el día, cuando estaba activo. Sin embargo, permanecer despierto durante la última hora antes de irme a la cama —una hora en la que me dedicaba a actividades sedentarias como leer—, era a veces problemático. Fue entonces cuando conocí personalmente el fenómeno de los microsueños, y fue entonces cuando necesité alguna ayuda para permanecer despierto. Meterme en la cama y quedarme dormido cada noche llegó a ser una experiencia fugaz pero satisfactoria.

Este capítulo empezó con la pregunta ¿cuánto tiempo necesitamos dormir? La respuesta que di entonces fue mi mejor respuesta profesional de que podría ser esto o aque-

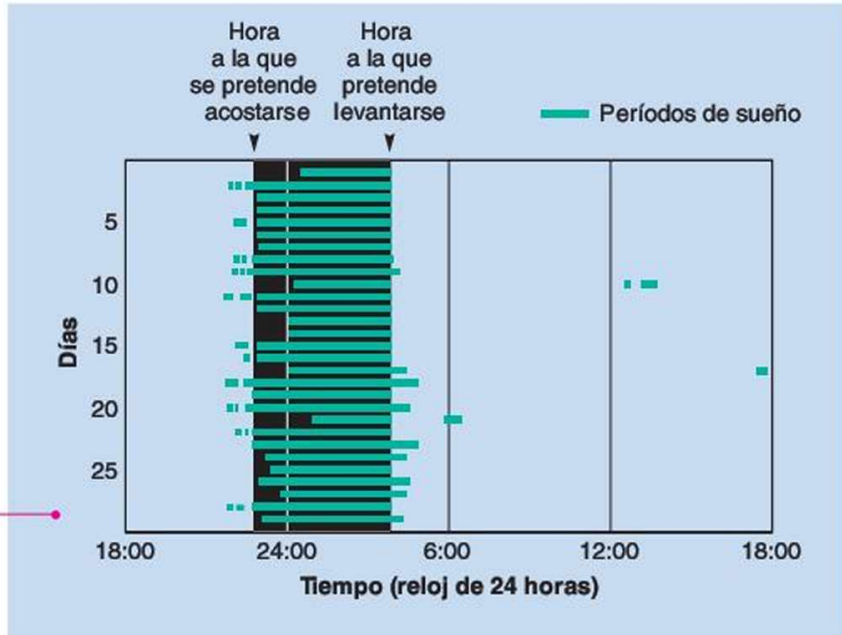


FIGURA 14.14 Registro de sueño de Pinel durante un programa de reducción de sueño de cuatro semanas.

llo. Sin embargo, eso fue hace un mes. Ahora, tras experimentar de primera mano la reducción de sueño, me siento menos inclinado a creer los tópicos argumentos endebles acerca del sueño. El hecho de que la mayoría de los sujetos entregados a su trabajo que permanecen activos durante el día puedan reducir su sueño a unas cinco horas y media por noche sin gran dificultad ni graves consecuencias me sugirió la idea de que la respuesta es cinco horas y media de sueño por noche. Pero eso fue antes de que revisara las investigaciones acerca de los programas de siestas y sueño polifásico. Ahora tengo que revisar esta estimación a la baja —sustancialmente—.

Antes se anunció que este capítulo terminaría con un importante nuevo descubrimiento sobre el sueño, que cuestionaría la idea del lector sobre este tema. Aquí está.

Reflexión crítica

Durante décadas se ha dicho que dormir cada noche ocho horas o más se asocia con salud y longevidad. Actualmente una serie de estudios a gran escala, realizados en Estados Unidos y Japón nos cuentan una historia diferente (*véase* p. ej. Ayas *et al.*; Kripke *et al.*; Patel *et al.*, 2003; Tamakoshi y Ohno, 2004). A diferencia de los estudios antiguos, estos nuevos estudios no incluyen sujetos que eran una posible fuente de sesgo; por ejemplo, sujetos que dormían poco porque estaban enfermos, deprimidos o estresados. Los resultados de estos nuevos estudios son notablemente uniformes (Kripke, 2004). Por ejemplo, la Figura 14.15 presenta datos de Tamakoshi y Ohno (2004), quienes siguieron a 104.010 sujetos durante 10 años. Se verá inmediatamente que dormir ocho horas cada noche no es el ideal de salud que habíamos supuesto. Los escasos fallecimientos ocurridos en sujetos que dormían entre cinco y siete horas por noche son, con mucho, menos que los producidos en los que dormían ocho horas.

Implicaciones clínicas

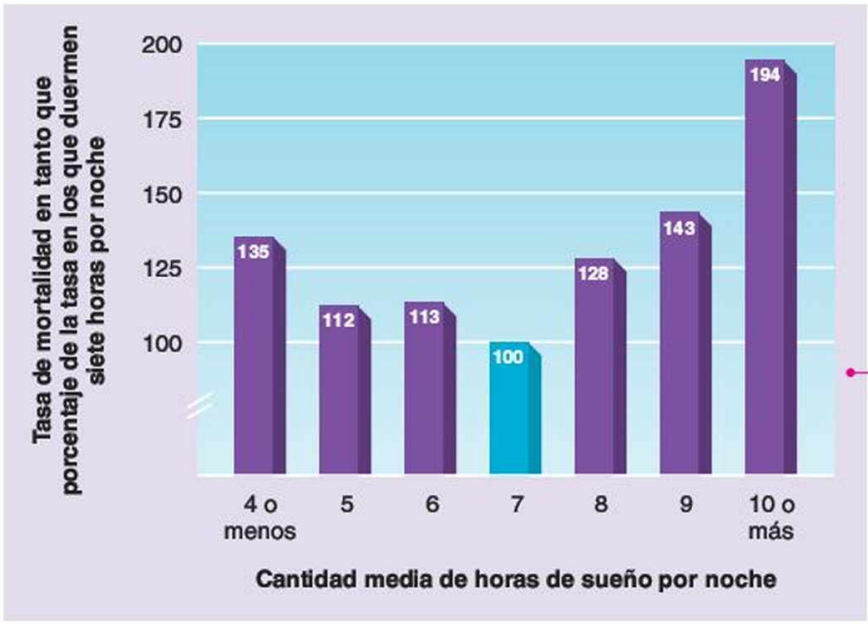


FIGURA 14.15 Tasas de mortalidad asociadas con diferentes cantidades de sueño, basadas en 104.010 sujetos seguidos durante 10 años. La tasa de mortalidad correspondiente a siete horas de sueño por noche se ha establecido arbitrariamente en el 100%, y las otras tasas de mortalidad se presentan en relación a ella. (Modificado de Tamakoshi y Ohno, *Sleep*, 2004, 27(1): 51-4.)

Revisión de los temas

Perspectiva evolutiva

La perspectiva evolutiva ha jugado un papel destacado en este capítulo. Se ha aprendido cómo pensar acerca de la función adaptativa del sueño y se ha comparado el sueño en diferentes especies animales; lo que ha llevado a juicios interesantes. Además, se ha visto cómo se han llevado a cabo las investigaciones sobre fisiología y genética del sueño en especies distintas de la humana.

Reflexión crítica

El tema de reflexión crítica sobre la biopsicología ha dominado este capítulo. Su principal propósito era animar al lector a reconsiderar las ideas convencionales sobre el sueño. ¿Ha cambiado este capítulo sus ideas sobre el mismo? Al escribirlo, ha cambiado el mío.

EN EL CD

Para lecturas relacionadas con el Capítulo 14, *véase* la copia impresa.

Por último, se ha resaltado el tema de las implicaciones clínicas en el apartado sobre los trastornos del sueño. Quizás lo más apasionante e interesante hayan sido los recientes avances en el conocimiento de la genética y la fisiología de la narcolepsia.

Implicaciones clínicas

Cuestiones para reflexionar

1. ¿Cree que podría mejorar su vida si cambia cuando y cuanto duerme cada día? ¿De qué manera? ¿Cuáles piensa que pueden ser los efectos negativos de dichos cambios?
2. A algunas personas les gusta trasnochar, a otras les gusta madrugar, a otras les gustan ambas cosas, y por último hay otras a quienes no les gusta ninguna de las dos cosas. Diseñe un programa de reducción del sueño que se ajuste a sus preferencias y estilo de vida y que sea coherente a los datos de investigación acerca de los ciclos circadianos y la privación del sueño. El programa ha de procurarle los mayores beneficios y las menores molestias posibles.
3. ¿En qué ha cambiado su punto de vista sobre el sueño el haber leído datos sobre la investigación del sueño? Ponga tres ejemplos concretos.
4. Dada la prueba de que el uso prolongado de benzodiacepinas contribuye de hecho a problemas del insomnio, ¿por qué se prescriben tan frecuentemente para su tratamiento?
5. Una amiga le cuenta que todos necesitamos ocho horas de sueño por noche, refiriendo que cada vez que se queda a estudiar hasta tarde, se siente muy mal al día siguiente. Convénzala de que está equivocada.

EN EL CD

¿Estudiando para un examen? Intente hacer los ejercicios de práctica del Capítulo 14.

Palabras clave

Alucinaciones hipnagógicas, 407
Apnea del sueño, 406
Benzodiacepinas, 403
Cataplejía, 407
Ciclos de sueño monofásicos, 409
Ciclos de sueño polifásicos, 409
Desfase horario (Jet lag), 391
Desincronización interna, 390
EEG de fase 1 emergente, 384
EEG de fase 1 inicial, 384
EEG desincronizado, 398
Electroculograma (EOG), 383
Electroencefalograma (EEG), 383
Electromiograma (EMG), 383
Fármacos antidepresivos tricíclicos, 396
Fármacos antihipnóticos, 403
Fármacos hipnóticos, 403
Glándula pineal, 404
5-hidroxitriptófano (5-HTP), 403
Hipersomnia, 405
Iatrogénico, 405
Insomnio, 405
Melatonina, 403
Microsueños, 393
Mioclono nocturno, 406
Narcolepsia, 407
Núcleo magnocelular, 408
Núcleos supraquiasmáticos (NSQs), 401
Ondas alfa, 383
Ondas delta, 384
Orexinas, 407
Parálisis del sueño, 407
Período de curso libre, 390
Plataforma giratoria, 394
Preparación de cerebro aislado, 398
Preparación de encéfalo aislado, 398
Reloj circadiano, 401
Ritmos circadianos, 389
Ritmos de curso libre, 390
Sincronizadores [Zeitgebers], 389
Síndrome de piernas inquietas, 406
Sistema reticular activador, 400
Sonambulismo, 386
Sueño de ondas lentas (SOL), 385
Sueño REM, 385
Sueños lúcidos, 387
Teoría de activación-síntesis, 387
Teorías circadianas del sueño, 387
Teorías de recuperación del sueño, 387

EN EL CD

¿Necesita ayuda para estudiar las palabras clave de este capítulo? Revise las fichas informáticas breves del Capítulo 14.

capítulo 15

Drogadicción y circuitos cerebrales de recompensa

Sustancias químicas que interfieren en el placer



15.1 Principios básicos de la acción de las drogas

15.2 Papel del aprendizaje en la tolerancia a la droga y la abstinencia de la droga

15.3 Cinco drogas de consumo frecuente

15.4 Teorías biopsicológicas de la adicción

15.5 Autoestimulación cerebral y centros de recompensa cerebrales

15.6 Mecanismos neurales de la motivación y la adicción

15.7 Un caso notorio de adicción

La drogadicción es un problema grave en la mayoría de las partes del mundo. Por ejemplo, sólo en Estados Unidos más de 60 millones de personas son adictas a la nicotina, el alcohol o a ambos; 5,5 millones son adictas a drogas ilegales; y muchos millones más son adictas a medicamentos de venta con receta. Detengámonos un momento a pensar en la auténtica magnitud del sufrimiento que representan estas cifras —cientos de millones de personas enfermas, que sufren en todo el mundo—. Piense también el lector en lo que pueden significar estas cifras para él, a nivel personal. La incidencia de la drogadicción es tan alta que casi con toda seguridad él mismo, o alguien querido por él, está o estará afectado negativamente por las drogas.

En este capítulo se presentan algunos principios y conceptos farmacológicos básicos: se comparan los efectos de cinco drogas adictivas que se consumen frecuentemente y se revisan las investigaciones recientes sobre los mecanismos neurales de la adicción. Con toda probabilidad, el lector ya tenga una opinión fundada sobre la drogadicción; así pues, es especialmente importante que a medida que avance en el capítulo no deje que ideas preconcebidas empañen su razonamiento. Es importante, en particular, que no caiga en la trampa de suponer que el carácter jurídico de una droga tiene mucho que decir mucho sobre su inocuidad. Será menos proclive a suponer que las drogas legales son inocuas y que las ilegales son peligrosas si recuerda que la mayoría de las leyes que rigen el consumo de drogas en diversas partes del mundo se pusieron en vigor a principios del siglo XX, mucho antes de que hubiera una investigación científica sobre el tema.

Reflexión crítica

La tendencia de la gente a equiparar la legalidad de una droga con la inocuidad de una droga se me reveló hace poco de una forma particularmente irónica: me invitaron a asistir a una congreso de profesores de instituto de bachillerato sobre el tema de la toxicomanía. Cuando llegué al centro de congresos para dar mi charla, me acompañaron hasta una *suite* especial, donde se me animó a unirme al comité organizador en una ronda de droga —la droga era un *whisky* de malta de alta graduación—. Posteriormente, la ironía de la situación tuvo todas sus consecuencias. Cuando llegué al estrado bajo la influencia de un psicofármaco (el *whisky*), miré a través de una nube de humo de cigarrillos a una audiencia de educadores que me habían invitado a hablarles porque estaban preocupados por las repercusiones poco saludables de las drogas en sus alumnos. El aplauso de bienvenida dejó paso gradualmente al tintineo melódico de los cubitos de hielo en los vasos, y comencé a hablar. No les gustó lo que tenía que decir.

EN EL CD

En el módulo *Reflexiones* sobre las droga, Pinel le da la bienvenida a este capítulo y analiza algunos de los conceptos erróneos frecuentes sobre la drogadicción —mientras está bajo la influencia de una sustancia química que altera la mente—.



15.1 Principios básicos de la acción de las drogas

Este apartado se centra en los principios básicos de acción de las drogas[1], haciendo hincapié en los **psicofármacos** —drogas que, al actuar sobre el sistema nervioso, influyen en la experiencia subjetiva y el comportamiento.

Administración y absorción de las drogas

Habitualmente, las drogas se administran de una de cuatro formas: por ingestión oral, por inyección, por inhalación o por absorción a través de las membranas mucosas de la nariz, la boca o el recto. La vía de administración influye en la velocidad y el grado en que la droga llega a su lugar de acción.

Ingestión La vía oral es la vía de administración preferida de muchas drogas. Una vez que se han tragado, las drogas se disuelven en los líquidos del estómago y son transportadas al intestino, donde son absorbidas por el torrente circulatorio. Sin embargo, algunas drogas atraviesan fácilmente las paredes del estómago (p. ej., el alcohol) y surten efecto antes debido a que no tienen que llegar al intestino para que se absorban. Las drogas que no se absorben fácilmente del tubo digestivo o que se descomponen en metabolitos inactivos antes de que puedan absorberse, han de tomarse por otra vía.

Las dos ventajas principales de la vía de administración oral frente a las otras vías son que es sencilla y que es relativamente segura. Su principal desventaja es su imprevisibilidad: la absorción desde el tubo digestivo al torrente circulatorio puede estar influida en gran parte por factores tan difíciles de calibrar como la cantidad y tipo de alimentos que haya en el estómago.

Inyección La inyección de drogas es una práctica médica habitual, debido a que los efectos de las drogas inyectadas son intensos, rápidos y previsibles. Por lo general,

[1] El inglés se utiliza el término «*drug*« para referirse, indistintamente, a una droga o a un fármaco. En español puede hacer referencia a una droga, un fármaco o un medicamento *(N. de la T.)*.

las drogas se inyectan por vía *subcutánea (SC)*, en el tejido graso que está justo debajo de la piel; por vía *intramuscular (IM)*, en los músculos grandes; o por vía *intravenosa (IV)* [o endovenosa], directamente en las venas, en los puntos por donde pasan justo por debajo de la piel. Muchos adictos prefieren la vía intravenosa debido a que el torrente circulatorio transporta la droga directamente al encéfalo. Sin embargo, la velocidad y lo directo de la vía intravenosa son ventajas a medias; tras una inyección intravenosa hay pocas o ninguna oportunidad de contrarrestar los efectos de una sobredosis, una impureza o una reacción alérgica. Por lo demás, muchos adictos acaban con tejido cicatricial, infecciones e insuficiencia venosa en los pocos lugares de su cuerpo donde son accesibles las grandes venas.

Inhalación Algunas drogas pueden ser absorbidas en el torrente circulatorio a través de la rica red de capilares de los pulmones. Muchos anestésicos se administran corrientemente por *inhalación*, como se hace con el tabaco y la mariguana. Los dos inconvenientes principales de esta vía son que resulta difícil regular con precisión la dosis de la droga que se inhala y que muchas sustancias lesionan los pulmones si se inhalan crónicamente

Absorción a través de las membranas mucosas Algunas drogas pueden administrarse a través de las membranas mucosas de la nariz, la boca y el recto. La cocaína, por ejemplo suele autoadministrarse a través de las membranas nasales (se esnifa) —aunque no sin dañarlas—.

Entrada de las drogas en el sistema nervioso central

Una vez que la droga ha penetrado en el torrente circulatorio, la sangre la transporta a los vasos sanguíneos del sistema nervioso central. Afortunadamente, hay un filtro protector, la *barrera hematoencefálica*, que hace difícil que muchas sustancias químicas potencialmente peligrosas, de transmisión sanguínea, pasen de los vasos sanguíneos a las neuronas del sistema nervioso central.

Mecanismos de la acción de las drogas/fármacos

Los psicofármacos influyen en el sistema nervioso de muchas formas (*véase* Koob y Bloom, 1988). Algunas de estas drogas (p. ej., el alcohol y muchos de los anestésicos generales) actúan de forma difusa sobre las membranas neuronales en todo el sistema nervioso central. Otras actúan de un modo más específico: uniéndose a determinados receptores sinápticos; influyendo en la síntesis, el transporte, la liberación o desactivación de determinados neurotransmisores; o influyendo en la cadena de reacciones químicas que provoca en las neuronas postsinápticas la activación de sus receptores (*véase* el Capítulo 4).

Metabolismo y eliminación de las drogas

Hay enzimas que se sintetizan en el *hígado* que ponen fin a la acción de la mayoría de las drogas. Estas enzimas del hígado estimulan la conversión de las drogas activas en formas no activas —proceso conocido como **metabolismo de la droga—.** En muchos casos, la metabolización de la droga elimina su capacidad de atravesar las membranas lipídicas de las células, de forma que ya no pueden traspasar la barrera hematoencefálica. Además, pequeñas cantidades de algunos psicofármacos se desactivan al expulsarse del organismo en forma de orina, sudor, heces, respiración y leche materna.

Tolerancia a las drogas

La tolerancia a las drogas consiste en un estado de menor sensibilidad a la droga, que se produce como resultado de la exposición a la misma. La tolerancia a una droga puede manifestarse de dos formas: demostrando que una dosis determinada de la droga tiene menos efecto que el que tenía antes de la exposición a la droga, o demostrando que se necesita más droga para producir el mismo efecto. Básicamente, lo que esto significa es que la tolerancia es un desplazamiento de la *curva de respuesta a la dosis* (una gráfica de la magnitud del efecto de diferentes dosis de droga) hacia la derecha (*véase* la Figura 15.1).

Hay tres puntos importantes que conviene recordar sobre la especificidad de la tolerancia a una droga. El pri-

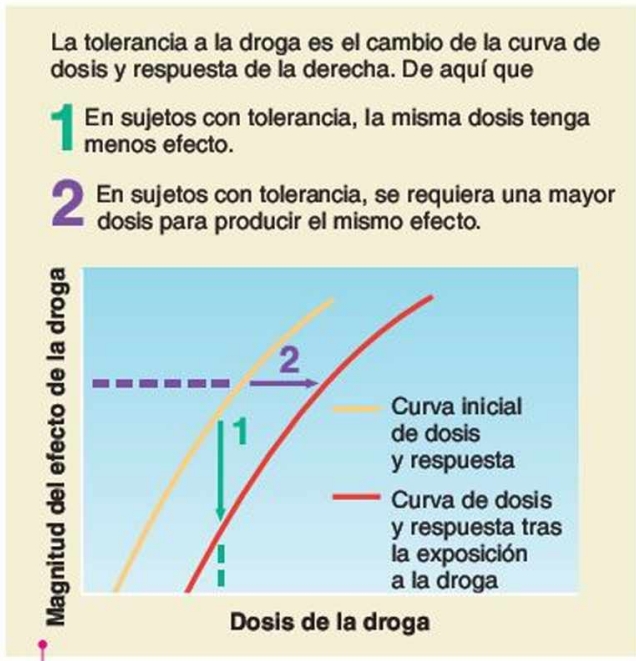


FIGURA 15.1 Tolerancia a las drogas: cambio en la curva de dosis y respuesta de la derecha como resultado del consumo de la droga.

mero es que la exposición a una droga puede producir tolerancia a otras drogas que actúan a través del mismo mecanismo; esto se conoce como **tolerancia cruzada.** El segundo es que la tolerancia a una droga a menudo se produce respecto a algunos efectos de la droga, pero no a otros. No comprender este segundo punto puede tener consecuencias trágicas para quienes piensan que, debido a que han desarrollado tolerancia a algunos de los efectos de una droga (p. ej., a las náuseas que producen el alcohol o el tabaco), tienen tolerancia a todos los efectos. De hecho, se puede desarrollar tolerancia a algunos de los efectos de una droga al tiempo que aumenta la sensibilidad a otros efectos de la misma droga —el aumento de sensibilidad a una droga se denomina **sensibilización a la droga** (Robinson, 1991)—. El tercer punto importante sobre la especificidad de la tolerancia a una droga es que no es un fenómeno unitario, es decir, no existe un único mecanismo subyacente a todos los casos. Cuando se administra una droga a dosis activas, pueden ocurrir muchos tipos de cambios adaptativos para reducir sus efectos.

Reflexión crítica

Hay dos clases de cambios que subyacen a la tolerancia a una droga: metabólicos y funcionales. La tolerancia a una droga consecuente a cambios que reducen la cantidad de droga que llega a sus lugares de acción se llama **tolerancia metabólica.** La tolerancia que resulta de cambios que reducen la reactividad de los lugares de acción de la droga se denomina **tolerancia funcional.**

La tolerancia a los psicofármacos es, en gran parte, funcional. La tolerancia funcional a los psicofármacos puede ser resultado de varios tipos diferentes de cambios neurales. Por ejemplo, la exposición a un psicofármaco puede reducir la cantidad de receptores para él, disminuir la eficacia con que se une a los receptores existentes, o disminuir el impacto de la fijación al receptor sobre la actividad de la célula.

Efectos de la abstinencia y de la dependencia física de drogas

Después de que hayan estado en el organismo cantidades significativas de una droga durante un cierto tiempo (p. ej., varios días), su eliminación repentina puede desencadenar una reacción fisiológica adversa llamada **síndrome de abstinencia.** Los efectos de la abstinencia de una droga son prácticamente siempre los opuestos a los efectos iniciales de la droga. Por ejemplo, la abstinencia de drogas anticonvulsivas a menudo desencadena convulsiones, así como la abstinencia de somníferos a menudo produce insomnio. Se dice que las personas que sufren una reacción de abstinencia cuando dejan de tomar una droga tienen **dependencia física** de esa droga.

Implicaciones clínicas

El hecho de que los efectos de la abstinencia con frecuencia sean los opuestos a los efectos iniciales de la droga sugiere que los efectos de la abstinencia pueden estar producidos por los mismos cambios neurales que producen la tolerancia a la droga (*véase* la Figura 15.2). Según esta teoría, la exposición a una droga produce cambios compensadores en el sistema nervioso que contrarrestan los efectos de la droga y producen tolerancia. Posteriormente, cuando se elimina la droga del organismo, estos cambios neurales compensadores, sin que la droga los contrarreste, se manifiestan como síntomas de abstinencia opuestos a los efectos iniciales de la droga.

La gravedad de los síntomas de abstinencia depende de la droga concreta de que se trate, de la duración y el grado de exposición previo a la droga y de la velocidad con que se elimine la droga del organismo. En líneas generales, una exposición más larga a una dosis más alta, seguida de una eliminación rápida, produce unos efectos de abstinencia mayores.

¿Qué es la adicción?

Un adicto es un consumidor habitual de droga, pero no todos los consumidores habituales de droga son adictos. Los **adictos** son aquellos consumidores habituales de drogas que siguen consumiendo la droga a pesar de sus efectos adversos sobre su salud y su vida social, y a pesar de sus esfuerzos reiterados por dejar de consumirla (*véase* Hyman y Malenka, 2001).

La mayor confusión sobre la naturaleza de la adicción concierne a su relación con la dependencia física. Muchas personas las equiparan: ven a los adictos como personas que están atrapadas en un tiovivo de consumo de droga, síntomas de abstinencia y consumo de más droga para combatir los síntomas de abstinencia. Aunque esta idea resulta atractiva porque es sencilla, es errónea. A veces los adictos toman drogas para evitar o aliviar los síntomas de abstinencia, pero pocas veces este es el motivo principal de su adicción. Si fuera así, podría curarse fácilmente a los adictos hospitalizándoles durante unos cuantos días hasta que remitieran sus síntomas de abstinencia. Sin embargo, la mayoría de los adictos reanudan su ingesta de drogas incluso después de llevar meses de abstinencia obligada. Esta es una cuestión importante que se retomará más adelante en el capítulo.

Reflexión crítica

Cuando se pensaba que la dependencia física era la principal causa de la adicción, se acuñó el término *dependencia psicológica* para referirse a las excepciones a esta regla general. Se dijo que la **dependencia psicológica** es la causa de cualquier consumo compulsivo de una droga que ocurra sin que haya dependencia física. Sin embargo, ahora que está claro que la dependencia física no es el principal factor que motive la adicción, no hay mucha necesidad de la categoría especial de dependencia psicológica (*véase* Leshner, 1997).

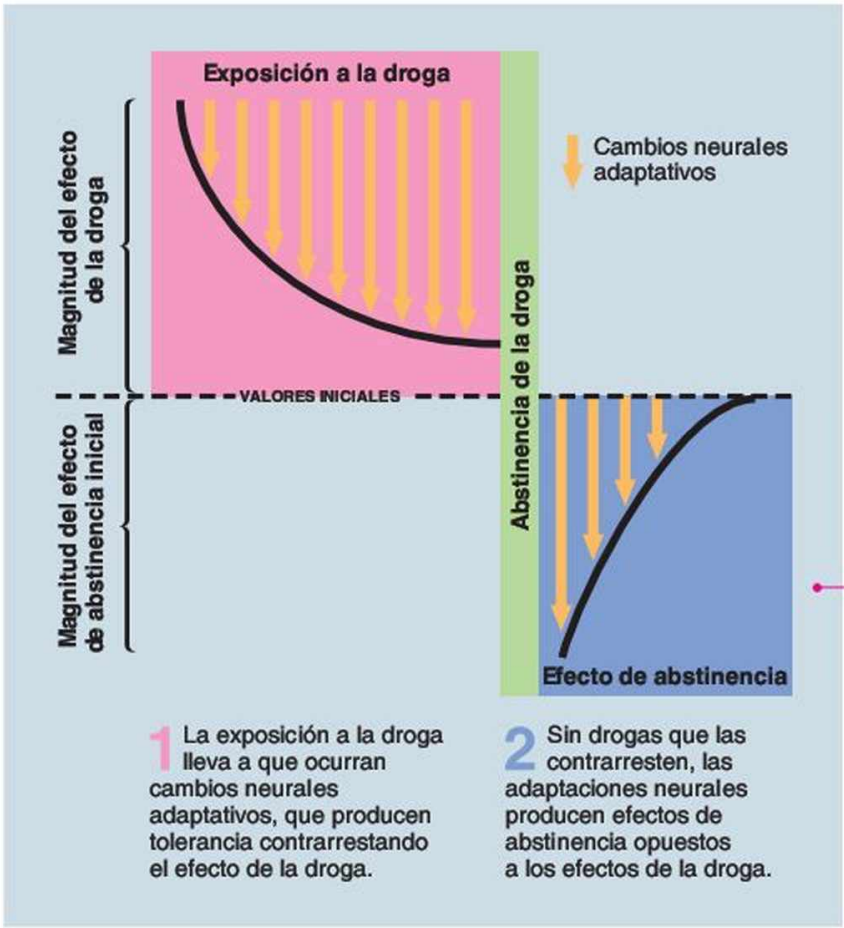


FIGURA 15.2 Relación entre la tolerancia a la droga y los efectos de abstinencia. Los mismos cambios neurofisiológicos adaptativos que se dan en respuesta a la exposición a la droga y producen tolerancia a la droga se manifiestan como efectos de abstinencia una vez que se retira la droga. A medida que se van produciendo los cambios neurofisiológicos, aumenta la tolerancia; a medida que decaen, disminuye la gravedad de los efectos de abstinencia.

15.2 Papel del aprendizaje en la tolerancia a la droga y la abstinencia de la droga

Una influyente línea de investigación psicofarmacológica ha demostrado que el aprendizaje juega un papel importante tanto en la tolerancia a la drogas como en la abstinencia de ella. Estas investigaciones han contribuido decisivamente al conocimiento de la tolerancia y la abstinencia, pero su repercusión ha llegado más allá: ha señalado que los esfuerzos por comprender los efectos de los psicofármacos sin considerar la experiencia y la conducta de los sujetos sólo dará respuestas parciales.

La investigación sobre el papel del aprendizaje en la tolerancia a la droga se ha centrado en tres fenómenos: la tolerancia contingente a la droga, la tolerancia condicionada a la droga y los efectos condicionados de la abstinencia. Estos fenómenos se estudian en los subapartados siguientes.

Tolerancia contingente a la droga

La **tolerancia contingente a la droga** se refiere a la evidencia de que solamente se produce tolerancia a los efectos de la droga que de hecho se experimentan. La mayoría de los estudios de tolerancia contingente a la droga utilizan el **diseño de «antes y después».** En los experimentos de «antes y después», dos grupos de sujetos reciben la misma serie de inyecciones de droga y la misma serie de pruebas repetidas, pero los sujetos de un grupo reciben la droga antes de cada serie de pruebas y los del otro grupo reciben la droga después de cada prueba. Al final del experimento, todos los sujetos reciben la misma dosis de la droga, a lo que sigue la prueba, de forma que pueda compararse el grado en que la droga afecta al rendimiento en la prueba en los dos grupos.

Mis colegas y yo (*véase* p. ej., Pinel, Mana y Kim, 1989) hemos utilizado el diseño de «antes y después» para estudiar la tolerancia contingente al efecto anticonvulsivo del alcohol. En un estudio, se sometió a dos grupos de ratas exactamente al mismo régimen de inyecciones de alcohol: una inyección cada dos días mientras duró el experi-

Perspectiva evolutiva

mento. Durante la fase de desarrollo de tolerancia, las ratas de un grupo recibieron cada inyección de alcohol una hora antes de recibir una estimulación convulsiva moderada en la amígdala, de modo que el efecto anticonvulsivo del alcohol pudiera experimentarse en cada ensayo. Las ratas del otro grupo recibieron las inyecciones una hora después de cada estimulación convulsiva, de manera que no pudieran experimentar el efecto anticonvulsivo. Al final del experimento, todos los sujetos recibieron una inyección de prueba de alcohol, seguida una hora después por una estimulación convulsiva, de manera que pudiera compararse el grado de tolerancia al efecto anticonvulsivo del alcohol en los dos grupos. Como se representa en la Figura 15.3, las ratas que recibieron alcohol en cada ensayo antes de la estimulación convulsiva se hicieron casi totalmente tolerantes al efecto anticonvulsivo del alcohol, mientras que las que recibieron las mismas inyecciones y estimulaciones en orden inverso no desarrollaron ningún grado de tolerancia al efecto anticonvulsivo del alcohol. Se ha comprobado que en muchas especies se da tolerancia contingente a la droga respecto a muchos otros efectos de la droga (*véase* Poulos y Cappell, 1991; Wolgin y Jakubow, 2003).

Tolerancia condicionada a la droga

Mientras que los estudios de tolerancia contingente a la droga se centran en lo que hacen los sujetos mientras están bajo influencia de una droga, los estudios de tolerancia condicionada a la droga se centran en las situaciones en que se toman las drogas. La **tolerancia condicionada a la droga** se refiere a que se ha comprobado que los efectos de tolerancia alcanzan su máxima expresión sólo cuando una droga se administra en la misma situación en que se ha administrado previamente (*véase* Mitchell, Basbaum y Fields, 2000; Siegel, 2004; Weise-Kelley y Siegel, 2001).

En una demostración de la tolerancia condicionada a la droga (Crowell, Hinson y Siegel, 1981), dos grupos de ratas recibieron veinte inyecciones de alcohol y veinte inyecciones salinas en una secuencia alterna de una inyección cada día. La única diferencia entre los dos grupos fue que las ratas de un grupo recibieron las veinte inyecciones de alcohol en una sala de pruebas especial y las veinte inyecciones salinas en la sala de su colonia, mientras que las ratas del otro grupo recibieron el alcohol en la sala de la colonia y la solución salina en la sala de pruebas especial. Al final del periodo de inyecciones, se comprobó en ambos entornos la tolerancia de cada rata al efecto *hipotérmico* (reductor de la temperatura) del alcohol. Como se muestra en la Figura 15.4, solamente se observó tolerancia cuando las ratas recibieron las inyecciones en el entorno que se había emparejado previamente con la administración de alcohol. Ha habido docenas de demostraciones de la *especificidad situacional de la tolerancia a las drogas:* este efecto es pronunciado, fiable y generalizado.

Perspectiva evolutiva

La especificidad situacional de la tolerancia a las drogas llevó a Siegel y sus colaboradores a proponer que los adictos podrían ser especialmente vulnerables a los efectos mortales de una *sobredosis* de droga cuando la droga se administrara en un contexto nuevo. Su hipótesis sostiene que los adictos adquieren tolerancia cuando se autoadmi-

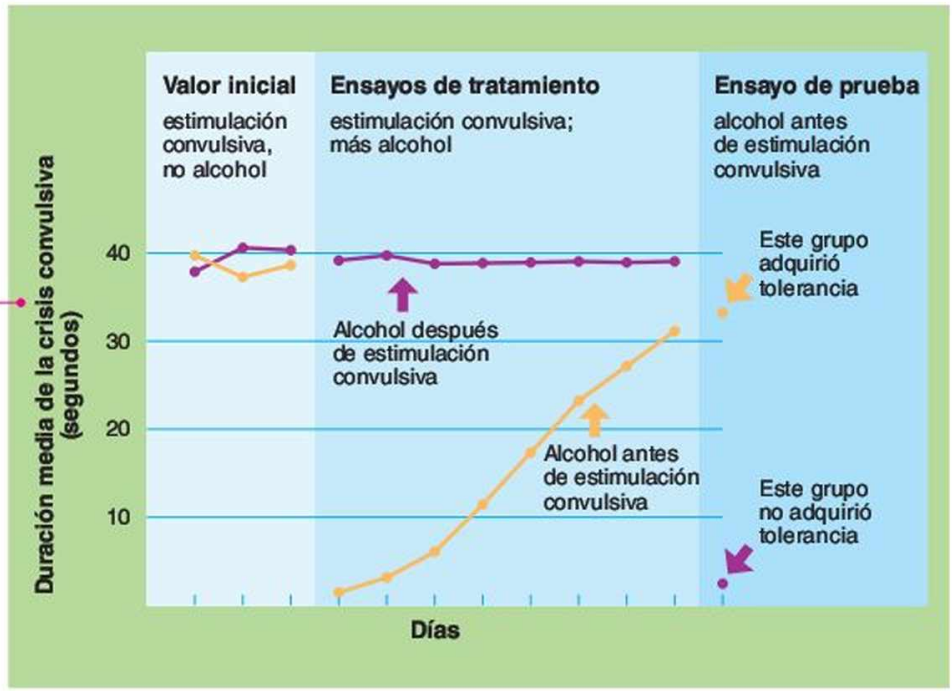


FIGURA 15.3 Tolerancia contingente al efecto anticonvulsivo del alcohol. Las ratas que recibieron alcohol en cada ensayo *antes* de una estimulación convulsiva adquirieron tolerancia a su efecto anticonvulsivo; no así las que recibieron las mismas inyecciones *después* de una estimulación convulsiva en cada ensayo. (Modificado de Pinel, Mana y Kim, 1989.)

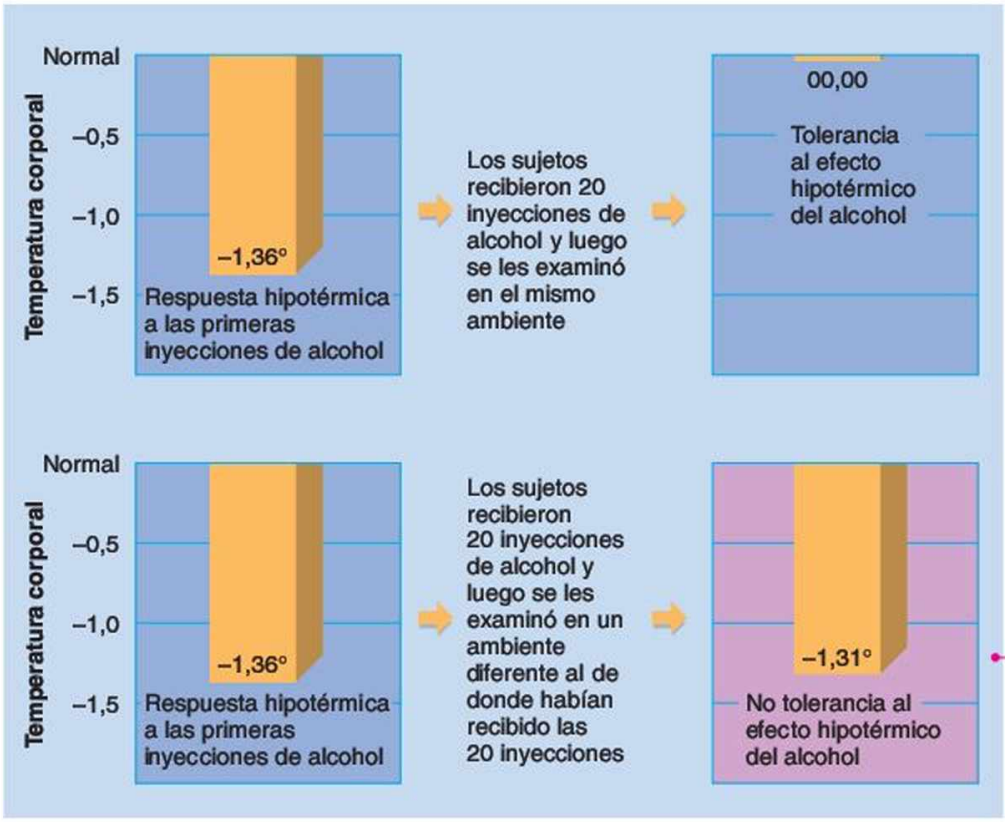


FIGURA 15.4 La especificidad situacional de la tolerancia a los efectos hipotérmicos del alcohol. (Modificado de Cronwell *et al.*, 1981.)

nistran reiteradamente su droga en el mismo contexto y. como resultado, comienzan a tomar dosis cada vez mayores para compensar la disminución de los efectos de la droga. Entonces, si el adicto se administra la dosis masiva habitual en una situación no habitual, no se cuenta con los efectos de tolerancia para compensar los efectos de la droga y existe un mayor riesgo de muerte por sobredosis. En apoyo de esta hipótesis, Siegel y sus colegas (1982) hallaron que murieron muchas más ratas con tolerancia a la heroína tras una dosis elevada de heroína administrada en un entorno nuevo que en su entorno habitual de inyección. La heroína mata al suspender la respiración.

Siegel enfoca cada episodio de administración de droga como un ensayo de condicionamiento pavloviano en el que diversos estímulos ambientales que predicen con regularidad la administración de la droga (p. ej., *pubs*, aseos, agujas u otros drogadictos) constituyen estímulos condicionados, y que los efectos de la droga constituyen estímulos incondicionados. El supuesto en que se basa fundamentalmente la teoría es que los estímulos condicionados que predicen la administración de la droga llegan a provocar respuestas condicionadas opuestas a los efectos incondicionados de la droga. Siegel ha denominado **respuestas de compensación condicionadas** a estas hipotéticas respuestas condicionadas opuestas La teoría sostiene que, a medida que los estímulos que predicen repetidamente los efectos de una droga llegan a provocar respuestas de compensación cada vez mayores, contrarrestan cada vez más los efectos incondicionados de la droga y producen tolerancia específica para la situación.

Aunque se produce tolerancia a muchos de los efectos de las drogas, a veces sucede lo contrario —sensibilización—. La *sensibilización a una droga*, así como la tolerancia a una droga, puede ser específica para una situación (Arvanitogiannis, Sullivan y Amir, 2000). Por ejemplo, Anagnostaras y Robinson (1996) demostraron la especificidad situacional de la sensibilización de los efectos de estimulación motora de la anfetamina. Encontraron que diez inyecciones de anfetamina, una cada tres o cuatro días, aumentaban considerablemente la capacidad de la anfetamina de estimular la actividad motora de las ratas —pero sólo cuando se inyectaba y se examinaba a las ratas en el mismo entorno en que habían tenido la experiencia de las inyecciones previas de anfetamina—.

Efectos condicionados de la abstinencia

Como se acaba de aprender, la teoría de Siegel acerca de la respuesta de compensación condicionada sugiere que, cuando se administra repetidamente una droga en el mismo contexto, el entorno comienza a provocar respuestas que contrarrestan los efectos de la droga y llevan a que se produzca tolerancia. Una predicción de esta teoría es que, cuando no se puede disponer de la droga, el am-

biente asociado a la droga debería provocar los efectos opuestos a los efectos originales de la droga. Los efectos de abstinencia que provocan el entorno de consumo de la droga u otras claves asociadas con la droga se consideran **efectos de abstinencia condicionados.**

Hay muchas demostraciones de los efectos de la abstinencia condicionada. Por ejemplo, Krank y Perkins (1993) administraron dos inyecciones diarias a tres grupos de ratas. Un grupo de ratas recibió una inyección diaria de morfina en un entorno de prueba especial y una inyección salina en su jaula habitual; otro grupo recibió inyecciones salinas en el entorno de prueba e inyecciones de morfina en su jaula habitual; y el tercer grupo recibió inyecciones salinas en los dos entornos, el de prueba y el habitual. Tras diez días de inyecciones (esto es, después de veinte inyecciones), cesaron las inyecciones, se puso a las ratas en el entorno de prueba especial y se evaluaron las reacciones de abstinencia de morfina. Los resultados se presentan en la Figura 15.5. Las ratas que habían recibido inyecciones de morfina en el entorno de prueba especial manifestaron muchos más síntomas de abstinencia de la morfina que las ratas que habían recibido inyecciones de morfina en sus jaulas habituales y que las ratas que habían recibido solamente inyecciones salinas.

Perspectiva evolutiva

Reflexiones acerca del condicionamiento de drogas

En cualquier situación en que se administran drogas repetidas veces, los efectos condicionados resultan inevitables. Por esto es importante entenderlos. Sin embargo, la mayor parte de las teorías del condicionamiento de las drogas presentan un grave problema: les es difícil predecir hacia donde se dirigirán los efectos condicionados. Por ejemplo, la respuesta de compensación condicionada de Siegel predice que los efectos condicionados de la droga siempre serán los opuestos a los efectos incondicionados de la droga, pero se ha comprobado que en muchos casos

Reflexión crítica

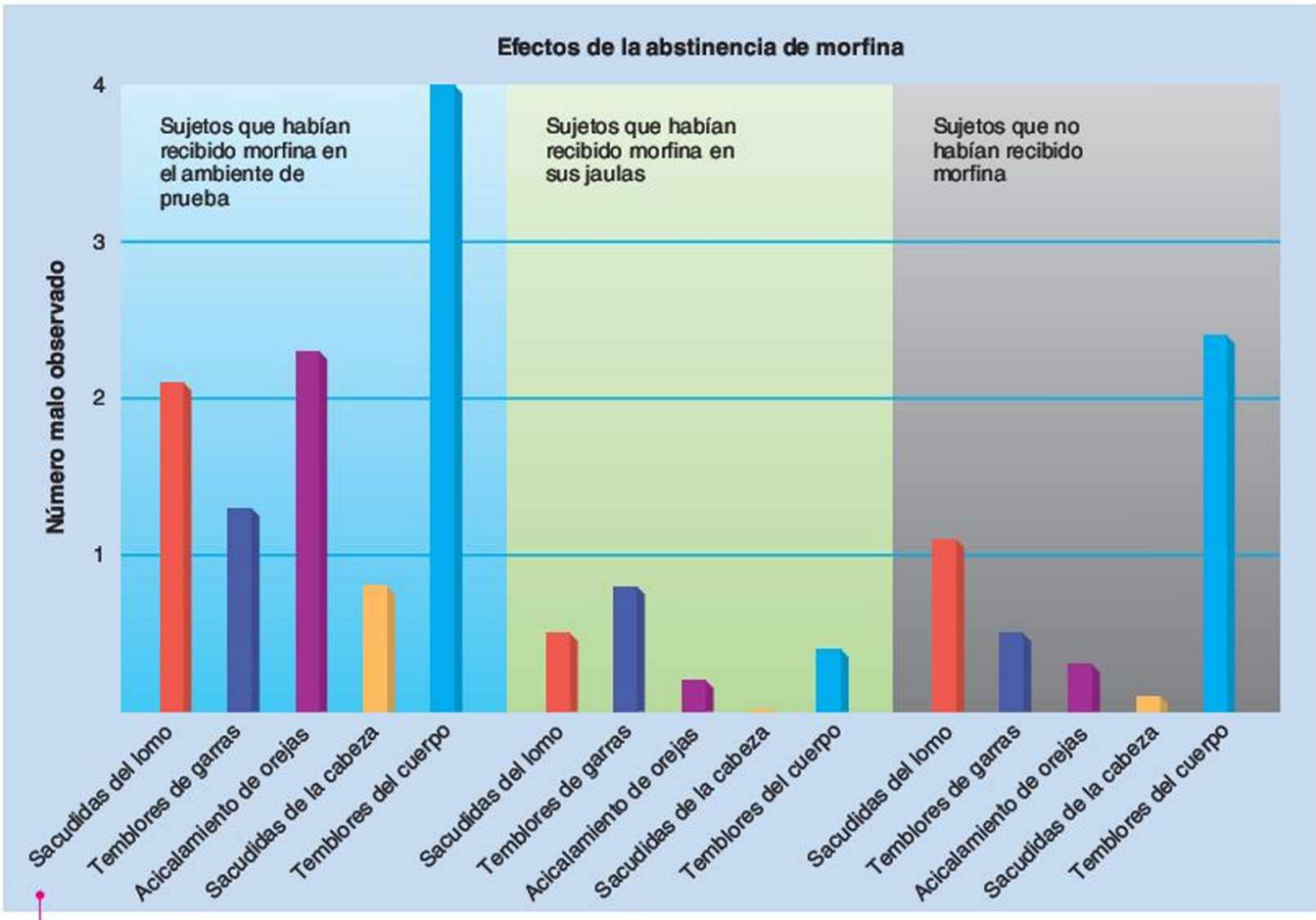


FIGURA 15.5 Efectos condicionados de la abstinencia de morfina en ratas. Cuando se puso a ratas en el ambiente en el que previamente habían experimentado los efectos de la morfina, presentaron efectos de abstinencia de morfina. (Modificado de Krank y Perkins, 1993.)

los estímulos condicionados producen respuestas similares a los de la droga.

Ramsay y Woods (1997) mantienen que gran parte de la confusión acerca de los efectos condicionados de las drogas surge de una equivocación al interpretar el condicionamiento pavloviano. En concreto, critican el supuesto habitual de que el estímulo incondicionado en un experimento de tolerancia a una droga es la droga, y que la respuesta incondicionada es cualquier cambio fisiológico o comportamental que el experimentador llegue a registrar. En lugar de ello argumentan que el estímulo incondicionado (esto es, el estímulo al que el sujeto reacciona de forma refleja) es la alteración del funcionamiento neural que ha sido producida directamente por la droga, y que las respuestas incondicionadas son las diversas reacciones de compensación, mediadas por mecanismos neurales, al estímulo incondicionado.

Este cambio de perspectiva supone una gran diferencia. Por ejemplo, en el experimento de tolerancia al alcohol de Crowell y colaboradores previamente descrito (1981), se consideró como estímulo incondicionado al alcohol y como respuesta incondicionada a la hipotermia resultante. En lugar de esto, Ramsay y Woods hubieran sostenido que el estímulo incondicionado era la hipotermia producida directamente por la exposición al alcohol, mientras que los cambios compensadores que tendían a contrarrestar las reducciones de la temperatura corporal eran las respuestas incondicionadas. Lo importante de todo esto es que, una vez que se determina cual es el estímulo incondicionado y cual es la respuesta incondicionada, resulta fácil predecir en qué dirección irá la respuesta condicionada en cualquier experimento de condicionamiento de drogas: la respuesta condicionada siempre es similar a la respuesta incondicionada. Por otra parte, Ramsay y Woods hubieran argumentado que cuando la respuesta incondicionada contrarresta al estímulo incondicionado, como suele suceder, el condicionamiento produce tolerancia; mientras que cuando la respuesta incondicionada aumenta el estímulo incondicionado, el condicionamiento produce sensibilización.



15.3 Cinco drogas de consumo frecuente

Este apartado se dedica a los riesgos del uso habitual de cinco drogas que se consumen frecuentemente: tabaco, alcohol, mariguana, cocaína y opiáceos.

Tabaco

Cuando se fuma un cigarrillo, la **nicotina** —el principal ingrediente psicoactivo del tabaco— y otras 4.000 sustancias químicas, que en conjunto se llaman *alquitrán*, se absorben a través de los pulmones. Cada año el tabaco es responsable de más de 3 millones de muertes en todo el mundo, 450.000 sólo en Estados Unidos, y contribuye a aproximadamente el 20% de todas las muertes en los países occidentales (*véase* Laviolette y Van der Koopy, 2004).

Debido a que se produce una considerable tolerancia a algunos de los efectos inmediatos del tabaco, los efectos de fumar un cigarrillo en los no fumadores y en los fumadores pueden ser bastante diferentes. Los no fumadores suelen responder a algunas bocanadas de humo con diversas combinaciones de náuseas, vómitos, toses, transpiración, contracciones abdominales, mareos, enrojecimiento y diarrea. Por lo contrario, los fumadores dicen sentirse más relajados, más alerta y menos hambrientos después de un cigarrillo.

No hay duda de que los fumadores empedernidos son drogadictos en todo el sentido de la palabra (Jones, 1987). El ansia compulsiva de la droga, principal característica definitoria de la adicción, puede verse fácilmente en cualquier fumador empedernido que se haya quedado sin cigarrillos o que se vea forzado por las circunstancias a no fumar durante varias horas. Además, los fumadores empedernidos que dejan de fumar sufren una serie de efectos de abstinencia, tales como depresión, ansiedad, agitación, irritabilidad, estreñimiento y problemas para dormir y concentrarse.

Alrededor del setenta por ciento de las personas que prueban un cigarrillo se vuelven adictos —una cifra muy desfavorable si se compara con el 10% respecto al alcohol y el 30% respecto a la heroína—. Además, sólo aproximadamente el 20% de los intentos de dejar de fumar se mantiene durante dos años o más (Schelling, 1992). ¿Se le



ocurre al lector algún otro psicofármaco que uno se administre a sí mismo casi continuamente —incluso mientras el adicto camina por la calle?

Los estudios de gemelos (Lerman *et al.*, 1999) indican que la adicción a la nicotina tiene un fuerte componente genético. Se calcula que se hereda en un 65%.

Las consecuencias a largo plazo del consumo de tabaco son alarmantes. El **síndrome del fumador** se caracteriza por dolor de pecho, respiración dificultosa, falta de aliento, tos y una mayor susceptibilidad a las infecciones del aparato respiratorio. Los fumadores crónicos son muy vulnerables a una serie de trastornos pulmonares, potencialmente mortales, que incluyen neumonía, *bronquitis* (inflamación crónica de los bronquiolos de los pulmones), *enfisema* (pérdida de elasticidad del pulmón debido a irritación crónica) y cáncer de pulmón. Si bien es el aumento del riesgo de cáncer pulmonar el que recibe la mayor propaganda, fumar también aumenta el riesgo de cáncer de laringe (glotis), boca, esófago, riñón, páncreas, vejiga y estómago. Los fumadores corren también mayor riesgo de padecer diversas enfermedades cardiovasculares, que pueden desembocar en infarto de miocardio o en accidente cerebrovascular.

Implicaciones clínicas

Muchos fumadores alegan que fuman a pesar de sus efectos adversos porque fumar reduce la tensión. Sin embargo, los fumadores están de hecho más tensos que los no fumadores: su nivel de tensión es razonablemente normal mientras están fumando, pero aumenta marcadamente entre un cigarro y el siguiente. Así pues, el aparente efecto relajante de fumar meramente refleja la inversión temporal del estrés que le causa su adicción al fumador (*véase* Parrott, 1999).

Las personas que padecen la enfermedad de Buerger son un ejemplo espantoso del poder adictivo de la nicotina. La **enfermedad de Buerger** es un cuadro clínico en el que los vasos circulatorios, especialmente los que irrigan las piernas, se estrechan cada vez que la nicotina entra en el torrente circulatorio:

> Si el paciente con esta enfermedad sigue fumando, puede que surja finalmente una gangrena. Primero, puede que haya que amputar algunos dedos; luego el pie hasta el tobillo; después la pierna hasta la rodilla; y finalmente hasta la cadera. En algún punto de esta horrible progresión, la gangrena puede atacar a la otra pierna. Se informa con seriedad a los pacientes de que si dejan de fumar prácticamente con toda seguridad se frenará el inexorable avance de la gangrena por las piernas. Aun así, los cirujanos dicen que no es raro ver a un paciente con enfermedad Buerger dando vigorosas chupadas a un cigarrillo en su cama del hospital después de una segunda o tercera operación de amputación. (Brecher, 1972, pp. 215-216)

Por desgracia, los efectos adversos del humo del tabaco no se restringen a quienes fuman. Ahora hay datos concluyentes de que las personas que viven o trabajan con fumadores son más propensas a contraer una enfermedad cardíaca o cáncer. Incluso los que no han nacido son vulnerables: fumar durante el embarazo aumenta la probabilidad de aborto espontáneo, de parto con el niño muerto y de muerte prematura del bebé. Los niveles de nicotina en la sangre de los bebés amamantados suelen ser tan elevados como los de la sangre de la madre.

Alcohol

Aproximadamente, 104 millones de estadounidenses han consumido alcohol en el último mes, 13 millones de estos beben mucho y más de 100.000 mueren cada año de enfermedades y accidentes relacionados con el alcohol. El alcohol interviene en aproximadamente el 3% de las muertes que ocurren en Estados Unidos, incluidas las muertes por anomalías congénitas, enfermedades, mala salud, accidentes y violencia.

Dado que las moléculas de alcohol son pequeñas y solubles en la grasa y el agua, invaden todas las partes del organismo. El alcohol se clasifica como **sedante** porque a dosis moderadas o altas disminuye el disparo neural; sin embargo, a dosis bajas puede estimular el disparo neural y facilita la interacción social. La adicción al alcohol tiene un fuerte componente genético (Mc Gue, 1999); se calcula que puede heredarse genéticamente en un 55%.

A dosis moderadas, el bebedor de alcohol sufre diversos grados de deterioro cognitivo, perceptivo, verbal y motor, así como una pérdida de control que puede llevar a una serie de acciones socialmente inaceptables. El resultado de las dosis elevadas es la pérdida de consciencia; y si el nivel en sangre alcanza el 0,5 % existe riesgo de muerte por parada respiratoria. El revelador sofoco en la cara de la intoxicación alcohólica se debe a la dilatación de los vasos sanguíneos de la piel; esta dilatación aumenta la cantidad de calor que se disipa a través de la sangre en el aire y lleva a un descenso de la temperatura corporal (*hipotermia*). El alcohol también es un *diurético*, es decir, aumenta la producción de orina en los riñones.



El alcohol, al igual que muchas drogas adictivas, origina tanto tolerancia como dependencia física. El hígado del bebedor empedernido metaboliza el alcohol más rápidamente que el del abstemio, pero este aumento de la eficacia metabólica contribuye sólo levemente a la tolerancia total al alcohol; la mayor parte de la tolerancia al alcohol es funcional. La abstinencia alcohólica suele causar un síndrome leve de dolor de cabeza, náuseas, vómitos y temblores, conocido eufemísticamente como *resaca*.

El auténtico síndrome de abstinencia alcohólica comprende tres fases (*véase* De Witte *et al.*, 2003). La primera fase se inicia alrededor de cinco o seis horas después de dejar de beber intensamente, y se caracteriza por temblores intensos, agitación, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, calambres abdominales, transpiración profusa y ocasionalmente alucinaciones. La característica que define a la segunda fase, la cual ocurre por lo general entre 15 y 30 horas después de dejar de beber, son las convulsiones. La tercera fase, que suele empezar uno o dos días después de dejar de beber y dura tres o cuatro días, se denomina ***delirium tremens* (DTs).** El DTs se caracteriza por alucinaciones alarmantes, delirios extraños, agitación, confusión, *hipertermia* (temperatura elevada) y *taquicardia* (aceleración del ritmo cardíaco). Las convulsiones y el DTs que provocan la abstinencia alcohólica pueden ser mortales.

Implicaciones clínicas

El alcohol ataca prácticamente a todos los tejidos del organismo (*véase* Anderson *et al.*, 1993). El consumo crónico de alcohol produce lesiones cerebrales extensas (Hayakawa *et al.*, 1992) y, como se aprendió en el Capítulo 1, **síndrome de Korsakoff** —un trastorno neuropsicológico que se caracteriza por una pérdida grave de memoria, disfunciones sensitivas y motoras, y *demencia* (deterioro intelectual) grave—. Asimismo, el consumo crónico de alcohol provoca extensas cicatrizaciones en el hígado o **cirrosis**, que es la principal causa de muerte en los grandes consumidores de alcohol. El alcohol debilita los músculos del corazón, aumentando así el riesgo de infarto de miocardio. Irrita las paredes del tubo digestivo y, al hacer esto, aumenta el riesgo de cáncer de boca y de hígado, úlceras de estómago, *pancreatitis* (inflamación del páncreas) y *gastritis* (inflamación del estómago). Y no debe olvidarse la mortandad que produce el alcohol en las carreteras y en los hogares. (El devastador efecto del alcohol en las familias de los adictos me lo resaltó un estudiante que había crecido con un padre alcohólico y que me pidió que resaltara este efecto secundario.)

Al igual que la nicotina, el alcohol pasa fácilmente a través de la membrana de la placenta y afecta al feto. El resultado es que la descendencia de madres que consumen cantidades significativas de alcohol durante el embarazo puede padecer el **síndrome alcohólico fetal (SAF).** El niño con SAF sufre algunos o todos los síntomas siguientes (O'Leary, 2004): retraso mental, mala coordinación, tono muscular deficiente, bajo peso al nacer, retraso del crecimiento y/o deformaciones físicas. Ya que el alcohol puede alterar el desarrollo cerebral de tantas maneras (p. ej., alterando el soporte neurotrófico, alterando la producción de moléculas de adhesión celular, o alterando las pautas normales de apoptosis), no hay un período del embarazo en el que la ingesta de alcohol sea inocua (*véase* Guerri, 2002; Farber y Olney, 2003). Por otra parte, parece ser que no hay una cantidad inocua. Aunque el auténtico SAF se encuentra pocas veces en los bebés de madres que nunca han bebido más de una copa al día durante el embarazo, los hijos de madres que bebieron sólo moderadamente mientras estaban embarazadas a veces presentan una serie de problemas cognitivos, incluso cuando no están diagnosticados de SAF (*véase* Korkman, Kettunen y Autti-Ramo, 2003).

El alcohol afecta la función cerebral de los bebedores de muchas maneras. Por ejemplo, reduce la entrada de iones de calcio en las neuronas al actuar sobre los canales de calcio; interfiere en la función del segundo mensajero en el interior de las neuronas, altera la transmisión gabérgica [del GABA] y glutaminérgica y desencadena la apoptosis (*véase* Farber y Olney, 2003; Ikonomidou *et al.*, 2000).

Mariguana

Mariguana es el nombre que se da por lo general a las hojas secas y las flores de ***Cannabis sativa*** —planta común de cáñamo índico[2]—. Aproximadamente dos millones de estadounidenses han consumido mariguana en el último mes. El modo habitual de consumirla es fumar estas hojas en un *porro* (cigarrillo de mariguana) o en pipa, pero también es eficaz cuando se ingiere oralmente si primero se cuece en un sustrato rico en aceite —como un bizcocho de chocolate— para fomentar su absorción en el tubo digestivo.

Los efectos psicoactivos de la mariguana pueden atribuirse en gran parte a un componente llamado **THC** (delta-9-tetrahidrocanabinol). Sin embargo, la mariguana contiene más de 80 *canabinoides* (sustancias químicas de la misma categoría química que el THC) que también pueden ser psicoactivas. La mayor parte de los canabinoides se encuentran en una resina pegajosa que recubre las hojas y las flores de la planta, la cual puede extraerse y secarse para obtener un material oscuro, parecido al corcho, que se denomina **hachís.** El hachís puede procesarse posteriormente para crear un producto muy potente, llamado *aceite de hachís*.

Los documentos escritos del consumo de mariguana se remontan a 6.000 años atrás, en China, donde se utilizaba su tallo para hacer cuerdas, sus semillas como grano y sus hojas y flores por sus efectos psicoactivos y medicinales.

[2] De ella se obtienen estupefacientes como la mariguana o marihuana, el hachís o la grifa. En inglés se denomina *cannabis (N. de la T.)*.

En la Edad Media, el cultivo del cáñamo se difundió de Oriente Medio a Europa Occidental; sin embargo, en Europa se cultivó fundamentalmente para fabricar cuerda y se olvidaron en gran medida sus propiedades psicoactivas. Durante el período de imperialismo europeo, hubo una gran demanda de cuerda para las embarcaciones de vela. En 1611, las colonias americanas respondieron a esta demanda cultivando cáñamo industrialmente; George Washington fue uno de los cultivadores más destacados de cáñamo.

Parece ser que la práctica de fumar las hojas de *Cannabis sativa* y la propia palabra *mariguana* la introdujeron en el sur de Estados Unidos a principios del siglo veinte los emigrantes mexicanos; y el consumo de la droga se difundió paulatinamente entre determinados subgrupos, como los pobres de los guetos de las ciudades y los músicos de jazz. En 1926, se publicó un artículo en un periódico de Nueva Orleans en el que se hablaba de la «amenaza de la mariguana» y pronto comenzaron a aparecer historias similares en periódicos de todo el país bajo títulos como: «Los cigarrillos del diablo», «La droga asesina» y «La locura de la mariguana». Se dijo a los ciudadanos que la mariguana convertía a la gente normal en criminales violentos, enloquecidos por la droga, que rápidamente se volvían adictos a la heroína.

El resultado de esta tergiversación de los efectos de la mariguana por parte de la prensa estadounidense fue la entrada en vigor de muchas leyes contra esta droga. En numerosos estados, la mariguana se clasificó legalmente como **narcótico** (término legal que suele utilizarse para referirse a los opiáceos) y en consecuencia se dictaron sentencias correspondientes. Sin embargo, tanto la estructura de la mariguana como sus efectos fisiológicos y comportamentales no se parecen en nada a los de otros narcóticos; por lo tanto, clasificar legalmente la mariguana como narcótico fue como aprobar una ley en la que se dijera que lo rojo es verde.

La divulgación del consumo de mariguana entre las clases medias y altas durante la década de los años sesenta fomentó un enorme programa de investigación; aun así, todavía existe un grado de confusión considerable acerca de la mariguana entre la población general. Una de las dificultades para determinar los efectos de la mariguana es que son sutiles, difíciles de medir, y están muy influidos por la situación social:

> A dosis bajas, como se acostumbra «socialmente», la persona intoxicada puede experimentar una mayor sensación de bienestar: a la inquietud e hilaridad iniciales le sigue un estado de relajación, de ensoñación y libre de preocupaciones, de alteración de las percepciones sensitivas, incluida la expansión del espacio y del tiempo; de sensaciones táctiles, visuales, olfativas, gustativas y auditivas más vívidas; de sensación de hambre, especialmente ansia de dulces; y de cambios sutiles en la concepción y expresión del pensamiento. A un observador que no lo sepa, el sujeto en este estado de consciencia no le parecerá sensiblemente diferente. (*National Commission on Marijuana and Drug Abuse*, 1972, p. 68)

Si bien los efectos de las dosis acostumbradas socialmente de mariguana son sutiles, las dosis altas alteran el funcionamiento psicológico. Se altera la memoria a corto plazo y se reduce la capacidad de realizar tareas que impliquen muchos pasos para lograr un objetivo concreto. La pronunciación se hace poco clara, y resulta difícil mantener una conversación con sentido. También son habituales la sensación de irrealidad, la intensificación de las emociones, las distorsiones sensitivas y las alteraciones motoras. No obstante, incluso después de dosis muy elevadas, una llamada inesperada a la puerta puede devolver el aspecto razonable de la conducta normal.

A la vista de los efectos comprobados de la mariguana, las afirmaciones iniciales de que su consumo podría provocar una oleada de delitos violentos entre los jóvenes parecen absurdas. Resulta difícil imaginar cómo alguien pudo creer que los ojos enrojecidos, el apetito, la somnolencia y la risa tonta que provocan las dosis sociales habituales de mariguana serían proclives a cometer actos delictivos violentos. De hecho, la mariguana en realidad refrena la conducta agresiva (Tinklenberg, 1974).

El poder adictivo de la mariguana es bajo. La mayoría de las personas que consumen mariguana lo hacen sólo ocasionalmente y muchos de los que la consumen de jóvenes dejan de hacerlo a los 30 ó 40 años. La tolerancia a la mariguana se desarrolla durante períodos de uso continuado; no obstante, los síntomas de abstinencia obvios (p. ej., náuseas, diarrea, transpiración, resfriados, temblores, alteraciones del sueño) son poco frecuentes, excepto en situaciones artificiales de laboratorio en las que se administran dosis orales masivas.

¿Cuáles son los riesgos para la salud del consumo de mariguana? Esta es una pregunta difícil de responder ya que ha habido tantas afirmaciones basadas en datos tan poco convincentes. Sin embargo, la mayoría de los investigadores que han llevado a cabo un pormenorizado escrutinio de los datos han llegado a la misma conclusión



general: el consumo ocasional de pequeñas cantidades de mariguana, pauta de consumo preferida por la mayoría de los consumidores, tiene pocos, si es que alguno, efectos adversos permanentes (Jacques *et al*., 2004) Incluso el consumo crónico a largo plazo tiene efectos que son mucho menos graves que los de sus parientes legales: la nicotina y el alcohol.

Dos de los efectos adversos de la mariguana se han demostrado suficientemente. El primero es que la minoría que fuma habitualmente mariguana suele padecer problemas respiratorios (*véase* p. ej., Zimmer y Morgan, 1997): tos crónica, bronquitis y asma. Segundo, puesto que la mariguana produce *taquicardia* (frecuencia cardíaca elevada), grandes dosis pueden desencadenar infartos de miocardio en individuos vulnerables (p. ej., personas mayores que han sufrido previamente un infarto de miocardio).

Implicaciones clínicas

Un tercer efecto del consumo continuo de marihuana se relaciona con el cerebro. Muchas personas creen que el consumo de mariguana causa daño cerebral, en particular, daño de aquellas áreas del cerebro implicadas en la memoria: ¿es cierto? Rogers y Robbins (2001) revisaron los datos. No hay pruebas convincentes de que el consumo de mariguana cause daño cerebral, pero los datos relacionados con alteraciones de las funciones mnésicas son más complejos Algunas revisiones (p. ej, Pope, Gruber y Yurgelin-Todd, 1995) han concluido que no existen pruebas suficientes de que se den alteraciones neurocognitivas que superen el período de exposición a la mariguana. Dos estudios han encontrado ligeros problemas de memoria en personas que habían consumido la droga durante un período especialmente prolongado (Block y Ghoneim, 1993; Fletcher *et al*., 1996), pero no hay pruebas de que estos efectos sean permanentes. De hecho, un estudio realizado por Pope y colaboradores (2001) indica que no son permanentes.

Se ha demostrado que algunos efectos de la mariguana tienen beneficios clínicos. Se ha utilizado, a menudo ilegalmente, para frenar las náuseas en pacientes de cáncer sometidos a quimioterapia y para estimular el apetito de pacientes que lo han perdido. Se ha demostrado asimismo que la mariguana impide las crisis epilépticas (Corcoran, McCaughran y Wada, 1978), dilata los bronquiolos de los asmáticos, disminuye la gravedad del *glaucoma* (trastorno que se caracteriza por el aumento de la presión del líquido del interior del ojo) y reduce ciertos tipos de dolor.

Implicaciones clínicas

Dado que el THC es liposoluble, en un principio se supuso que influía en el cerebro insertándose directamente en las membranas neuronales. Sin embargo, actualmente se sabe que el THC se une a unos receptores que abundan en particular en los núcleos basales, el hipocampo, el cerebelo y la neocorteza (Howlett *et al*., 1990) y es posible que ejerza la mayoría de sus efectos uniéndose a receptores canabinoides (*véase* Piomelli, 2003; Wilson y Nicoll, 2002). La clonación del gen del receptor de THC (Matsuda *et al*., 1990) desencadenó la búsqueda de una sustancia química endógena similar al THC que se uniera a este receptor. Tal sustancia química se ha aislado, su estructura se ha descrito (Devane *et al*,. 1992) y ha sido denominada *anandamida* (que significa «felicidad interna»); pero todavía no se sabe cuál es su función (Di Marzo *et al*., 1998).

¿Cuál podría ser la función de la anandamida? En un estudio se ha comprobado que podría proteger al cerebro de la excitotoxicidad. Los ratones *knockout*, que carecen de receptores canabinoides tipo 1, son más proclives a sufrir convulsiones producidas por *excitotoxinas* (sustancias químicas que destruyen a las neuronas sobreexcitándolas) (*véase* Wilson y Nicoll, 2002).

Perspectiva evolutiva

No se puede terminar esta exposición de la mariguana sin contar la historia siguiente:

> Puede imaginarse lo sorprendido que me quedé cuando mi colega se dirigió a la puerta, la abrió y gritó: «`Sativa, aquí Sativa, es hora de comer»!
>
> «¿Cómo has llamado a tu perro?» , le pregunté cuando volvió a tomar su cerveza.
>
> «Sativa», respondió. «Los niños lo escogieron Creo que lo aprendieron en el colegio; una diosa griega o algo parecido. ¿Bonito, verdad? Y también fácil de recordar: todos los chavales de la calle recuerdan su nombre».
>
> «Si», dije. «Muy bonito».

Cocaína y otros estimulantes

Los **estimulantes** son drogas cuyo efecto primario es producir un aumento general de la actividad neural y comportamental. Aunque los estimulantes tienen un perfil de efectos similar, se diferencian en gran medida en cuanto a su potencia. La *Coca-Cola* es un preparado comercial moderadamente estimulante que consumen muchas personas en todo el mundo. En la actualidad, su acción estimulante puede atribuirse a la *cafeína*, pero cuando se introdujo en el mercado «la pausa refrescante» contenía una verdadera sacudida en forma de pequeñas cantidades de cocaína. La **cocaína** y sus derivados son los estimulantes que más se consumen, y por esto son el tema de esta exposición.

La cocaína se prepara a partir de las hojas del arbusto de coca, que se encuentra sobre todo en Perú y Bolivia. Durante siglos, se ha elaborado directamente de las hojas y se ha ingerido un extracto crudo, denominado *pasta de coca*. Hoy en día, es más frecuente tratar la pasta de coca y extraer *dorhidrato de cocaína*, el nefasto polvo blanco que se conoce sencillamente como *cocaína* y se consume por lo general esnifándola o inyectándosela. El clorhidrato de cocaína puede convertirse en su forma base si se hierve en una solución de bicarbonato de sodio hasta que se evapore



el agua. El residuo impuro de este proceso es el *crack*, que es un tipo de cocaína potente, barato, y que puede fumarse. El *crack* se ha convertido rápidamente en la forma preferida de la droga para muchos consumidores de cocaína. Sin embargo, debido a que el *crack* es impuro, variable, y se consume fumándolo, es difícil de estudiar; la mayor parte de la investigación sobre los derivados de la cocaína se ha centrado, por lo tanto, en el clorhidrato de cocaína. Aproximadamente un millón y medio de estadounidenses han consumido cocaína en el último mes.

El clorhidrato de cocaína es un anestésico local efectivo y en un principio se recetó como tal hasta que se sustituyó por análogos sintéticos tales como la *procaína y* la *lidocaína.* Sin embargo, no son los efectos anestésicos de la cocaína lo que interesa a sus consumidores. La gente come, fuma, esnifa o se inyecta cocaína o sus derivados para experimentar sus efectos psicológicos. Los consumidores dicen que se ven arrastrados por una oleada de bienestar; se sienten seguros de sí mismos, alerta, llenos de energía, simpáticos, sociables, inquietos y comunicativos; y tienen menos ganas de comer y de dormir de lo que suele ser normal en ellos.

Al igual que el alcohol, el clorhidrato de cocaína se consume frecuentemente en *atracones* (*véase* Gawin, 1995). Los cocainómanos suelen ir a las llamadas **juergas de cocaína,** «atracones» en los que se mantiene una ingesta extremadamente alta durante uno o dos días. Durante una juerga de cocaína, los consumidores van adquiriendo progresivamente tolerancia a los efectos eufóricos de la cocaína. En consecuencia, suelen administrarse dosis cada vez mayores. La juerga finaliza normalmente cuando se termina la cocaína o cuando ésta empieza a tener efectos tóxicos graves.

Durante las juergas de cocaína se alcanzan niveles extremadamente altos de concentración sanguínea de cocaína Los resultados generalmente incluyen dificultades para dormir, temblores, náuseas, hipertermia y conducta psicótica. El síndrome de conducta psicótica que se observa durante las juergas de cocaína se denomina **psicosis cocaínica.** Se parece a la *esquizofrenia paranoide* y a menudo se ha diagnosticado erróneamente como tal.

Implicaciones clínicas

Durante las juergas de cocaína hay peligro de pérdida de consciencia, convulsiones, parada respiratoria, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (Kokkinos y Levine, 1993). Aunque se adquiere tolerancia a la mayoría de los efectos de la cocaína (p. ej., a la euforia), el consumo repetido de cocaína sensibiliza a los sujetos (es decir, los hace incluso más sensibles a sus efectos motores y convulsivos (*véase* Robinson y Berridge, 1993).

Esnifar cocaína puede lesionar la membrana nasal y fumarla puede lesionar los pulmones; pero ambas vías son más seguras que la inyección intravenosa. Es más probable que se produzca la muerte por sobredosis de cocaína tras inyección intravenosa.

Pese a que la cocaína es extremadamente adictiva, los efectos de abstinencia provocados por el final brusco de una juerga de cocaína son leves (Millar, Summers y Gold, 1993). Entre los síntomas frecuentes de la abstinencia de cocaína figuran un estado de ánimo negativo cambiante e insomnio.

La cocaína facilita la transmisión catecolaminérgica. Lo hace bloqueando la recaptación de *catecolaminas* (dopamina, noradrenalina y adrenalina) por las neuronas presinápticas. Parece ser que su acción sobre la transmisión dopaminérgica es el factor principal que media sus efectos euforizantes.

La cocaína y sus diversos derivados no son los únicos estimulantes que se consumen habitualmente. La **anfetamina** (*«speed»*) y las sustancias afines también representan un gran problema de salud. Desde la década de los sesenta ha habido un consumo generalizado, ilegal, de anfetamina —normalmente se consume por vía oral en la potente presentación llamada *d-anfetamina* (dextroanfetamina)—. Los efectos de la *d*-anfetamina son comparables a los de la cocaína; por ejemplo, produce un síndrome psicótico denominado *psicosis anfetamínica.*

Durante la década de los noventa, varias sustancias afines más potentes han sustituido a la *d*-anfetamina como droga favorita similar a la anfetamina. Una de ellas es la *metanfetamina* (*véase* Cho, 1990). La metanfetamina se consume por lo general en su presentación cristalina (hielo o cristal), que puede fumarse y es incluso más potente. Otro pariente potente de la anfetamina es la *3,4-metileno-dioximetanfetamina* (MDMA o éxtasis), que se consume por vía oral. Puesto que se consume mucho en la cultura *«rave»*, el éxtasis frecuentemente interactúa con las consecuencias negativas del exceso de ejercicio en la pista de baile, lo que termina en deshidratación, agotamiento, colapsos musculares, recalentamiento y convulsiones

¿Tienen los estimulantes efectos adversos a largo plazo sobre la salud de los consumidores habituales? Se están acumulando datos indicativos de que los estimulantes son

neurotoxinas (*véase* Davidson *et al*, 2001) Las investigaciones recientes se han centrado en los efectos del MDMA (éxtasis) debido a sus potentes efectos y su prevalencia actual (*véase* Cole y Sumnall, 2003). Los resultados de experimentos con animales no humanos son motivo de preocupación: hay pruebas claras, procedentes de experimentos con animales de laboratorio, de que el MDMA puede tener efectos tóxicos tanto en las neuronas serotoninérgicas como en las dopaminérgicas (*véase* Ricaurte *et al*., 2002). La cuestión es si las altas dosis que se emplean en estos experimentos de laboratorio limitan la aplicación de los hallazgos a los consumidores humanos.

Perspectiva evolutiva

Los estudios de correlación en consumidores humanos de MDMA apoyan la hipótesis de que la droga puede ocasionar daño cerebral. Hay varios informes de que los consumidores habituales manifiestan anomalías de la función serotoninérgica y alteraciones del rendimiento en pruebas de memoria, funciones psicomotoras y estado de ánimo (*véase*, p. ej., McCardle *et al*., 2004). Todavía no se ha comprobado que estos efectos en seres humanos estén causados por el MDMA y sean permanentes, pero considerando los resultados de los estudios de correlación realizados en seres humanos junto con los resultados de experimentos en animales de laboratorio hay claramente motivo de preocupación. Las mujeres que usan estimulantes mientras están embarazadas suelen tener niños que puntúan bajo en pruebas de inteligencia (*véase* Singer *et al*., 2002).

Implicaciones clínicas

Opiáceos: heroína y morfina

El **opio** —savia que exuda de las semillas de la adormidera— contiene varios ingredientes psicoactivos. Los más destacados son la **morfina** y la **codeína**, su pariente más débil. La morfina, la codeína y otras drogas que tienen estructuras o efectos parecidos se conocen habitualmente como **opiáceos.** Los opiáceos tienen un claro talante de tipo Dr. Jekyll y Mr. Hyde. En su cara de Dr. Jekyll, los opiáceos son unos analgésicos (calman el dolor) inigualables, y también son extremadamente eficaces en el tratamiento de la tos y la diarrea. Pero, por desgracia, el bondadoso Dr. Jekyll lleva con él al malvado Sr. Hyde —el riesgo de la adicción—.

Los testimonios arqueológicos indican que la práctica de comer opio se hizo muy popular en Oriente Medio en alguna época anterior al año 4000 a. C., y que posteriormente se difundió por Africa, Europa y Asia (*véase* Berridge y Edwards, 1981; Latimer y Goldberg, 1981). Se dieron tres acontecimientos históricos que avivaron la llama de la adicción a los opiáceos. El primero fue que, en 1644, el emperador de China prohibió fumar tabaco y muchos fumadores chinos de tabaco probaron a fumar opio, que les gustó. Puesto que fumar opio tiene más efecto sobre el cerebro que comerlo, muchas más personas se volvieron adictas al opio a medida que la costumbre de fumar opio se difundió por otros países. El segundo, que la morfina, componente más potente del opio, se aisló del opio en 1803 y estuvo disponible comercialmente en la década de 1830. El tercero, que la aguja hipodérmica se inventó en 1856 y pronto los soldados heridos (p. ej., los de la guerra civil americana) se iniciaron en la morfina mediante una aguja; durante esa época, la adicción a la morfina se conoció como la *enfermedad del soldado.*



La mayoría de la gente se sorprende al enterarse de que hasta principios del siglo veinte el opio podía comprarse legalmente y se consumía en grandes cantidades en muchas partes del mundo, incluyendo Europa y Norteamérica. El opio se encontraba en pasteles, dulces y vinos, así como en una serie de productos medicinales que podían comprarse sin receta. Las pociones de opio, como el *láudano* (una mezcla muy conocida de opio y alcohol), el *cordial de Godfrey* o el *carminativo de Dalby,* se hicieron muy populares. (La palabra *carminativo* debiera ganar un premio por hacer que esto suene tan bien: un carminativo es un medicamento que expele los gases del tubo digestivo, reduciendo así los retortijones de estómago y la flatulencia. *Flatulencia* es la opción obvia para el segundo premio.) Había incluso pociones de opio sin receta para bebés. Era frecuente que en muchos hogares hubiera pociones como el *Jarabe calmante de la Sra. Winslow* o el acertadamente denominado *Tranquilidad del bebé de la calle.* Aunque en aquella época no podía comprarse morfina pura sin receta, los médicos la recetaban con tanta frecuencia y para tantas dolencias que la adicción a la morfina era algo habitual entre quienes podían permitirse un médico.

La **ley de narcóticos de Harrison,** aprobada en 1914, declaró ilegal la venta y consumo de opio, morfina o cocaína en Estados Unidos. Sin embargo, esta ley no incluía el opiáceo semisintético **heroína.** La heroína se sintetizó en 1870 añadiendo dos grupos acetil a la molécula de morfina, lo que aumentó considerablemente su capacidad de traspasar la barrera hematoencefálica. En 1898, la compa-

ñía farmacéutica Bayer comercializó la heroína; se podía comprar libremente sin receta y se le hizo mucha propaganda como una aspirina fantástica. Las pruebas demostraron que era un analgésico más potente que la morfina y con menos probabilidad de producir náuseas y vómitos. Por otra parte, los laboratorios Bayer, basándose en pruebas poco consistentes, afirmaron que la heroína no era adictiva; esta es la razón por la que no la contempló la ley de narcóticos de Harrison.

La consecuencia de esta omisión fue que los adictos estadounidenses a los opiáceos, una vez prohibido por ley consumir opio o morfina, se volvieron hacia la heroína, que podía conseguirse más fácilmente y era mucho más potente; con lo que las llamas de la adicción se avivaron aún más. En 1924, el Congreso de EE.UU. declaró ilegal la posesión, venta o consumo de heroína. Desafortunadamente, estas leyes promulgadas para erradicar la adicción a los opiáceos en Estados Unidos no tuvieron éxito ni por lo más remoto: se calcula que 130.000 estadounidenses consumen heroína actualmente, y la delincuencia organizada prospera con lo recaudado.

El efecto de los opiáceos que más valoran los adictos es el *subidón* que sigue a la inyección intravenosa. El *subidón de heroína* es una oleada de intenso placer abdominal, orgásmico, que evoluciona hacia un estado de euforia serena y somnolienta. Muchos consumidores de opiáceos, impulsados por estos efectos placenteros, comienzan a consumir la droga cada vez con más frecuencia. Luego, una vez que llegan al punto en que se mantienen drogados la mayor parte del tiempo, se manifiestan la tolerancia y la dependencia física, lo que contribuye al problema. La tolerancia a los opiáceos incita a los adictos a aumentar la dosis, a consumir drogas más potentes (p. ej., heroína) y a recurrir a vías de administración más directas (p. ej., la inyección IV); además, la dependencia física se añade a la ya alta motivación para consumir la droga.

Aunque los opiáceos son muy adictivos, los peligros directos para la salud del consumo crónico son asombrosamente leves. Los principales riesgos son: estreñimiento, contracción de las pupilas, irregularidad de la menstruación y disminución de la libido (impulso sexual). Muchos adictos a los opiáceos han tomado heroína pura o morfina durante años sin sufrir efectos secundarios graves. De hecho, la adicción a los opiáceos está más extendida entre médicos, enfermeras y dentistas que entre otros profesionales (*véase* p. ej., Brewster, 1986):

Implicaciones clínicas

> Una persona con tolerancia y dependencia de un opiáceo, social o económicamente capaz de obtener un suministro adecuado de droga de buena calidad, jeringas y agujas estériles y otra parafernalia, puede mantener adecuadamente sus funciones sociales y profesionales, conservar bastante buena salud y sufrir una incapacidad mínima como resultado de la dependencia. (Julien, 1981, p. 117)

> Una de estas personas fue el doctor William Steward Halsted, uno de los fundadores del *Johns Hopkins Medical School* y uno de los cirujanos más brillantes de su época... conocido como «el padre de la cirugía moderna». Y, sin embargo, durante su carrera fue adicto a la morfina, hecho que pudo mantener en secreto excepto ante sus amigos más íntimos. De hecho, la única vez que su hábito le causó algún problema fue cuando intentó reducir su dosis. (McKim, 1986. p. 199)

El síndrome clásico de abstinencia de opiáceos comienza normalmente entre seis y doce horas después de la última dosis. El primer signo de abstinencia suele ser un aumento de inquietud: el adicto comienza a moverse impacientemente sin parar quieto. Durante las primeras fases de abstinencia de opiáceos también es habitual que lloren los ojos, que gotee la nariz, que se tengan bostezos y sudores. Luego, el adicto suele caer en un sueño irregular, que por lo general dura varias horas. Después de haber dormido, a los síntomas originales pueden añadirse, en casos extremos, escalofríos, estremecimientos, transpiración profusa, carne de gallina, náuseas, vómitos, diarreas, calambres, dolores, dilatación de las pupilas, temblores y espasmos musculares. La piel de gallina y los espasmos de las piernas del síndrome de abstinencia de opiáceos son el motivo de expresiones como «tener el mono» y «desengancharse». Por norma general, los síntomas de abstinencia de opiáceos son más graves al segundo o tercer día después de la última inyección y el séptimo día casi han desaparecido por completo.

Los síntomas de abstinencia de opiáceos no son triviales, pero su gravedad se ha exagerado mucho. La abstinencia de opiáceos es casi tan grave como un caso malo de gripe —muy distinto de las convulsiones, el delirium y el riesgo de muerte que se asocia con la abstinencia de alcohol:

> La abstinencia de opiáceos es probablemente uno de los aspectos peor comprendidos del consumo de esta droga. En gran parte, esto se debe a la imagen de la abstinencia que se ha dado en las películas y en la literatura popular durante muchos años... Pocos adictos... consumen suficiente droga como para provocar los... graves síntomas de abstinencia que se muestran en las películas. Sin embargo, incluso en su forma más grave, la abstinencia de opiáceos no es tan peligrosa ni aterradora como la abstinencia de barbitúricos o de alcohol. (McKim, 1986, p. 199)

Reflexión crítica

La mayor parte de los riesgos de la adicción a los opiáceos son indirectos —es decir, no pueden atribuirse a la droga en sí misma—. Muchos son riesgos que surgen de la batalla entre el implacable poder adictivo de los opiáceos y los intentos de los gobiernos de erradicar la adicción, declarando ilegales las drogas. Los adictos a los opiáceos que no pueden abandonar su hábito —los índices de éxito de los programas de tratamiento son solamente del 10%— quedan atrapados en medio. Puesto que la mayoría de los

adictos a los opiáceos han de comprar su morfina y heroína a vendedores ilegales y a precios exagerados, los que no son adinerados se ven atrapados en una vida de pobreza y delitos menores. Son pobres, están desnutridos, reciben poca atención médica, a menudo se ven abocados a la prostitución y corren un gran riesgo de contraer el SIDA y otras infecciones (p. ej., hepatitis, sífilis, gonorrea) debido a las relaciones sexuales sin protección y al uso de agujas sin esterilizar. Además, nunca saben con seguridad qué es lo que están inyectándose: algunas drogas de abuso no están bien elaboradas, y prácticamente todas están *cortadas* (acrecentadas mediante la adición de alguna sustancia de aspecto similar) en un grado desconocido.

Un peligro particularmente grave que se asocia con la heroína, en gran parte indirectamente, es la muerte por sobredosis de heroína. La muerte por sobredosis es un riesgo siempre que las drogas adictivas se administren habitualmente por vía intravenosa, pero está claro que las mismas leyes pensadas para evitar la adicción a la heroína son cómplices de las muertes por sobredosis de heroína. Las leyes hacen que los adictos se vean obligados a comprar la droga de fuentes poco fiables y, como resultado, se producen oleadas de muerte por sobredosis cuando salen a la calle remesas de drogas contaminadas. Paradójicamente, se producen oleadas similares de muertes cuando llegan a la calle remesas de heroína de gran pureza —debido a que los adictos eligen su dosis basándose en su experiencia previa con heroína que estaba muy cortada—.

Parece ser que los opiáceos, al igual que la mariguana, ejercen sus efectos uniéndose a determinados receptores cuya función normal es unirse a sustancias químicas endógenas. Las sustancias químicas endógenas que se unen a los receptores opiáceos se llaman *endorfinas*, y se han identificado alrededor de veinte tipos diferentes.

El tratamiento principal de la adicción a la heroína ha sido la metadona. Irónicamente, la metadona es en sí misma un opiáceo con muchos de los efectos de la heroína. No obstante, dado que la metadona produce menos placer que la heroína, la estrategia ha sido bloquear los efectos de abstinencia con metadona y luego mantener a los adictos con metadona hasta que se les pueda retirar. Aunque la terapia restitutiva de metadona ha sido sólo ligeramente eficaz, ha sido la única opción disponible para muchos adictos a la heroína. Sin embargo, hace poco se ha aprobado la *buprenorfina* para el tratamiento de la adicción a la heroína. La buprenorfina tiene una afinidad, alta y duradera, por los receptores opiáceos y por lo tanto bloquea los efectos de otros opiáceos sobre el cerebro, sin producir una fuerte euforia. Los estudios iniciales sugieren que es hasta cierto punto prometedora (*véase* Davids y Gaspar, 2004; Gerra *et al.*, 2004)

Comparación de los riesgos del tabaco, el alcohol, la mariguana, la cocaína y la heroína

Reflexión crítica

Una forma de comparar los efectos perjudiciales del tabaco, el alcohol, la mariguana, la cocaína y la heroína es comparar la frecuencia con que se consumen en la sociedad en su totalidad. Según este criterio, está claro que el tabaco y el alcohol tienen, con diferencia, una influencia negativa mucho mayor que la mariguana, la cocaína y la heroína (*véase* la Figura 15.6). Otro método de comparación es basarse en el índice de mortalidad: el tabaco está relacionado con la muerte de aproximadamente unos 450.000 estadounidenses al año; y todas las demás drogas de consumo frecuente juntas, en unas 40.000 al año.

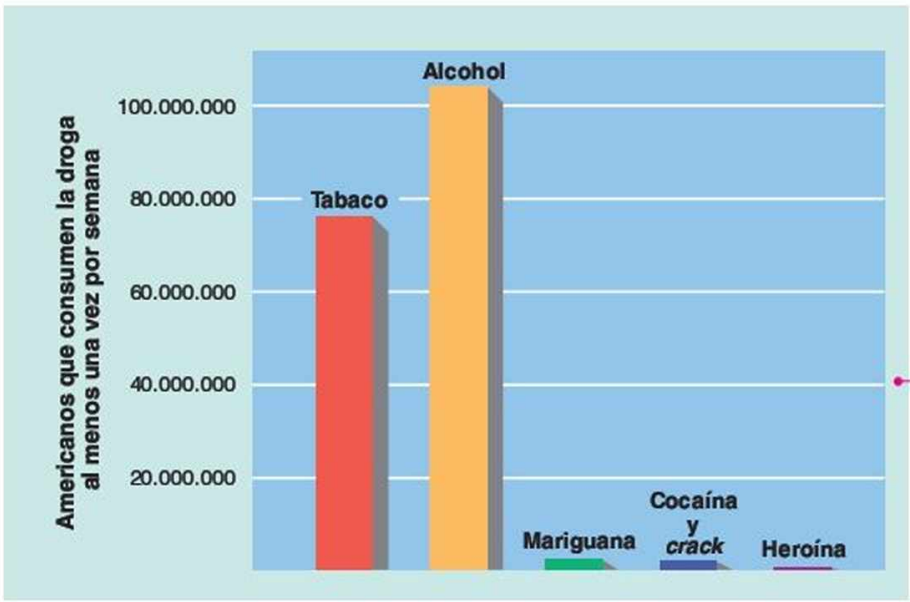


FIGURA 15.6 Prevalencia del consumo de drogas en los Estados Unidos. Las cifras están basadas en una reciente encuesta de personas mayores de 12 años que vivían en familia y consumieron la droga en cuestión al menos una vez en el último mes.

¿Pero qué hay respecto al consumidor individual de drogas?, ¿quién corre más riesgos para su salud: el fumador de cigarrillos, el bebedor de alcohol, el fumador de mariguana, el consumidor de cocaína o el consumidor de heroína? Ahora, el lector tiene la información necesaria para responder a esta pregunta. Haga la Prueba, que le ayudará a apreciar la repercusión positiva que el estudio de la biopsicología está teniendo en su comprensión de importantes cuestiones. ¿Habría clasificado de esta forma los peligros para la salud de estas drogas antes de empezar este capítulo?

Los dilemas de las drogas: encontrar el equilibrio correcto

La toxicomanía es en la actualidad un grave problema. Sólo en Estados Unidos, las drogas de abuso contribuyen en varios cientos de miles a las muertes al año, y la sociedad tiene que llevar el peso de los delitos y la violencia cometidos por los adictos que se ven forzados a robar y a prostituirse para alimentar sus caros hábitos. Asimismo, la sociedad ha de soportar la carga económica de un aumento de la atención médica, un mayor esfuerzo por

Demostración

Enumere los principales riesgos para la salud de las cinco drogas siguientes. Omita los peligros indirectos derivados del carácter jurídico o consideración social de la droga.

Tabaco	Alcohol	Mariguana	Cocaína	Heroína
1. _____	1. _____	1. _____	1. _____	1. _____
2. _____	2. _____	2. _____	2. _____	2. _____
3. _____	3. _____	3. _____	3. _____	3. _____
4. _____	4. _____	4. _____	4. _____	4. _____
5. _____	5. _____	5. _____	5. _____	5. _____
6. _____	6. _____	6. _____	6. _____	6. _____

Comparando lo que ha especificado en su listado, ordene las cinco drogas conforme a su riesgo global para la salud.

Más peligrosa
1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
Menos peligrosa
5. _____



hacer cumplir la ley y un descenso de la productividad —estimada en cerca de cien mil millones de dólares al año—.

Varios psicofarmacólogos eminentes y cientistas políticos han evaluado el enfoque estadounidense del control de las drogas; todos han recomendado un cambio radical (*véase* Goldstein y Kalant, 1990; Jarvik, 1990; Nadelman, 1989). Todos estos expertos han llegado a la conclusión de que el sistema de control de drogas en EE.UU. está mal concebido y es ineficaz. Las citas siguientes dejan entrever su decepción ante un sistema que trata la adicción como un delito, en vez de como una enfermedad, y que intenta combatirla reduciendo el suministro y castigando a los consumidores:

Reflexión crítica

> La inversión de más del setenta por ciento del dinero federal para el control de las drogas en la reducción de suministros parece equivocada... Restringir la provisión de drogas demandadas se ha comparado con apretar un globo: se presiona por un lado y se expande por otro... Un ejemplo es la expansión del cultivo de la mariguana en California, después de haberse reducido la disponibilidad de mariguana mexicana. (Jarvik, p. 339)

> Los mayores beneficiarios de las leyes antidroga son los traficantes. Se presume que más de la mitad de todos los ingresos de la delincuencia organizada provienen del negocio ilícito de la droga. (Nadelmann, p. 941)

> Los programas de tratamiento para las drogas siguen estando claramente infradotados, dejando fuera a decenas de miles de adictos que buscan ayuda, a pesar de que cada vez se gastan más miles de millones de dólares para detener, perseguir y encarcelar a los consumidores... ilegales de drogas. (Nadelmann, p. 942)

Los expertos recomiendan soluciones al problema de la droga que son diferentes de las que prefiere la población norteamericana. Los expertos dicen: 1) que no existe forma de detener el suministro —cada redada antidroga importante aumenta el precio de la droga en la calle y promueve que más proveedores ilícitos se incorporen al mercado—; 2) que no tiene sentido perseguir y castigar a los enfermos y los débiles, y 3) que es una hipocresía tomar medidas severas contra algunas drogas, mientras que se permite anunciar manifiestamente otras que son más peligrosas. En contraposición al punto de vista de los expertos, las encuestas recientes indican que la población estadounidense, habiendo fracasado en el problema de la droga y sin saber cómo solucionarlo, quiere que se dedique incluso más dinero a las medidas que han resultado ser tan ineficaces.

Reflexión crítica

Estas son algunas de las sugerencias concretas que han hecho los expertos:

1. El único modo de reducir el consumo de drogas de abuso es reducir la demanda. Algunos de los miles de millones que se gastan actualmente en arrestar y mantener a los consumidores de drogas en cárceles abarrotadas estarían mejor empleados en programas educativos, de investigación y sociales.
2. Debería darse más importancia a cuidar a los adictos que a perseguirlos.
3. A diferencia de lo que ocurre con las leyes actuales, las leyes que rijan el consumo de drogas deberían hacerse cumplir y ajustarse a los peligros que conlleva cada droga.
4. Los jueces deberían ser más prudentes al fallar las sentencias. Por ejemplo, la sentencia mínima actual de cinco años a la que se condena a cualquiera que se aprese compartiendo una pequeña cantidad de heroína o de cocaína con un amigo es excesivamente severa.
5. Debería restringirse toda publicidad de cigarrillos y de alcohol.
6. La posesión de pequeñas cantidades de mariguana para consumo personal se ha legalizado en algunas partes de EE.UU. y en muchos otros países (*véase* Booth, 2004). Ya que la legalización en algunos estados no ha llevado a un aumento significativo de su consumo; está claro que otros estados deberían seguir el ejemplo para que el sistema jurídico se centre en problemas más graves.
7. Debería tomarse ejemplo de los países que han seguido otras aproximaciones al tema del control de las drogas. Por ejemplo, Holanda abolió las sanciones penales por posesión y venta de pequeñas cantidades de mariguana o de drogas más peligrosas (*véase* MacCoun y Reuter, 1997; Reinarman, Cohen y Kaal, 2004).
8. Por último, deberían fundarse clínicas experimentales. En ellas, los adictos, como primer paso en su tratamiento, deberían recibir pequeñas dosis de mantenimiento de su droga. Las posibles ventajas de tales programas son muchas: animarían a los adictos a entrar en un programa de tratamiento; pondría a los adictos en contacto con profesionales de la salud que tienen experiencia en ocuparse de los problemas de salud de los adictos (p. ej., SIDA y desnutrición); permitirían que algunos adictos que no han sido capaces de librarse de sus hábitos vivieran vidas razonablemente normales y productivas; y reducirían la cantidad de delitos relacionados con las drogas.

El esfuerzo de investigación actual más importante sobre el tratamiento de la adicción a la heroína es el experimento suizo. En 1994, el gobierno suizo instauró —a pesar de una considerable oposición por parte de la so-

Implicaciones clínicas

ciedad— una serie de consultorios en los que, como parte del paquete total de tratamiento, se les administraba a los residentes adictos a la heroína inyecciones de heroína bajo petición (los médicos vigilaban la inocuidad de las dosis). El gobierno suizo creó asimismo un importante programa de investigación para evaluar la labor de estos consultorios (*véase* Geschwend *et al.*, 2002). Se ha publicado la primera oleada de informes de investigación y los resultados han sido uniformemente positivos: los adictos ya no están en las calles y en los parques; los delitos relacionados con la droga han disminuido sustancialmente; el bienestar fisico y social de los adictos ha mejorado; ha habido una descenso de la cantidad de nuevos adictos a la heroína (*véase* Brehmer e Iten, 2001; De Preux, Dubois-Arber y Zobel, 2004; Guttinger *et al.*, 2003; Rehn *et al.*, 2001).

Normalmente no se encuentra un análisis sobre política social y jurídica en un libro de texto de biopsicología. Ruego se disculpe mi disgresión, pero creo que el problema de la droga es un problema grave y que los psicobiólogos tienen cosas importantes que decir al respecto. Tienen la responsabilidad de llamar la atención de los políticos y del público instruido sobre la literatura de investigación pertinente. Por desgracia, aunque los científicos se han declarado a favor de la denominada guerra contra las drogas durante más de una década, poco ha cambiado en EE.UU. y en muchos otros países.



15.4 Teorías biopsicológicas de la adicción

En este apartado del capítulo se presentan dos puntos de vista diametralmente opuestos acerca de la adicción: ¿están motivados los adictos a tomar drogas por una necesidad interna, o se ven impulsados a tomar drogas porque anticipan sus efectos positivos? Estoy seguro de que reconocerá de los capítulos anteriores que se trata de la misma pregunta fundamental que ha sido el centro de la investigación psicobiológica sobre la motivación por comer y dormir.

Enfoques de la dependencia física y del incentivo positivo de la adicción

Los primeros intentos de explicar el fenómeno de la drogadicción la atribuyeron a la dependencia física. Según las diversas **teorías de dependencia física de la adicción,** ésta atrapa a los adictos en un círculo vicioso de consumo de drogas y síntomas de abstinencia. La idea es que los consumidores de droga, cuyo consumo ha alcanzado un nivel suficiente como para producir dependencia física, están impulsados por sus síntomas de abstinencia a autoadministrarse la droga cada vez que tratan de reducir su consumo.

Los primeros programas de tratamiento de la drogadicción se basaron en el enfoque de la dependencia física. Intentaban romper el círculo vicioso de consumo de drogas retirando gradualmente las drogas a los adictos en un contexto hospitalario. Por desgracia, una vez dados de alta, casi todos los adictos desintoxicados vuelven a sus hábitos anteriores de consumo de drogas —los **adictos desintoxicados** son adictos que no tienen droga en su organismo y que ya no sienten síntomas de abstinencia.

No es de sorprender el fracaso de la desintoxicación como tratamiento para la adicción si se consideran dos razones. Primera, algunas drogas muy adictivas, como la cocaína y las anfetaminas, no producen síntomas de abstinencia graves (*véase* Gawin, 1991). Segunda, la pauta de consumo de drogas que presentan habitualmente muchos adictos conlleva un ciclo alterno de atracones y desintoxicación (Mello y Mendelson, 1972). Existe una serie de razones que justifican esta pauta de consumo de la droga. Por ejemplo, algunos adictos lo adoptan porque los atracones de fines de semana son compatibles con su calendario laboral; otros, porque no tienen dinero suficiente para consumir drogas continuamente; otros se ven obligados a ello porque sus atracones a menudo acaban en la cárcel: y otros lo están por sus repetidos intentos sin éxito de abandonar el hábito. No obstante, ya sea esta desintoxicación por decisión propia o por necesidad, no impide que los adictos retomen sus hábitos de consumo de drogas (*véase* Leshner, 1997).

Una teoría de dependencia física de la drogadicción trata de explicar el hecho de que los adictos frecuentemente recaigan tras largos períodos sin droga señalando que los síntomas de abstinencia pueden condicionarse. Conforme a esta teoría, cuando los adictos que han permanecido un período considerable de tiempo sin tomar drogas vuelven a encontrarse en la situación en que previamente consumieron la droga, se producen los efectos condicionados de abstinencia, opuestos a los efectos de la droga (respuestas de compensación condicionadas). Se supone que son estos efectos los que provocan un ansia intensa por la droga para contrarrestarlos.

Las limitaciones de las teorías de dependencia física para explicar algunos aspectos de la adicción ha dado apoyo a las explicaciones que sostienen que la razón principal por la que la mayoría de los adictos toman drogas no es para escapar o evitar las consecuencias desagradables de

la abstinencia o de la abstinencia condicionada, sino ante todo para conseguir los efectos positivos de la droga. Estas **teorías del incentivo positivo de la adicción** mantienen que el factor principal en la mayor parte de los casos de adicción es el ansia de las propiedades de incentivo positivo (que producen placer) de las drogas. Examinemos la declaración siguiente de un adicto:

> Sólo trato de estar «colgado» lo más que pueda... Si pudiera conseguir más dinero, lo gastaría todo en drogas. Lo único que quiero es estar «colocado». La verdad es que me gusta chutarme droga. No practico el sexo; prefiero chutarme. Me gusta chutarme más que ninguna otra cosa en el mundo.

Una teoría del incentivo positivo de la adicción se basa en la idea de que el valor de incentivo positivo de las drogas adictivas aumenta (es decir, el sujeto se sensibiliza) con el consumo de droga. Robinson y Berridge (2003) han sugerido que en las personas predispuestas a la adicción, el consumo de drogas sensibiliza su valor de incentivo positivo, haciendo así que el consumidor esté muy motivado por consumir drogas y buscar estímulos que se asocien con ellas. Merece la pena resaltar un punto clave de la **teoría de sensibilización al incentivo** de Robinson y Berridge: defienden que la base de la adicción no es el placer (satisfacción) del consumo de la droga en sí mismo, sino el placer anticipado (necesidad) del consumo de la droga (es decir, el valor de incentivo positivo de la droga). Inicialmente, el valor de incentivo positivo de una droga está estrechamente relacionado con sus efectos placenteros, pero a menudo se adquiere tolerancia a los efectos placenteros; mientras que la necesidad que tiene el adicto de la droga se sensibiliza [aumenta]. Así pues, en los adictos crónicos, el valor de incentivo positivo de la droga con frecuencia no guarda proporción con el placer que en realidad se obtiene de ella: muchos adictos son desgraciados, sus vidas están arruinadas, y sienten que los efectos de la droga ya no son tan intensos; sin embargo, ansían la droga más que nunca.

Así pues, ¿cuál de los enfoques de la adicción es el acertado, el punto de vista de la dependencia física o el del incentivo positivo? Aunque no hay duda de que el alivio de los síntomas de abstinencia es un factor significativo en el consumo de droga de muchos adictos, la mayor parte de los datos sugiere que el valor de incentivo positivo de las drogas adictivas *es* el factor principal de la adicción (*véase* Cardinal y Everitt, 2004; Everitt, Dickinson y Robbins, 2001; Martin-Soelch *et al.*, 2001).

Causas de recaída

Prácticamente todos los adictos han dejado en algún momento la droga que consumían, pero finalmente *recaen* (empiezan a tomar la droga otra vez). Por lo tanto, conocer las causas de la recaída es el punto clave para comprender la adicción y su tratamiento.

Se han identificado tres causas de recaída. La primera es el estrés. La mayoría de los terapeutas y de los pacientes señalan el estrés como el mayor factor que influye en la recaída. Un dramático ejemplo de la repercusión del estrés en el consumo de drogas es el marcado aumento del consumo de cigarillos y alcohol que se dio en los ciudadanos de Nueva York tras los ataques del 11 de septiembre de 2001. La segunda causa de recaída es el *priming*[3] (una sola exposición a la droga que se consumía anteriormente). Muchos adictos que se han abstenido de consumir la droga durante muchas semanas, y por lo tanto creen que han controlado su adicción, prueban sólo una vez la droga que consumían antes e inmediatamente se hunden de nuevo en una verdadera adicción. La tercera causa de recaída es entrar en contacto con claves ambientales (p. ej., personas, momentos, lugares u objetos) que previamente se han asociado con el consumo de la droga (*véase* Di Ciano y Everitt, 2003; Kruzich, Congleton y See, 2001). Se ha comprobado que dichas claves ambientales precipitan la recaída. El hecho de que muchos soldados estadounidenses que se hicieron adictos a la heroína mientras luchaban en la guerra de Vietnam se liberaran fácilmente de su adicción cuando volvieron a su hogar se ha atribuido a que dejaron el ambiente con el que habían asociado la droga.



15.5 Autoestimulación cerebral y centros de recompensa cerebrales

Las ratas, los seres humanos y muchas otras especies llegan a administrarse breves descargas de estimulación eléctrica débil en determinados lugares del cerebro (*véase* la Figura 15.7). Este fenómeno se conoce como **autoestimulación cerebral,** y a los lugares del cerebro con capacidad de mediar este fenómeno se les llama *centros de recompensa.*

Olds y Milner (1954), quienes descubrieron la autoestimulación cerebral, afirmaban que las zonas específicas del cerebro que participan en la autoestimulación son las que normalmente participan en los efectos placenteros de las recompensas naturales (p. ej., comida, agua y sexo). En consecuencia, los investigadores han estudiado la autoestimulación de diferentes zonas del cerebro con el fin de elaborar un mapa de los circuitos neurales que intervienen en

[3] Estimulación previa, sensibilización o preparación *(N. de la T.).*

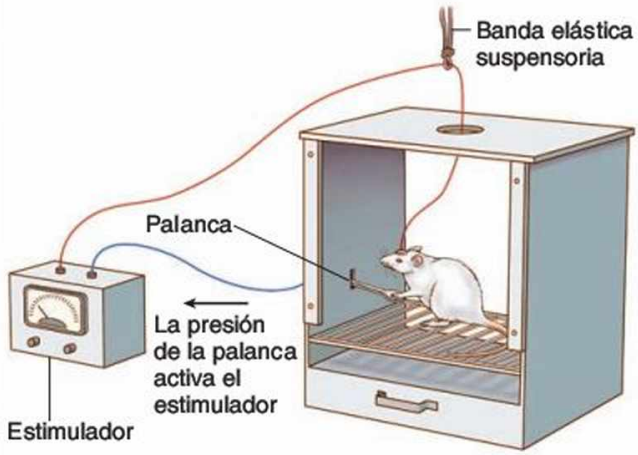


FIGURA 15.7 Rata presionando una palanca para obtener estimulación cerebral reforzante.

la experiencia del placer. Dado que en la actualidad se piensa que los efectos placenteros de las drogas juegan un papel causal básico en la adicción, este apartado se centrará en estos circuitos cerebrales del placer.

Características fundamentales de la autoestimulación cerebral

Inicialmente se creyó que la autoestimulación cerebral era un fenómeno unitario —es decir, que sus propiedades fundamentales eran las mismas independientemente del lugar de estimulación—. La mayoría de los primeros estudios de autoestimulación cerebral implicaron la estimulación del *septum* o del hipotálamo lateral, puesto que el ritmo de autoestimulación de estas zonas era espectacularmente alto: las ratas, por lo general, presionan una palanca miles de veces por hora para estimular estas zonas, y no paran hasta que están exhaustas. Sin embargo, se ha demostrad que se da autoestimulación de muchas otras estructuras cerebrales.

Los estudios iniciales de autoestimulación cerebral sugirieron que la presión de la palanca para obtener estimulación cerebral era esencialmente diferente de la presión de la palanca para obtener un refuerzo natural, como comida o agua. A esta idea contribuyeron dos observaciones sorprendentes. En primer lugar, a pesar de su ritmo de respuesta extremadamente alto, muchas ratas dejaban de presionar la palanca de autoestimulación casi inmediatamente cuando se desconectaba el mecanismo que suministraba la corriente. Este hallazgo era sorprendente, puesto que se supone que un alto índice de respuesta operante indica, por lo general, que el refuerzo es particularmente placentero; mientras que un índice rápido de extinción suele indicar que no lo es. ¿Dejaría el lector de presionar una palanca que le ha estado dando billetes de 50 euros las primeras veces que no le dé un billete? En segundo lugar, la ratas con experiencia de autoestimulación a menudo no volvían a presionar la palanca cuando se las colocaba de nuevo en el aparato después de haberlas retirado brevemente de él. En tales casos, había que **sensibilizar**[4] la respuesta de la rata para conseguir que lo hiciera otra vez: el experimentador sólo tenía que presionar la palanca un par de veces para suministrar unas cuantas estimulaciones «gratis», y la rata vacilante empezaba inmediatamente a autoestimularse de nuevo a un ritmo elevado.

Perspectiva evolutiva

Estas diferencias entre presionar la palanca para obtener la estimulación reforzante del hipotálamo lateral o del *septum* y presionarla para obtener comida o agua parecían desacreditar la teoría original de Olds y Milner de que la autoestimulación cerebral implicaba que se activaran los circuitos cerebrales de recompensa natural. Sin embargo, varias líneas de investigación indican que los circuitos que intervienen en la autoestimulación cerebral son circuitos de recompensa naturales. Examinemos tres de ellas:

Primera, la estimulación cerebral a través de electrodos de autoestimulación a menudo provoca una conducta motivada natural, tal como comer, beber, conducta maternal o de cópula cuando están presentes los objetos a los que se dirige.

Segunda, cuando se produce un aumento de la motivación natural (por ejemplo, mediante privación de comida o de agua, inyecciones de hormonas, o por la presencia de objetos de presa) suele aumentar el ritmo de autoestimulación (*véase* p. ej., Caggiula, 1970).

Tercera, quedó claro que las diferencias entre las situaciones en que habitualmente se estudiaban los efectos reforzantes de la estimulación cerebral y los de las recompensas naturales contribuían a la impresión de que dichos efectos eran cualitativamente diferentes. Por ejemplo, la comparación entre presionar la palanca para obtener comida y presionarla para obtener estimulación cerebral se confunden habitualmente debido a que los sujetos que presionan una palanca para obtener estimulación cerebral no han estado sometidos a una privación y a que la presión de la palanca proporciona la recompensa directa e inmediatamente. Por lo contrario, en los estudios en que se presiona la palanca para obtener una recompensa natural, los sujetos suelen estar privados y presionan la palanca para obtener una bolita de comida o una gota de agua, a la que tienen que acercarse y consumir para experimentar los efectos reforzantes. Esto se demostró en un ingenioso experimento (Panksepp y Trowill, 1967) en el que se comparó el hecho de presionar la palanca para obtener estimulación cerebral con el de presionarla para obtener un reforzador natural en una situación en que no estaban presentes las variables extrañas habituales. Sin que

[4] En el sentido de *to prime (N. de la T.)*.

hubiera variables extrañas, algunas de las principales diferencias entre presionar la palanca para conseguir comida y presionarla para conseguir estimulación cerebral desaparecieron. Cuando las ratas no privadas tenían que presionar la palanca para inyectarse directamente en la boca a través de un tubo intrabucal una pequeña cantidad de leche con cacao, se comportaron de un modo sorprendentemente parecido al de las ratas que se autoestimulan: aprendieron rápidamente a presionar la palanca, presionaron a un ritmo muy elevado, la conducta se extinguió rápidamente e incluso hubo que sensibilizar la respuesta de algunas.

Sistema dopaminérgico mesotelencefálico y autoestimulación cerebral

El sistema dopaminérgico mesotelencefálico tiene una función importante en la autoestimulación cerebral. El **sistema dopaminérgico mesotelencefálico** es un sistema de neuronas dopaminérgicas que se proyecta desde el mesencéfalo hasta diversas regiones del telencéfalo. Como se indica en la Figura 15.8, las neuronas que forman el sistema dopaminérgico mesotelencefálico tienen sus cuerpos celulares en dos núcleos del mesencéfalo —la **sustancia negra** y el **área tegmental ventral**—. Sus axones se proyectan a una serie de puntos del telencéfalo, entre ellas regiones específicas de la neocorteza prefrontal, la corteza límbica, el bulbo olfativo, la amígdala, el *septum*, el cuerpo estriado dorsal y, en particular, el **núcleo *accumbens*** (un núcleo del cuerpo estriado ventral) —*véase* Zahm, 2000—.

La mayoría de los axones de las neuronas dopaminérgicas que tienen sus cuerpos celulares en la sustancia negra proyectan al cuerpo estriado dorsal; este componente del sistema dopaminérgico mesotelencefálico se llama *vía nigroestriada*. La degeneración de esta vía lo se asocia con la enfermedad de Parkinson.

La mayor parte de los axones de las neuronas dopaminérgicas que tienen sus cuerpos celulares en el área tegmental ventral proyectan a diversas regiones corticales y límbicas. Este componente del sistema dopaminérgico mesotelencefálico se denomina *vía mesocorticolímbica*. Aunque las neuronas de estas dos vías dopaminérgicas se entremezclan en cierta medida, son en concreto las neuronas que proyectan desde el área tegmental ventral al núcleo *accumbens* las que se han visto más frecuentemente implicadas en los efectos reforzantes de la estimulación cerebral, recompensas naturales y drogas adictivas.

Los resultados de varios tipos de estudios han respaldado la idea de que la vía dopaminérgica mesotelencefálica desempeña un papel importante en la autoestimulación cerebral. A continuación se citan cuatro descubrimientos generales que lo apoyan:

1. Muchas de las regiones cerebrales en las que sucede la autoestimulación son parte del sistema dopaminérgico mesotelencefálico. Algunas zonas de autoestimulación que no contienen neuronas dopaminérgicas proyectan directamente al sistema dopaminérgico mesotelencefálico.

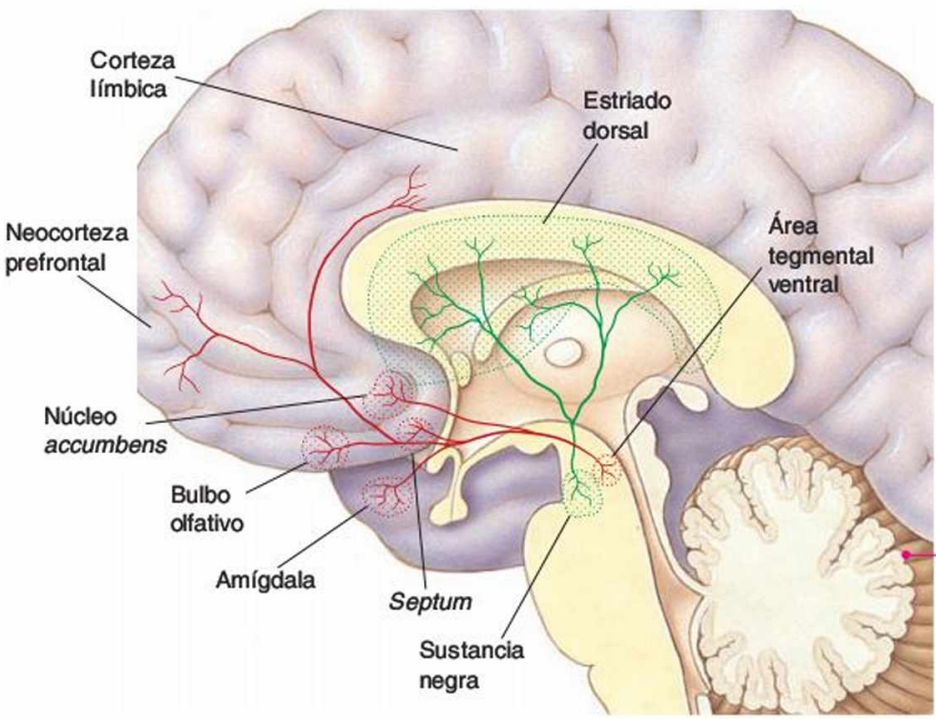


FIGURA 15.8 El sistema dopaminérgico mesotelencefálico del encéfalo humano, consistente en la vía nigroestriada (en verde) y la vía mesocorticolímbica (en rojo). (Modificado de Klivington, 1992.)

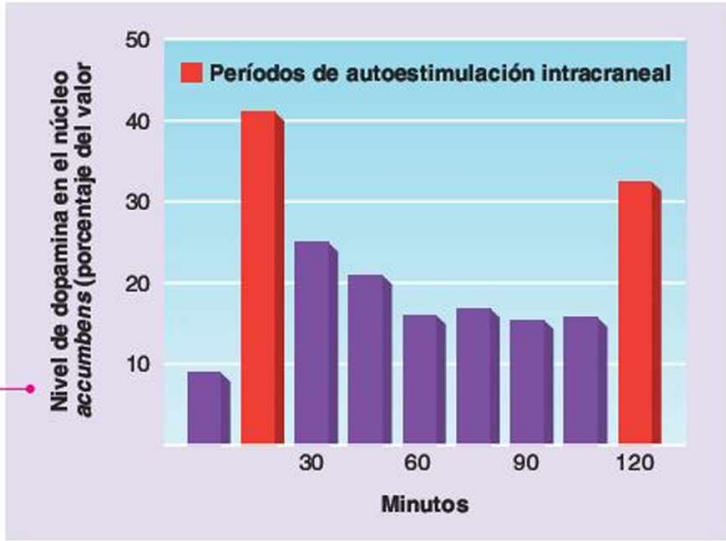


FIGURA 15.9 Aumento de la liberación de dopamina del núcleo *accumbens* durante períodos consecutivos de autoestimulación intracraneal. (Modificado de Phillips *et al.*, 1992.)

2. En los estudios *de diálisis cerebral,* se extraen continuamente micromuestras de líquido extracelular de un área concreta del encéfalo mientras el sujeto realiza una conducta y posteriormente se realiza un análisis químico del líquido. Dichos estudios han demostrado que la autoestimulación cerebral a menudo se asocia con un aumento de la liberación de dopamina en la vía mesocorticolímbica —*véase* la Figura 15.9—.
3. Los agonistas de la dopamina suelen aumentar la autoestimulación cerebral, y los antagonistas dopaminérgicos suelen disminuirla.
4. Las lesiones de la vía mesocorticolímbica suelen alterar la autoestimulación cerebral.



15.6 Mecanismos neurales de la motivación y la adicción

La búsqueda de los mecanismos neurales de la drogadicción se ha centrado en la vía mesocorticolímbica. Este interés deriva de tres influencias: 1) del creciente reconocimiento de que los efectos placenteros de las drogas, más que el alivio de los efectos de abstinencia, son los principales factores que influyen en la adicción; 2) del hallazgo de que la vía mesocorticolímbica juega un papel fundamental en la autoestimulación cerebral; y 3) del descubrimiento de que la vía mesocorticolímbica está implicada en los efectos de las recompensas naturales (p. ej., comida y sexo). Se da por descontado que los mecanismos cerebrales no evolucionaron con el fin de intervenir en la adicción; por lo tanto, la clave para entender los mecanismos neurales de la adicción reside en entender los mecanismos de motivación naturales y cómo son escogidos y deformados por las drogas adictivas (Nesse y Berridge, 1997).

Perspectiva evolutiva

Dos métodos clave para determinar el refuerzo producido por las drogas

La mayoría de las investigaciones sobre los mecanismos neurales de la adicción se han llevado a cabo en sujetos no humanos. Dado el supuesto papel de valor de incentivo positivo que tienen las drogas en la adicción, los métodos que se han utilizado para determinar los efectos reforzantes de las drogas en los no humanos han desempeñado un papel decisivo en esta investigación. Dos de estos métodos han tenido un papel especialmente importante: el paradigma de autoadministración de droga y el paradigma de preferencia de lugar condicionada. Éstos se ilustran en la Figura 15.10.

Perspectiva evolutiva

En el **paradigma de autoadministración de droga,** las ratas o los primates de laboratorio presionan una palanca para inyectarse drogas a través de unas *cánulas* (finos tubos) implantadas. Aprenden rápidamente a autoadministrarse inyecciones intravenosas de drogas a las que se han hecho adictos los seres humanos. Además, una vez que han aprendido a autoadministrarse una droga adictiva, su consumo de droga suele reproducir los principales aspectos del consumo de droga en adictos humanos (Deroche-Gamonet, Belin y Piazza, 2004; Louk,



EN EL CD

Consulte el módulo *Paradigma de autoadministración de drogas* para ver a una rata tomando cocaína.

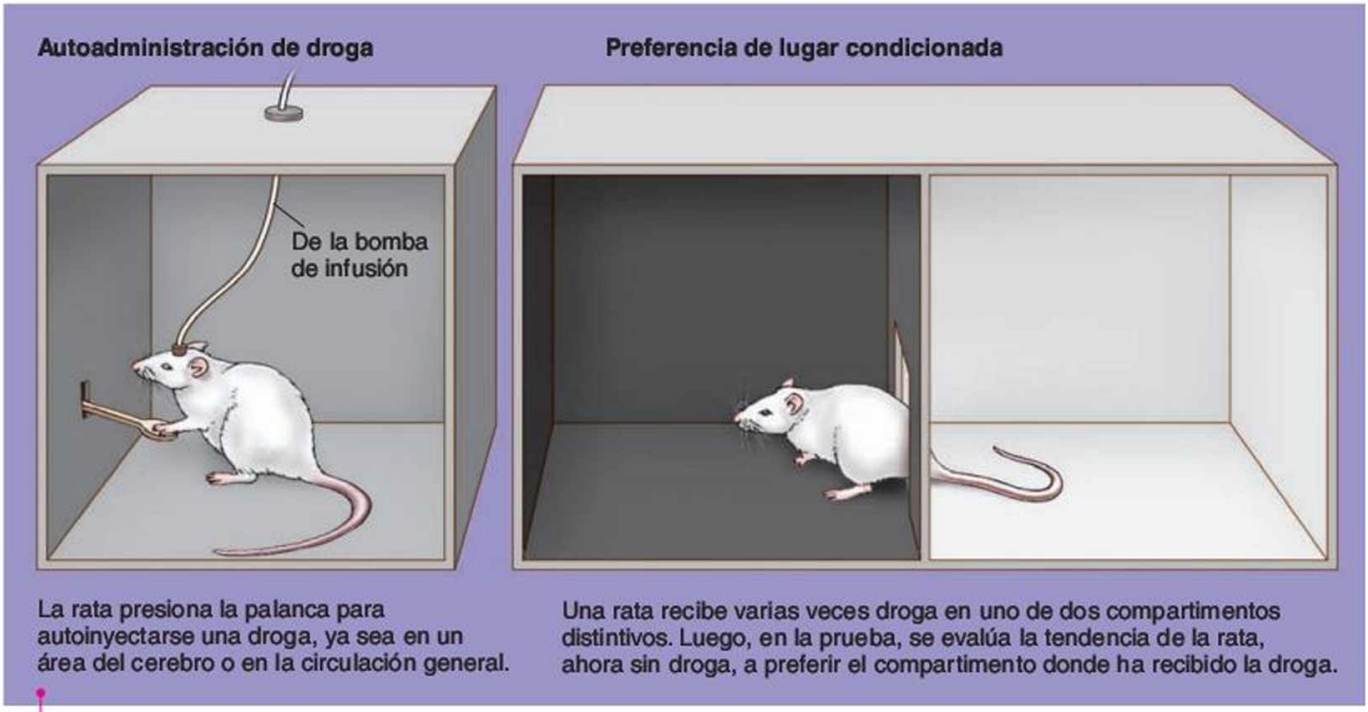


FIGURA 15.10 Dos paradigmas comportamentales muy utilizados para estudiar los mecanismos neurales de la adicción: el paradigma de autoadministración de droga y el paradigma de preferencia de lugar condicionada.

Vanderschurren y Everitt, 20004; Robinson, 2004) Los estudios de autoadministración directa de microinyecciones en determinadas estructuras encefálicas han demostrado ser especialmente ilustrativos.

En el **paradigma de preferencia de lugar condicionada,** las ratas reciben repetidamente una droga en un compartimento (el *compartimento de droga)* de una caja de dos compartimentos. Luego, durante la fase de prueba, se coloca a la rata en la caja que no contiene droga y se computa la proporción de tiempo que pasa en el compartimento con droga en comparación con el que pasa en el *compartimento de control,* del mismo tamaño pero con características especiales. Por lo general, las ratas prefieren el compartimento con droga al compartimento de control cuando el primero se ha asociado con los efectos de drogas a los que se vuelven adictos los seres humanos. La principal ventaja del paradigma de preferencia de lugar condicionada es que se examina a los sujetos sin que hayan tomado droga, lo que significa que no se confunde la medida del valor de incentivo de una droga con otros efectos que podría tener la droga sobre la conducta.

Primeras pruebas de la implicación de la dopamina en la drogadicción

En los años setenta, tras gran parte de la investigación sobre la función de la dopamina en la autoestimulación cerebral, los experimentos empezaron a implicar a la dopamina en los efectos reforzantes de los reforzadores naturales y las drogas adictivas Por ejemplo, se comprobó que en ratas, los antagonistas de la dopamina bloqueaban la autoadministración de, o la preferencia condicionada de, varias drogas adictivas diferentes; y reducían los efectos reforzantes de la comida. Estos hallazgos sugirieron que la dopamina era la señal de comunicación de algo semejante al valor de recompensa o placer.

Reflexión crítica

El núcleo *accumbens* y la drogadicción

Una vez acumulados datos que relacionaban la dopamina con los reforzadores naturales y la recompensa que producen las drogas, las investigaciones empezaron a explorar puntos concretos de la vía dopaminérgica mesocorticolímbica realizando experimentos con animales de laboratorio. Sus hallazgos pronto dirigieron la atención al núcleo *accumbens*. Los acontecimientos que suceden en el núcleo *accumbens* y en el *input* dopaminérgico que recibe desde el área tegmental ventral fueron los más claramente relacionados con la experiencia de recompensa y placer.

A continuación se presentan cuatro tipos de hallazgos procedentes de la investigación con animales de laboratorio que centraron la atención en el núcleo *accumbens* (*véase* Ikemoto y Panksepp, 1999; Spanagel y Weiss, 1999):

Perspectiva evolutiva

1. Los animales de laboratorio se autoadministraron microinyecciones de drogas adictivas (p. ej., cocaína, anfetamina y morfina) directamente en el núcleo *accumbens*.
2. Las microinyecciones de drogas adictivas en el núcleo *accumbens* produjeron una preferencia de lugar condicionada por el compartimento en el que se habían administrado.
3. Las lesiones ya fueran del núcleo *accumbens* o del área tegmental ventral bloquearon la autoadministración de drogas en la circulación general o el desarrollo de preferencias de lugar condicionadas asociadas con las drogas.
4. Tanto la autoadministración de drogas adictivas como la experiencia de reforzadores naturales resultaron estar asociados con niveles elevados de dopamina extracelular en el núcleo *accumbens*.

Apoyo de la implicación de la dopamina en la adicción: pruebas de neuroimagen de cerebros humanos

Con el desarrollo de las técnicas de neuroimagen para estimar los niveles de dopamina en el cerebro humano, comenzó a surgir una cantidad considerable de pruebas de que la dopamina participa en la recompensa humana en general y en la adicción humana en particular (*véase* Volkow *et al.*, 2004). Uno de los más sólidos estudios iniciales de neuroimagen relacionando la dopamina con la adicción fue el publicado por Volkow y colaboradores (1997). Administraron diversas dosis de cocaína marcada radioactivamente a adictos y les pidieron que evaluaran la intensidad del «subidón» resultante. Asimismo utilizaron tomografía por emisión de positrones (TEP) para determinar el grado en que la cocaína marcada se unía a los transportadores de dopamina. Los **transportadores de dopamina** son moléculas localizadas en la membrana presináptica que atraen a las moléculas de dopamina al espacio sináptico y las devuelven al interior de la neurona —la cocaína ejerce sus efectos agonistas sobre la dopamina uniéndose a estos transportadores, bloqueando su recaptación e incrementado por lo tanto los niveles extracelulares de dopamina—. La intensidad de los «subidones» que experimentaron los adictos se relacionó con el grado en que la cocaína se unió a los transportadores de dopamina —no se sintieron en su máxima intensidad a menos que la droga se uniera con el 50% de los transportadores de dopamina—.

Neurociencia cognitiva

Los estudios de neuroimagen han indicado también que el núcleo *accumbens* juega un papel significativo mediando los efectos reforzantes de la conducta adictiva. Por ejemplo, en un estudio se les administró a sujetos humanos sanos (es decir, no adictos) una inyección IV de anfetamina (Drevets *et al.*, 2001). Cuando aumentaron los niveles de dopamina en el núcleo *accumbens* en respuesta a la inyección de anfetamina, los sujetos dijeron sentir un aumento paralelo de euforia

Neurociencia cognitiva

En general, los estudios de neuroimagen han demostrado que la función de la dopamina está marcadamente disminuida en los adictos humanos. Sin embargo, cuando se expone a los adictos a su droga, el núcleo *accumbens* y algunas otras partes de la vía dopaminérgica mesocorticolímbica suelen hacerse hiperactivas.

Dopamina, núcleo *accumbens* y adicción: enfoque actual

Tal como se acaba de aprender, existe una gran cantidad de pruebas que relacionan la liberación de dopamina, en particular en el núcleo *accumbens*, con los efectos reforzantes de las drogas adictivas y los reforzadores naturales (*véase* Nestler y Malenka, 2004). El peso de esta evidencia podría llevar al lector a concluir que los mecanismos neurales de la adicción se conocen bien —a menudo, por supuesto, veo artículos en la prensa en este sentido— Sin embargo, la mayoría de los investigadores punteros en este campo no manifiestan el mismo grado de certeza (*véase* Wise, 2004).

Hay pocas dudas acerca de que la dopamina y el núcleo *accumbens* intervengan en la recompensa y la adicción (*véase* Kelley, 2000): las pruebas de ello son muy contundentes. No obstante, los investigadores actualmente saben poco acerca de *cómo* participan. Analicemos las siguientes substanciales preguntas sobre la implicación de la dopamina y el núcleo *accumbens* en la recompensa y la adicción.

¿Cuál es exactamente la función, relacionada con la recompensa, de la liberación de dopamina por parte del núcleo *accumbens*? La recompensa es un proceso cognitivo complejo, con muchos componentes psicológicos diferentes (*véase* Berridge y Robinson, 2003). Aunque a menudo se asume que la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* es responsable de la experiencia de recompensa, no parece que éste sea el caso. Varios estudios con animales de laboratorio han demostrado que estímulos neutros que indican que se va a dar inmediatamente una recompensa (p. ej., comida o una droga adictiva) desencadenan ellos mismos la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* (*véase* p. ej., Fiorino, Coury y Phillips, 1997; Weiss *et al.*, 2000).

Una observación similar se ha hecho basándose en el estudio de neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. Schultz (1997) registró la actividad de neuronas dopaminérgicas individuales en el área tegmental ventral de monos. Encontró que dichas neuronas respondían a la

Perspectiva evolutiva

recompensa sólo cuando ésta se presentaba de modo imprevisible —como sucede en las primeras fases de un experimento de condicionamiento—. Si se esperaba una recompensa —como en las últimas fases de un experimento de condicionamiento— la recompensa, por sí misma, no aumentaba la actividad de las neuronas dopaminérgicas, pero el estímulo condicionado que predecía la recompensa sí lo hacía.

En un estudio posterior, Schultz y sus colegas (Fiorillo, Tobler y Schultz, 2003) modificaron la certeza con la que un estímulo condicionado predecía la recompensa, encontrando que la respuesta de las neuronas dopaminérgicas a dicho estímulo era mayor cuando era más seguro que le siguiera la recompensa. Estos estudios sugieren que la dopamina está involucrada en la expectativa de la recompensa, más que en la recompensa en sí misma.

¿La liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* ocurre selectivamente ante la recompensa o ante su expectativa? Joseph, Datla y Young (2003) revisaron todos los estudios de diálisis cerebral de liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*. Concluyeron que prácticamente en todos los estudios que habían intentado demostrar este efecto se había demostrado que la recompensa o la expectativa de recompensa aumentaba la liberación de dopamina. Más problemático es el hecho de que se haya encontrado que una serie de estímulos (incluyendo algunos estímulos aversivos) también desencadenan la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*.

¿El núcleo *accumbens* es la única estructura cerebral que interviene en la recompensa? No (Wise, 2004). Aunque la mayoría de la investigación sobre las bases neurales de la recompensa se ha centrado en el núcleo *accumbens*, se ha comprobado en animales de laboratorio que varias de las estructuras del sistema dopaminérgico telencefálico (p. ej., la corteza prefrontal, el cuerpo estriado dorsal y la amígdala) son sensibles a la autoestimulación eléctrica y a la autoadministración de sustancias químicas. Por otra parte, los estudios de neuroimagen a menudo han puesto de manifiesto baja densidad celular e hipoactividad en la corteza cingulada anterior de los adictos (*véase* Peoples, 2002). Podría decirse que la prueba más sólida de que el núcleo *accumbens* no es la única estructura neural implicada en la recompensa y la adicción es el lamentable fracaso de las lesiones de esta estructura en bloquear la recaída de los adictos a los opiáceos (Gao *et al*., 2003).

¿La dopamina es el único neurotransmisor que interviene en la recompensa y la adicción? Datos recientes han señalado que el glutamato es otro candidato (Salivas, 2004) —resultan especialmente interesantes las proyecciones de neuronas glutamatérgicas desde la corteza prefrontal de vuelta al núcleo *accumbens*—. Una prueba definitiva de que la dopamina no es el único neurotransmisor que participa en la recompensa procede de ratones *knockout* que carecen de dopamina: no pierden su capacidad de identificar las disoluciones dulces o de que éstas les resulten reforzantes (Cannon y Bseikri, 2004).

De modo que ¿cuál es la idea que hay que retener acerca de las teorías actuales de la recompensa y la adicción? Hay tres puntos importantes: 1) Una gran cantidad de pruebas implican a la dopamina y el núcleo *accumbens* en la recompensa y la adicción, por lo tanto hay pocas dudas de que estén implicados de alguna manera. 2) Por otra parte, una cantidad considerable de datos indican que demostrar la implicación de la dopamina sólo es un primer paso simplista para conocer los mecanismos neurales de la recompensa y la adicción. 3) El descubrimiento de que existen muchas conexiones entre los mecanismos de la recompensa y los de la adicción ha prestado apoyo al enfoque del incentivo positivo de la adicción.



Un caso notorio de adicción

Para ilustrar de un modo más personalizado algunas de las cosas que se han estudiado sobre la adicción, este capítulo concluye con una serie de citas que describen las interacciones de un drogadicto con dos drogas de abuso: la cocaína y el tabaco. El drogadicto era Sigmund Freud, un hombre que tiene una importancia muy especial para la psicología. Las batallas que entabló Freud con estas dos drogas tienen consecuencias aleccionadoras. Los extractos que siguen a continuación están tomados de un informe escrito por Edward Brecher en 1972:

El caso de Sigmund Freud

En 1883, un médico del ejército alemán prescribió cocaína, que se había aislado hacía poco tiempo, a soldados bávaros para ayudarles a afrontar las exigencias de sus maniobras militares. Cuando Freud leyó la noticia, decidió conseguirse un poco de la droga.

Implicaciones clínicas

Además de probar él mismo la cocaína, Freud la fomentó entre sus amigos y colegas, tanto para ellos mismos como para sus pacientes. Incluso envió un poco a su prometida. En resumen, según los criterios actuales, Freud era una amenaza pública.

El famoso ensayo de Freud «Cántico de alabanza» sobre la cocaína se publicó en Julio de 1884. Freud escribió en términos tan elogiosos sobre su experiencia personal con la cocaína que provocó una oleada de interés por la droga. Pero en el plazo de un año hubo una reacción crítica a la defensa prematura de la droga que había hecho Freud.

Freud continuó alabando la cocaína hasta que el verano de 1887, pero poco después dejó de golpe de utilizar cocaína —tanto en su consumo personal como en su profesión—. Pese al hecho de que había utilizado cocaína durante 3 años, pareció no tener problemas en dejarla.

Unos siete años después, en 1894, cuando Freud tenía 38 años, su médico y amigo íntimo le prescribió dejar de fumar, ya que le estaba provocando una arritmia cardíaca. Freud era un fumador empedernido; fumaba unos veinte puros al día:

Freud dejó de fumar, pero siete semanas después comenzó de nuevo. En otra ocasión Freud dejó de fumar durante 14 meses, pero a la edad de 58 años Freud seguía fumando veinte puros al día —y seguía luchando contra su adicción—. Escribió a sus amigos que fumar le estaba afectando al corazón y le dificultaba trabajar... a pesar de todo, siguió fumando.

En 1923, a los 67 años, le salieron a Freud llagas en la boca. Eran cancerosas. Cuando se estaba recuperando de la cirugía bucal, escribió a un amigo que fumar era la causa de su cáncer..., pero siguió fumando.

Además del cáncer, Freud empezó a sentir intensos dolores de corazón (angina de pecho debida al tabaco) cada vez que fumaba... aun así siguió fumando.

A la edad de 73 años, Freud fue hospitalizado debido a su estado cardíaco y dejó de fumar. Tuvo una recuperación inmediata. Pero 23 días más tarde comenzó a fumar de nuevo.

En 1936, a los 79 años, Freud estaba sufriendo más problemas de corazón y había pasado por 33 operaciones para tratar su cáncer bucal recurrente. Se le había extirpado totalmente la mandíbula y reemplazado por una artificial. Tenía un dolor constante y no podía tragar, masticar o hablar sin dificultad..., pero siguió fumando.

Freud murió de cáncer en 1939. Imagínese sus muchos años de sufrimiento y la repercusión en su familia y sus amigos. ¿Fuma el lector?, ¿fuman las personas que el lector quiere?

Revisión de los temas

Reflexión crítica

Implicaciones clínicas

Se han resaltado más dos de los temas de este libro debido a que constituyen una parte esencial de su objetivo primario: agudizar el razonamiento del lector acerca de los efectos de la adicción en la salud. Estos dos temas son el de reflexión crítica sobre la biopsicología y el de las implicaciones clínicas.

El tema de la perspectiva evolutiva también se ha subrayado con frecuencia en este capítulo, en gran parte debido al carácter de investigación biopsicológica de la drogadicción. Los riegos asociados a la administración de drogas adictivas y a la manipulación directa de estructuras cerebrales, la mayoría de los estudios biopsicológicos de la drogadicción implican a sujetos no humanos en su mayor parte, ratas y monos. Asimismo, al estudiar los mecanismos neurales de la adicción, se necesita mantener una perspectiva evolutiva. Es importante no perder de vista el hecho de que los mecanismos cerebrales no evolucionaron para sustentar la adicción; evolucionaron para desempeñar funciones adaptativas naturales y de algún modo fueron escogidos por las drogas adictivas.

Perspectiva evolutiva

EN EL CD

Para lecturas relacionadas con el Capítulo 15, *véase* la copia impresa.

Algunas de las más apasionantes investigaciones recientes sobre los mecanismos de la adicción han utilizado métodos de la neurociencia cognitiva. En este capítulo se ha subrayado el tema de la neurociencia cognitiva exponiendo el uso de técnicas de neuroimagen funcional para estimar la unión de la cocaína y la liberación de dopamina en el cerebro humano *in vivo*. Estas investigaciones han confirmado los resultados de experimentos en otras especies

Neurociencia cognitiva

Cuestiones para reflexionar

1. Existen muchos equívocos en cuanto a la drogadicción. Describa tres de ellos. ¿Cuáles piensa el lector que son las razones de estos equívocos?
2. A un hombre que había sido consumidor de heroína durante muchos años se le encontró muerto por sobredosis en un complejo turístico. Parecía que gozaba de buena salud y no se sospechó que se tratara de una muerte violenta. ¿Qué factores podrían haberle llevado a la muerte?
3. Si tuviera la posibilidad de replantear la legislación actual relativa al consumo drogas teniendo en cuenta lo que ha aprendido en este capítulo, ¿qué cambios haría? Razónese esto.
4. Piense ¿Cómo podrían desembocar finalmente los avances recientes en el estudio del sistema dopaminérgico mesotelencefálico en tratamientos eficaces?
5. ¿Alguien a quien usted aprecia consume una droga dura, como tabaco o alcohol? Ahora que el lector conoce la verdad sobre estas drogas, se siente moralmente obligado a ayudarle?, ¿qué debería hacer usted?
6. Aunque mi principal objetivo al escribir este capítulo era explicar la biopsicología de la adicción, no era mi único propósito. Mi otro propósito era proporcionarle al lector un modo de pensar en la adicción que pudiera serle útil a él y a quienes le rodean. Imagine entonces mi consternación cuando recibí un correo electrónico sugiriendo que este capítulo estaba poniendo las cosas más difíciles a los adictos. Según este mensaje, las fotografías explícitas y la discusión abierta de la adicción induce el ansia en los adictos que han dejado de tomar drogas (quizá porque provocan respuestas de compensación condicionadas) y, por lo tanto les empujan a volver a la droga. Discuta este argumento y analice cómo repercutiría en el diseño de campañas antidroga televisadas.

EN EL CD

¿Estudiando para un examen? Intente hacer los ejercicios de práctica del Capítulo 15.

Palabras clave

Adictos, 416
Adictos desintoxicados, 432
Analgésicos, 427
Anfetamina, 426
Área tegmental ventral, 435
Autoestimulación cerebral, 433
***Cannabis sativa*,** 423
Cirrosis, 423
Cocaína, 425
Codeína, 427
***Crack*,** 426
***Delirium tremens* (DTs),** 423
Dependencia física, 416
Dependencia psicológica, 416
Diseño de «antes y después», 417
Efectos condicionados de la abstinencia, 419
Enfermedad de Buerger, 422
Estimulantes, 425
Hachís, 423
Heroína, 427
Juergas de cocaína, 426
Ley de narcóticos de Harrison, 427
Metabolismo de la droga, 415
Morfina, 427
Narcótico, 424
Nicotina, 421
Núcleo *accumbens*, 435
Opiáceos, 427
Opio, 427
Paradigma de autoadministración de droga, 436
Paradigma de preferencia de lugar condicionada, 437
Psicofármacos, 414
Psicosis cocaínica, 426
Respuestas de compensación condicionadas, 419
Sedante, 422
Sensibilización a la droga, 416
Sensibilizar, 434
Síndrome alcohólico fetal (SAF), 423
Síndrome de abstinencia, 416
Síndrome de Korsakoff, 423
Síndrome del fumador, 422
Sistema dopaminérgico mesotelencefálico, 435
Sustancia negra, 435
Teoría de dependencia física de la adicción, 432
Teoría de sensibilización al incentivo, 433
Teorías del incentivo positivo de la adicción, 433
THC, 423
Tolerancia a la droga, 416
Tolerancia condicionada a la droga, 418
Tolerancia contingente a la droga, 417
Tolerancia cruzada, 416
Tolerancia funcional, 416
Tolerancia metabólica, 416
Transportadores de dopamina, 438

EN EL CD

¿Necesita ayuda para estudiar las palabras clave de este capítulo? Revise las fichas electrónicas breves del Capítulo 15.

capítulo 16

Lateralización, lenguaje y cerebro escindido

El cerebro izquierdo y el cerebro derecho del lenguaje



16.1 Lateralización cerebral de la función: introducción

16.2 Cerebro escindido

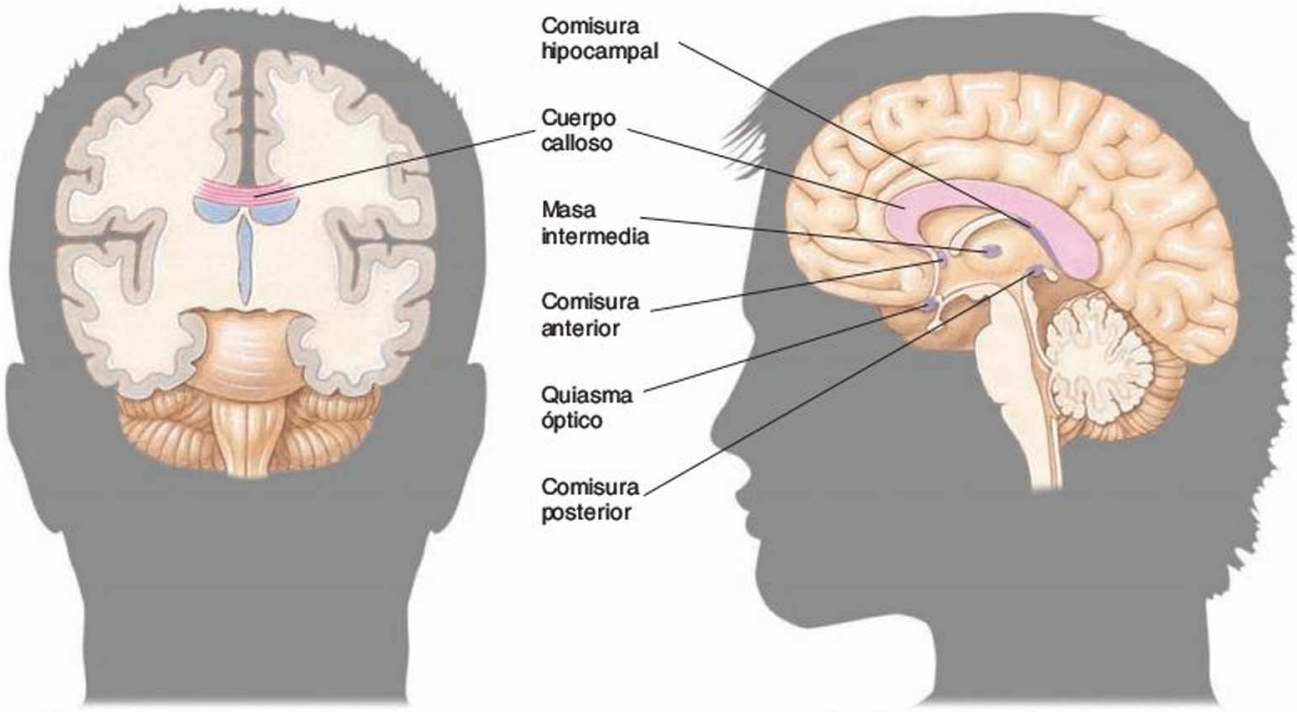
16.3 Diferencias entre el hemisferio izquierdo y el derecho

16.4 Localización cortical del lenguaje: modelo de Wernicke y Geschwind

16.5 Evaluación del modelo de Wernicke y Geschwind

16.6 Enfoque de la neurociencia cognitiva del lenguaje

16.7 Enfoque de la neurociencia cognitiva y dislexia



Sección frontal del encéfalo humano que ilustra la dualidad esencial del prosencéfalo humano.

Sección sagital media del encéfalo humano, que ilustra el cuerpo calloso y otras comisuras.

FIGURA 16.1 Hemisferios cerebrales y comisuras cerebrales.

Salvo unos cuantos orificios en la línea media del cuerpo, tenemos la mayoría de sus partes por duplicado—una a la izquierda, otra a la derecha—. Incluso el cerebro, que la mayoría de la gente considera el asiento unitario e indivisible del yo, sigue este principio general de duplicación bilateral. En su parte superior, el encéfalo se compone de dos estructuras, los hemisferios cerebrales izquierdo y derecho, que están totalmente separados a excepción de las **comisuras cerebrales** que los conectan. En la Figura 16.1 se ilustran la dualidad primordial del prosencéfalo humano y la localización de las comisuras cerebrales.

Aunque los hemisferios izquierdo y derecho tienen un aspecto parecido, entre ellos hay diferencias fundamentales en cuanto a su función. Este capítulo se ocupa de estas diferencias, tema que suele conocerse como **lateralización de funciones.** El estudio de **pacientes con cerebro escindido** [o dividido] —pacientes a quienes se les ha separado mediante **comisurotomía** el hemisferio izquierdo y el derecho— es uno de sus principales temas. Otro tema de estudio es la localización de las capacidades lingüísticas en el hemisferio izquierdo; las capacidades lingüísticas son las capacidades cognitivas más lateralizadas.

En este capítulo se verá que los hemisferios izquierdo y derecho tienen capacidades diferentes y que pueden funcionar independientemente —tener diferentes pensamientos, recuerdos y emociones—.En consecuencia, este capítulo cuestionará el concepto que el lector tiene de sí mismo como un ser unitario. Espero que los dos lo disfruten.

16.1 Lateralización cerebral de la función: introducción

En 1836, Marc Dax, un médico de provincias desconocido, presentó un breve informe en una reunión de una sociedad médica en Francia. Fue su primera y única presentación científica. Dax estaba sorprendido por el hecho de que ni en uno sólo de los aproximadamente 40 pacientes lesionados cerebrales con problemas del habla que había visto a lo largo de su carrera la lesión se restringiera al hemisferio derecho. Su presentación no despertó mucho in-

terés y Dax murió al año siguiente sin saber que se había anticipado a una de las áreas de investigación neuropsicológica modernas más importantes.

Afasia, apraxia y daño del hemisferio izquierdo

Una de las razones por las que el informe de Dax tuvo poca repercusión fue que la mayoría de sus contemporáneos pensaba que el cerebro actúa como un todo y que no pueden atribuirse funciones específicas a partes concretas del mismo. Este punto de vista comenzó a cambiar veinticinco años después, cuando Paul Broca informó de su autopsia de dos pacientes con afasia. La **afasia** es una alteración de la capacidad de producir o comprender el lenguaje, debido a una lesión cerebral.

Los dos pacientes de Broca tenían una lesión en el hemisferio izquierdo que afectaba una zona de la corteza frontal, situada justo delante de la zona de la corteza motora primaria correspondiente al área de la cara. Al principio, Broca no se dio cuenta de que existía una relación entre la afasia y el lado de la lesión cerebral: no había oído hablar del informe de Dax. Sin embargo, en 1864, Broca había realizado autopsias de siete pacientes afásicos más, y le llamó la atención el hecho de que, como los dos primeros, todos tuvieran una lesión en la *corteza prefrontal inferior* del hemisferio izquierdo —que desde entonces comenzó a conocerse como **área de Broca**— (*véase* la Figura 16.2).

Implicaciones clínicas

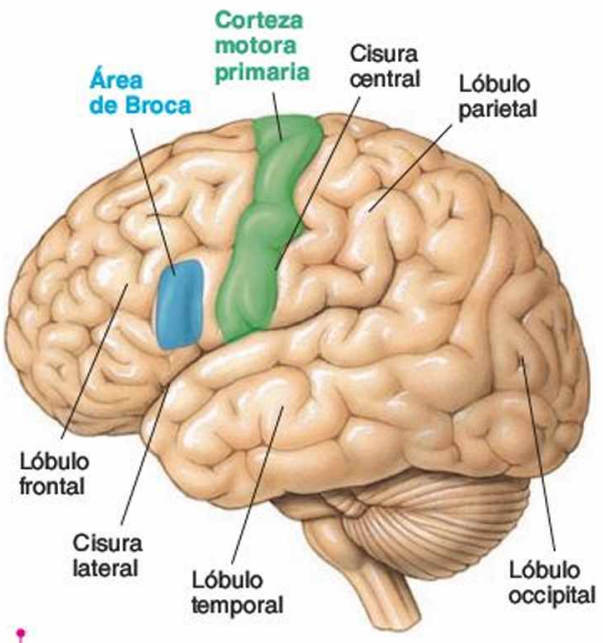


FIGURA 16.2 Localización del área de Broca: en la región inferior de la corteza prefrontal izquierda, justo anterior al área de la cara de la corteza motora primaria izquierda.

A principios de 1900, se encontró otro ejemplo de *lateralización de la función*. Hugo-Kart Liepmann halló que la **apraxia,** al igual que la afasia, casi siempre se relaciona con una lesión del hemisferio izquierdo pese a que sus síntomas son *bilaterales* (afectan a ambos lados del cuerpo). Los pacientes con apraxia tienen dificultades para realizar movimientos cuando se les pide que lo hagan fuera de contexto, aunque no los tienen para realizar los mismos movimientos cuando no están pensando en ello.

Implicaciones clínicas

La influencia conjunta de las pruebas de que el hemisferio izquierdo desempeña un papel especial tanto en el lenguaje como en los movimientos voluntarios llevó al concepto de *dominancia cerebral* .Conforme a este concepto, un hemisferio —por lo general, el izquierdo— asume el papel dominante en el control de todos los procesos comportamentales y cognitivos complejos, y el otro desempeña sólo un papel secundario. Este concepto llevó a la costumbre de referirse al hemisferio izquierdo como el **hemisferio dominante** y al hemisferio derecho como el **hemisferio secundario** [o no dominante].

Pruebas de lateralización cerebral

Las investigaciones iniciales sobre la lateralización de la función compararon los efectos de las lesiones en el hemisferio izquierdo con los del derecho. Sin embargo, hoy en día se emplean también otras técnicas para estudiarlo. La prueba del amital sódico, la prueba de escucha dicótica y la neuroimagen cerebral son tres de ellas.

Prueba del amital sódico La **prueba del amital sódico** de la lateralización del lenguaje (Wada, 1949) se aplica a menudo a pacientes a los que se va a practicar cirugía cerebral. El neurocirujano utiliza los resultados de esta prueba para planificar la operación; se hace todo lo posible para evitar que resulten dañadas zonas de la corteza que probablemente intervengan en el lenguaje. La prueba del amital sódico consiste en inyectar una pequeña cantidad de amital sódico en la arteria carótida de uno de los lados del cuello. La inyección anestesia durante algunos minutos el hemisferio de ese lado, lo que permite evaluar las capacidades del otro hemisferio. Durante esta prueba, se le pide al paciente que recite series de elementos bien conocidas (p. ej., las letras del abecedario, los días de la semana o los meses del año), y que diga el nombre de dibujos de objetos corrientes. Después se inyecta en el otro lado y se repite la prueba. Cuando se anestesia el hemisferio que es dominante respecto al habla, normalmente el izquierdo, el paciente queda completamente mudo durante uno o dos minutos; luego, una vez que recobra la capacidad de hablar, comete errores de orden secuencial y de denominación. Por el contrario, cuando se anestesia el hemisferio secundario para el habla, normalmente el derecho, no suele producirse mutismo y se cometen pocos errores.

Prueba de escucha dicótica A diferencia de la prueba del amital sódico, la **prueba de escucha dicótica** no es lesiva y, por lo tanto, puede administrarse a sujetos sanos. En la forma clásica de la prueba de escucha dicótica (Kimura, 1961), se presentan tres pares de dígitos a través de auriculares; los dígitos de cada par se presentan simultáneamente, uno a cada oído. Por ejemplo, un sujeto puede oír la secuencia 3, 9, 2 por un oído, y, al mismo tiempo, 1, 6, 4 por el otro. Después, se le pide al sujeto que diga todos los dígitos. Kimura halló que la mayoría de las personas decían unos cuantos dígitos más de los que se habían presentado al oído derecho que al izquierdo, lo cual indica la superioridad del hemisferio izquierdo en lo que concierne al lenguaje. Por el contrario, Kimura encontró que todos los pacientes en los que se había detectado mediante la prueba del amital sódico que su hemisferio derecho era el dominante para el lenguaje realizaban mejor la tarea cuando la información la recibía el oído izquierdo que cuando la recibía el derecho.

¿Por qué la superioridad de uno de los oídos en la prueba de escucha dicótica indica la dominancia del hemisferio contralateral? Kimura argumentó que, si bien los sonidos procedentes de cada oído se proyectan a ambos hemisferios, las conexiones contralaterales son más fuertes y tienen prioridad cuando dos sonidos diferentes compiten simultáneamente por el acceso a los mismos centros auditivos corticales.

Neuroimagen cerebral funcional La lateralización de las funciones también se ha estudiado mediante técnicas de neuroimagen funcional. Mientras el sujeto realiza alguna actividad, como leer, se detecta la actividad del cerebro mediante tomografía por emisión de positrones (TEP) o resonancia magnética funcional (RMf). En las pruebas de lenguaje, las técnicas de neuroimagen funcional habitualmente ponen de manifiesto que se da mucha más actividad en el hemisferio izquierdo que en el derecho (*véase* p. ej., Martin, 2003).

Neurociencia cognitiva

Lateralidad del habla y preferencia manual

En dos estudios iniciales a gran escala sobre lesiones, se esclareció la relación que existe entre la lateralización cerebral del habla y la preferencia manual. Un estudio se hizo con personal militar que había sufrido lesiones cerebrales durante la II Guerra Mundial (Russell y Espir, 1961) y el otro se centró en pacientes neurológicos a los que se les habían practicado extirpaciones quirúrgicas unilaterales como tratamiento de trastornos neurológicos (Penfield y Roberts, 1959). En ambos estudios, aproximadamente al sesenta por ciento de los **diestros** con lesiones en el hemisferio izquierdo y al dos por ciento de quienes tenían lesiones en el hemisferio derecho se les diagnosticó afasia; las cifras comparativas de los **zurdos** fueron de alrededor del treinta por ciento y del veinticuatro por ciento, respectivamente. Estos resultados indican que el hemisferio izquierdo es dominante en lo referente a las capacidades lingüísticas en prácticamente todos los diestros y en la mayoría de los zurdos; asimismo, indican que en los zurdos hay más variabilidad que en los diestros con respecto a la lateralización del lenguaje.

Implicaciones clínicas

Los resultados de la prueba del amital sódico han confirmado la relación entre la preferencia manual y la lateralización del lenguaje que se observó por primera vez en los estudios iniciales de lesiones. Por ejemplo, Milner (1974) encontró que en casi todos los pacientes diestros que no habían sufrido una lesión en el hemisferio derecho en una época temprana de su vida, el hemisferio izquierdo era el dominante para el habla (92%); que en la mayoría de los pacientes zurdos y ambidextros sin lesiones tempranas en el hemisferio izquierdo este hemisferio era el dominante para el habla (69%); y que las lesiones tempranas del hemisferio izquierdo reducían la dominancia del hemisferio izquierdo para el habla en pacientes zurdos y ambidextros (30%)

Reflexión crítica

A la hora de interpretar las cifras que encontró Milner, es importante recordar que la prueba del amital sódico se aplica sólo a personas que sufren una disfunción cerebral, que las lesiones tempranas del cerebro pueden hacer que la lateralización del habla cambie al otro hemisferio (*véase* Maratsos y Matheny, 1994; Stiles, 1998); y que hay muchas más personas cuyo hemisferio dominante es el izquierdo. Tomados en conjunto, estos puntos indican que los hallazgos de Milner probablemente subestiman la proporción de sujetos en las personas sanas de la población general cuyo hemisferio izquierdo es el dominante

Diferencias sexuales en lateralización cerebral

Los estudios de McGlone (1977, 1980) de víctimas de accidentes cerebrovasculares unilaterales estimularon el interés por la posibilidad de que hubiera diferencias entre el cerebro de las mujeres y el de los hombres en su grado de lateralización. McGlone halló que las víctimas masculinas de accidentes cerebrovasculares unilaterales tenían el triple de probabilidades que las víctimas femeninas de sufrir afasia. Encontró que las víctimas masculinas de accidentes cerebrovasculares en el hemisferio izquierdo tenían una disminución del rendimiento en las pruebas verbales de la Escala de Inteligencia para Adultos

Implicaciones clínicas

de Wechsler (WAIS), mientras que las víctimas masculinas de accidentes cerebrovasculares en el hemisferio derecho tenían una disminución del rendimiento en las pruebas manipulativas de dicha escala. En contraposición, en las victimas femeninas no hubo diferencias significativas entre los efectos perjudiciales de accidentes cerebrovasculares izquierdos y unilaterales en el rendimiento del WAIS. Basándose en estos tres hallazgos. McGlone llegó a la conclusión de que el cerebro de los hombres está más lateralizado que el de las mujeres.

La tesis de McGlone de que había diferencias sexuales en cuanto a la lateralización cerebral ha tenido una gran aceptación y se ha utilizado para explicar casi cualquier diferencia comportamental que se pueda imaginar entre los sexos. Pero las pruebas a favor de la hipótesis de McGlone han sido desiguales. Algunos investigadores no han logrado confirmar su informe de una diferencia sexual en los efectos de las lesiones cerebrales unilaterales (*véase* Inglis y Lawson, 1982). Sin embargo, varios estudios de neuroimagen han sugerido que las mujeres, más que los hombres, utilizan ambos hemisferios para realizar tareas de tipo lingüístico (*véase* p. ej., Jaeger *et al.*, 1998; Kansaku, Yamaura y Kitazawa, 2000).

Neurociencia cognitiva

Hasta el momento se han aprendido cuatro métodos de estudiar la lateralización cerebral de la función: comparar los efectos de lesiones cerebrales unilaterales del hemisferio izquierdo y derecho, la prueba del amital sódico, la prueba de escucha dicótica y la neuroimagen cerebral. El apartado siguiente describe un quinto método.

16.2 Cerebro escindido

A principios de la década de los cincuenta, el **cuerpo calloso** —la comisura cerebral más grande— constituía una considerable paradoja. Su tamaño, estimado en 200 millones axones, y su posición central, exactamente entre los dos hemisferios cerebrales, indicaba que su función es extremadamente importante; sin embargo, las investigaciones realizadas en los años treinta y cuarenta parecían sugerir que no servía para nada. Se había seccionado el cuerpo calloso en monos y en varias otras especies de laboratorio, pero los animales no parecían diferentes después de la operación de como eran antes. Del mismo modo, los pacientes humanos que habían nacido sin cuerpo calloso parecían ser perfectamente normales. A principios de los años cincuenta, esta paradoja intrigó a Roger Sperry y sus colaboradores.

El innovador experimento de Myers y Sperry

Perspectiva evolutiva

La solución al enigma del cuerpo calloso la aportó en 1953 un experimento que realizaron Myers y Sperry con gatos. Este experimento planteó dos cuestiones teóricas asombrosas. En primer lugar, demostró que una función del cuerpo calloso es transferir la información aprendida de un hemisferio al otro. En segundo lugar, demostró que cuando se secciona el cuerpo calloso cada hemisferio puede funcionar independientemente; todos los gatos con cerebro escindido parecían tener dos cerebros. Si la idea de un gato con dos cerebros le hace reflexionar al lector, es casi seguro que consideraciones similares sobre seres humanos con el cerebro escindido le dejarán atónito. Pero me estoy adelantando. Veamos primero la investigación con gatos.

En su experimento, Myers y Sperry adiestraron a gatos para que realizaran una tarea de discriminación visual simple. En cada ensayo, se ponía al gato delante de dos tableros, uno con un círculo y otro con un cuadrado. Las posiciones relativas del círculo y del cuadrado (izquierda o derecha) se cambiaban al azar de un ensayo a otro, y los gatos tenían que aprender qué símbolo presionar para conseguir una recompensa de comida. Myers y Sperry supusieron correctamente que la clave de la investigación en cerebros escindidos era crear procedimientos para enseñar y examinar uno de los hemisferios cada vez. En la Figura 16.3 se ilustra el método que utilizaron para aislar el

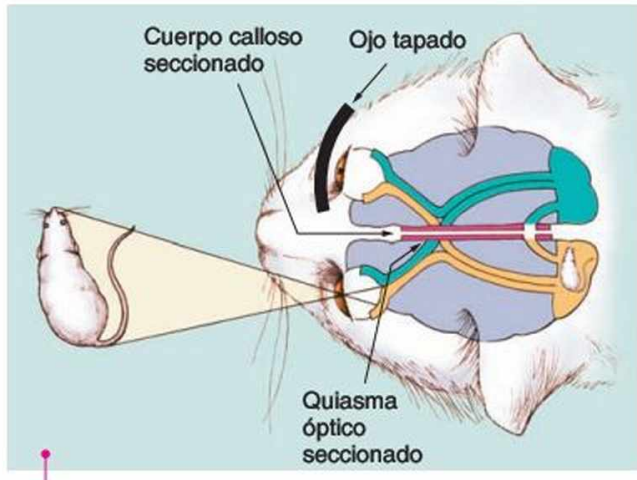


FIGURA 16.3 Restricción de la información visual a uno de los hemisferios en gatos. Myers y Sperry (1) seccionaron el cuerpo calloso, (2) seccionaron el quiasma óptico y (3) taparon un ojo. Esto confinó la información visual en el hemisferio homolateral del ojo no tapado.

aprendizaje de discriminación visual en un hemisferio de los gatos. Hay dos vías por las que la información visual puede cruzar de un ojo al hemisferio contralateral: del cuerpo calloso y del quiasma óptico. En consecuencia, Myers y Sperry hicieron una *sección transversal completa* del quiasma óptico y del cuerpo calloso de los gatos de su grupo experimental clave y les pusieron un parche en un ojo. Esto confinó toda la información visual que se recibía en el hemisferio homolateral[1] del ojo no tapado.

Los resultados del experimento de Myers y Sperry se representan en la Figura 16.4. En la primera fase del estudio, todos los gatos aprendieron la tarea con un parche en un ojo. Los gatos del grupo experimental clave (a los que se les había seccionado el quiasma óptico y el cuerpo calloso) aprendieron la discriminación simple tan rápidamente como los gatos no lesionados del grupo de referencia o los gatos del grupo de referencia con ya fuera el cuerpo calloso o el quiasma óptico seccionado, pese al hecho de que la sección del quiasma óptico produjo un **escotoma** —una zona de ceguera— que abarcaba la mitad de cada retina. Este resultado sugirió que un hemisferio funcionando en solitario puede aprender tareas con tanta rapidez como los dos hemisferios funcionando conjuntamente.

Más sorprendentes fueron los resultados de la segunda fase del experimento de Myers y Sperry, en la que se cambió el parche al otro ojo. El cambio del parche no tuvo efec-

[1] Correspondiente al mismo lado del cuerpo *(N. de la T.)*.

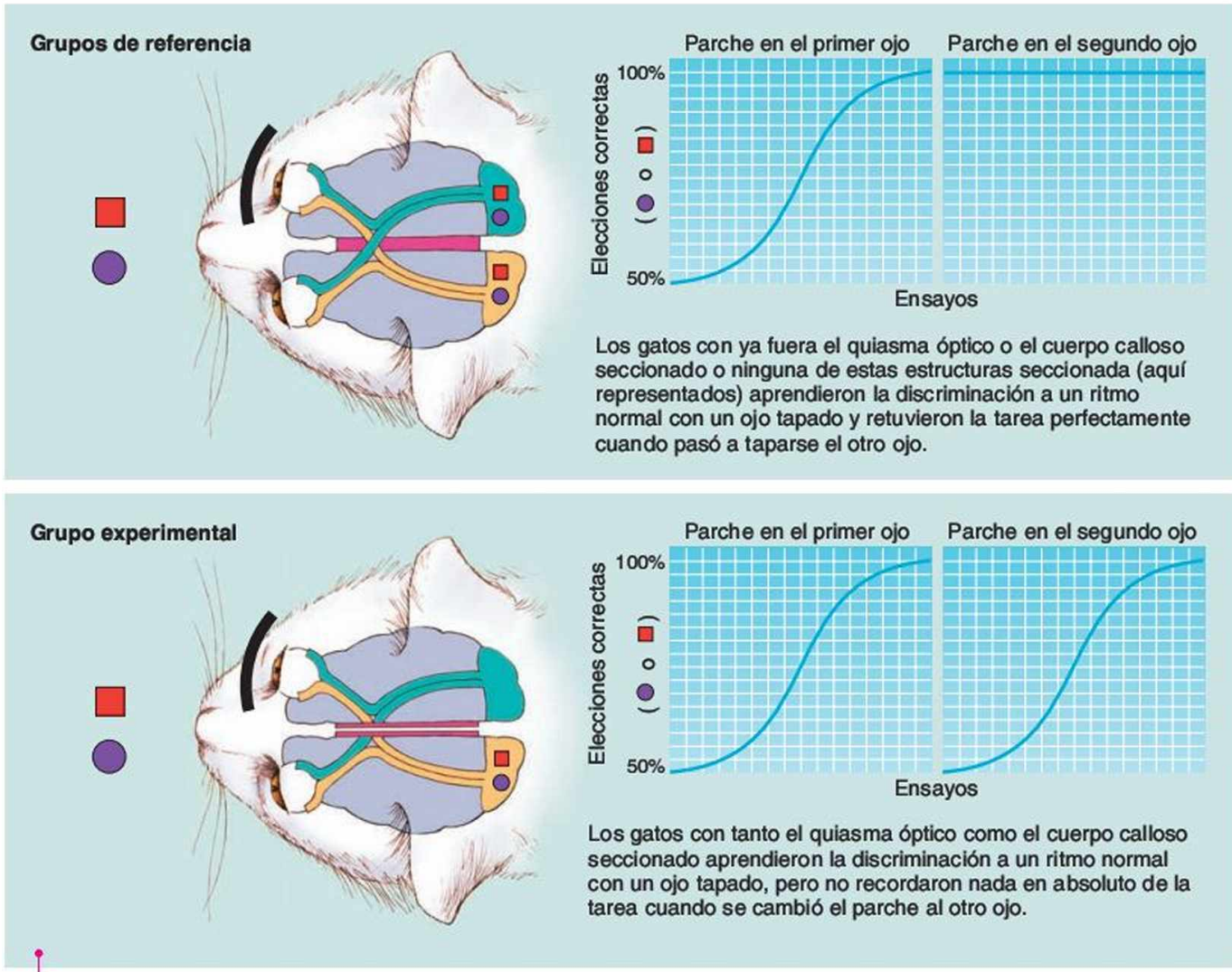


FIGURA 16.4 Ilustración esquemática del innovador experimento de cerebro escindido realizado por Myers y Sperry (1953). Se utilizaron cuatro grupos; (1) el grupo experimental clave con el quiasma óptico y el cuerpo calloso seccionados, (2) un grupo de referencia con sólo el quiasma óptico seccionado, (3) un grupo de referencia con sólo el cuerpo calloso seccionado y (4) un grupo de referencia ileso. El rendimiento de los tres grupos de referencia no se diferenció, de modo que aquí se representa en conjunto.

tos en el rendimiento de los gatos ilesos de referencia, ni en los gatos con el quiasma óptico o el cuerpo calloso seccionado; estos sujetos siguieron realizando la tarea con una precisión cercana al 100%. Por lo contrario, el cambio del parche tuvo un efecto devastador en el rendimiento de los gatos experimentales. En efecto, esto cegó al hemisferio que había aprendido en un principio la tarea y puso a prueba el conocimiento del otro hemisferio, que había estado tapado durante el adiestramiento inicial. Cuando se cambió el parche de ojo, el rendimiento de los gatos experimentales cayó inmediatamente hasta los valores iniciales (es decir, a un 50% de respuestas correctas); y luego los gatos aprendieron de nuevo la tarea sin beneficiarse en absoluto del aprendizaje anterior, como si nunca antes la hubieran realizado. En conclusión, Myers y Sperry sostuvieron que el cerebro de los gatos tenía capacidad de actuar como dos cerebros independientes y que la función del cuerpo calloso es transmitir información entre ellos.

Las inquietantes conclusiones de Myers y Sperry sobre la dualidad esencial del cerebro y la función de transferencia de información que tiene el cuerpo calloso se han confirmado en varias especies, con varios procedimientos de prueba. Por ejemplo, los monos con cerebro escindido no pueden realizar tareas que requieran una discriminación táctil fina (p. ej. áspero frente a suave) o respuestas motoras de precisión (p. ej., resolver un rompecabezas) con una mano si lo han aprendido con la otra —asegurándose de que no puedan mirar sus manos, lo que permitiría que la información llegara a los dos hemisferios— No hay transferencia de información táctil y motora fina en los monos con cerebro escindido debido a que las fibras somatosensitivas y motoras que intervienen en la discriminación sensitiva y motora fina son contralaterales.

Perspectiva evolutiva

Comisurotomía en seres humanos con epilepsia

Durante la primera mitad del siglo XX, cuando la función que normalmente desempeña el cuerpo calloso era todavía un misterio, se sabía que las descargas epilépticas a menudo se extendían de un hemisferio al otro a través de él. Este hecho, así como el de que se haya demostrado en muchos estudios que seccionar el cuerpo calloso no tiene un efecto evidente en la conducta fuera de las condiciones artificiosas del laboratorio de Sperry, llevó a dos neurocirujanos, Vogel y Bogen, a poner en marcha un programa de *comisurotomía* para el tratamiento de casos graves de epilepsia resistentes al tratamiento.

El fundamento subyacente a la comisurotomía terapéutica —que habitualmente supone seccionar el cuerpo calloso, dejando intactas las comisuras más pequeñas— era que podría reducirse la gravedad de las convulsiones de los pacientes si podían limitarse las descargas al hemisferio en que se originaban. Los beneficios terapéuticos de la comisurotomía han resultado ser incluso mayores de lo que se había supuesto: pese al hecho de que la comisurotomía se lleva a cabo sólo en los casos más graves, muchos pacientes comisurotomizados no vuelven a sufrir una convulsión importante.

Implicaciones clínicas

La evaluación del estado neuropsicológico de los pacientes con cerebro escindido se puso en las competentes manos de Sperry y su colega Gazzaniga. Comenzaron por elaborar una batería de pruebas basada en la misma estrategia metodológica que había demostrado ser tan reveladora en sus estudios con animales de laboratorio: enviar la información a un hemisferio al tiempo que se mantenía inoperante al otro.

No pudieron utilizar el mismo procedimiento de discriminación visual que habían empleado en los estudios de cerebro escindido con animales de laboratorio (es decir, seccionar el quiasma óptico y tapar uno de los ojos) debido a que la sección del quiasma óptico *produce un escotoma.* En lugar de ello se valieron del procedimiento que se ilustra en la Figura 16.5. Se pidió a los pacientes que fijaran la vista en el centro de una pantalla; luego se presentaron brevemente estímulos visuales en la parte izquierda o derecha de la pantalla durante 0,1 segundos. El tiempo de exposición de 0,1 segundos era lo suficientemente largo como para que los sujetos percibieran los estímulos, pero lo suficientemente corto como para evitar los efectos contaminantes de los movimientos oculares. Todos los estímulos así presentados en el campo visual izquierdo se transmitían a la corteza visual derecha y todos los estímulos así presentados en el campo visual derecho se transmitían a la corteza visual izquierda.

Se realizaron tareas táctiles y motoras finas con cada una de las manos bajo una repisa. Se empleó este procedimiento para que el hemisferio que no estaba actuando, es decir, el hemisferio homolateral, no pudiera vigilar la ejecución a través del sistema visual.

Los resultados de estas pruebas en pacientes con cerebro escindido han confirmado los hallazgos en animales de laboratorio en un aspecto importante, pero no en otro. Al igual que los animales de laboratorio con cerebro escindido, los pacientes humanos con cerebro escindido parecen tener dos cerebros independientes, cada uno de ellos con su propia corriente de consciencia, capacidades, recuerdos y emociones (*véase* p. ej., Gazzaniga, 1967; Gazzaniga y Sperry, 1967; Sperry, 1964). Pero a diferencia de los hemisferios de los animales de laboratorio con cerebro escindido, los hemisferios de los pacientes con cerebro escindido están muy lejos de tener la misma capacidad para realizar determinadas tareas. Lo más notable es que el hemisferio izquierdo de la mayoría de los pacientes con cerebro escindido es capaz de hablar, mientras que el hemisferio derecho no lo es.

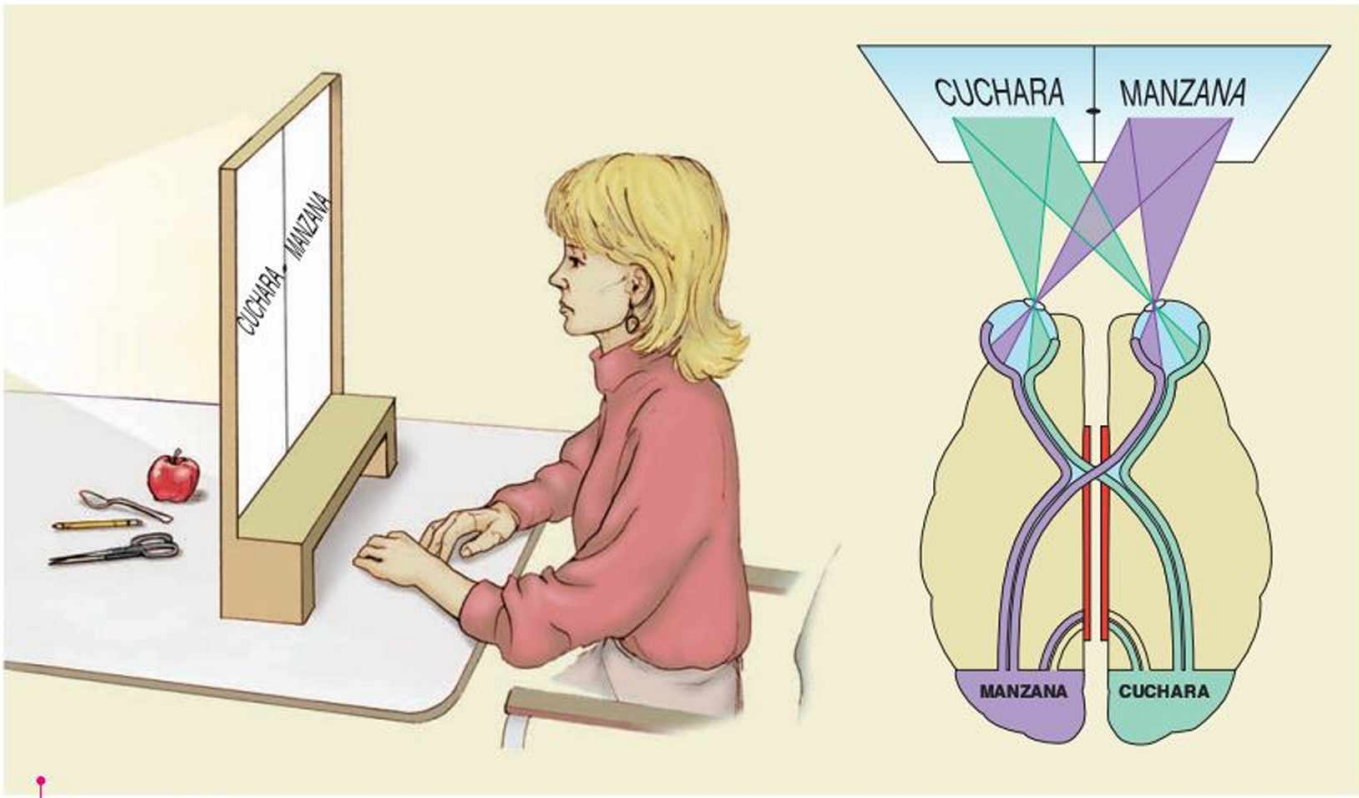


FIGURA 16.5 Procedimiento de examen que se utilizó para evaluar el estado neuropsicológico de pacientes con cerebro escindido. El *input* visual va desde cada campo visual hasta el hemisferio contralateral; el *input* táctil fino va desde cada mano hasta el hemisferio contralateral; y cada hemisferio controla los movimientos de motricidad fina de la mano contralateral.

Antes de referir algunos de los resultados cardinales de las pruebas realizadas en seres humanos con cerebro escindido, permítaseme un consejo. Algunos estudiantes se sienten desconcertados ante los resultados de estas pruebas debido a su tendencia, profundamente arraigada, a pensar en el cerebro humano como un solo órgano unitario. Si el lector se siente desconcertado, imagínese al paciente con el cerebro escindido como dos sujetos distintos: el Sr. o la Sra. Hemisferio Derecho, que entiende algunas instrucciones sencillas pero no puede hablar, que recibe información sensitiva del campo visual izquierdo y la mano izquierda, y que controla las respuestas motoras de precisión de la mano izquierda; y el Sr. o Sra. Hemisferio Izquierdo, con habilidades verbales, que recibe información sensitiva del campo visual derecho y la mano derecha, y controla las respuestas motoras de precisión de la mano derecha. En la vida cotidiana, la conducta de los sujetos con cerebro escindido es bastante normal ya que sus dos cerebros van por la vida juntos y en gran medida reciben la misma información; no obstante, en el laboratorio neuropsicológico pueden surgir discrepancias significativas entre lo que aprenden los dos hemisferios. Como se está a punto de ver, esta situación tiene algunas consecuencias de interés.

Pruebas de que los hemisferios de los pacientes con cerebro escindido funcionan independientemente

Si se proyectara brevemente el dibujo de una manzana en el campo visual derecho de un paciente con cerebro escindido, el hemisferio izquierdo podría hacer dos cosas para demostrar que ha recibido y almacenado la información. Puesto que es el hemisferio que habla, el hemisferio izquierdo podría sencillamente decir al experimentador que ha visto el dibujo de una manzana. O bien, el paciente podría, con su mano derecha debajo de la repisa, palpar los objetos de prueba que están ahí y tomar la manzana. Igualmente, si se presentara la manzana al hemisferio izquierdo poniéndola en la mano derecha del paciente, el hemisferio izquierdo podría indicar al experimentador que es una manzana, bien diciéndolo, bien dejando a un lado la manzana y escogiendo otra con la mano derecha de entre los objetos de prueba que hay bajo la repisa. Sin embargo, si se pidiese al hemisferio derecho, mudo, que indicara la identidad de un objeto que se ha presentado previamente al hemisferio izquierdo, no podría hacerlo. Aunque los objetos que se presentan al hemisferio izquierdo pueden identificarse con precisión con

la mano derecha, el rendimiento con la mano izquierda no supera al azar.

Cuando se presentan objetos de prueba al hemisferio derecho, ya sea visualmente (en el campo visual izquierdo) o táctilmente (en la mano izquierda), la pauta de respuestas es diferente por completo. Es probable que un paciente con cerebro escindido al que se pide que diga el nombre de un objeto que se ha presentado brevemente en el campo visual izquierdo afirme que en la pantalla no ha aparecido nada. (Recuérdese que el que está hablando es el hemisferio izquierdo y el que ha visto el estímulo es el hemisferio derecho.) Por lo general, un paciente a quien se le pide que diga el nombre de un objeto que se ha colocado en su mano izquierda es consciente de que tiene algo ahí, posiblemente debido a la tosca información táctil que transmiten las fibras somatosensitivas homolaterales, pero es incapaz de decir de qué se trata (*véase* Fabri *et al*, 2001).. Sorprendentemente, durante todo el tiempo que el paciente afirma (es decir, todo el tiempo que el hemisferio izquierdo afirma) que no puede identificar un objeto de prueba que se le ha presentado en el campo visual izquierdo o en la mano izquierda, la mano izquierda (es decir, el hemisferio derecho) puede escoger el objeto correcto. Imagínese lo confundido que puede quedarse el paciente cuando, ensayo tras ensayo, la mano izquierda puede palpar un objeto y después escoger uno exactamente igual de entre un conjunto de elementos de prueba bajo la repisa, mientras que el hemisferio izquierdo afirma con vehemencia que no sabe qué es el objeto de prueba.

Señalización cruzada

Aunque los dos hemisferios de un sujeto con el cerebro escindido no disponen de un medio directo de comunicación neural, a veces se comunican uno con otros indirectamente mediante un método denominado **señalización cruzada**. Un ejemplo de señalización cruzada tuvo lugar durante una serie de pruebas diseñadas para determinar si el hemisferio izquierdo podía responder a colores presentados en el campo visual izquierdo. Para examinar esta posibilidad, se presentó un estímulo rojo o verde en el campo visual izquierdo y se le pidió al sujeto que informara verbalmente del color: rojo o verde. Al principio, el paciente rindió al nivel del azar en esta tarea (un 50% de respuestas correctas); pero después de un cierto tiempo el rendimiento mejoró considerablemente, lo que sugiere que la información sobre el color de algún modo se estaba transmitiendo a través de vías neurales desde el hemisferio derecho al izquierdo. No obstante, se demostró que esto no era así:

> Muy pronto nos dimos cuenta de la estrategia que seguía el paciente. Si se presentaba brevemente una luz roja y el paciente adivinaba al azar que era roja, seguía dando esa respuesta. Si la luz que se presentaba era roja y el paciente decía al azar que era verde, fruncía el ceño, movía la cabeza y luego decía: «`oh no!, quería decir roja». Lo que estaba pasando era que el hemisferio derecho veía la luz roja y oía al hemisferio izquierdo decir al azar «verde». Sabiendo que la respuesta era errónea, el hemisferio derecho fruncía el ceño y negaba con la cabeza, lo cual a su vez indicaba al hemisferio izquierdo que la respuesta no era correcta y que `sería mejor corregirlo!.... El hecho de que el paciente neuropsicológico tenga a su disposición varias estrategias resalta lo difícil que es obtener una descripción neurológica clara de un ser humano con una lesión cerebral. (Gazzaniga, 1967, p. 27)

Aprender dos cosas a la vez

En la mayoría de las clases que doy, hay un alumno que se ajusta al siguiente estereotipo: se sienta —o, más bien, se tumba— cerca del fondo del aula, y, pese a que saca buenas notas, trata de dar la impresión de que está de vuelta de todo haciendo comentarios sarcásticos. Estoy seguro de que el lector *lo* reconocerá —casi siempre es varón—. Un alumno de éstos provocó sin pretenderlo un debate interesante en una de mis clases. Su comentario fue algo así como: «si cortar mi cerebro en dos puede hacer que tenga dos cerebros independientes, quizá debería hacerlo y así podría estudiar dos exámenes diferentes a la vez».

La cuestión que plantea este comentario es interesante. Si los dos hemisferios de un paciente con cerebro escindido son totalmente independientes, podrían aprender dos cosas diferentes al mismo tiempo. ¿Podrían? Claro que podrían. Por ejemplo, en una prueba se presentaron simultáneamente dos estímulos visuales en la pantalla de prueba —supongamos que un lápiz en el campo visual izquierdo y una naranja en el derecho—. Se le pidió al sujeto con cerebro escindido que buscara simultáneamente dentro de dos bolsas —en cada una con una mano— y escogiera con cada mano el objeto que se veía en la pantalla. Después de tomar los objetos, pero antes de sacarlos, se le pidió que le dijera al experimentador qué era lo que tenía en cada una de sus manos; el sujeto (es decir, el hemisferio izquierdo) respondió: «dos naranjas». Con gran desconcierto para el hemisferio verbal izquierdo, cuando sacó las manos de las bolsas tenía una naranja en la mano derecha y un lápiz en la izquierda. Los dos hemisferios del sujeto con cerebro escindido habían aprendido dos cosas diferentes exactamente al mismo tiempo.

En otra prueba en la que se presentaron simultáneamente dos estímulos visuales —supongamos de nuevo que se trataba de un lápiz en el campo visual izquierdo y una naranja en el derecho— se le pidió al sujeto con cerebro escindido que escogiera el objeto que se le había presentado de entre una serie de objetos puestos encima de la mesa, esta vez a la vista. Cuando alargó la mano derecha para tomar la naranja, bajo la dirección del hemisferio izquierdo, el hemisferio derecho vio lo que estaba sucediendo y pensó que se estaba cometiendo un error (re-

cuérdese que el hemisferio derecho había visto un lápiz). En algunos ensayos, el hemisferio derecho se enfrentaba con este problema de la única forma que podía: la mano izquierda saltaba, agarraba a la derecha y la retiraba de la naranja dirigiéndola hacia el lápiz. Esta respuesta se denomina **fenómeno de la mano que ayuda.**

Otro ejemplo de aprendizaje simultáneo por parte de los dos hemisferios implica el fenómeno de **conclusión visual.** Como se recordará del Capítulo 7, los sujetos con un escotoma a menudo no se dan cuenta de que lo tienen porque sus cerebros tienen la capacidad de rellenar la información que falta (completarla o concluirla), valiéndose de información de las zonas adyacentes del campo visual. En cierto sentido, cada hemisferio de un paciente con cerebro escindido es un sujeto con un escotoma que abarca el campo visual homolateral en su totalidad.

La capacidad de cada hemisferio de un sujeto con cerebro escindido para completar simultánea e independientemente información se ha demostrado en estudios que han utilizado la **prueba de figuras quiméricas** —que recibe su nombre de *Quimera,* monstruo mítico compuesto de la combinación de partes de animales diferentes—. Levy, Trevarthen y Sperry (1972) presentaron brevemente fotografías que se habían compuesto uniendo mitades de caras de dos personas diferentes en el centro de una pantalla situada delante de sus sujetos con el cerebro escindido. Luego se pidió a los sujetos que describieran lo que veían o que lo indicaran señalándolo en una serie de fotografías de caras completas. Es de sorprender que todos los sujetos (es decir todos los hemisferios izquierdos) dijeron que habían visto una cara completa, simétrica bilateralmente, incluso cuando se les hacía preguntas que sugerían la respuesta como: « ¿Ha notado algo peculiar en lo que acaba de ver?» Cuando se pidió a los sujetos que describieran lo que habían visto, por lo general describieron una versión completa de la mitad que se había presentado al campo visual derecho (es decir, al hemisferio izquierdo)

La lente Z

Una vez que se estableció firmemente que los dos hemisferios de los pacientes con cerebro escindido pueden funcionar de forma independiente, quedó claro que el estudio de estos pacientes ofrecía una ocasión única para comparar las capacidades de los hemisferios izquierdo y derecho. No obstante, los estudios iniciales de lateralización de funciones en pacientes con cerebro escindido estaban limitados por el hecho de que no podían estudiarse estímulos visuales cuya percepción requiriera más de 0,1 segundos con el método convencional de restringir el *input* visual a uno de los hemisferios. Este obstáculo metodológico fue superado por Zaidel en 1975. Zaidel ideó una lente, denominada **lente Z,** que confina el *input* visual en un hemisferio de pacientes con cerebro escindido, mientras exploran material visual complejo como las páginas de un libro. Como se muestra en la Figura 16.6, la lente Z es una lente de contacto opaca en uno de sus lados (izquierdo o derecho). Puesto que se mueve con el ojo, permite que el *input* visual llegue solamente a un hemisferio con independencia del movimiento del ojo. Zaidel utilizó la lente Z para comparar la capacidad del hemisferio izquierdo y el derecho de pacientes con cerebro escindido para realizar diferentes pruebas.

La utilidad de la lente Z no se limita a pruebas estrictamente visuales. Así, por ejemplo, a continuación se indica cómo se ha empleado para comparar la capacidad de los hemisferios izquierdo y derecho para comprender el habla. Debido a que cada oído proyecta la información a ambos hemisferios, no es posible presentar palabras habladas sólo a un hemisferio. Así pues, para evaluar la ca-

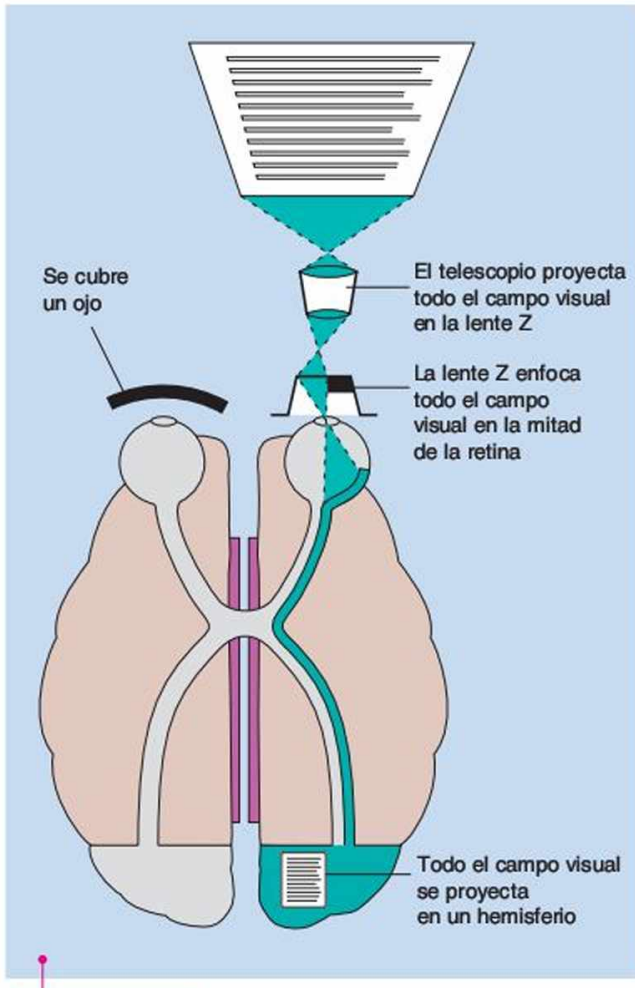


FIGURA 16.6 La lente Z, que fue diseñada por Zaidel para estudiar la asimetría funcional en pacientes con cerebro escindido. Es una lente de contacto opaca en un lado (izquierdo o derecho), de modo que el *input* visual llega sólo a un hemisferio.

pacidad de un hemisferio de comprender palabras o frases habladas, Zaidel las presentó a ambos oídos y luego pidió al sujeto que eligiera la respuesta correcta o que realizara la respuesta correcta guiándose por el *input* visual que llegaba solamente a ese hemisferio. Por ejemplo, para examinar la capacidad del hemisferio derecho de comprender órdenes verbales se le daban al sujeto instrucciones habladas (tales como «ponga el cuadrado verde debajo del círculo rojo») y luego se examinaba la capacidad del hemisferio derecho de comprender la orientación permitiendo sólo al hemisferio derecho observar las fichas coloreadas mientras se efectuaba la tarea.

Funcionamiento mental doble y conflicto en pacientes con cerebro escindido

En la mayoría de los pacientes con cerebro escindido el hemisferio derecho no parece tener mucha voluntad por sí mismo; el hemisferio izquierdo parece controlar la mayoría de las actividades cotidianas. No obstante, en otros pacientes, el hemisferio derecho asume un papel más activo en el control de la conducta. En estos últimos casos, puede haber un grave conflicto entre el hemisferio izquierdo y el derecho. Este paciente (llamémosle P.) era uno de estos casos.

El caso de P., el paciente con cerebro escindido atormentado por el conflicto

Implicaciones clínicas

A los ocho años. P. empezó a padecer crisis parciales complejas La medicación antiepiléptica fue ineficaz y a los 20 años se le hizo una comisurotomía que mejoró en gran medida su estado pero no suprimió completamente sus crisis. Una prueba del amital sódico aplicada antes de la intervención quirúrgica reveló que en él, el hemisferio dominante para el lenguaje era el izquierdo.

Tras la operación, a diferencia de la mayoría de otros pacientes con cerebro escindido, no podía responder con la parte izquierda de su cuerpo al *input* verbal. Cuando se le pedía que hiciera movimientos de todo el cuerpo (p. ej., «Ponga la postura de un boxeador» o movimientos de la parte izquierda de su cuerpo (p. ej., «Tóquese la oreja izquierda con la mano izquierda»), no podía responder correctamente. Al parecer, su hemisferio izquierdo no podía, o no quería, controlar la parte izquierda de su cuerpo a través de las fibras homolaterales. Durante estas pruebas P. —o para ser más exactos, el hemisferio izquierdo de P.— a menudo recalcaba que odiaba la parte izquierda de su cuerpo.

La conducta independiente, obstinada y a veces maliciosa del hemisferio derecho de P. a menudo le causaba (a su hemisferio izquierdo) un grado considerable de frustración. P. (su hemisferio izquierdo) se quejaba de que su mano derecha quería apagar los programas de televisión que estaba viendo, de que su pierna izquierda no siempre quería andar en la dirección que él pretendía y de que su brazo izquierdo a veces quería hacer cosas embarazosas, socialmente inaceptables (p. ej., pegar a un familiar).

En el laboratorio, a veces P. (su hemisferio izquierdo) se enfadaba con su mano izquierda, maldiciéndola, golpeándola y tratando de obligarla con la mano derecha a hacer lo que él (su hemisferio izquierdo) quería. En estos casos, su mano izquierda por lo general se resistía a su mano derecha y seguía actuando como si estuviera dirigida por su hemisferio derecho. En tal circunstancia, siempre estaba claro que el hemisferio derecho se estaba comportando intencionadamente y sabiendo lo que hacía, y que el hemisferio izquierdo no tenía ni idea de por qué la odiosa mano izquierda estaba haciendo lo que estaba haciendo (Joseph, 1988).



16.3 Diferencias entre el hemisferio izquierdo y el derecho

Hasta aquí en este capítulo se han aprendido cinco métodos de estudiar la lateralización cerebral de la función: las lesiones unilaterales, la prueba del amital sódico, la prueba de escucha dicótica, la neuroimagen funcional y los estudios de pacientes con cerebro escindido. Este apartado echa una ojeada a algunas de las diferencias funcionales entre los hemisferios cerebrales izquierdo y derecho que se han descubierto utilizando estos métodos. Debido a que las capacidades verbales y motoras del hemisferio izquierdo se ponen fácilmente de manifiesto (*véase* Beeman y Chiarello, 1998; Reuter-Lorenz y Millar, 1998), la mayor parte de la investigación sobre la lateralización de la función se ha centrado en descubrir las capacidades especiales del hemisferio derecho.

Diferencias hemisféricas ligeramente sesgadas frente a diferencias hemisféricas de todo o nada

Antes de exponer al lector algunas de las diferencias que existen entre el hemisferio izquierdo y el derecho, es necesario aclarar un equívoco frecuente: respecto a muchas funciones, no existen diferencias entre los hemisferios; y cuando hay diferencias funcionales suelen ser ligeros sesgos a favor de un hemisferio u otro —no diferencias absolutas (*véase* Brown y Kosslyn, 1993)— Sin tener en cuenta estos hechos, los medios de comunicación como siempre retratan las diferencias cerebrales entre izquierda y derecha como absolutas. En consecuencia, existe la creencia generalizada de que diversas capacidades residen exclusivamente en un hemisferio u otro. Por ejemplo, existe la creencia generalizada de que el hemisferio izquierdo tiene el control absoluto del lenguaje y que el hemisferio derecho lo tiene de la emoción y la creatividad. Lo más inquietante de esta falsa concepción es que los programas educativos a veces se basan en ella. Las capacidades lingüísticas son un ejemplo particularmente bueno del hecho de que la lateralización de la función es estadística más que total. El lenguaje es la capacidad más lateralizada de todas las capacidades cognitivas. Pese a todo, incluso este caso tan extremo, la lateralización está lejos de ser total; en el hemisferio derecho se da una actividad lingüística sustancial. He aquí tres pruebas de esto: Primera, en la prueba de escucha dicótica, los sujetos con dominancia izquierda respecto al lenguaje suelen identificar más dígitos con el oído derecho que con el izquierdo, pero esta ventaja del oído derecho es sólo una ligera ventaja: entre el 55% y el 45%. Segunda, en la mayoría de los pacientes con cerebro escindido el hemisferio izquierdo es dominante para el lenguaje, pero el hemisferio derecho puede entender muchas palabras habladas o escritas y frases sencillas (*véase* Baynes y Gazzaniga, 1997; Zaidel, 1987). Y tercera, aunque se da una considerable variabilidad entre los pacientes con cerebro escindido en cuanto a su rendimiento con el hemisferio derecho en pruebas de comprensión del lenguaje (Gazzaniga, 1998), las capacidades lingüísticas de su hemisferio derecho suelen ser comparables a las de los niños de edad preescolar.

Reflexión crítica

Algunos ejemplos de lateralización de la función

En la Tabla 16.1 se enumeran algunas de las capacidades que han demostrado estar lateralizadas. Se disponen en dos

TABLA 16.1 **Capacidades que presentan lateralización cerebral de la función**

FUNCIÓN GENERAL	Dominancia del hemisferio izquierdo	Dominancia del hemisferio derecho
VISIÓN	Palabras Letras	Caras Modelos geométricos Expresión emocional
AUDICIÓN	Sonidos del lenguaje	Sonidos no lingüísticos Música
TACTO		Modelos táctiles Braille
MOVIMIENTO	Movimientos complejos Movimientos homolaterales	Movimiento en patrones espaciales
MEMORIA	Memoria verbal Encontrar significado en los recuerdos	Memoria no verbal Aspectos perceptivos de los recuerdos
LENGUAJE	Habla Lectura Escritura Aritmética	Contenido emocional
CAPACIDAD ESPACIAL		Rotación mental de formas Geometría Dirección Distancia

columnas: las que están más controladas por el hemisferio izquierdo, y las que lo están más por el hemisferio derecho. El estudio de la lateralización de funciones ha descartado la arcaica noción de dominancia del hemisferio izquierdo. Se ha demostrado que el hemisferio derecho es superior al izquierdo desde el punto de vista funcional en varios aspectos. Los tres terrenos en los que más se ha probado la superioridad del hemisferio derecho son la capacidad espacial, la emoción y la capacidad musical. Asimismo, el hemisferio derecho es superior en algunas tareas de memoria. Antes de analizar estas cuatro superioridades del hemisferio derecho, conozcamos una superioridad insospechada del hemisferio izquierdo.

Superioridad del hemisferio izquierdo en el control del movimiento homolateral Los estudios de neuroimagen funcional han puesto de manifiesto una función lateralizada interesante e insospechada (*véase* Haaland y Harrington, 1996). Cuando se realizan con una mano movimientos complejos, guiados cognitivamente, la mayor parte de la actividad se observa en el hemisferio *contralateral*, como era de esperar. Sin embargo, también se observa cierta activación en el hemisferio *homolateral*, y estos efectos homolaterales son sustancialmente mayores en el hemisferio izquierdo que en el derecho (Kim *et al*,. 1993). El hecho de que sea más probable que las lesiones del hemisferio izquierdo se relacionen con problemas motores homolaterales que las lesiones del hemisferio derecho es coherente con esta observación.

Superioridad del hemisferio derecho en capacidad espacial En un clásico estudio pionero, Levy (1969) colocó un cubo tridimensional de una determinada forma, bien en la mano derecha, bien en la mano izquierda, de sus sujetos con cerebro escindido. Luego, después de que lo hubieran *palpado* (explorado con el tacto) minuciosamente, les pidió que señalaran el estímulo de prueba bidimensional que representaba mejor el aspecto que tendría el cubo tridimensional si estuviera hecho de cartón y se hubiera desplegado. Encontró que el hemisferio derecho era superior en esta tarea y que los dos hemisferios parecían abordar la tarea de distinto modo. La ejecución de la mano izquierda y el hemisferio derecho era rápida y silenciosa, mientras que la de la mano derecha y el hemisferio izquierdo era vacilante y solía acompañarse de un comentario verbal simultáneo que a los sujetos les resultaba difícil inhibir. Levy llegó a la conclusión de que el hemisferio derecho era superior al izquierdo en tareas espaciales. Esta conclusión se ha confirmado en varias ocasiones (*véase*, p. ej., Funnell, Corballis y Gazzaniga, 1999; Kaiser *et al*., 2000) y es coherente con el hallazgo de que los trastornos de percepción espacial (p. ej., la negligencia contralateral —*véanse* los Capítulos 7 y 8—) suelen estar relacionados con daño del hemisferio derecho.

Superioridad del hemisferio derecho en la experiencia de la emoción Según el antiguo concepto de dominancia del hemisferio izquierdo, el hemisferio derecho no interviene en la emoción. Se ha demostrado que este supuesto es falso. En efecto, el análisis de los efectos de lesiones cerebrales unilaterales indica que el hemisferio derecho es superior al izquierdo en la percepción tanto de expresiones faciales (Bowers *et al*., 1985) como del estado de ánimo (Tompkins y Mateer, 1985).

Sperry, Zaidel y Zaidel (1979) utilizaron la lente Z para comprobar las reacciones comportamentales del hemisferio derecho de pacientes con cerebro escindido ante varias imágenes con carga emocional: fotografías de parientes; de mascotas; de ellos mismos; y de personajes y emblemas políticos, históricos y religiosos. Sus reacciones comportamentales fueron adecuadas, lo que indica que el hemisferio derecho es capaz de expresión emocional. Además, se produjo un descubrimiento inesperado: el contenido emocional de las imágenes presentadas al hemisferio derecho se reflejaba en el habla de los pacientes, así como en su comportamiento no verbal. Esto sugería que la información emocional se traspasaba de alguna forma del hemisferio derecho al hemisferio izquierdo, verbal, de los sujetos con cerebro escindido. La capacidad de traspasar reacciones emocionales, pero no información visual, del hemisferio izquierdo al derecho originó una situación extraña. El hemisferio izquierdo de un sujeto a menudo reaccionaba con la respuesta verbal emocional adecuada ante una imagen que se había presentado al hemisferio derecho, aun cuando no supiera de qué imagen se trataba.

Reflexionemos sobre el extraordinario diálogo siguiente (parafraseado de Sperry, Zaidel y Zaidel, 1979, pp.. 161-162). Se presentó al hemisferio derecho del paciente un conjunto de fotografías y se le preguntó si alguna le resultaba familiar. Señaló la fotografía de su tía.

Experimentador: « ¿Se trata de una persona neutra, de una persona que vale la pena, o de alguien despreciable?»
Paciente: Con una sonrisa, hizo una señal de aprobación con el dedo y dijo «Es una persona feliz».
Experimentador: « ¿Lo conoce personalmente?»
Paciente: « `Oh!, no es un hombre, es una mujer».
Experimentador: « ¿Se trata de un personaje del espectáculo o de una figura histórica?»
Paciente: «No, simplemente...»
Experimentador: « ¿Alguien a quien usted conoce personalmente?»
Paciente: Trazó algo con el dedo índice izquierdo sobre el dorso de su mano derecha y exclamó «Mi tía, mi tía E.».
Experimentador: « ¿Cómo lo sabe?»
Paciente: «Por la E en el dorso de mi mano».

Deténgase el lector un momento y piense en las experiencias y pensamientos de estos dos hemisferios cuando cada uno luchaba por realizar la tarea.

Superioridad del hemisferio derecho en la capacidad musical Kimura (1964) comparó el rendimiento de 20 personas diestras en la versión estándar de dígitos de la prueba de escucha dicótica, con su rendimiento en una versión de la prueba que implicaba la presentación dicótica de melodías. En la versión melódica de la prueba, Kimura presentó simultáneamente dos melodías diferentes —una en cada oído— y pidió después a los sujetos que identificaran las melodías que acababan de oír entre cuatro melodías que se presentaban después a ambos oídos. El oído derecho (es decir, el hemisferio izquierdo) tuvo mejor rendimiento en la percepción de dígitos, mientras que el oído izquierdo (es decir, el hemisferio derecho) lo tuvo en la percepción de melodías. Esto es coherente con la observación de que es más probable que las lesiones de lóbulo temporal derecho alteren la discriminación musical que las lesiones de lóbulo temporal izquierdo.

Diferencias hemisféricas en memoria Tanto el hemisferio izquierdo como el derecho tienen la capacidad de recordar, pero parece que realizan esta tarea de modo diferente (*véase* Gazzaniga, 1998). Aunque esta diferencia hemisférica en el estilo de memoria se ha demostrado de varias formas, la explica especialmente bien el rendimiento de pacientes con cerebro escindido en la siguiente tarea. En esta tarea, se examinan por separado el hemisferio izquierdo y el derecho de pacientes con cerebro escindido. La tarea consiste en adivinar cuál de dos luces —la de arriba o la de abajo— se encenderá en cada ensayo, basándose en la memoria del hemisferio de ensayos recientes. La luz de arriba se enciende el 80% de las veces siguiendo una secuencia aleatoria, pero esta información no se les da a los sujetos. Los sujetos del grupo de referencia, ilesos, descubren rápidamente que la luz de arriba se enciende más que la de abajo; sin embargo, debido a que tratan de descubrir la regla inexistente que predice la secuencia exacta, responden correctamente sólo el 68% de las veces —a pesar de que podrían acertar el 80%, si siempre eligieran la luz de arriba.

El hemisferio izquierdo de los sujetos con cerebro escindido procede igual que el de los sujetos del grupo de referencia ilesos: intenta encontrar un significado más profundo en sus recuerdos, y, como resultado, realiza mal esta tarea. Por lo contrario, el hemisferio derecho, como las ratas, no trata de interpretar sus recuerdos y aprende rápidamente a aumentar al máximo sus respuestas correctas eligiendo siempre la luz de arriba. El hemisferio izquierdo trata de situar su experiencia dentro de un contexto más amplio, mientras que el hemisferio derecho atiende estrictamente a los aspectos perceptivos del estímulo (*véase* Metcalfe, Funnell y Gazzaniga, 1995; Roser y Gazzaniga, 2004).

Los dos hemisferios parecen diferir algo asimismo en cuanto al tipo de información que recuerdan. En general, el hemisferio izquierdo juega un papel mas significativo en memoria de material verbal, mientras que el hemisferio derecho lo hace en la de material no verbal (*véase* p. ej., Kelley *et al.*, 2002)

¿Qué está lateralizado, amplios grupos de capacidades o procesos cognitivos específicos?

Echemos otro vistazo a la Tabla 16.1, que resume los principales ejemplos de lateralización cerebral de la función. Ya se ha prevenido al lector de uno de los modos en que frecuentemente se han malinterpretado los ejemplos de lateralización cerebral: reflejan ligeros sesgos hemisféricos, no diferencias de todo o nada. Ahora que el lector ha tenido la oportunidad de asimilar la información de la Tabla 16.1, quiero dar un segundo aviso sobre esto.

Reflexión crítica

Sin duda el lector se habrá topado antes con algo de esta información: ¿Hay alguna persona instruida en esta sociedad que no sepa que el hemisferio izquierdo es el hemisferio lingüístico y lógico y que el hemisferio derecho es el hemisferio espacial y emocional? Información como la que se presenta en la Tabla 16.1 resume los resultados de muchos estudios y desempeña así una útil función si no se toma demasiado al pie de la letra. El problema es que tal información casi siempre se toma demasiado al pie de la letra. Vamos a explicarlo.

Las primeras teorías de la lateralidad tendían a atribuir grupos complejos de capacidades mentales a un hemisferio u otro. El hemisferio izquierdo suele tener un mejor rendimiento en pruebas de lenguaje, de modo que se supone que es dominante en capacidades lingüísticas; el hemisferio derecho suele tener mejor rendimiento en ciertas pruebas espaciales, de modo que se supone que es dominante en capacidades espaciales; y así sucesivamente. Quizá este sea un primer paso razonable, pero actualmente la opinión que predomina en los investigadores es que esta aproximación es simplista, ilógica y no coincide con los datos.

El problema es que categorías tales como lenguaje, capacidad musical y capacidad espacial se componen cada una de ellas de docenas de actividades cognitivas individuales y no hay motivo para suponer que todas las actividades asociadas con un rótulo general (p. ej., capacidad espacial) estén necesariamente lateralizadas en el mismo hemisferio. Se ha confirmado lo inadecuado de categorías amplias de lateralización cerebral. ¿Cómo es posible sostener que todas las capacidades lingüísticas están lateralizadas en el hemisferio izquierdo cuando el hemisferio derecho ha demostrado ser superior en percibir la ento-

nación del habla y la identidad del orador (Beerma y Chiarello, 1998)? De hecho, han surgido notables excepciones a todas las categorías amplias de lateralización cerebral (*véase* Vogel, Bowers y Vogel, 2003).

Como resultado de la creciente evidencia de lo inadecuado de categorías amplias de lateralización cerebral, muchos investigadores están adoptando un enfoque diferente. Están basando sus estudios de lateralización cerebral en el trabajo de psicólogos cognitivos, quienes han descompuesto tareas cognitivas complejas —tales como leer, estimar relaciones espaciales y recordar— en sus *procesos cognitivos constituyentes*. Una vez que se ha determinado la lateralidad de los elementos cognitivos individuales, es posible predecir la lateralidad de tareas cognitivas basadas en los elementos cognitivos específicos que las componen. La investigación de Chabris y Kosslyn (1998) es un ejemplo excelente de esta aproximación:

> Consideremos los problema de (a) evaluar si un objeto está encima o debajo de otro y (b) evaluar si dos objetos están separados por más o menos de unos 31 cm. Ambas son tareas espaciales, de modo que las teorías iniciales podrían haber pronosticado que el hemisferio derecho sería superior en las dos. Sin embargo, ambas requieren una respuesta verbal..., de modo que tal vez el hemisferio izquierdo sería mejor... en los dos casos. Pero si el hemisferio izquierdo es superior, ¿podría que esto en cambio fuera debido al procesamiento «analítico» que requiere comparar dos elementos? Está claro que las toscas conceptualizaciones que ofrecen las teorías iniciales arrojan poca luz incluso sobre tareas aparentemente similares como esta.

Chabris y Kosslyn, por lo tanto, adoptaron un enfoque diferente para predecir la lateralidad de estos dos sencillos juicios espaciales. Basaron su investigación en la teoría cognitiva de Kosslyn (1994). Kosslyn encontró pruebas de que procesos independientes en el sistema visual juzgan tipos diferentes de relaciones espaciales entre objetos: existe un proceso para hacer juicios categóricos sobre relaciones espaciales (p. ej., izquierda/derecha, encima/debajo) y uno para hacer juicios precisos de las relaciones espaciales entre objetos en términos de su distancia y ángulo uno respecto a otro puesto que el proceso de hacer *juicios espaciales categóricos* es dominante en el hemisferio izquierdo y el proceso de hacer *juicios espaciales coordinados* (referentes a distancia y ángulos) lo es en el hemisferio derecho, Chabris y Kosslyn predijeron que el hemisferio izquierdo sería superior en juzgar si un objeto está encima o debajo de otro y que el hemisferio derecho sería mejor en juzgar si dos objetos están separados más o menos de determinados centímetros. Estaban en lo cierto.

Asimetrías neuroanatómicas del cerebro

Un examen superficial sugiere que los hemisferios izquierdo y derecho son imágenes especulares uno del otro, pero no lo son: se han demostrado muchas diferencias anatómicas entre ellos. La mayor parte del esfuerzo de investigación se ha dedicado a intentar probar asimetrías anatómicas en áreas de la corteza que son importantes para el lenguaje (*véase* la Figura 16.7). Tres de estas áreas son el plano temporal, la circunvolución de Heschl y el opérculo frontal. El **plano temporal** es el área de la corteza del lóbulo temporal que se sitúa en la región posterior de la cisura lateral; se piensa que participa en la comprensión del lenguaje y a menudo se alude a ella como el *área de Wernicke*. La **circunvolución de Heschl** se localiza en la cisura lateral, situada justo delante del plano temporal del lóbulo temporal; es la sede de la corteza auditiva primaria. El **opérculo frontal** es la zona de la corteza del lóbulo frontal que queda justo delante del área de la cara en la corteza motora primaria; en el hemisferio izquierdo es la sede del área de Broca.

Puesto que el plano temporal, la circunvolución de Heschl y el opérculo frontal intervienen en actividades lingüísticas, podría esperarse que todas estas zonas estuvieran más desarrolladas en el hemisferio izquierdo que en el derecho en la mayoría de las personas: pero no lo están. El plano temporal izquierdo tiende a ser mayor en el hemisferio izquierdo, pero sólo en el 65% de los cerebros humanos (Geschwind y Levitsky, 1968). Por lo contrario, la corteza de la circunvolución de Heschl por lo general es mayor en el hemisferio derecho, básicamente porque en el hemisferio derecho suele haber dos circunvoluciones de Heschl mientras que en el izquierdo solamente hay una. La lateralidad del opérculo frontal está menos clara. La zona del opérculo frontal visible en la superficie del cerebro tiende a ser mayor en el lado derecho; sin embargo, cuando se tiene en cuenta la corteza oculta en los surcos

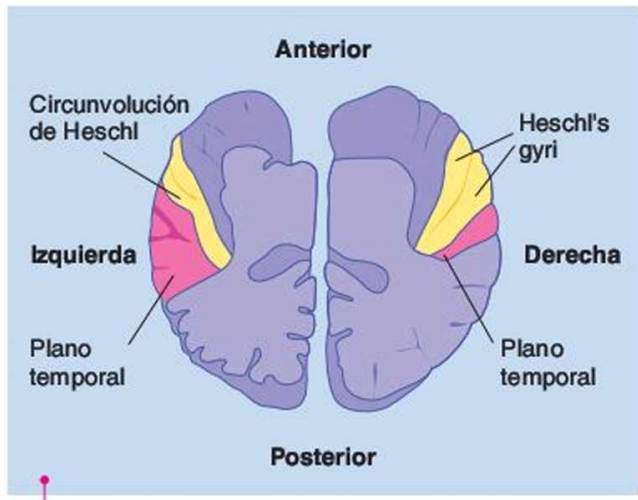


FIGURA 16.7 Dos áreas del lenguaje de la corteza cerebral que presentan asimetría neuroanatómica: el plano temporal (área de Wernicke) y la circunvolución de Heschl (corteza auditiva primaria).

del opérculo frontal, el volumen de la corteza del opérculo frontal suele ser mayor en el izquierdo (Falzi, Perrone y Vignolo, 1982).

Conviene hacer una advertencia. Resulta tentador concluir que la tendencia a que el plano temporal esté más desarrollado en el hemisferio izquierdo predispone al hemisferio izquierdo a ser el dominante en el lenguaje. De hecho, el descubrimiento de que el plano temporal izquierdo es mayor que el derecho en cerebros fetales (Wada, Clarke y Hamm, 1975) es coherente con esta idea. No obstante, debido a que la mayoría de los estudios de asimetrías neuroanatómicas se realizan en autopsias, no existen pruebas de que las personas con asimetrías anatómicas bien definidas suelan tener más lateralizadas las funciones lingüísticas. De hecho, existe una discrepancia significativa entre la proporción de personas que, según los informes, tienen un plano temporal izquierdo más desarrollado (alrededor del sesenta y cinco por ciento) y la de aquellas cuyo hemisferio dominante para el lenguaje es el izquierdo (más del noventa por ciento).

Las técnicas de neuroimagen del cerebro humano *in vivo* han hecho más fácil examinar la relación entre determinadas asimetrías anatómicas y determinadas medidas de rendimiento. Dichos estudios son importantes porque ofrecen la posibilidad de revelar las ventajas funcionales de la lateralización cerebral. Uno de estos estudios es el de Schlaug y colaboradores (1995). Utilizaron resonancia magnética estructural (RM) para determinar la asimetría del plano temporal y relacionarla con el *oído absoluto* (la capacidad de identificar el tono de notas musicales aisladas). Se ha comprobado que el plano temporal está más lateralizado en el hemisferio izquierdo en músicos con oído absoluto que en personas que no se dedican a la música o en músicos sin oído absoluto (*véase* la Figura 16.8).

Neurociencia cognitiva

La mayor parte de los estudios de las asimetrías anatómicas del cerebro han cuantificado diferencias en la neuroanatomía macroscópica, comparando el tamaño de determinadas estructuras macroscópicas en el hemisferio izquierdo y el derecho. Sin embargo, recientemente los anatomistas han comenzado a estudiar las diferencias de estructura celular entre áreas correspondientes de los dos hemisferios que se ha visto que tienen una función diferente (*véase* Gazzaniga, 2000; Hutsler y Galuske, 2003). Uno de estos estudios fue realizado por Galuske y colaboradores (2000). Compararon la organización de microcircuitos en una parte del área de Wernicke con su organización en la misma parte del hemisferio derecho. Encontraron que las áreas de los dos hemisferios se organizan en columnas regularmente espaciadas de neuronas interconectadas y que las columnas estaban interconectadas por axones de calibre medio. Las columnas tienen el mismo diámetro en ambos hemisferios, pero en el hemisferio izquierdo están un 20% más separadas y están interconectadas por axones más largos. Es de suponer que el modo particular en el que se organizan las columnas en el área de Wernicke es una adaptación del procesamiento de las señales del lenguaje.

Las investigaciones sobre las asimetrías en el área de la mano de la corteza motora primaria humana han desembocado en un modelo similar de hallazgos (*véase* Hammond, 2002). El área de la mano en el hemisferio contralateral a la mano que tiende a utilizar más la persona suele ser mayor y tener más conexiones laterales.

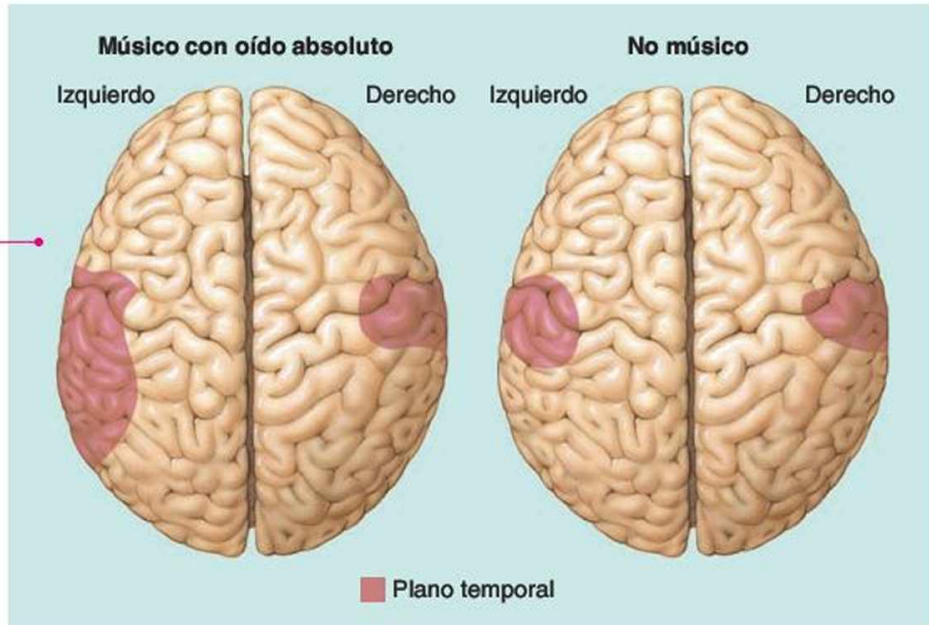


FIGURA 16.8 La asimetría anatómica detectada en el plano temporal de músicos mediante resonancia magnética. En la mayoría de la gente, el plano temporal es más grande en el hemisferio izquierdo que en el derecho; se ha encontrado que esta diferencia es más pronunciada en músicos con oído absoluto que en músicos sin oído absoluto o en sujetos del grupo de referencia. (Modificado de Schlaug *et al.*, 1995).

Teorías sobre la asimetría cerebral

Se han propuesto varias teorías para explicar por qué evolucionó la asimetría cerebral. Todas ellas se basan en la misma premisa general: resulta ventajoso que las zonas del cerebro que realizan funciones similares se localicen en el mismo hemisferio. Sin embargo, cada teoría de la asimetría cerebral postula una distinción fundamental diferente entre las funciones del hemisferio izquierdo y el derecho. A continuación se presentan tres teorías destacadas de la asimetría cerebral.

Teoría analítico-sintética Una de las teorías de la asimetría cerebral es la teoría analítico-sintética. La *teoría analítico-sintética de la asimetría cerebral* sostiene que existen dos modos básicos de pensar, un modo analítico y un modo sintético, que han llegado a separarse durante la evolución en los hemisferios izquierdo y derecho, respectivamente. Conforme a esta teoría,

> ...el hemisferio izquierdo funciona de un modo más lógico, analítico, similar a una computadora, analizando el *input* de información de estímulos secuencialmente y abstrayendo los detalles pertinentes, a los que adjunta etiquetas verbales; el hemisferio derecho es básicamente un sintetizador, más relacionado con la configuración global del estímulo, y organiza y procesa la información en términos de *gestalts* o un todo. (Harris, 1978, p. 463)

Aunque la teoría analítico-sintética ha sido el niño mimado de la psicología popular, su vaguedad resulta un problema. Puesto que no es posible especificar el grado en que una tarea requiere ya sea un procesamiento analítico o un procesamiento sintético ha sido difícil someter la teoría analítico-sintética a pruebas empíricas.

Teoría motora Una segunda teoría de la asimetría cerebral es la teoría motora (*véase* Kimura, 1979). Según la *teoría motora de la asimetría cerebral,* el hemisferio izquierdo está especializado no en el control del habla en sí misma, sino en el control de movimientos de precisión, de los que el lenguaje es solamente una categoría. Esta teoría recibe apoyo de informes de que lesiones que producen afasia también producen otras alteraciones motoras. Por ejemplo, Kimura (1987) encontró una relación entre la alteración de capacidades lingüísticas debida a lesiones y la alteración de movimientos bucales voluntarios no relacionados con el habla; Kimura y Watson (1989) hallaron que las lesiones frontales izquierdas producían alteraciones en la capacidad de producir tanto los sonidos del habla individuales como los movimientos faciales individuales, mientras que las lesiones temporales y parietales izquierdas producían una disminución de la capacidad de producir secuencias de sonidos del habla y secuencias de movimientos faciales; y Wolff y colaboradores (1990) descubrieron que los sujetos con dificultades de lectura también tenían problemas para realizar una tarea de golpeteo con los dedos.

Teoría lingüística Una tercera teoría de la asimetría cerebral es la teoría lingüística. La *teoría lingüística de la asimetría cerebral* postula que la función principal del hemisferio izquierdo es el lenguaje —a diferencia de la teoría analítico-sintética y la teoría motora, las cuales consideran el lenguaje como una especialización secundaria que reside en el hemisferio izquierdo dado su especialización primaria en el razonamiento analítico y en la actividad motora de precisión, respectivamente.

La teoría lingüística de la asimetría cerebral se basa en gran parte en el estudio de personas sordas que utilizan el Lenguaje de Señas Americano [*American Sign Language*] (un lenguaje de señas con una estructura similar a la del lenguaje hablado) y que después han sufrido una lesión cerebral unilateral (*véase* Hickok, Bellugi y Klima, 2001). W. L fue uno de estos casos.

El caso de W. L., el hombre que sufría afasia para el lenguaje de señas

Implicaciones clínicas

W. L. era un varón diestro, con sordera congénita. Tenía dos hermanos sordos, que hablaban por señas, y creció usando el Lenguaje de Señas Americano. Hasta su accidente cerebrovascular había contado con el lenguaje de señas como su medio principal para comunicarse con su esposa, sus parientes y sus amigos.

W. L. tiene una historia de enfermedad cardiovascular y siete meses antes de su examen ingresó en el hospital aquejado de debilidad del lado derecho del cuerpo y problemas motores. Un TAC reveló una amplia lesión frontotemporoparietal. En aquella época W. L. se dio cuenta de que estaba cometiendo muchos errores poco corrientes cuando hablaba por señas y de que tenía problemas para entender las señas de los demás.

Afortunadamente, el neuropsicólogo de W. L. consiguió obtener una cinta de vídeo de dos horas de una entrevista con él grabada 10 meses antes de su apoplejía, la cual sirvió como valiosa fuente de información de medidas de rendimiento previas al accidente. La evaluación neuropsicológicas formal posterior al accidente confirmó que W. L. había sufrido una pérdida de su capacidad para usar y comprender el lenguaje de señas. El hecho de que pudiera producir y entender los gestos complejos de representación lingüística sugirió que su afasia del lenguaje de señas no se debía a alteraciones motoras o sensitivas, y los re-

sultados de las pruebas cognitivas sugerían que no se debía a alteraciones cognitivas generales (Corina *et al.*, 1992).

El caso de W. L. es particularmente importante porque ilustra una sorprendente disociación entre dos tipos de gestos de comunicación: gestos lingüísticos (señas) y gestos no lingüísticos (representación). El hecho de que el daño del hemisferio izquierdo pueda alterar el uso del lenguaje de señas pero no los gestos de representación sugiere que la especialización fundamental del hemisferio izquierdo es el lenguaje.

Evolución de la lateralización cerebral de la función

A menudo se supone que la lateralización cerebral es una característica exclusiva del cerebro homínido. Una de las teorías de la evolución de la asimetría cerebral se basa en la teoría motora de la asimetría cerebral: se piensa que la dominancia del hemisferio izquierdo en el control motor ha evolucionado en los primeros homínidos como respuesta a su uso de herramientas, y que luego evolucionó la propensión al lenguaje vocal en el hemisferio izquierdo debido a su mayor destreza motora. Esta teoría de la evolución de la lateralización cerebral de la función se ha visto cuestionada por informes de que los primates no humanos muestran lateralidad.

Perspectiva evolutiva

Los estudios iniciales de preferencia manual en primates no humanos encontraron que algunos monos tendían a usar más una mano que la otra, pero que no había una tendencia general a preferir la mano derecha a la izquierda (Colell, Segarra y Sabater Pi, 1995). Sin embargo, más recientemente, ha habido varios informes de que los primates no humanos más estrechamente relacionados con los seres humanos manifiestan una preferencia por la mano derecha para realizar determinadas tareas (*véase* Hopkins, 1996). Por ejemplo, Hopkins (1995) encontró que los chimpancés tendían a usar la mano derecha para extraer mantequilla de cacahuete de un tubo transparente. Posteriormente, Hopkins, Dahl y Pilcher (2001) descubrieron que la preferencia manual (izquierda o derecha) está influida por la carga genética en los chimpancés; y Hopkins y Pilcher (2001) hallaron que el área de la mano era mayor en la corteza motora primaria izquierda que en la derecha en una muestra mixta de monos (esto es, de gorilas, orangutanes y chimpancés). Los indicios de existencia de lateralidad en primates no humanos descartan la posibilidad de que el uso de instrumentos por los primeros homínidos fuera el factor principal en la evolución de la lateralización cerebral de la función.

La preferencia manual no es la única prueba de lateralización cerebral de la función en primates no humanos. En algunos especies de primates no humanos, se ha encontrado que el hemisferio izquierdo es dominante en la producción (*véase* Owren, 1990) y discriminación (Heffner y Heffner, 1984) de vocalizaciones comunicativas; y se ha hallado que el área cortical homóloga al área de Wernicke es mayor en el hemisferio izquierdo (Gannon *et al.*, 1998). Por otra parte, en algunas especies de primates no humanos se ha comprobado que el hemisferio derecho es superior en la discriminación de la identidad facial y la expresión (Vermeire, Hamilton y Erdmann, 1998). Todos estos datos sugieren que la evolución de la lateralidad cerebral precedió a la evolución de los seres humanos.

Es interesante señalar que el circuito motor que controla el canto en los canarios macho está más desarrollado en el lado izquierdo de su cerebro (*véase* Mooney, 1999). Ya que las aves no forman parte del linaje evolutivo de los seres humanos —las aves evolucionaron de los reptiles en una línea separada— este descubrimiento indica, ya sea que la lateralidad cerebral evolucionó antes de esa ramificación, o que las ventajas de la lateralidad cerebral llevaron a que evolucionara independientemente en más de una especie.



16.4 Localización cortical del lenguaje: modelo de Wernicke y Geschwind

Hasta aquí, este capítulo se ha centrado en la asimetría funcional del cerebro, resaltando la lateralización de las funciones lingüísticas. A partir de aquí, cambia su enfoque de la lateralización del lenguaje a la localización del lenguaje. En contraposición a la lateralización del lenguaje, que se refiere al control relativo de las funciones lingüísticas por los hemisferios izquierdo y derecho, la *localización del lenguaje* se refiere a la localización en los hemisferios de los circuitos que intervienen en las actividades lingüísticas

EN EL CD

Consulte el módulo *Modelo del lenguaje de Wernicke y Geschwind* para obtener una explicación clara y vívida del modelo.

Como muchas introducciones a la localización del lenguaje, la siguiente exposición comienza con el *modelo de Wernicke y Geschwind*, la teoría predominante de la localización del lenguaje. Puesto que la mayor parte de las investigaciones sobre la localización del lenguajes se ha llevado a cabo y se ha interpretado en el contexto de este modelo, leer sobre la lateralización del lenguaje sin un cono-

cimiento básico del modelo de Wernicke y Geschwind sería como observar una partida de ajedrez sin conocer las reglas —una experiencia no muy satisfactoria—.

Antecedentes históricos del modelo de Wernicke y Geschwind

La historia de la localización del lenguaje y la historia de la lateralización de funciones comenzaron en el mismo punto, con la afirmación de Broca de que una pequeña zona situada en la parte inferior de la corteza prefrontal izquierda (área de Broca) es el centro de la producción del habla. Broca planteó la hipótesis de que los programas de articulación se almacenan en esta área y que el habla se produce cuando estos programas activan el área adyacente de la circunvolución precentral, la cual controla los músculos de la cara y de la cavidad bucal. Según Broca, las lesiones que se restringen al área de Broca deberían alterar la producción del habla sin producir anomalías de la comprensión del lenguaje.

El siguiente acontecimiento importante en el estudio de la localización cerebral del lenguaje ocurrió en 1874, cuando Wernicke, basándose en diez casos clínicos, llegó a la conclusión de que existe un área del lenguaje en el lóbulo temporal izquierdo, situada justo detrás de la corteza auditiva primaria (esto es, en el plano temporal izquierdo). Esta segunda zona del lenguaje, que Wernicke sostuvo era la zona cortical donde se produce la comprensión del lenguaje, llegó a conocerse posteriormente como el **área de Wernicke.**

Implicaciones clínicas

Wernicke sugirió que las lesiones selectivas del área de Broca producen un síndrome de afasia cuyos síntomas son básicamente **expresivos** —caracterizados por una comprensión normal del lenguaje, tanto escrito como hablado, y por un habla que mantiene su significado pese a ser lenta, dificultosa, deshilvanada y mal articulada—. Esta supuesta forma de afasia llegó a conocerse como **afasia de Broca.** Por lo contrario, Wernicke propuso que las lesiones selectivas del área de Wernicke producen un síndrome de afasia cuyos anomalías son fundamentalmente **receptivas** —se caracterizan por una mala comprensión del lenguaje, tanto escrito como hablado, y por un habla carente de significado que, sin embargo, mantiene la estructura superficial, el ritmo y la entonación del habla normal—. Esta supuesta forma de afasia llegó a conocerse como **afasia de Wernicke,** y el habla de la afasia de Wernicke, que suena normal pero que no tiene sentido, como **ensalada de palabras.**

Los siguientes son ejemplo de los tipos de habla que supuestamente se asocian con la lesión selectiva del área de Broca y de la de Wernicke (Geschwind, 1979, p. 183):

> **Afasia de Broca:** Un paciente a quien se le preguntó sobre una cita con el dentista respondió de forma entrecortada e ininteligible: «Sí... Lunes... Papá y D... Miércoles a las nueve de la mañana... A las diez de la mañana... médicos... y... dientes».

> **Afasia de Wernicke:** Un paciente a quien se le pidió que describiera un dibujo en el que se veía a dos niños robar galletas dijo de manera fluida: «La madre está fuera, trabajando en su trabajo para mejorar, pero cuando está mirando a los dos niños mirando a otra parte. Está trabajando en otro momento».

Wernicke dedujo que la lesión de la vía que conecta las áreas de Broca y de Wernicke —el **fascículo arqueado**— produciría un tercer tipo de afasia, uno que denominó **afasia de conducción.** Sostuvo que la comprensión del habla y el habla espontánea quedarían en gran parte preservadas en pacientes con daño del fascículo arqueado, pero que éstos tendrían problemas para repetir palabras que acabaran de oír.

La **circunvolución angular** izquierda —la zona de la corteza temporal y parietal izquierdas, que se localiza justo detrás del área de Wernicke— es otra área cortical que ha sido involucrada en el lenguaje. Su papel en el lenguaje lo reconoció Déjérine en 1892, basándose en la autopsia de un paciente especial. El paciente sufría **alexia** (incapacidad de leer) y **agrafia** (incapacidad de escribir). Lo que hacía especial este caso era que la alexia y la agrafia eran excepcionalmente puras: aunque el paciente no podía leer ni escribir, no tenía problemas para hablar ni para comprender el habla. La autopsia realizada por Déjérine puso de manifiesto lesiones en las vías que conectan la corteza visual con la circunvolución angular izquierdas. Llegó a la conclusión de que la circunvolución angular izquierda es responsable de la comprensión del *input* visual que guarda relación con el lenguaje, *input* que recibe directamente de la corteza visual izquierda adyacente e indirectamente de la corteza visual derecha a través del cuerpo calloso.

En la época de Broca, Wernicke y Déjérine, muchos eruditos influyentes (p. ej., Freud, Head y Marie) se opusieron a sus intentos de localizar diversas capacidades lingüísticas en zonas especificas de la neocorteza. De hecho, los defensores del enfoque holístico de la función cerebral fueron ganado terreno progresivamente y decayó el interés por la localización cerebral del lenguaje. Sin embargo, a mediados de los años sesenta, Norman Geschwind resucitó las antiguas ideas localizacionistas de Broca, Wernicke y Déjérine; añadió algunos datos nuevos e interpretaciones perspicaces y las reunió todas ellas en una pujante teoría: el modelo de Wernicke y Geschwind.

Modelo de Wernicke y Geschwind

Los siete componentes del **modelo de Wernicke y Geschwind** son los siguientes: corteza visual primaria, circunvolución angular, corteza auditiva primaria, área de Wernicke, fascículo arqueado, área de Broca y corteza motora primaria —todos ellos en el hemisferio izquierdo—. Estos componentes se muestran en la Figura 16.9.

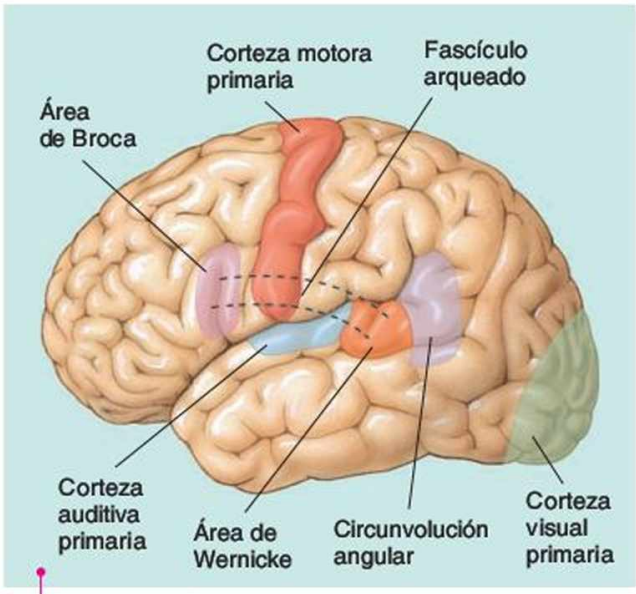


FIGURA 16.9 Los siete componentes del modelo de Wernicke y Geschwind.

Los dos ejemplos siguientes ilustran cómo se supone que opera el modelo de Wernicke y Geschwind (*véase* la Figura 16.10). En primer lugar, cuando se tiene una conversación, las señales auditivas provocadas por el habla de la otra persona se reciben en la corteza auditiva primaria y se transmiten al área de Wernicke, donde se comprenden. Si hay que dar una respuesta, el área de Wernicke genera la representación neural de la idea en que se basa la respuesta y se transmite al área de Broca a través del fascículo arqueado izquierdo. En el área de Broca, esta señal activa el programa oportuno de articulación, que activa a las neuronas adecuadas de la corteza motora primaria y, finalmente, a los músculos articulatorios. En segundo lugar, cuando se lee en voz alta, la señal que recibe la corteza visual primaria se transmite a la circunvolución angular izquierda, la cual traduce la forma visual de la palabra a su código auditivo y lo transmite al área de Wernicke, donde se da la comprensión. El área de Wernicke desencadena entonces las respuestas oportunas en el fascículo arqueado, en el área de Broca, y en la corteza motora, respectivamente, para producir los sonidos del habla adecuados.

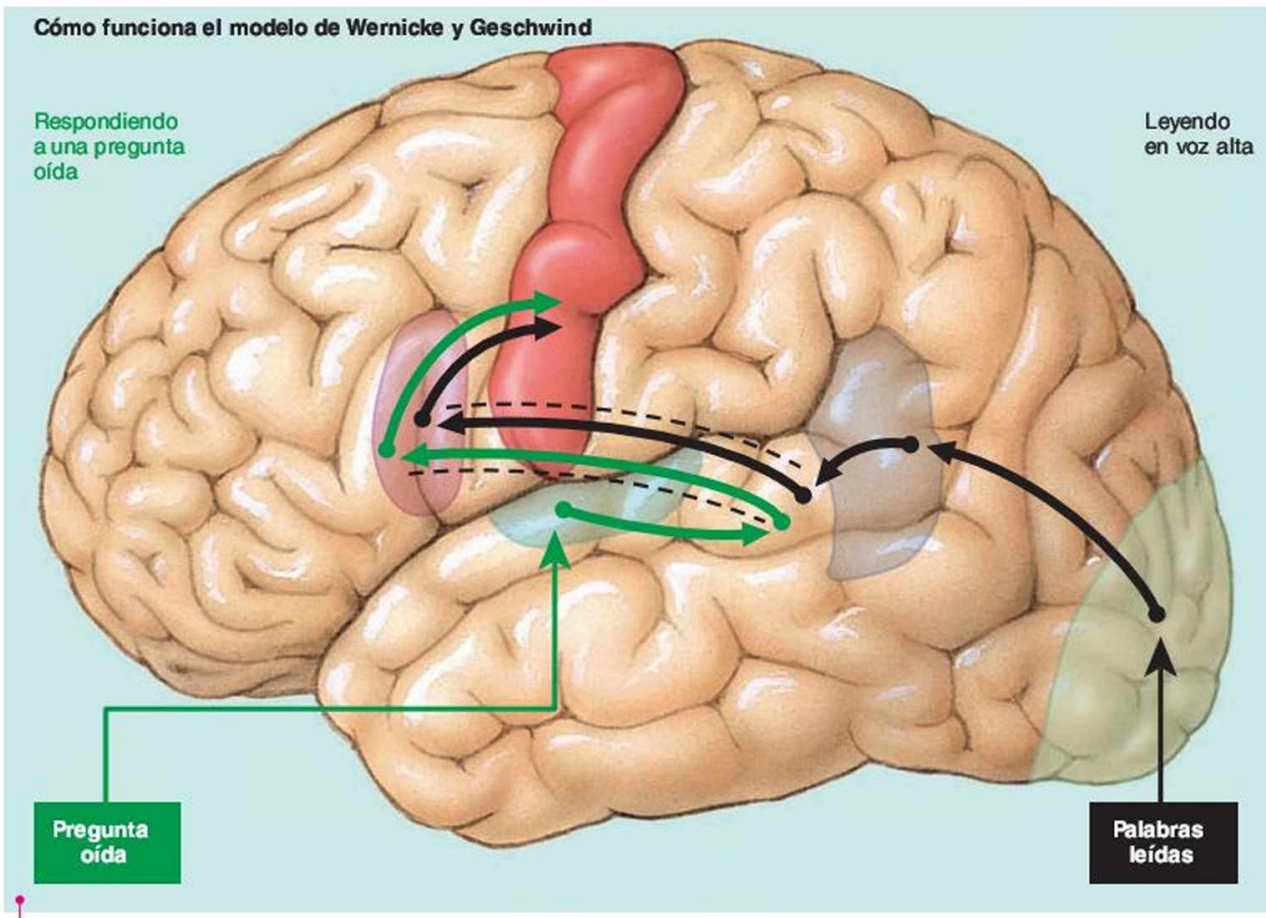


FIGURA 16.10 Cómo funciona el modelo de Wernicke y Geschwind en una persona que está respondiendo a una pregunta oída y leyendo en voz alta. El circuito hipotético que permite a una persona responder a preguntas oídas se representa en verde; el circuito hipotético que permite a la persona leer en voz alta se representa en negro.

EXPLORE SU CEREBRO

Antes de proseguir a la siguiente evaluación del modelo de Wernicke y Geschwind, explore su cerebro para confirmar que ha entendido sus aspectos fundamentales. Las respuestas correctas se dan en la parte inferior de esta página. Revise el material relacionado con sus errores y omisiones antes de seguir adelante.

Según el modelo de Wernicke y Geschwind, las siete áreas siguientes de la corteza cerebral del hemisferio izquierdo intervienen en actividades relacionadas con el lenguaje.

1. La circunvolución _____ convierte la forma visual de una palabra leída en un código auditivo.
2. La corteza _____ controla los músculos de la articulación.
3. La corteza _____ percibe la palabra escrita.
4. El área de _____ es el centro de la comprensión del lenguaje.
5. La corteza _____ percibe la palabra hablada.
6. El área _____ contiene el programa de la articulación.
7. El _____ izquierdo transmite señales desde el área de Broca hasta el área de Wernicke.

16.5 Evaluación del modelo de Wernicke y Geschwind

A no ser que esté leyendo este libro de texto de atrás hacia adelante, habrá leído la descripción anterior del modelo de Wernicke y Geschwind con cierto grado de escepticismo. A estas alturas del texto, casi con toda seguridad que estará de acuerdo en que cualquier modelo de un proceso cognitivo complejo que implique unos cuantos centros neocorticales localizados, unidos de forma secuencial por unas cuantas flechas, tendrá con seguridad limitaciones importantes; y advertirá que la neocorteza no se divide en compartimentos delimitados cuyas funciones cognitivas se adaptan a conceptos vagos tales como comprensión del lenguaje, programas motores del habla y transformación del lenguaje escrito en lenguaje auditivo. Aparte del escepticismo inicial, la prueba definitiva de la validez de una teoría es el grado en que sus predicciones son coherentes con los datos empíricos

Reflexión crítica

Antes de examinar estos datos, es preciso resaltar una cuestión. El modelo de Wernicke y Geschwind se basó inicialmente en estudios de casos de pacientes con afasia que habían padecido un accidente cerebrovascular, un tumor o una lesión cerebral penetrante[2]. El daño en estos casos suele ser difuso e inevitablemente afecta a fibras subcorticales que atraviesan el lugar de la lesión hacia otras áreas del cerebro (*véase* Bogen y Bogen, 1976). Por ejemplo, en la Figura 16.11 se ilustra la extensión de la lesión cortical en uno de los dos casos originales de Broca (*véase* Mohr, 1976).

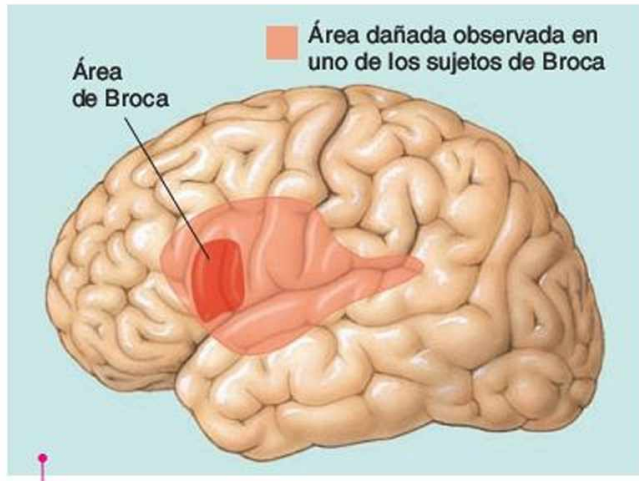


FIGURA 16.11 Extensión del daño cerebral en uno de los dos pacientes originales de Broca. Al igual que este paciente, la mayoría de los pacientes afásicos tienen un daño cerebral difuso. Por lo tanto, es difícil determinar a partir de su estudio la localización precisa de determinadas áreas corticales del lenguaje. (Modificado de Mohr, 1976.)

[2] Como la producida por una herida de bala *(N. de la T.)*.

Respuestas a *Explore su cerebro:* (1) angular, (2) motora primaria, (3) visual primaria, (4) de Wernicke, (5) auditiva primaria, (6) de Broca, (7) fascículo arqueado

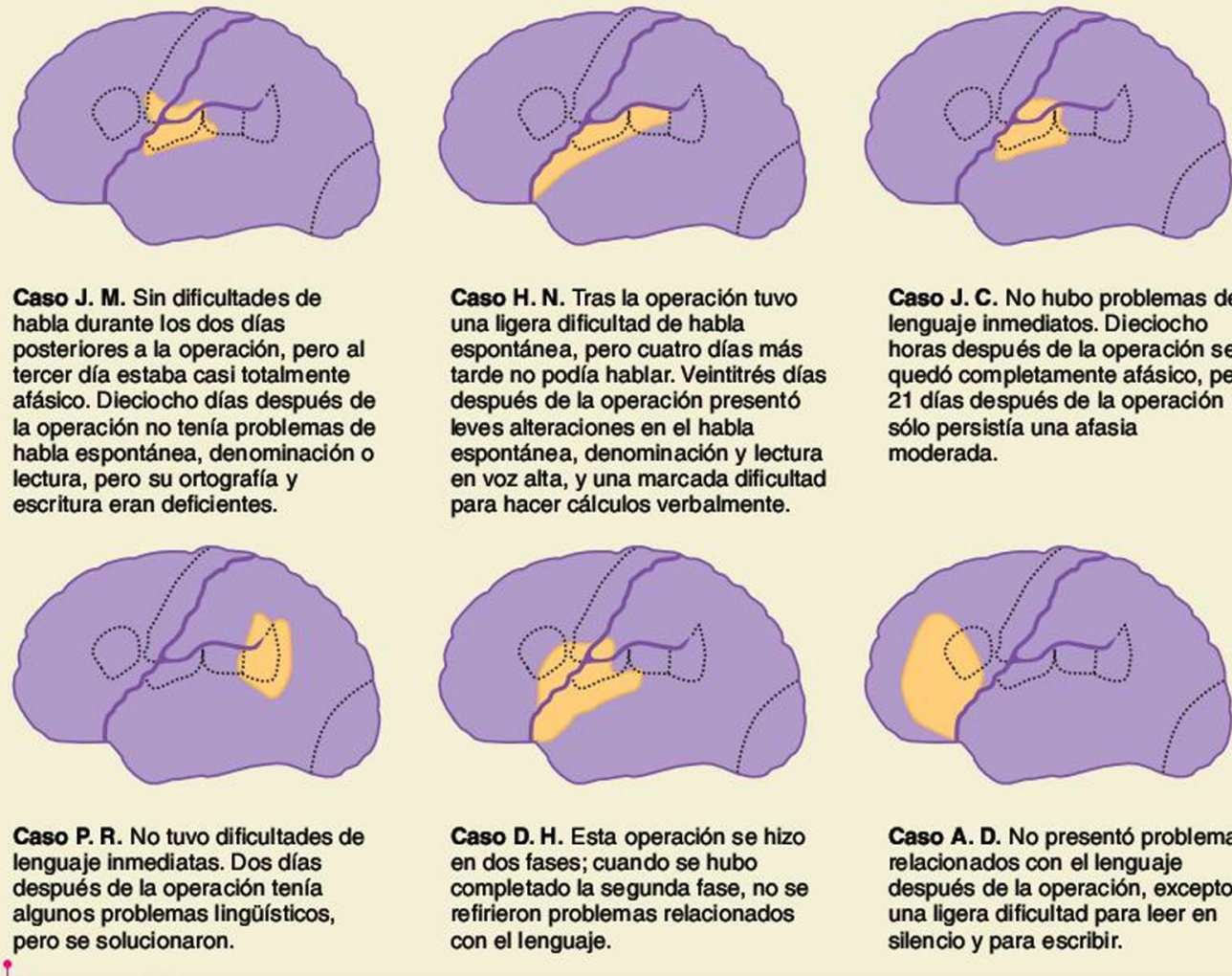
Efectos de las lesiones de diversas áreas de la corteza sobre las capacidades lingüísticas

Teniendo en cuenta que el modelo de Wernicke y Geschwind se desarrolló a partir del estudio de pacientes con lesiones corticales, es apropiado comenzar a evaluarlo comprobando su capacidad de predecir las alteraciones lingüísticas que producen la lesión de diferentes partes de la corteza.

Extirpación quirúrgica de tejido cortical El estudio de pacientes a quienes se les ha extirpado quirúrgicamente zonas delimitadas de la corteza ha resultado particularmente revelador en el estudio de la localización cortical del lenguaje. Esto se debe a que la localización y extensión de las lesiones de estos pacientes puede deducirse con suficiente precisión a partir del informe del cirujano. El estudio de pacientes neuroquirúrgicos no ha confirmado en modo alguno las predicciones del modelo de Wernicke y Geschwind. Véanse los seis casos que se resumen en la Figura 16.12.

Las operaciones en las que se destruye toda el área de Broca respetando la mayoría del tejido que la rodea por lo general no tienen un efecto duradero sobre el habla (Penfield y Roberts, 1959; Rasmussen y Milner. 1975; Zangwill, 1975). Se han observado algunos problemas del habla tras la extirpación del área de Broca, pero su evolución temporal sugirió que se debían a un *edema* (hinchazón) posoperatorio en el tejido neural adyacente, más que a la *escisión* (corte) en sí misma del área de Broca. Antes de que se usaran fármacos antinflamatorios eficaces, los pacientes con una escisión del área de Broca a me-

Implicaciones clínicas



Caso J. M. Sin dificultades de habla durante los dos días posteriores a la operación, pero al tercer día estaba casi totalmente afásico. Dieciocho días después de la operación no tenía problemas de habla espontánea, denominación o lectura, pero su ortografía y escritura eran deficientes.

Caso H. N. Tras la operación tuvo una ligera dificultad de habla espontánea, pero cuatro días más tarde no podía hablar. Veintitrés días después de la operación presentó leves alteraciones en el habla espontánea, denominación y lectura en voz alta, y una marcada dificultad para hacer cálculos verbalmente.

Caso J. C. No hubo problemas de lenguaje inmediatos. Dieciocho horas después de la operación se quedó completamente afásico, pero 21 días después de la operación sólo persistía una afasia moderada.

Caso P. R. No tuvo dificultades de lenguaje inmediatas. Dos días después de la operación tenía algunos problemas lingüísticos, pero se solucionaron.

Caso D. H. Esta operación se hizo en dos fases; cuando se hubo completado la segunda fase, no se refirieron problemas relacionados con el lenguaje.

Caso A. D. No presentó problemas relacionados con el lenguaje después de la operación, excepto una ligera dificultad para leer en silencio y para escribir.

FIGURA 16.12 Después de extirpar quirúrgicamente las áreas del lenguaje, no se observaron alteraciones permanentes de las capacidades lingüísticas. (Modificado de Penfield y Roberts, 1959.)

nudo recuperaban el conocimiento con sus capacidades lingüísticas completamente intactas, y luego manifestaban graves problemas de lenguaje durante algunas horas posteriores que remitían en las semanas siguientes. De manera parecida, las lesiones quirúrgicas delimitadas del fascículo arqueado no producen problemas de habla permanentes y las lesiones quirúrgicas que se restringen a la corteza de la circunvolución angular no producen alexia ni agrafia permanentes (Rasmussen y Milner, 1975).

Menos comprobadas están las consecuencias de la extirpación quirúrgica del área de Wernicke; considerando las funestas predicciones de Wernicke, los cirujanos han vacilado a la hora de extirparla. No obstante, en algunos casos se ha extirpado una parte considerable del área de Wernicke sin que se produjeran alteraciones de lenguaje duraderas (p. ej., Ojemann. 1979; Penfield y Roberts, 1959).

Los partidarios del modelo de Wernicke y Geschwind razonan que, a pesar de la precisión de la escisión quirúrgica, deberían descartarse los datos negativos obtenidos del estudio de los efectos de la cirugía cerebral. Argumentan que la patología cerebral que ha justificado la cirugía puede haber reorganizado el control del lenguaje por parte del cerebro.

Daño cerebral relacionado con accidentes o enfermedades Hécaen y Angelergues (1964) valoraron la articulación, fluidez, comprensión, capacidad de denominación, capacidad de repetir frases habladas, lectura y escritura de 214 pacientes diestros con lesiones pequeñas, medianas o extensas producidas por accidentes o enfermedades que afectaron al hemisferio izquierdo. La extensión y localización de los daños en cada caso se estimaron mediante o bien examen histológico *postmortem*, o bien inspección visual durante una operación posterior. En la Figura 16.13, se resumen las anomalías que encontraron Hécaen y Angelergues en pacientes con lesiones relativamente localizadas en una de las cinco regiones de la corteza cerebral izquierda.

Hécaen y Angelergues hallaron que las lesiones pequeñas del área de Broca rara vez producían un deterioro duradero del lenguaje y que las restringidas al área de Wernicke en ocasiones no producían este deterioro. Las lesiones de tamaño medio producían algunas alteraciones, pero, en contra de lo que predice el modelo de Wernicke y Geschwind, había la misma probabilidad de que se dieran problemas de articulación tras lesiones parietales o temporales de tamaño medio que tras lesiones comparables en los alrededores del área de Broca. Todos los demás síntomas que produjeron las lesiones de tamaño medio aparecían con mayor probabilidad tras lesiones temporales o parietales que tras lesiones frontales.

Implicaciones clínicas

Era más probable que se asociaran con problemas de articulación las lesiones extensas (las que afectaban a los

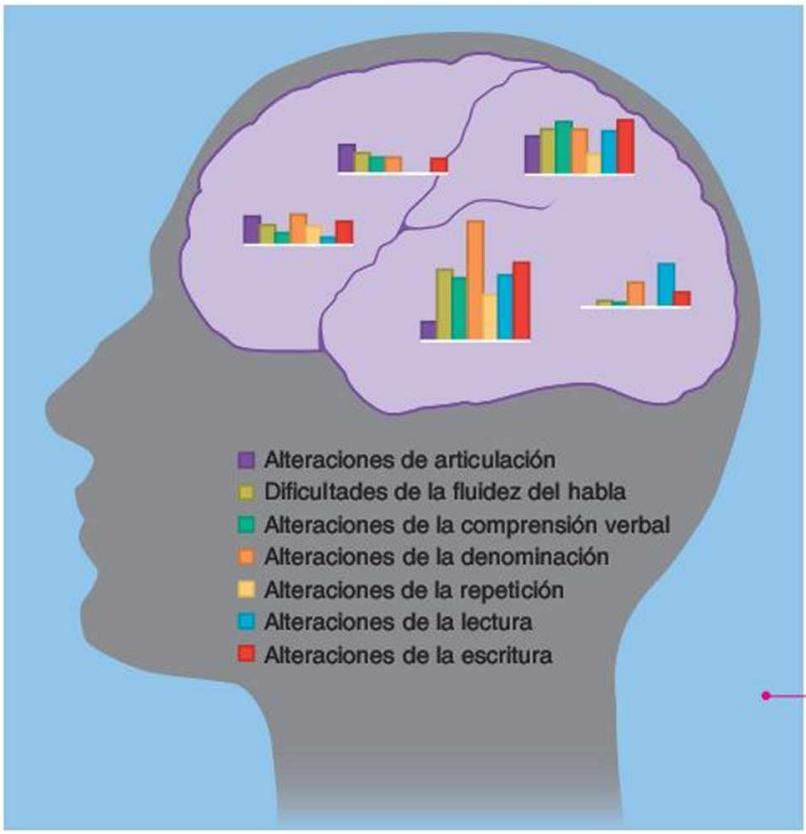


FIGURA 16.13 Efectos relativos sobre las capacidades relacionadas con el lenguaje de la lesión de una de las cinco áreas generales de la corteza del hemisferio izquierdo. (Modificado de Hécaen y Angelergues, 1964.)

tres lóbulos) de las áreas anteriores del cerebro que las lesiones extensas localizadas en áreas posteriores; lo que es coherente con el modelo de Wernicke y Geschwind. Es de señalar que ninguno de los 214 sujetos presentó un síndrome de afasia que fuera totalmente expresiva (afasia de Broca) o totalmente receptiva (afasia de Wernicke).

Exploraciones con tomografía axial computarizada y con resonancia magnética de pacientes con afasia Desde que se inventaron la tomografía computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) estructural, ha sido posible ver las lesiones cerebrales de pacientes con afasia vivos (*véase* Damasio, 1989). En los estudios iniciales con TAC realizados por Mazzocchi y Vignolo (1979) y por Naeser y colaboradores (1981), ninguno de los pacientes con afasia tenía una lesión cortical restringida a las áreas de Broca o de Wernicke, y todos presentaban extensas lesiones de la sustancia blanca subcortical. Coincidiendo con el modelo de Wernicke y Geschwind, era más probable que las lesiones anteriores extensas del hemisferio izquierdo produjeran anomalías de la expresión del lenguaje que las lesiones posteriores extensa; así como era más probable que las lesiones posteriores extensas produjeran alteraciones de la comprensión del lenguaje que las lesiones anteriores grandes. Asimismo, en ambos estudios, la **afasia global** —alteración grave de todas las capacidades lingüísticas— se asociaba con lesiones muy extensas del hemisferio izquierdo, que implicaban tanto a la corteza anterior como a la posterior así como a partes considerables de la sustancia blanca subcortical.

Implicaciones clínicas

Los descubrimientos de Damasio (1989) en su estudio con RM estructural fueron similares a los anteriormente mencionados de los estudios con TAC, con un añadido importante. Damasio encontró unos cuantos pacientes afásicos cuyas lesiones se restringían a los lóbulos frontales mediales (al área motora suplementaria y a la corteza cingulada anterior), un área no incluida en el modelo de Wernicke y Geschwind. Del mismo modo, varios estudios con TAC y RM han hallado casos de afasia resultante de una lesión en estructuras subcorticales (*véase* Alexander, 1989) —por ejemplo, en la sustancia blanca subcortical izquierda, los núcleos basales izquierdos o el tálamo izquierdo (*véase* p. ej., Naeser *et al.*, 1982).

Estimulación eléctrica de la corteza cerebral y localización del lenguaje

Los primeros estudios a gran escala de estimulación cerebral eléctrica en seres humanos fueron realizados por Penfield y sus colaboradores en la década de los cuarenta, en el Instituto Neurológico de Montréal (*véase* Feindel, 1986). Uno de los propósitos de estos estudios era cartografiar las áreas del lenguaje del cerebro de cada uno de los pacientes, a fin de no dañar durante la intervención quirúrgica las estructuras implicadas en el lenguaje. La cartografía cerebral se realizó evaluando las respuestas de pacientes conscientes, sometidos a anestesia local, a la estimulación que se aplicaba a diversos puntos de la superficie cortical. La descripción de los efectos de cada estimulación se dictaba a un taquígrafo —esto era antes de la época de las grabadoras de cinta— y después se ponía en el lugar de la estimulación una pequeña tarjeta numerada para hacer después una fotografía.

En la Figura 16.14 se representan las respuestas a la estimulación de un paciente diestro de 37 años de edad que padecía epilepsia. Había comenzado a tener crisis unos tres meses después de recibir un golpe en la cabeza; en la época de la operación, en 1948, había estado sufriendo ataques durante seis años pese a los esfuerzos por controlarlos con medicación. Al analizar sus respuestas, es preciso recordar que la corteza situada justo detrás de la cisura central es la corteza somatosensitiva primaria, y que la corteza inmediatamente anterior a la cisura central es la corteza motora primaria.

Implicaciones clínicas

Puesto que la estimulación eléctrica de la corteza produce un efecto mucho más localizado que una lesión cerebral, ha sido un método útil para poner a prueba las predicciones del modelo de Wernicke y Geschwind. Penfield y Roberts (1959) publicaron el primer estudio a gran escala de los efectos de la estimulación cortical sobre el habla. Encontraron que los puntos en los que la estimulación impedía o alteraba el habla en pacientes neuropsicológicos conscientes estaban dispersos por una extensa superficie de la corteza frontal, temporal y parietal, en lugar de estar restringidos a las áreas lingüísticas de Wernicke y Geschwind (*véase* la Figura 16.15). También hallaron que no se daba una tendencia a que se produjeran determinadas alteraciones del habla cuando se estimulaban determinadas zonas de la corteza: los puntos en los que la estimulación producía alteraciones de la pronunciación, confusión al contar, incapacidad de nombrar objetos o denominación errónea de objetos estaban más o menos entremezclados. La estimulación del hemisferio derecho casi nunca alteraba el habla.

En una serie de estudios de estimulación cortical más recientes, Ojemann y sus colegas (*véase* Ojemann, 1983) evaluaron la denominación, lectura de frases sencillas, memoria verbal a corto plazo, capacidad de realizar movimientos de imitación con la cara y la boca y capacidad de reconocer **fonemas** —sonidos individuales del habla— durante la estimulación cortical. Hallaron que: 1) las áreas de la corteza en las que la estimulación podía alterar el lenguaje se extendían más allá de los límites de las áreas del lenguaje de Wernicke y Geschwind; 2) todas las pruebas de lenguaje resultaban afectadas por la estimulación de puntos muy dispersos; y 3) había diferencias importantes entre los sujetos en cuanto a la organización de las capacidades lingüísticas.

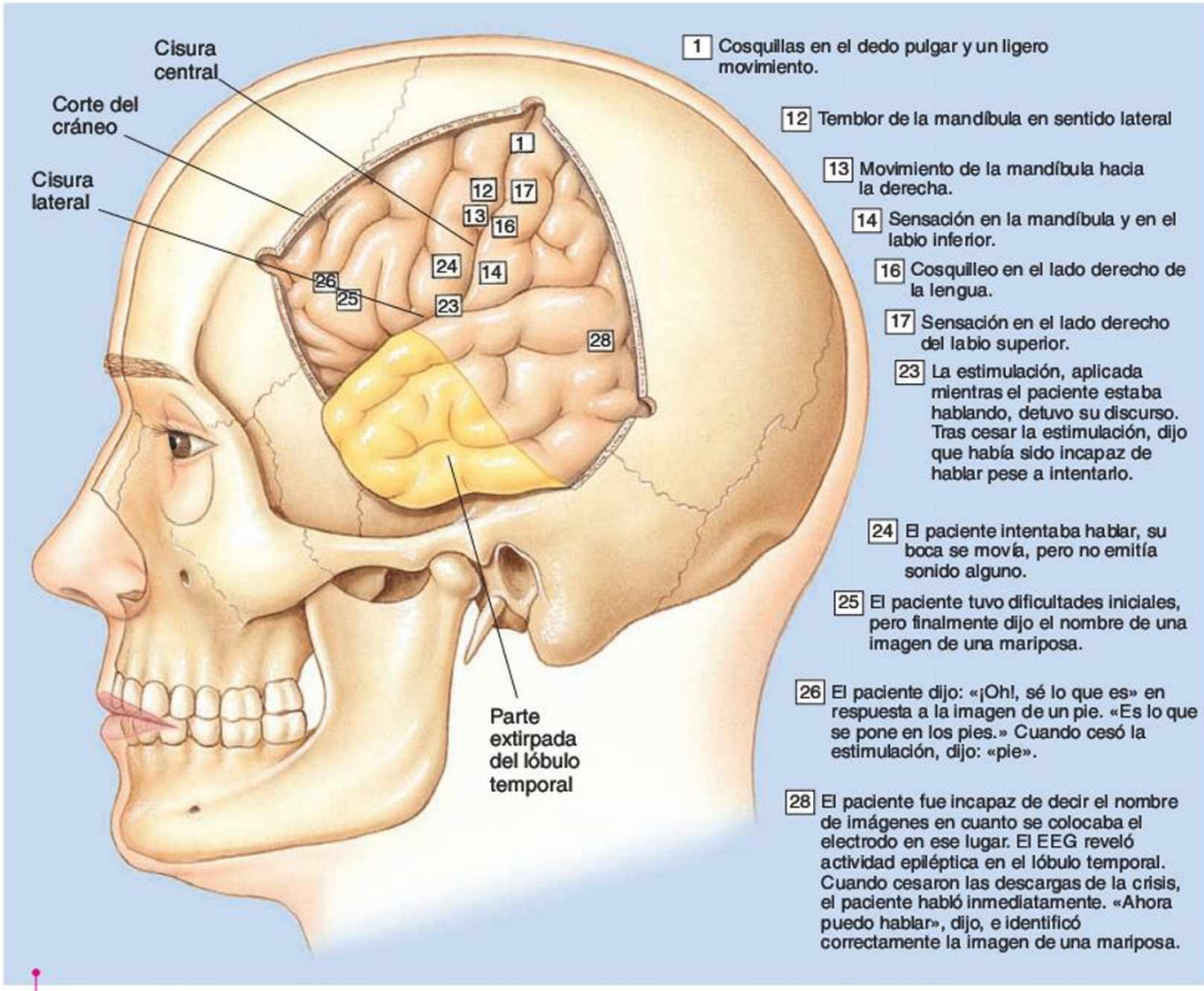


FIGURA 16.14 Respuestas del hemisferio izquierdo de un paciente de 37 años con epilepsia a la estimulación eléctrica. Se colocaron sobre el encéfalo del paciente tarjetas numeradas para señalar los lugares donde se había aplicado estimulación eléctrica. (Modificado de Penfield y Roberts, 1959.)

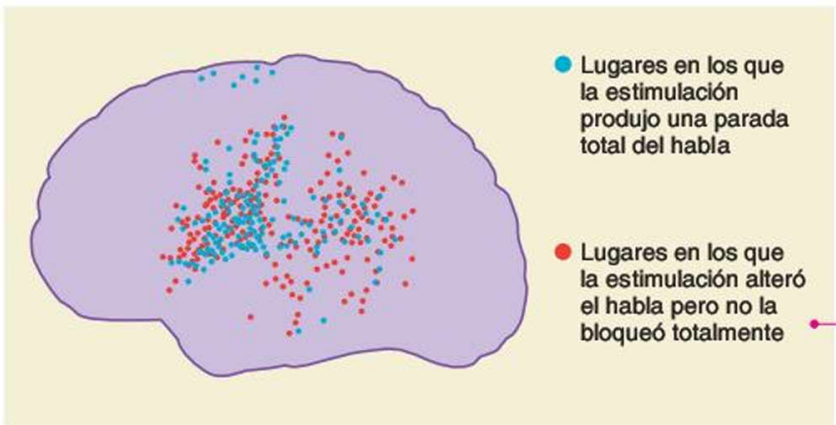


FIGURA 16.15 La amplia distribución de los lugares del hemisferio izquierdo donde la estimulación cortical bloqueó o alteró el habla. (Modificado de Penfield y Roberts, 1959.)

Puesto que los efectos perturbadores de la estimulación en un lugar determinado solían ser bastante específicos (esto es, alteraban el rendimiento sólo en un tipo de pruebas), Ojemann sugirió que la corteza del lenguaje está organizada como un mosaico, con columnas de tejido separadas que realizan una función determinada ampliamente distribuidas por todas las áreas corticales del lenguaje.

Estado actual del modelo de Wernicke y Geschwind

Los datos empíricos han apoyado el modelo de Wernicke y Geschwind en dos aspectos generales. Primero, las pruebas han confirmado que el área de Broca y la de Wernicke juegan un papel importante en el lenguaje; muchos pacientes con afasia tienen un daño cortical difuso que implica a una o a ambas áreas. Segundo, se da una tendencia a que las afasias asociadas con daño anterior impliquen alteraciones que son más de tipo expresivo y que las que se asocian con daño posterior impliquen alteraciones que son más de tipo receptivo.

De cualquier manera, las pruebas no han sustentado las predicciones específicas del modelo de Wernicke y Geschwind. En primer lugar, el daño que se restringe a los límites de las áreas corticales de Wernicke y Geschwind no suele tener un efecto duradero en el uso del lenguaje. En segundo lugar, el daño cerebral que no incluye alguna de las áreas de Wernicke y Geschwind puede producir afasia. En tercer lugar, la afasia de Broca y la de Wernicke rara vez se dan en la forma pura que implica el modelo de Wernicke y Geschwind; la afasia prácticamente siempre implica síntomas tanto expresivos como receptivos (*véase* Benson, 1985). En cuarto lugar, parece haber diferencias significativas en cuanto a la localización de las áreas corticales del lenguaje en diferentes individuos.

Pese a estos problemas, el modelo de Wernicke y Geschwind ha sido una teoría sumamente importante. Ha guiado el estudio y el diagnóstico clínico de la afasia durante más de cuatro décadas. De hecho, los neuropsicólogos clínicos continúan utilizando la *afasia de Broca* y la *afasia de Wernicke* como categorías diagnósticas, pero sabiendo que los síndromes son mucho menos selectivos y el daño que los precipita es mucho más difuso y variable que el que implica el modelo (Alexander, 1997).

Dada la falta de apoyo empírico de su mayor predicción, el modelo de Wernicke y Geschwind en gran medida ha sido abandonado por los investigadores, pero aún destaca en el campo académico y el clínico. Los dos últimos apartados de este capítulo se centran en una alternativa al enfoque de Wernicke y Geschwind de los mecanismos neurales del lenguaje: el enfoque de la *neurociencia cognitiva*.



16.6 Enfoque de la neurociencia cognitiva del lenguaje

El enfoque de la neurociencia cognitiva es el que predomina actualmente en la investigación del lenguaje y sus trastornos. ¿En qué consiste este enfoque y cómo se diferencia del enfoque tradicional? A continuación se exponen tres ideas relacionadas que definen la aproximación de la neurociencia cognitiva al lenguaje. Aunque estas ideas en un principio fueron premisas, o supuestos, que dirigieron la investigación sobre el lenguaje de la neurociencia cognitiva, cada una de ellas ha sido apoyada por una cantidad sustancial de datos (*véase* Patterson y Ralph, 1999; Saffran, 1997),

Neurociencia cognitiva

Premisa 1: Las conductas lingüísticas están mediadas por la actividad de aquellas áreas particulares del cerebro que intervienen en los procesos cognitivos específicos que requieren las conductas. El modelo de Wernicke y Geschwind postuló que determinadas áreas del cerebro implicadas en el lenguaje estaban cada una de ellas dedicadas a actividades específicas, pero complejas, tales como el habla, la comprensión o la lectura. Pero la investigación de la neurociencia cognitiva ha encontrado que cada una de estas actividades puede descomponerse en *procesos cognitivos constituyentes*, los cuales pueden organizarse en diferentes partes del cerebro (Neville y Bavelier, 1998). En consecuencia, estos procesos cognitivos constituyentes, y no la actividad general de Wernicke y Geschwind, parece ser el nivel apropiado al que se llevan a cabo los análisis. Los neurocientíficos cognitivos por lo general dividen los procesos cognitivos que participan en el lenguaje en tres categorías de actividad: **análisis fonológico** (análisis del sonido del lenguaje), **análisis gramatical** (análisis de la estructura del lenguaje) y **análisis semántico** (análisis del significado del lenguaje).

Premisa 2: Las áreas del cerebro que intervienen en el lenguaje no se dedican únicamente a tal fin (Nobre y Plunkett, 1997). En el modelo de Wernicke y Geschwind, se suponía que amplias áreas de la corteza cerebral izquierda estaban dedicadas únicamente al lenguaje; mientras que el enfoque de la neurociencia cognitiva asume que muchos de los procesos cognitivos constituyentes implicados en el

lenguaje también juegan un papel en otras conductas (*véase* Bischoff, Grethe *et al.*, 2000). Por ejemplo, algunas de las áreas cerebrales que participan en la memoria a corto plazo y el reconocimiento visual de patrones están claramente implicadas asimismo en la lectura.

Premisa 3: Puesto que muchas de las áreas cerebrales que ejecutan funciones lingüísticas específicas también forman parte de otros sistemas funcionales, es probable que estas áreas sean pequeñas, estén ampliamente distribuidas y estén especializadas (Neville y Bavelier, 1998). En contraposición, se supone que las áreas del lenguaje del modelo de Wernicke y Geschwind son amplias, circunscritas y homogéneas.

Además de estas premisas, la aproximación de la neurociencia cognitiva al lenguaje se distingue de la aproximación tradicional por su metodología. El modelo de Wernicke y Geschwind descansaba largamente en el análisis de pacientes con daño cerebral, mientras que los investigadores que siguen el enfoque de la neurociencia cognitiva tienen también a su disposición un creciente conjunto de técnicas —entre las más destacadas, las de neuroimagen— para estudiar la localización del lenguaje en sujetos sanos.

Neuroimagen funcional y lenguaje

Las técnicas de neuroimagen funcional han revolucionado el estudio de la localización del lenguaje. Durante la última década, se han llevado a cabo numerosos estudios con TEP y RMf de sujetos mientras realizaban diversas actividades lingüísticas (*véase* Bookheimer, 2002; Gernsbacher y Kaschak, 2003; Martin, 2003). Seleccionamos dos para describirlos. Como el lector está a punto de comprobar, se han seleccionado porque están bien hechos, tienen resultados interesantes y representan dos aproximaciones diferentes. El primero es el estudio de RMf de lectura en silencio realizado por Bavelier y sus colegas (1997); el segundo es el estudio con TEP de denominación de objetos, de Damasio y colaboradores (1996).

Estudio de Bavelier con resonancia magnética fundonal sobre la lectura Bavelier y sus colaboradores utilizaron RMf para estimar la actividad cerebral de sujetos sanos mientras leían en silencio. El objetivo general de los investigadores no era descomponer la lectura en sus procesos cognitivos constituyentes o elementos sino hacerse una idea de hasta qué punto está implicada la corteza cerebral en la lectura.

La metodología que siguieron Bavelier y sus colegas destacaba en dos aspectos. En primer lugar, emplearon un aparato de RMf especialmente sensible que les permitió detectar áreas de actividad con mayor precisión que en la mayoría de los estudios previos y sin tener que promediar las puntuaciones de varios sujetos (*véase* el Capítulo 5). En segundo lugar, registraron la actividad durante la lectura de frases —en lugar de hacerlo durante las actividades más simples, controlables y ficticias empleadas en la mayoría de los estudios de lenguaje con neuroimagen funcional (p. ej.,oyendo palabras aisladas).

Neurociencia cognitiva

Los sujetos del estudio de Bavelier y colaboradores veían frases proyectadas en una pantalla. Entre los períodos de lectura silenciosa se intercalaron períodos de control, durante los cuales se les presentaban a los sujetos cadenas de consonantes. Las diferencias de actividad durante los períodos de lectura y los de control sirvieron de base para computarizar las áreas de actividad cortical asociada con la lectura. Dada la energía computarizada que se requiere para un análisis detallado, solamente se registraron las superficies corticales laterales.

Comencemos analizando los hallazgos que se observaron en cada uno de los sujetos, en cada uno de los ensayos, antes de que se hicieran promedios. De este análisis derivan tres puntos importantes. Primero, las áreas de actividad eran muy irregulares, es decir, había áreas minúsculas de actividad separadas por áreas de inactividad. Segundo, los retazos de actividad eran variables, es decir, las áreas de actividad diferían de un sujeto a otro, e incluso de un ensayo a otro en el mismo sujeto. Tercero, aunque se observó cierto grado de actividad en las áreas clásicas de Wernicke y de Geschwind, está estaba dispersa por toda la superficie lateral del cerebro. La actividad generalizada y desigual observada en la corteza izquierda es coherente con las premisas básicas del enfoque de la neurociencia cognitiva y con las investigaciones previas —en particular con los estudios del lenguaje mediante estimulación cerebral—.

En la Figura 16.16, se ilustran los aumentos de actividad relacionados con la lectura, promedios de todos los ensayos y todos los sujetos, del estudio de Bavelier y colaboradores —tal como por lo general se relatan—. El promedio da la falsa impresión de que durante la lectura estaban activas amplias extensiones de tejido, de modo homogéneo; si bien los retazos de actividad que se produjeron en cada ensayo sólo abarcaban entre el 5% y el 10% de las áreas ilustradas. Aun así, hay dos hechos claros: uno es que aunque se dio un grado significativo de actividad en el hemisferio derecho, hubo mucha más actividad en el hemisferio izquierdo; y otro, que la actividad se extendía mucho más allá de las áreas que según el modelo de Wernicke y Geschwind están implicadas en la lectura en silencio (p. ej., dicho modelo no predecía la actividad en el área de Broca y la corteza motora).

Estudio de Damasio con tomografía por emisión de positrones sobre la denominación En contraposición al objetivo del estudio de Bavelier y colaboradores, que

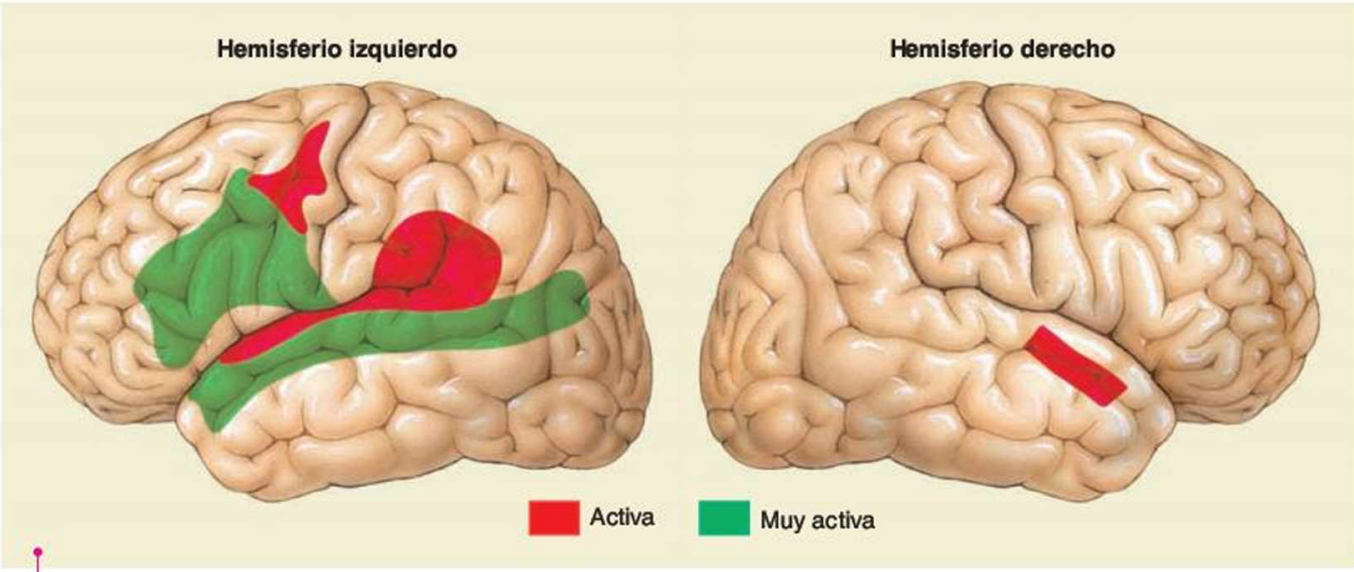


FIGURA 16.16 Áreas en las que se observó un aumento de actividad asociado con la lectura en el estudio de RMf realizado por Bavelier y colaboradores (1997). Estos mapas se obtuvieron promediando las puntuaciones de todos los sujetos, cada uno de los cuales presentó un aumento de actividad disperso del orden del 5 al 10% en las áreas indicadas en un ensayo determinado.

era valorar la extensión de la actividad asociada con la lectura en silencio, el objetivo de Damasio y sus colegas (1996) era observar juzgar selectivamente la actividad del lóbulo temporal implicada en la denominación de objetos pertenecientes a categorías concretas.

Damasio y colaboradores registraron la actividad TEP en el lóbulo temporal de sujetos sanos mientras nombraban imágenes que se les presentaban en una pantalla. Las imágenes eran fundamentalmente de tres tipos diferentes: caras de famosos, animales e instrumentos. Para obtener una medida específica de la actividad del lóbulo temporal implicada en la denominación, restaron de la actividad registrada durante esta tarea, la actividad registrada mientras los sujetos estimaban la orientación de las imágenes. Los investigadores se centraron en el lóbulo temporal izquierdo de los sujetos para lograr un análisis TEP más minucioso.

Neurociencia cognitiva

El hecho de denominar objetos activó el lóbulo temporal izquierdo más allá del área clásica del lenguaje de Wernicke. Sorprendentemente, el área precisa que fue activada por la denominación dependió de la categoría: las caras famosas, los animales y los instrumentos activaron cada uno de ellos un área ligeramente distinta. En general, las áreas para la denominación de caras famosas, animales e instrumentos se disponen desde la zona anterior a la posterior a lo largo de la parte media del lóbulo temporal izquierdo.

Damasio y sus colegas no han sido los únicos que han informado de actividad relacionada con la denominación de categorías específicas en el lóbulo temporal (*véase* Gerlach, Law y Paulson, 2002; Löw *et al.*, 2003; Martin *et al.*, 1996; Nobre y Plunkett, 1997). Además, el examen de pacientes con afasia que tenían dañado el lóbulo temporal izquierdo ha ratificado la existencia de áreas léxicas de categorías específicas en dicha área. Algunos pacientes tienen dificultades de denominación que son específicas para categorías concretas (*véase* Kurbat y Farah, 1998), y se ha demostrado una correspondencia entre alteraciones específicas en nombrar caras famosas, animales e instrumentos se corresponden con las tres áreas del lóbulo temporal izquierdo que se identificaron con el estudio con TEP (Damasio *et al.*, 1996).

Un último comentario sobre la aproximación de la neurociencia cognitiva al lenguaje: ha habido tanto entusiasmo por el uso de la nueva tecnología de neuroimagen para estudiar el lenguaje que se ha dado una tendencia a ignorar el conocimiento adquirido mediante el estudio de lesiones cerebrales. Pero no es así como mejor funciona la ciencia: la ciencia funciona mejor cuando se suman nuevos datos a los pasados, más que suplantándolos. Por ejemplo, durante actividades lingüísticas prácticamente siempre las técnicas de neuroimagen cerebral registran una actividad significativa en el hemisferio derecho, lo que sugiere que el hemisferio derecho juega un papel importante en el lenguaje; ahora bien, las lesiones del hemisferio derecho rara vez alteran este tipo de actividad, lo que sugiere que su papel no es esencial. Está claro que se necesita tener en cuenta ambos tipos de investigaciones para resolver este enigma (*véase* Price *et al.* 1999).

16.7 Enfoque de la neurociencia cognitiva y dislexia

Este, el apartado final de este capítulo, profundiza más en el enfoque de la neurociencia cognitiva que se presentó en el apartado anterior. Se centra en la dislexia, uno de los principales temas de la investigación de la neurociencia cognitiva.

La **dislexia** es una dificultad patológica para leer, que no se debe a alteraciones visuales, motoras o intelectuales en general. Estén dos tipos básicamente diferentes de dislexia: las *dislexias del desarrollo*, dislexias que se hacen evidentes cuando el niño está aprendiendo a leer; y *dislexias adquiridas*, dislexias provocadas por una lesión cerebral en sujetos que ya podían leer. La dislexia del desarrollo es un problema muy extendido: por ejemplo, aproximadamente un 15% de los varones angloparlantes y un 5% de las mujeres angloparlantes no logran aprender a leer, pese a tener una capacidad visual, motora e intelectual medianamente normales (Nicolson, Fawcett y Dean, 2001; Shaywitz, 1996).

Implicaciones clínicas

Aunque las causas de la dislexia adquirida habitualmente son evidentes, las causas de la dislexia del desarrollo no lo son. El problema para descubrir las causas de la dislexia del desarrollo no es que no se hayan descubierto anomalías en el cerebro de las personas que padecen el trastorno. Se ha informado de muchas diferencias entre el cerebro de lectores disléxicos y lectores normales (*véase* Farmer y Klein, 1995). Por ejemplo, los pacientes con dislexia a menudo no presentan la habitual asimetría en el tamaño del plano temporal, según la cual éste es mayor en el hemisferio izquierdo que en el derecho, y a menudo presentan anomalías cerebelosas.

Aunque se han descrito muchas anomalías estructurales en el cerebro de pacientes que padecen dislexia del desarrollo, tres problemas han dificultado que pudiera descubrirse la base neural del trastorno. El primero, aunque se ha informado de muchas anomalías en el cerebro de los pacientes con dislexia del desarrollo, parece ser que ninguna juega un papel decisivo en este trastorno. El segundo, hay varios tipos de dislexia del desarrollo y probablemente tengan diferentes causas. El tercero, es difícil descartar la posibilidad de que determinadas «anomalías» cerebrales observadas en pacientes con dislexia del desarrollo sean consecuencia, más que causa, del trastorno; quizá la falta de experiencia lectora hace que el cerebro de los pacientes con dislexia se desarrolle de distinto modo que el de los lectores normales.

En la última década se ha hecho evidente que los pacientes con dislexia del desarrollo a menudo presentan una serie de de sutiles anomalías visuales, auditivas y motoras (Nicolson, Fawcett y Dean, 2001; Wilmer *et al.*, 2004). Está en marcha un debate referente a estas anomalías (*véase* Ramus, 2003). Algunos expertos opinan que lo primario es el problema sensitivo y motor y que la dislexia del desarrollo proviene de ello (McCandliss y Noble, 2003; Renvall y Hari, 2002). Otros creen que los problemas sensitivos y motores son demasiado leves como para explicar las dificultades de lectura y que la alteración básica en la dislexia del desarrollo es de tipo lingüístico (Ramus, 2003).

Dislexia del desarrollo: diversidad cultural y unidad biológica

Aunque se ha comprobado que en la dislexia del desarrollo influyen factores genéticos y que se asocia con anomalías de la función cerebral, desde hace tiempo muchos psicólogos la han considerado como un trastorno psicológico más que neurológico. ¿Por qué? Porque en la dislexia del desarrollo influye la cultura.

Durante muchos años, aquellos cuyo pensamiento estaba deformado por la dicotomía «fisiológico o psicológico» (*véase* el Capítulo 1) supusieron que, dado que en la dislexia del desarrollo influye la cultura, no podía ser que fuera un trastorno cerebral. Paulesu y sus colegas (2001) han utilizado recientemente la aproximación de la neurociencia cognitiva para impulsar el último paso hacia la capitulación del equivocado modo de pensar acerca de la dislexia.

Reflexión crítica

El trabajo de Paulesu y colaboradores se basa en el extraordinario hallazgo de que aproximadamente el doble de hablantes ingleses que italianos está diagnosticados de dislexia. Este hecho tiene que ver con la complejidad de los respectivos idiomas. El inglés consta de 40 fonemas (sonidos individuales del habla), que pueden deletrearse, haciendo un recuento, de 1120 maneras diferentes. Por lo contrario, el italiano se compone de 25 fonemas, los cuales pueden deletrearse de 33 formas diferentes. Como resultado, los niños que hablan italiano aprenden a leer mucho más rápidamente que los niños que hablan inglés y son menos proclives a padecer trastornos de lectura.

Paulesu y sus colegas (2000) empezaron por comparar la actividad TEP de los cerebros de adultos normales que hablaban o bien inglés o bien italiano. Estos investigadores postularon que, ya que las demandas cognitivas de la lectura en voz alta son diferentes para quienes hablan italiano y quienes hablan inglés, deberían usar diferentes partes de su cerebro al leer. Esto es exactamente lo que encontraron. Aunque las mismas áreas generales estaban activas durante la lectura en ambos grupos, los lectores de

Neurociencia cognitiva

italiano presentaron más actividad en la zona superior del lóbulo temporal izquierdo; mientras que los lectores de inglés presentaron más actividad en la zona inferior del lóbulo temporal inferior y en los lóbulos frontales.

A continuación, Paulesu y sus colaboradores (2001) centraron la atención en la dislexia del desarrollo. Obtuvieron imágenes de TEP del cerebro de estudiantes universitarios normales y con dislexia ingleses, franceses e italianos mientras los sujetos leían palabras sueltas en su propia lengua. (Los estudiantes universitarios se utilizaron para descartar la falta de acceso a la educación como posible variable extraña). Pese al hecho de que los italianos con dislexia tenían problemas de lectura menos graves, los tres grupos de sujetos con dislexia manifestaron el mismo modelo de actividad TEP anómala cuando leían: menos actividad de lo normal asociada con la lectura en la región posterior del lóbulo temporal, cerca de su frontera con el lóbulo occipital. Así pues, aunque la dislexia puede manifestarse de un modo diferente en personas que hablan diferentes lenguas, la patología neural subyacente parece ser la misma.

Neurociencia cognitiva

Análisis de la neurociencia cognitiva de la lectura en voz alta: dislexia profunda y dislexia de superficie

Los psicólogos cognitivos han admitido desde hace tiempo que la lectura en voz alta puede llevarse a cabo de dos modos totalmente diferentes. Uno es mediante un **procedimiento léxico**, el cual se basa en la información específica almacenada que se ha adquirido sobre las palabras escritas: el lector simplemente mira una palabra, la reconoce y la dice. El otro modo en que puede conseguirse leer es mediante un **procedimiento fonético:** el lector mira una palabra, reconoce las letras, las pronuncia en voz alta y dice la palabra. El procedimiento léxico es el que predomina en la lectura de palabras conocidas; el procedimiento fonético, en el caso de palabras desconocidas.

Este sencillo análisis cognitivo de la lectura en voz alta ha demostrado ser útil para entender los síntomas de dos tipos diferentes de dislexia producida por daño cerebral. Estos dos tipos diferentes de dislexia adquirida son la *dislexia de superficie* y la *dislexia profunda*. Se han observado síndromes similares de dislexia del desarrollo, pero suelen ser menos graves.

Implicaciones clínicas

En el caso de **dislexia de superficie**, los pacientes han perdido su capacidad de pronunciar las palabras basándose en su recuerdo específico de las palabras (esto es, han perdido el *procedimiento léxico*), pero todavía pueden aplicar las reglas de pronunciación en su lectura (esto es, todavía pueden usar el *procedimiento fonético*). Conforme a ello, conservan su capacidad de pronunciar palabras cuya pronunciación se atiene a las reglas habituales (p. ej., *pez*, *río* o *vaso*) y de pronunciar palabras sin sentido según las reglas habituales de la pronunciación (p. ej., *huecho* o *bacido*); pero les cuesta mucho pronunciar palabras que no siguen las reglas habituales de pronunciación (p. ej., *lingüística)*. Los errores que cometen suponen a menudo aplicar mal las reglas habituales de pronunciación; por ejemplo, por lo general pronuncian *lingística* en vez de *lingüística*[3].

Implicaciones clínicas

En casos de **dislexia profunda**, los pacientes han perdido la capacidad de aplicar las reglas de pronunciación cuando leen (esto es, han perdido el *procedimiento fonético*), pero todavía pueden pronunciar palabras concretas conocidas basándose en su recuerdo especifico de ellas (esto es, todavía pueden utilizar el *procedimiento léxico*). Según esto, son totalmente incapaces de pronunciar palabras sin sentido y palabras cuyo significado es abstracto. Al intentar pronunciar una palabra, los pacientes con dislexia profunda intentan responder usando diversas estrategias léxicas, tales como responder a la configuración global de la palabra, el significado de la palabra o el origen de la palabra. Esto lleva a un tipo de errores característico. Un paciente con dislexia profunda podría decir «*mesa*» por «*besa*» (en respuesta a la configuración global de la palabra), «*causar*» por «*ocasionar*» (en respuesta al significado de la palabra) o «celda» por «célula» (en respuesta al origen de la palabra).

Solía tener problemas para retener estos dos síndromes. Ahora recuerdo cuál es cuál recordándome a mí mismo que a las personas con dislexia de superficie les cuesta responder a la configuración global de la palabra, lo cual es metafóricamente más superficial (menos profundo) que un problema para aplicar las reglas de la pronunciación, que es lo que les sucede a las personas con dislexia profunda.

¿En qué lugar del cerebro se ejecutan el procedimiento léxico y el fonético? Gran parte de las investigaciones que han tratado de responder a esta pregunta se han centrado en el estudio de la dislexia profunda. Lo más frecuente es que las personas con dislexia profunda tengan una extensa lesión de las áreas lingüísticas del hemisferio izquierdo, lo que sugiere que el procedimiento fonético alterado está muy distribuido por las áreas frontales y temporales del hemisferio izquierdo Pero ¿qué parte del cerebro mantiene el procedimiento léxico en las personas con dislexia profunda? Ha habido dos teorías, cada una de ellas cuenta con cierto apoyo.

Una de las teorías es que las capacidades léxicas que perduran en quienes padecen dislexia profunda están mediadas por la actividad de las partes que perduran de las

[3] O, en inglés, pronunciarían *have*, *lose* o *steak* como si rimaran con *cave*, *hose* y *beak* (*N. de la T.*).

Neurociencia cognitiva

áreas lingüísticas del hemisferio izquierdo. La observación de tal actividad durante la lectura apoya esta teoría (Laine *et al*., 2000; Price *et al*., 1998). La otra teoría es que las capacidades léxicas que perduran en las personas con dislexia profunda están mediadas por la actividad del hemisferio derecho. Este punto de vista se apoya en el extraordinario caso clínico que se expone a continuación.

El caso de N. I., la mujer que leía con el hemisferio derecho

Antes del comienzo de su enfermedad N. I. era una chica sana. A los 13 años empezó a experimentar períodos de afasia y varias semanas más tarde sufrió una convulsión generalizada. Posteriormente sufrió muchas convulsiones, y su habla y capacidades motoras empeoraron bastante. Las imágenes de TAC indicaron que tenía daño cerebral isquémico en el hemisferio izquierdo.

Implicaciones clínicas

Dos años después del comienzo de su enfermedad N. I. sufría crisis continuas y ceguera en su campo visual derecho, y en sus extremidades derechas no se daban movimientos ni percepciones con sentido. En un intento de aliviar sus síntomas, se le practicó una **hemisferectomía** total; es decir, se le extirpó completamente el hemisferio izquierdo. Esta cirugía detuvo totalmente sus crisis.

La capacidad de lectura de N. I. es deficiente, pero presenta un perfil de capacidades preservadas sorprendentemente similar al de quienes padecen dislexia profunda o los pacientes con cerebro escindido que leen con su hemisferio derecho. Por ejemplo, reconoce las letras pero es totalmente incapaz de traducirlos a sonidos; puede leer palabras conocidas concretas; no puede pronunciar siquiera palabras sencillas sin sentido (p. ej., *neg*); y sus errores de lectura indican que está leyendo basándose en el significado y la configuración de las palabras más que traduciéndolas en sonidos (p. ej., cuando se le presenta las palabra *fruta*, responde: «jugo... esto es manzanas y peras y... fruta». En otras palabras, presenta un caso grave de dislexia profunda (Paterson, Vargha-Kadem y Polkey, 1989).

El caso de N. I. cierra el círculo: el capítulo empezó con una exposición del lenguaje y la lateralización de la función, y el caso de N. I. lo concluye con el mismo comentario.

Revisión de los temas

Al situar las lengüetas de los temas en este capítulo he comprendido algo. He comprendido porqué éste es uno de mis capítulos favoritos. Este capítulo tiene más lengüetas que cualquier otro —es el que más contribuye a desarrollar los temas del libro—. De hecho, varios pasajes de este capítulo se relacionan directamente con más de uno de los temas, lo que dificulta situar las lengüetas.

Implicaciones clínicas

El tema de las implicaciones clínicas es el que ha predominado debido a que mucho de lo que sabemos acerca de la lateralización de la función y la localización del lenguaje en el cerebro procede del estudio de pacientes neuropsicológicos. Sin embargo, el enfoque de la neurociencia cognitiva está jugando ahora un papel especialmente importante en el estudio de la localización del lenguaje; razón por la que el tema de la neurociencia cognitiva también ha predominado, en particular en la segunda mitad del capítulo.

Neurociencia cognitiva

Puesto que la lateralización de la función y la localización del lenguaje son temas de los que a menudo se ocupan los medios de comunicación, han llegado a integrarse en la cultura popular, y muchas de las ideas que se han difundido sobre estos temas son excesivamente simplistas. En este capítulo, la lengüeta de reflexión crítica sobre la biopsicología señala aspectos de la lateralidad y el lenguaje sobre los que es particularmente importante que el lector piense con claridad.

Reflexión crítica

El análisis evolutivo no ha jugado un papel importante en el estudio de la localización del lenguaje, en gran parte debido a que los seres humanos somos la única especie con un lenguaje bien desarrollado. No obstante, ha desempeñado una función decisiva en el intento de entender porqué la lateralización cerebral de la función fue la que primero evolucionó, y el mayor avance en el conocimiento del fenómeno del cerebro escindido proviene de la investigación comparada.

Perspectiva evolutiva

EN EL CD

Para lecturas relacionadas con el Capítulo 16, *véase* la copia impresa.

Cuestiones para reflexionar

1. Diseñe un experimento para demostrar que es posible para un estudiante con cerebro escindido estudiar a la vez un examen de inglés y uno de geometría utilizando una lente Z.
2. La decisión de realizar comisurotomías en pacientes con epilepsia resultó ser buena; la de realizar lobulotomías prefrontales en pacientes psiquiátricos (*véase* el Capítulo 1) resultó ser mala. ¿Fue esto una cuestión de suerte? Razónese la respuesta.
3. Diseñe un estudio con RMf para identificar las áreas del cerebro que participan en la comprensión del habla.
3. En opinión del lector, ¿por qué evolucionó la lateralización cerebral de las funciones?

EN EL CD



¿Estudiando para un examen? Intente hacer los ejercicios de práctica del Capítulo 16.

Palabras clave

Afasia, 445
Afasia de Broca, 461
Afasia de conducción, 461
Afasia de Wernicke, 461
Afasia global, 466
Agrafia, 461
Alexia, 461
Análisis fonológico, 468
Análisis gramatical, 468
Análisis semántico, 468
Apraxia, 45
Área de Broca, 445
Área de Wernicke, 461
Circunvolución angular, 461
Circunvolución de Heschl, 457
Comisuras cerebrales, 444
Comisurotomía, 444
Conclusión visual, 452
Cuerpo calloso, 447
Diestros, 446
Dislexia, 471
Dislexia de superficie, 472
Dislexia profunda, 472
Ensalada de palabras, 461
Escotoma, 448
Expresivo, 461
Fascículo arqueado, 461
Fenómeno de la mano que ayuda, 452
Fonemas, 466
Hemisferectomía, 473
Hemisferio dominante, 445
Hemisferio secundario [o no dominante], 445
Lateralización de funciones, 444
Lente Z, 452
Modelo de Wernicke y Geschwind, 461
Opérculo frontal, 457
Pacientes con cerebro escindido [o dividido], 444
Plano temporal, 457
Procedimiento fonético, 472
Procedimiento léxico, 472
Prueba de escucha dicótica, 446
Prueba de las figuras quiméricas, 452
Prueba del amital sódico, 445
Receptivo, 461
Señalización cruzada, 451
Zurdos, 446

EN EL CD



¿Necesita ayuda para estudiar las palabras clave de este capítulo? Revise las fichas electrónicas breves del Capítulo 16.

capítulo 17

Biopsicología de la emoción, el estrés y la salud

Miedo, el lado oscuro de la emoción



17.1 Biopsicología de la emoción: introducción
17.2 Miedo, defensa y agresión
17.3 Estrés y salud
17.4 Miedo condicionado
17.5 Mecanismos cerebrales de la emoción en los seres humanos

Este capítulo está dedicado a la biopsicología de la emoción, el estrés y la salud. No obstante, se inicia con una introducción general a la biopsicología de la emoción, que gradualmente irá centrándose en el extremo más oscuro del espectro emocional: el miedo. La investigación psicobiológica de las emociones se ha centrado en el estudio del miedo, no porque los biopsicólogos sean muy miedosos, sino porque el miedo tiene tres importantes cualidades: es la emoción más fácil de inferir a partir de la conducta; desempeña una importante función adaptativa al motivar la evitación de situaciones amenazantes; y el estrés asociado al miedo crónico incrementa nuestra vulnerabilidad a una gran cantidad de trastornos. Estos pueden ser tanto trastornos fisiológicos, como úlceras e infecciones, sobre los que se aprenderá en este capítulo, como trastornos psicológicos, sobre los que se aprenderá en el siguiente capítulo.



Biopsicología de la emoción: introducción

En este apartado se ofrece una introducción general a la biopsicología de la emoción. Se describen varios de los primeros descubrimientos clásicos, y posteriormente se estudia el papel del sistema neurovegetativo [o autónomo, SNA] en la experiencia de la emoción, la expresión facial de la emoción y los efectos de las lesiones corticales sobre la emoción.

Primeros avances en la investigación biopsicológica de la emoción

Este subapartado describe en orden cronológico seis de los primeros avances en el estudio biopsicológico de la emoción. Comienza con el caso de 1848 de Phineas Gage.

El alucinante caso de Phineas Gage

Implicaciones clínicas

En 1848, Phineas Gage, jefe de construcción del ferrocarril entre Rutland y Burlington, fue víctima de un trágico accidente a los 25 años de edad. Para nivelar el terreno y colocar nuevos raíles Gage tenía que realizar las explosiones. Su tarea consistía en perforar agujeros en la roca, meter pólvora en cada agujero, cubrirlos con arena y taparlos con una gran placa de acero antes de detonarlos con la mecha. Aquel fatídico día la pólvora explotó mientras Gage la tapaba con una placa de acero de 3 cm. de grosor y 90 cm. de longitud, que atravesó su cara, cráneo y cerebro de lado a lado.

Sorprendentemente, Gage sobrevivió al accidente, pero se convirtió en un hombre distinto al que era. Antes del accidente, Gage era una persona responsable, inteligente y bien adaptada socialmente, apreciado por sus amigos y compañeros de trabajo. Tras su recuperación daba la impresión de que tanto sus capacidades corporales como intelectuales eran las mismas que antes, pero su personalidad y sus emociones habían cambiado por completo. Gage era un hombre de fiar, religioso y respetuoso con los demás, que se convirtió en una persona irreverente e impulsiva. En concreto, ofendía a muchos con sus contínuas blasfemias. Se convirtió en un hombre tan poco de fiar e informal que en poco tiempo perdió su trabajo y nunca más fue capaz de desempeñar tareas con responsabilidad.

Gage dedicó el resto de su vida a deambular por el país hasta que murió en San Francisco, 12 años más tarde. El tremendo accidente y su aparente recuperación satisfactoria apareció en periódicos de todo el mundo, pero su muerte fue desconocida por todos.

Lo enterraron junto a la placa de acero que le había producido el daño. Cinco años más tarde, la familia dio permiso al neurólogo John Harlow para desenterrar el cuerpo de Gage y la placa de acero. Desde entonces ambos permanecen en el *Warren Anatomical Medical Museum* de la Universidad de Harvard.

En 1994, Damasio y sus colaboradores realizaron una reconstrucción mediante ordenador para reconsiderar el caso de Gage. Primero hicieron una radiografía mediante rayos X del cráneo y lo midieron con precisión, examinando en particular la posición de los agujeros de entrada y salida. A partir de estas medidas reconstruyeron el accidente y determinaron la región más probable en la que fue dañado el cerebro de Gage (*véase* la Figura 17.1). Era evidente que el daño cerebral de Gage había afectado a ambos *lóbulos prefrontales mediales*, los cuales —según se sabe en la actualidad— están implicados en la planificación de la conducta y la emoción.

Teoría de Darwin sobre la evolución de la emoción

El primer acontecimiento importante en el estudio de la biopsicología de la emoción fue la publicación del libro de

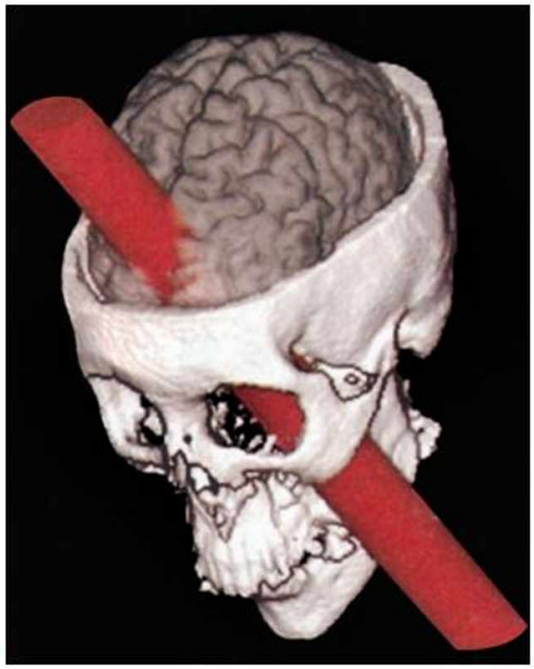


FIGURA 17.1 Reconstrucción de la lesión cerebral de Phineas Gage. El daño se centró en los lóbulos prefrontales mediales. (Modificado de Damasio *et al.*, 1994).

Darwin *The Expression of Emotions in Man and Animals* [*La expresión de las emociones en el hombre y los animales*], en 1872. Darwin sostenía en este libro, basándose en gran medida en evidencias anecdóticas, que determinadas respuestas emocionales, tales como las expresiones faciales humanas, tenían tendencia a ir acompañadas de los mismos estados emocionales en todos los miembros de una especie.

Darwin pensaba que la expresión de la emoción, como la de otras conductas, era el resultado de la evolución; por tanto, trató de comprenderlas comparándolas entre diferentes especies. A partir de estas comparaciones entre especies, Darwin elaboró una teoría de la evolución de la expresión emocional que se componía de tres ideas principales: 1) que las expresiones de la emoción evolucionan a partir de conductas que indican lo que probablemente el animal vaya a hacer a continuación; 2) que si las señales que proporcionan dichas conductas son beneficiosas para el animal que las muestra, evolucionarán de forma que aumentará su función comunicativa y puede que su función original se pierda, y 3) que los mensajes opuestos a menudo se indican por movimientos y posturas opuestas *(principio de antítesis)*.

Perspectiva evolutiva

Veamos cómo explica la teoría de Darwin la evolución de las *manifestaciones de amenaza*. Originalmente, encararse con los enemigos, alzarse y exponer las propias armas constituían los componentes de las primeras fases de la lucha. Pero, una vez que los enemigos empezaron a reconocer estas conductas como señales de una agresión inminente, los atacantes que podían comunicar su agresividad de forma más efectiva e intimidar a sus víctimas sin luchar realmente, obtenían una ventaja de supervivencia. Como resultado, evolucionaron las manifestaciones elaboradas de amenaza y disminuyó el combate real.

Para lograr su máxima efectividad, las señales de agresividad y sumisión deben distinguirse claramente; por tanto, tendieron a evolucionar en direcciones opuestas. Así, por ejemplo, las gaviotas indican la agresividad señalando con el pico a otra gaviota, y la sumisión señalando con su pico hacia otro lado; los primates indican la agresividad mirando fijamente, y la sumisión apartando la mirada. En la Figura 17.2 se presenta una reproducción de los grabados originales que utilizó Darwin en su libro de 1872 para ilustrar este principio de antítesis en perros.

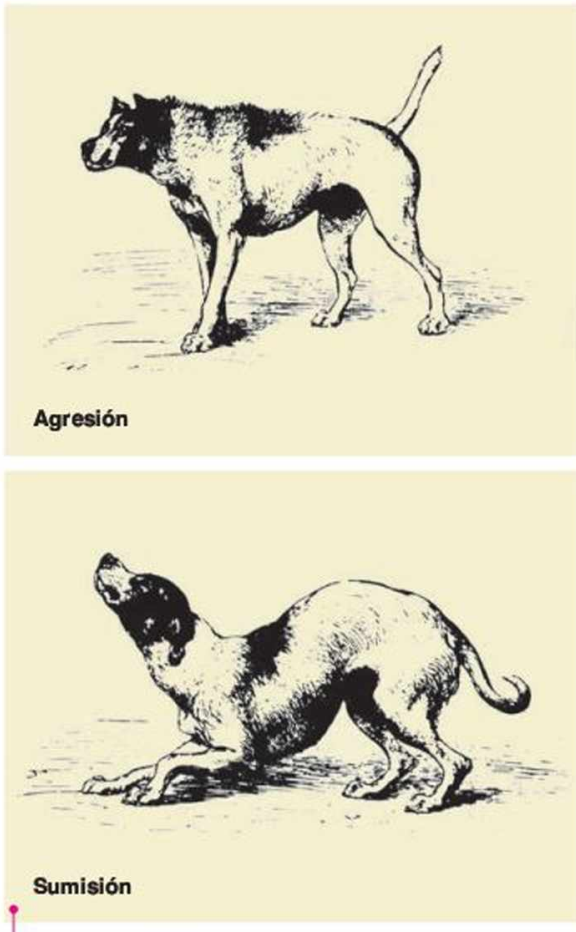


FIGURA 17.2 Dos grabados del libro de Darwin de 1872 *The Expression of Emotions in Man and Animals* [*La expresión de las emociones en el hombre y los animales*], que utilizó para ilustrar el principio de la antitesis. La postura agresiva de los perros se caracteriza por las orejas hacia delante, el dorso arqueado, el vello erizado y la cola elevada; la postura de sumisión consiste en poner las orejas encorvadas, el dorso abatido, el vello aplanado y la cola bajada.

Teorías de James-Lange y Cannon-Bard La primera teoría fisiológica de la emoción fue propuesta independientemente por James y Lange en 1884. Según la **teoría de James-Lange,** la corteza recibe e interpreta los estímulos sensoriales que provocan emoción y produce cambios en los órganos viscerales, a través del sistema nervioso neurovegetativo, y en la músculos esqueléticos, a través del sistema nervioso somático. Posteriormente, las respuestas neurovegetativas y somáticas provocan la experiencia de la emoción en el cerebro. Así, lo que hizo la teoría de James-Lange fue invertir la forma de pensar habitual del sentido común sobre la relación causal que existe entre la experiencia de la emoción y su expresión. James y Lange sostenían que la actividad neurovegetativa y la conducta provocada por el acontecimiento emocional (por ejemplo, la aceleración del ritmo cardiaco y salir corriendo) producían la sensación de emoción, y no al revés.

A principios de siglo, Cannon (1915) propuso una alternativa a la teoría de James-Lange de la emoción que posteriormente amplió y difundió Bard. Según la **teoría de Cannon-Bard,** los estímulos emocionales tienen dos efectos excitadores independientes: provocan tanto el sentimiento de emoción en el cerebro como la expresión de la emoción en el sistema nervioso neurovegetativo y en el somático. Por consiguiente, la teoría de Cannon-Bard, a diferencia de la teoría de James-Lange, considera que la experiencia emocional y la expresión emocional son procesos paralelos que no guardan una relación causal directa.

Las teorías de James-Lange y Cannon-Bard hacen diferentes predicciones sobre el papel de la retroalimentación de la actividad de los sistemas nerviosos somático y neurovegetativo en la experiencia emocional. Según la teoría de James-Lange, la experiencia emocional depende totalmente de la retroalimentación de la actividad del sistema nervioso neurovegetativo y el somático. Según la teoría de Cannon-Bard, la experiencia emocional es totalmente independiente de dicha retroalimentación. Se ha demostrado que estas dos posturas extremas son incorrectas. Por un lado, para que se produzca la experiencia de la emoción parece que no es necesaria la retroalimentación neurovegetativa y somática: los pacientes humanos cuya retroalimentación neurovegetativa y somática se ha visto eliminada en gran medida por la fractura del cuello son capaces de tener toda una gama completa de experiencias emocionales (por ejemplo, Lowe y Carroll. 1985). Por otro lado, hay numerosos informes —algunos de los cuales se examinarán muy pronto— que plantean que las respuestas neurovegetativas y somáticas a los estímulos emocionales pueden influir en la experiencia emocional. El hecho de no haber encontrado apoyo sin restricciones tanto a la teoría de James-Lange como a la de Cannon-Bard ha llevado a la idea de que cada uno de los tres factores principales de la respuesta emocional —la percepción del estímulo que provoca la emoción, las respuestas neurovegetativas y somáticas al estímulo, y la experiencia de emoción— influye en los otros dos (*véase* la Figura 17.3).

Falsa furia A finales de la década de los años veinte Bard (1929) descubrió que los gatos **decorticados** —gatos cuya corteza se había extirpado— respondían agresivamente a la más ligera provocación: al ser tocados suavemente, arqueaban sus lomos, su pelo se erizaba, gruñían, bufaban y enseñaban los dientes. Las respuestas agresivas de los animales decorticados eran anormales en dos aspectos: eran totalmente desmesuradas y no se dirigían hacia un objetivo concreto. Bard denominó **falsa furia** a las respuestas agresivas, exageradas y no dirigidas de los animales decorticados.

Perspectiva evolutiva

La falsa furia puede provocarse en gatos cuyos hemisferios se han eliminado hasta el hipotálamo, pero sin incluirlo. No se provoca si también se elimina el hipotálamo. Basándose en esta observación, Bard llegó a la conclusión de que el hipotálamo es esencial para la expresión de respuestas agresivas y que la función de la corteza cerebral es inhibir y dirigir estas respuestas.

Sistema límbico y emoción En 1937, Papez propuso que la expresión emocional está controlada por varias estructuras neurales interconectadas a las que denominó sistema límbico. El **sistema límbico** es un conjunto de núcleos y tractos que rodean el tálamo *(límbico* significa «borde»). La Figura 17.4, ilustra algunas de sus estructuras principales: la amígdala, los cuerpos mamilares, el hipocampo, el trígono cerebral, la corteza cingulada, el *septum*, el bulbo olfativo y el hipotálamo (*véase* Macchi, 1989). Papez propuso que los estados emocionales se expresan a través de la acción de las estructuras límbicas sobre el hipotálamo y que se experimentan a través de la acción de las estructuras del sistema límbico sobre la corteza.

Síndrome de Klüver-Bucy En 1939, Klüver y Bucy observaron un sorprendente *síndrome* (patrón de conducta) en monos a los que se habían extirpado los lóbulos temporales anteriores. Este síndrome, conocido habitualmente como **síndrome de Klüver-Bucy,** se caracteriza por las siguientes conductas: consumo de prácticamente todo lo que sea comestible, aumento de la actividad sexual (a menudo dirigida hacia objetos inadecuados), tendencia a explorar objetos conocidos de forma repetida, tendencia a explorar objetos con la boca y ausencia de miedo. Los monos a los que no se podía tocar antes de la operación, se transformaban por la lobectomía temporal anterior bilateral en sujetos mansos que no mostraban miedo en absoluto —incluso ante las serpientes, las cuales aterran a los monos normales—. En los primates, la mayoría de los síntomas del síndrome de Klüver-Bucy parecen ser el resultado de lesiones en la amígdala.

Perspectiva evolutiva



FIGURA 17.3 Cuatro maneras de enfocar la relación entre la percepción de los estímulos que inducen emoción, las respuestas neurovegetativas y somáticas a los estímulos, y la experiencia emocional.

El síndrome de Klüver-Bucy se ha observado en distintas especies. A continuación sigue una descripción del síndrome en un paciente humano con una infección cerebral.

Un caso humano del síndrome de Klüver-Bucy

Implicaciones clínicas

El hombre mostraba embotamiento afectivo y, aunque antes era una persona inquieta, se convirtió en una persona extraordinariamente tranquila. Parecía indiferente a las personas o a las situaciones. Pasaba mucho tiempo viendo la televisión pero nunca aprendió a ponerla en marcha: cuando el televisor estaba apagado, solía mirar los reflejos que producían en la pantalla de cristal otras personas de la habitación. En ocasiones, era burlón, sonreía inadecuadamente e imitaba los gestos y las acciones de otras personas. Una vez que se ponía a imitar, copiaba todos los movimientos que hiciera la otra persona durante largos períodos de tiempo de forma perseverante... Exploraba con la boca todos los objetos que estuvieran a su alcance, como si pareciera incapaz de obtener información solamente a través del tacto o la vista. Chupaba o masticaba todos los objetos que pudiera levantar...

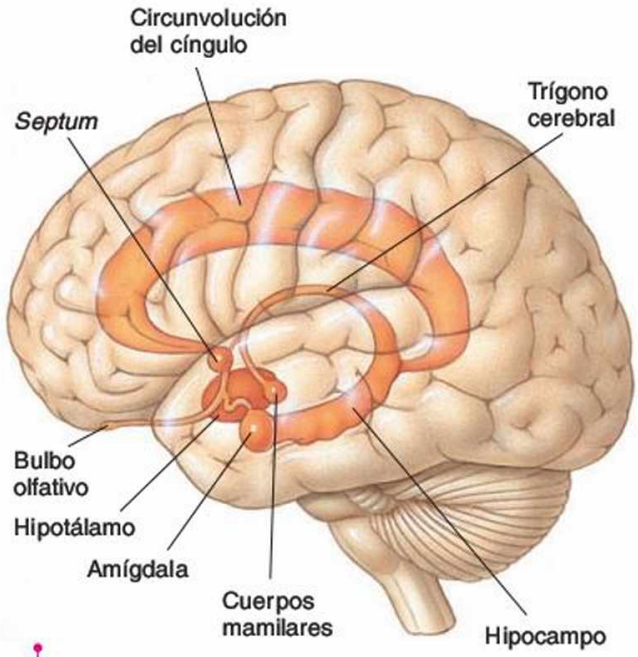


FIGURA 17.4 Localización de las principales estructuras del sistema límbico. En general, se disponen cerca de la línea media formando un anillo alrededor del tálamo. (*Véase también* la Figura 3.28.)

> Si bien antes de su enfermedad era activamente heterosexual, en el hospital se observó que se acercaba a otros pacientes masculinos... Nunca más se acercó a mujeres, y de hecho, su aparente cambio en la orientación sexual hizo que su pareja rompiera con él. (Marlowe, Mancall y Thomas, 1985, pp. 55-56)

En la Tabla 17.1, se recogen los seis primeros en el estudio de los mecanismos cerebrales de la emoción que se acaban de revisar.

TABLA 17.1 **Investigación biopsicológica de la emoción: seis hitos iniciales**

SUCESO	*FECHA*
Caso de Phineas Gage	1848
Teoría de Darwin sobre la evolución de la emoción	1872
Teorías de James-Lange y Cannon-Bard	en torno a 1900
Descubrimiento de la falsa furia	1929
Teoría del sistema límbico de la emoción	1937
Descubrimiento del síndrome de Kluver-Bucy	1939

Emociones y sistema neurovegetativo

La investigación del papel del sistema neurovegetativo [o autónomo] (SNA) en la emoción se ha centrado en dos cuestiones: el grado en que patrones concretos de actividad del SNA se relacionan con determinadas emociones y la efectividad de las medidas del SNA en la poligrafía (detección de mentiras).

Especificidad emocional del sistema neurovegetativo Las teorías de James-Lange y Cannon-Bard difieren en su forma de ver la especificidad emocional del sistema neurovegetativo. La teoría de James-Lange sostiene que estímulos emocionales diferentes producen diferentes patrones de actividad en el sistema neurovegetativo, y que estos patrones diferentes producen experiencias emocionales diferentes. Por el contrario, la teoría de Cannon-Bard sostiene que todos los estímulos emocionales producen el mismo patrón general de actividad simpática, que prepara al organismo para la acción (es decir, aumento del ritmo cardíaco, aumento de la presión arterial, dilatación de la pupila, aumento del flujo sanguíneo hacia los músculos, intensificación de la respiración e incremento de la liberación de adrenalina y noradrenalina por parte de la médula suprarrenal).

Los resultados experimentales indican que la especificidad de las reacciones del sistema neurovegetativo se encuentra en algún punto del continuo entre la especificidad total y la generalidad total (Levenson, 1994). Existen muchas pruebas de que no todas las emociones se relacionan con el mismo patrón de actividad del sistema neurovegetativo (*véase* Ax, 1955); sin embargo, no existen suficientes datos para defender el punto de vista de que cada emoción se caracteriza por un patrón diferente de actividad del sistema neurovegetativo.

Poligrafía La **poligrafía** es un método basado en índices del sistema neurovegetativo de la emoción que se utiliza en los interrogatorios para inferir la verdad de las respuestas del sujeto. Las pruebas poligráficas pueden ser un complemento útil a los procedimientos normales de interrogación siempre y cuando las realicen evaluadores experimentados, si bien no son infalibles (Iacono y Patrick, 1989).

El principal problema a la hora de evaluar la efectividad de la poligrafía es que en las situaciones de la vida real raramente resulta posible saber con seguridad si el sospechoso es culpable o inocente. Por consiguiente, en muchos estudios poligráficos se ha utilizado el *procedimiento de simulacro del delito:* sujetos voluntarios participan en el simulacro de un delito y luego se someten a una prueba poligráfica donde el evaluador no sabe quién es «culpable» o «inocente». El método habitual de interrogatorio sigue la **técnica de la pregunta control.** Según esta técnica, la respuesta fisiológica a la pregunta clave (por ejemplo, «¿Ha

robado el monedero?») se compara con las respuestas ante preguntas control cuya contestación se conoce (por ejemplo, «¿Ha estado alguna vez en la cárcel?»). El supuesto es que la mentira se relacionará con una mayor actividad simpática. El índice medio de éxito en varios estudios de simulacro de delito, en los que se ha empleado la técnica de la pregunta control, es de alrededor del 80%.

A pesar de conocerse comúnmente como *detector de mentiras*, el polígrafo detecta emociones, no mentiras. En consecuencia, probablemente resulte más difícil detectar mentiras en la vida real que en los experimentos. En las situaciones reales, preguntas como «¿Ha robado el monedero?» probablemente provoquen una reacción en todos los sospechosos, con independencia de su culpabilidad o inocencia, lo que hace difícil detectar el engaño. Para solucionar este problema Lykken (1959) creó la **técnica del conocimiento de la culpabilidad**. Para utilizar esta técnica debe haber una información específica relacionada con el delito que solamente sepa la persona culpable. En lugar de tratar de sorprender al sospechoso mintiendo, el evaluador simplemente comprueba la reacción del sospechoso ante una lista de detalles reales e inventados del delito. Las personas inocentes, puesto que no saben nada del delito, reaccionan ante todos los detalles de la misma forma mientras que el culpable reacciona diferencialmente.

Reflexión crítica

En un estudio sobre la técnica del conocimiento de la culpabilidad (Lykken, 1959), los sujetos esperaban hasta que la ocupante de un despacho se fuera al servicio. Entonces, entraban en su despacho, robaban el bolso que tenía encima de la mesa, le quitaban el dinero y dejaban el bolso en un armario. La parte crítica del interrogatorio fue algo así: «¿Dónde cree que encontramos el bolso?... ¿en el servicio?... ¿en un armario?... ¿colgando de un perchero?...» A pesar de que la única medida de actividad del sistema neurovegetativo que se utilizó en este estudio fue la actividad electrodérmica, se identificó correctamente al 88% de los delincuentes simulados y, lo que es más importante, ninguna de las personas inocentes fue juzgada como culpable.

Emociones y expresión facial

Ekman y sus colaboradores han destacado en el estudio de la expresión facial (*véase* Ekman, 2003). Comenzaron en la década de los años sesenta analizando cientos de películas y fotografías de personas que experimentan diferentes emociones reales. A partir de ellas, recopilaron un atlas de las expresiones faciales que normalmente se relacionan con diferentes emociones (Ekman y Friesen, 1975). Las expresiones faciales del atlas de Ekman y Friesen no son fotografías de personas que experimentan emociones verdaderas, sino que son fotografías de modelos a quienes se dijo que contrajeran determinados músculos faciales, basándose en el análisis de Ekman y Friesen. Por ejemplo, para producir la expresión facial de sorpresa, se dijo a los modelos que levantaran las cejas de forma que se arrugara la frente, que abrieran mucho los ojos para que se viera el blanco de alrededor del iris, que aflojaran los músculos de alrededor de la boca y que dejaran caer la mandíbula. Inténtelo.

Universalidad de las expresiones faciales Pese a la afirmación de Darwin de que las personas de todas partes del mundo manifiestan expresiones faciales parecidas, en general se pensaba que las expresiones faciales se aprendían y variaban en función de la cultura. Posteriormente, en varios estudios empíricos, se demostró que personas de diferentes culturas efectivamente realizan expresiones faciales parecidas en situaciones parecidas y que pueden identificar correctamente el significado emocional de las expresiones faciales que exteriorizan personas de otras culturas (por ejemplo, Ekman, Sorenson y Friesen, 1969; Hejmandi, Davidson y Rozin, 2000; Izard, 1971). El más convincente de todos estos estudios es aquel realizado con los miembros de una tribu aislada de Nueva Guinea que había tenido muy poco o ningún contacto con el mundo exterior (Ekman y Friesen, 1971). Si bien estos hallazgos apoyan la idea de Darwin de la universalidad de las expresiones faciales, no niegan la posibilidad de que existan diferencias culturales (*véase* Russell, Bachorowski y Fernández-Dols, 2003).

Expresiones faciales primarias Ekman y Friesen llegaron a la conclusión de que la expresión facial de las seis emociones que figuran a continuación son primarias: sorpresa, enfado, tristeza, asco, miedo y felicidad. Asimismo, llegaron a la conclusión de que todas las demás expresiones faciales de otras emociones genuinas se componen de mezclas predecibles de las seis primarias. En la Figura 17.5, el propio Ekman ilustra las seis expresiones faciales primarias y su combinación para formar una expresión no primaria.

Hipótesis de la retroalimentación facial ¿Hay algo de cierto en la típica idea de que poner cara de felicidad puede hacer que uno se sienta mejor? La investigación indica que sí (*véase* Adelmann y Zajonc, 1989). La hipótesis de que las expresiones faciales influyen en la experiencia emocional se denomina **hipótesis de la retroalimentación facial.**

Para poner a prueba la hipótesis de la retroalimentación facial, Rutledge y Hupka (1985) pidieron a los sujetos que realizaran uno de dos conjuntos de contracciones faciales mientras veían una serie de diapositivas; estas configuraciones correspondían a caras felices o de enfado, aunque los sujetos no eran conscientes de ello. Los sujetos informaron de que las diapositivas les hicieron sentirse mejor


Sorpresa

Ira


Asco


Miedo


Tristeza


Felicidad

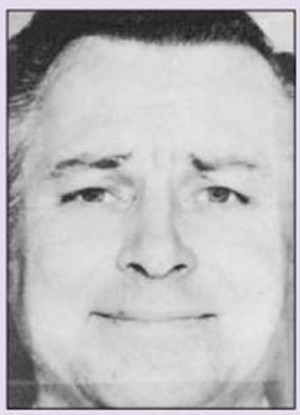

Combinación de felicidad y tristeza

FIGURA 17.5 Ejemplos de seis expresiones faciales que Ekman y Friesen (1975) consideraron primarias: sorpresa, ira, tristeza, asco, miedo y felicidad. Todas las demás expresiones faciales emocionales se consideraron combinaciones de estas seis. Por ejemplo, en la parte superior se muestra una expresión que se podría hacer al visitar a un amigo enfermo; es una combinación de tristeza en la mitad superior y de felicidad en la parte inferior.

y menos enfadados cuando estaban poniendo caras felices, y menos felices y más enfadados cuando ponían caras de enfado (*véase* la Figura 17.6). ¿Por qué no lo intenta? Arquee las cejas hacia abajo y júntelas; levante los párpados superiores y tense los párpados inferiores; y estreche y apriete los labios. Mantenga esta expresión durante algunos segundos. Si le hace al lector sentirse un poco enfadado, es que acaba de experimentar el efecto de la retroalimentación facial.

Control voluntario de la expresión facial Debido a que podemos ejercer control voluntario sobre nuestros músculos faciales, es posible inhibir expresiones faciales verdaderas y sustituirlas por expresiones falsas. Hay muchas razones para decidir mostrar una expresión facial falsa. Algunas de ellas son positivas (por ejemplo, fingir una sonrisa para tranquilizar a un amigo preocupado), y algunas negativas (por ejemplo, fingir una sonrisa para ocultar una mentira). En ambos casos, es difícil engañar a un experto.

Hay dos formas de distinguir las emociones verdaderas de las falsas (Ekman, 1985). En primer lugar, hay *microexpresiones* (expresiones faciales breves) de la emoción real que a menudo se manifiestan a la vez que la expresión falsa. Estas microexpresiones duran sólo alrededor de 0,05 segundos, pero con práctica pueden detectarse sin ayuda de la fotografía a cámara lenta. En segundo lugar, a menudo existen diferencias sutiles entre las expresiones faciales genuinas y las falsas, que un observador con pericia puede detectar.

La diferencia más estudiada entre una expresión facial genuina y una falsa fue descrita por primera vez en 1862 por el anatomista francés Duchenne. Éste dijo que la sonrisa de placer podía distinguirse de sonrisas producidas deliberadamente fijándose en los dos músculos faciales que se contraen durante las sonrisas genuinas: el *orbicular,* que rodea el ojo y tira de la piel de las mejillas y la frente hacia el globo ocular, y el *cigomático mayor,* que tira de las comisuras de los labios hacia arriba (*véase* la Figura 17.7). Según Duchenne, el cigomático mayor puede controlarse voluntariamente, mientras que el orbicular normalmente sólo se contrae por un placer verdadero. Por tanto, la inactividad del músculo orbicular del ojo durante la sonrisa descubre al falso amigo —hecho que el lector haría bien en recordar—. Ekman denominó la sonrisa genuina **sonrisa de Duchenne** (*véase* Ekman y Davidson, 1993).

No todas las emociones van acompañadas de cambios en la expresión facial —como le podría contar cualquier buen jugador de póquer—. Sin embargo, la *electromiografía (EMG) facial* permite detectar cambios en la aferencia motora de los músculos faciales que son demasiado débiles como para producir cambios observables en la contracción muscular (*véase* Tassinary y Cacioppo, 1992). Por ejemplo. Cacioppo y sus colaboradores (1986)

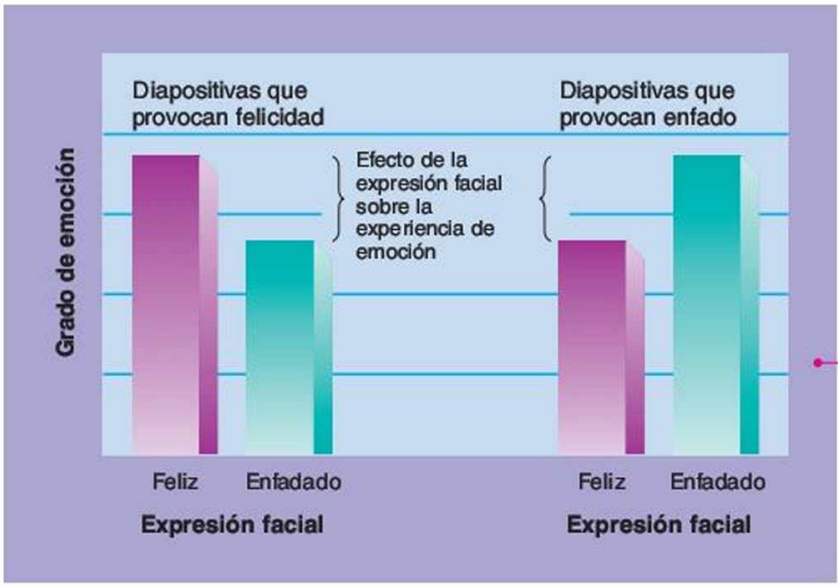


FIGURA 17.6 Efectos de la expresión facial sobre la experiencia de emoción. Los sujetos dijeron sentirse más felices y menos enfadados cuando miraban diapositivas mientras ponían una cara feliz, y menos felices y más enfadados cuando veían diapositivas mientras ponían una cara de enfado. (Modificado de Rutledge y Hupka, 1985.)

registraron la actividad electromiográfica de varios músculos faciales mientras los sujetos veían unas diapositivas. Si bien apenas provocaban expresiones faciales, la actividad electromiográfica se relacionaba con el grado en que los sujetos decían que les gustaba cada diapositiva. Así por ejemplo, los músculos de la sonrisa —el orbicular y el cigomático mayor— solían estar más activos mientras los sujetos veían diapositivas que consideraban agradables.

Dimberg, Thunberg y Elmehed (2000) realizaron un estudio en el que analizaron el efecto que tenía la visión de expresiones faciales sobre los músculos faciales del observador. Los investigadores hallaron que la gente tendía a

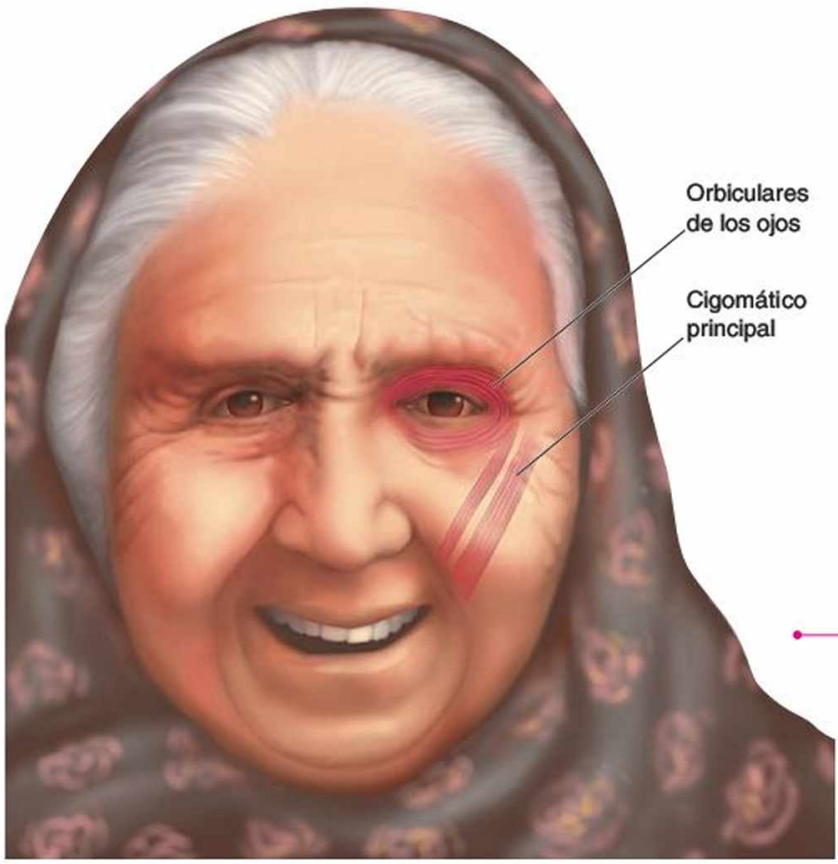


FIGURA 17.7 Los orbiculares de los ojos y el cigomático principal, los dos músculos que se contraen durante la sonrisa sincera (sonrisa de Duchenne). Dado que a la mayoría de la gente le cuesta contraer voluntariamente la parte lateral de los orbiculares de los ojos, las sonrisas fingidas suelen carecer de este componente.

imitar las expresiones faciales que observaban en los demás, incluso sin ser conscientes de lo que están viendo. Los investigadores presentaban caras de felicidad o de enfado durante 30 milisegundos e inmediatamente las reemplazaban, en ambos casos, con una expresión neutra. Ninguno de los participantes dijo ser consciente de las expresiones emocionales presentadas brevemente, tan solo eran conscientes de las expresiones neutras. De este modo, el EMG facial mostró que aquellos a los que se les habían presentado caras de felicidad realizaron sutiles caras de felicidad, mientras que aquellos a los que se les habían presentado caras de enfado realizaron caras de enfado sutiles.



Miedo, defensa y agresión

La investigación psicobiológica de la emoción se ha centrado en gran medida en el miedo y las conductas de defensa. Una razón de este interés —como quedará claro a medida que avance el capítulo— es el importante papel que desempeñan los efectos estresantes del miedo crónico en la génesis de la enfermedad (*véase* Blanchard *et al.*, 2001). El **miedo** es la reacción emocional a la amenaza; es la fuerza que motiva las conductas defensivas. Las **conductas defensivas** son conductas cuya función principal es proteger al organismo de una amenaza o de un daño. Por el contrario, las **conductas agresivas** son conductas cuya función principal es amenazar o provocar daño.

Tipos de conductas agresivas y defensivas

Se ha logrado un gran avance en el conocimiento de las conductas de defensa y de agresión a partir de las investigaciones de Blanchard y Blanchard (*véase* 1989, 1990) sobre el *modelo de agresión y defensa del intruso en la colonia* en ratas. Blanchard y Blanchard han obtenido unas descripciones muy ricas de conductas agresivas y defensivas específicas de la rata a partir del estudio de las interacciones entre el **macho alfa** —el macho dominante— de una colonia con ratas de los dos sexos ya establecida, y un pequeño intruso macho:

Perspectiva evolutiva

> El macho alfa se acerca al desconocido y olfatea su zona perianal... Si el intruso es un macho adulto, olfatearlo le provoca la piloerección [erección involuntaria del vello] al macho alfa...
> Poco después de la erección capilar, el macho alfa normalmente muerde al intruso, y el intruso huye. El alfa lo persigue, y después de morderle una o dos veces más, el intruso deja de correr y se da la vuelta para enfrentarse a su atacante. Se alza sobre sus patas traseras y utiliza sus patas delanteras para apartar al alfa... Sin embargo, en lugar de mantenerse cara a cara con el intruso «boxeador», la rata atacante se mueve súbitamente hacia un lado, de forma que el eje longitudinal de su cuerpo queda perpendicular a la dirección de la rata que se defiende... Se mueve hacia el intruso, acosándole y a veces desequilibrándole. Si la rata que se defiende se mantiene firme ante este movimiento de ataque lateral, el alfa puede que arremeta rápidamente sobre el cuerpo del defensor para morder su lomo. En respuesta a este ataque, el defensor normalmente gira sobre sus patas traseras, en la misma dirección en que se mueve el atacante, orientándose frontalmente hacia el atacante. Si la rata que se defiende se mueve suficientemente rápido, no será mordida.
> No obstante, después de varios momentos de ataques laterales, y especialmente si el atacante ha logrado morder al intruso, la rata intrusa puede que ruede lentamente hacia atrás desde la posición de boxeo, para tumbarse sobre la espalda. Entonces, el atacante se pone encima del animal tumbado boca arriba y cava con sus garras delanteras a los lados del intruso. Si el atacante puede dar la vuelta al otro animal, o exponer una parte de su lomo... le morderá. En respuesta a todo esto, normalmente el defensor se mueve en la dirección de la cabeza del atacante, rodando ligeramente sobre su espalda para seguir orientando su vientre hacia el alfa, apartándole con sus patas delanteras y traseras. Aunque las cuatro patas y el abdomen de la rata defensora estén expuestas, el atacante no las muerde. Esta secuencia de mordisco, huida, persecución, boxeo, ataque lateral, tumbarse sobre la espalda y situarse encima se repite... hasta que se echa a la rata desconocida. (De «*Affect and Agression: An Animal Model Applied to Human Behavior*» [*Afecto y aggression: un modelo animal aplicado a la conducta humana*], por D. C. Blanchard y R. J. Blanchard, pp. 8-9, en *Advances in the Study of Aggression*, Vol. 1, 1984, editado por D. C. Blanchard y R. J. Blanchard, San Diego: Academic Press. Copyright 1984 por Academic Press. Reproducido con autorización.)

Otro ejemplo excelente de investigación realizada mediante la observación cuidadosa de las conductas de defensa y de agresión es el estudio de Pellis y colaboradores (1988). En primer lugar grababan en video interacciones entre gatos y ratones. Así, descubrieron que diferentes gatos reaccionaban ante los ratones de diversas formas: algunos mataban los ratones de forma muy eficiente; otros reaccionaban defensivamente; y otros parecían jugar con los ratones. El análisis cuidadoso de las secuencias de «juego» llevó a dos conclusiones importantes. La primera conclusión fue que, a diferencia de la opinión generalizada, los gatos no juegan con su presa: los gatos que parecían jugar con los ratones simplemente vacilaban entre atacar o defenderse. La segunda conclusión fue que la mejor forma de entender las interacciones entre los gatos y los

ratones era situar las interacciones en una escala lineal, con agresividad total en un extremo y conducta de defensa total en el otro, y diversas proporciones de ambos entremedias.

Pellis y sus colaboradores pusieron a prueba sus conclusiones reduciendo la conducta de defensa de los gatos con un fármaco ansiolítico. Como predecían, el fármaco desplazaba a los gatos a lo largo de la escala hacia una mayor eficiencia para matar. Los gatos que evitaban a los ratones antes de la inyección, jugaron con ellos después de la inyección; quienes jugaban con ellos antes de la inyección, los mataron después de la inyección; los que los mataban antes de la inyección, después de la inyección lo hacían mucho más rápidamente. La próxima vez que el lector juegue con un gato, aproveche la oportunidad para analizar la conducta del gato a la luz de las observaciones de Pellis.

Las conductas de defensa y de agresión de las ratas se han dividido en categorías, en función de tres criterios diferentes: 1) su *topografía* (forma): 2) las situaciones que las provocan, y 3) su función aparente. En la Tabla 17.2 se describen varias de estas categorías (*véase* también Blanchard *et al.*, 2001; Dielenberg y McGregor, 2001; Kavaliers y Choleris, 2001).

El análisis de las conductas agresivas y defensivas ha llevado a la creación del **concepto de zona objetivo** —la idea de que las conductas agresivas y defensivas de un animal a menudo están diseñadas para atacar lugares concretos del cuerpo de otro animal, mientras se protegen lugares concretos del propio—. Por ejemplo, la conducta de una rata socialmente agresiva (por ejemplo, el ataque lateral) parece estar planeada para morder el lomo de la rata que se defiende y proteger la cara propia, objetivo probable de un ataque defensivo. Por el contrario, la mayoría de las maniobras de la rata que se defiende (por ejemplo, el boxeo) parecen estar diseñadas para proteger la zona objetivo de su lomo.

El descubrimiento de que las conductas agresivas y defensivas se producen de diversas formas estereotipadas co-

TABLA 17.2 **Categorías de conductas agresivas y de defensa en ratas**

CONDUCTAS AGRESIVAS	*AGRESIÓN DEPREDADORA*	Persecución y muerte de miembros de otras especies con el fin de devorarlos. Las ratas matan a sus presas, tales como ratones y ranas, mordiéndoles en el dorso o el cuello.
	AGRESIÓN SOCIAL	Conducta agresiva no provocada dirigida a un congénere (miembro de la propia especie) con el fin de establecer, alterar o mantener una jerarquía social. En mamíferos, la agresión social se da básicamente entre machos. En ratas, se caracteriza por erección del pelo, ataque lateral y mordiscos dirigidos al dorso del que se defiende.
CONDUCTAS DEFENSIVAS	*DEFENSA DENTRO DE LA ESPECIE*	Defensa ante la agresión social. En ratas, se caracteriza por paralización y huida y por diversas conductas, tales como el «boxing», dirigidas principalmente a proteger el dorso de los mordiscos.
	ATAQUES DE DEFENSA	Ataques que emprenden los animales cuando son acorralados por miembros amenazadores de su propia especie o de otra. En ratas, suelen incluir arremeter, dar chillidos y mordiscos, dirigidos por lo general a la cara del agresor.
	PARALIZACIÓN Y HUIDA	Respuestas de las que se valen muchos animales parar evitar el ataque. Por ejemplo, si un ser humano se aproxima a una rata salvaje, ésta suele inmovilizarse hasta que el ser humano entre en su zona de seguridad, después de lo cual emprenderá la huida.
	CONDUCTAS DE DEFENSA MATERNALES	Conductas mediante las cuales las madres protegen a sus crías. Pese a su función de defensa, aparentemente son similares a la agresión social de los machos.
	EVALUACIÓN DEL RIESGO	Conductas que realizan los animales para obtener información específica que les ayude a defenderse más eficazmente. Por ejemplo, las ratas que han sido perseguidas por un gato hasta su madriguera no salen hasta que han pasado un lapso de tiempo considerable explorando el entorno que las rodea.
	ENTERRAMIENTO DE DEFENSA	Las ratas y otros roedores esparcen arena y basura con sus patas delanteras para enterrar los objetos peligrosos de su entorno, mantener alejados a los depredadores y construir barreras en sus madrigueras.

munes a una especie fue el primer paso necesario para la identificación de sus bases neurales. Puesto que las diferentes categorías de conducta agresiva y defensiva están mediadas por diferentes circuitos neurales, antes de que se definieran estas categorías fueron muy pocos los progresos que se hicieron para identificar estos circuitos. Por ejemplo, en un principio se creyó que el *septum* lateral inhibía toda agresividad, debido a que las lesiones septales laterales dejaban a las ratas de laboratorio en un estado que resultaba muy difícil manejarlas —normalmente se conocía la conducta de las ratas septales como *agresión septal o furia septal*—. No obstante, ahora se sabe que las lesiones septales laterales no producen un aumento de agresividad dirigida hacia el experimentador: las ratas con lesiones septales laterales no inician más ataques hacia el experimentador si no se las molesta. Las ratas con estas lesiones neurales son más defensivas, no más agresivas.

Agresión y testosterona

Perspectiva evolutiva

El hecho de que la agresividad social en muchas especies se produzca con más frecuencia entre machos que entre hembras suele explicarse haciendo referencia a los efectos organizadores y activadores de la testosterona. Se piensa que el breve período de liberación de testosterona que tiene lugar entorno al nacimiento en machos genéticos organiza su sistema nervioso de forma masculina y, por tanto, crea la posibilidad de que se activen características masculinas de agresividad social, debido a los elevados niveles de testosterona que están presentes tras la pubertad. Estos efectos organizadores y activadores se han demostrado en muchas especies de mamíferos no primates. Por ejemplo, la castración neonatal de ratones macho suprime la capacidad que tienen las inyecciones de testosterona de provocar agresividad social durante la vida adulta, y la castración adulta suprime la agresividad social en machos que no reciben inyecciones sustitutivas de testosterona.

A diferencia de la investigación con no primates, los intentos de mostrar los efectos organizadores y activadores de la testosterona en la conducta agresiva de los seres humanos han sido contradictorios. En los varones, la conducta agresiva no aumenta en la pubertad a medida que aumentan los niveles de testosterona; no se elimina con la castración; y no se aumenta con inyecciones de testosterona que eleven la testosterona en sangre a niveles altos, aunque normales. No obstante, en algunos estudios se ha hallado que hombres delincuentes y violentos, y atletas varones agresivos tienden a tener niveles de testosterona ligeramente superiores a los normales (*véase* Bernhardt, 1997). Esta débil correlación podría reflejar que los choques agresivos aumentan la testosterona, en lugar de lo contrario (*véase* Archer, 1991).

El hecho de que la agresividad humana sea independiente de la testosterona podría significar que su regulación hormonal y neural se diferencia de la regulación en especies de mamíferos no primates. Sin embargo, Albert, Walsh y Jonik (1993) piensan que los datos favorecen una conclusión diferente. Defienden que se ha llegado a esta confusión porque los investigadores que estudian la agresividad humana a menudo no ven la diferencia entre la agresividad social, que está relacionada con los niveles de testosterona en muchas especies, y la agresividad defensiva, que no lo está. La mayoría de los arrebatos de agresividad en humanos son reacciones desmedidas a una amenaza real o percibida, y, por tanto, es más adecuado considerarlos como ataques defensivos que como agresión social. Por consiguiente, la incapacidad de encontrar correlaciones positivas entre la conducta agresiva humana y los niveles de testosterona es coherente con la incapacidad de encontrar correlaciones positivas entre el ataque defensivo y los niveles de testosterona en otras especies.

Reflexión crítica

17.3 Estrés y salud

Cuando se expone el cuerpo a un daño o a una amenaza, el resultado es un conjunto de cambios fisiológicos que se conoce generalmente como *respuesta al estrés* —o simplemente **estrés**—. Todos los *estímulos estresantes* (o estresores), ya sean psicológicos (por ejemplo, la consternación por la pérdida del trabajo) o físicos (por ejemplo, la exposición al frío a largo plazo) producen un conjunto básico y similar de cambios fisiológicos; sin embargo, el *estrés psicológico crónico* (por ejemplo, el miedo crónico) es el que con más frecuencia se ha relacionado con la enfermedad (*véase* Kielcot-Glaser *et al.*, 2002; Krantz y McCeney, 2002; Natelson, 2004).

Respuesta de estrés

Hans Selye fue el primero en describir la respuesta al estrés en la década de los años cincuenta y en seguida se dio cuenta de su naturaleza dual. A corto plazo, produce cambios adaptativos que ayudan al animal a responder ante el estímulo estresante (por ejemplo, movilización de recur-

sos de energía, inhibición de la inflamación y resistencia a la infección); sin embargo, a largo plazo produce cambios desadaptativos (por ejemplo, aumento del tamaño de las glándulas suprarrenales).

Selye atribuyó la respuesta al estrés a la activación del *sistema hipofisario-suprarrenal* (hipófisis anterior-corteza suprarrenal). Llegó a la conclusión de que los estímulos estresantes que actúan sobre los circuitos neurales estimulan la liberación de **corticotropina** (*adrenocorticotropic hormone* o **ACTH**) desde la hipófisis anterior; que la ACTH provoca a su vez la liberación de **glucocorticoides** por la **corteza suprarrenal;** y que los glucocorticoides producen muchos de los efectos de la respuesta al estrés (*véase* Erickson, Drevets y Schulkin, 2003; Korte, 2001). La medida fisiológica de estrés empleada con más frecuencia es el nivel de glucocorticoides.

Al hacer tanto hincapié en la función del sistema hipofisario-suprarrenal en el estrés, Selye ignoró en gran medida la implicación del sistema nervioso simpático. Los estímulos estresantes también activan el sistema nervioso simpático, lo cual da lugar a un aumento en la liberación de adrenalina y noradrenalina por la **médula suprarrenal.** Las teorías más modernas del estrés (*véase* Stanford y Salmon, 1993) reconocen el papel fundamental de ambos sistemas (*véase* la Figura 17.8).

La intensidad de la respuesta al estrés no sólo depende del estímulo estresante y del individuo; depende también de las estrategias que adopte el sujeto para afrontar el estrés (McEwen, 1994). Así, por ejemplo, en un estudio con mujeres que esperaban para operarse de un posible cáncer de pecho, el grado de estrés era menor en quienes se habían convencido de pensar en su problema de determinada forma. Quienes se habían autoconvencido de que posiblemente no tendrían cáncer, de que seguramente sus oraciones tendrían respuesta, o de que era contraproducente preocuparse por ello, experimentaron menos estrés (Katz *et al.*, 1970).

Desde la perspectiva de la ciencia psicológica, la contribución fundamental del descubrimiento de Selye de la respuesta al estrés fue que ofreció un mecanismo por el cual los factores psicológicos pueden influir en la enfermedad física. Todos los estímulos estresantes psicológicos habituales (por ejemplo, perder el trabajo, preparar un examen, acabar una relación) se relacionan con niveles elevados de glucocorticoides, adrenalina y noradrenalina; éstos, a su vez, intervienen en muchas enfermedades físicas (Salovey *et al.*, 2000). Por ejemplo, el miedo o estrés previo a una intervención quirúrgica se ha relacionado con una recuperación posquirúrgica más lenta, incluidos retrasos en la curación de las heridas (Kiecolt-Glaser *et al.*, 1998).

Implicaciones clínicas

EN EL CD

En el módulo *Visita a un Laboratorio de Psicología Clínica Especial* aparece un laboratorio especializado en estrés y salud.

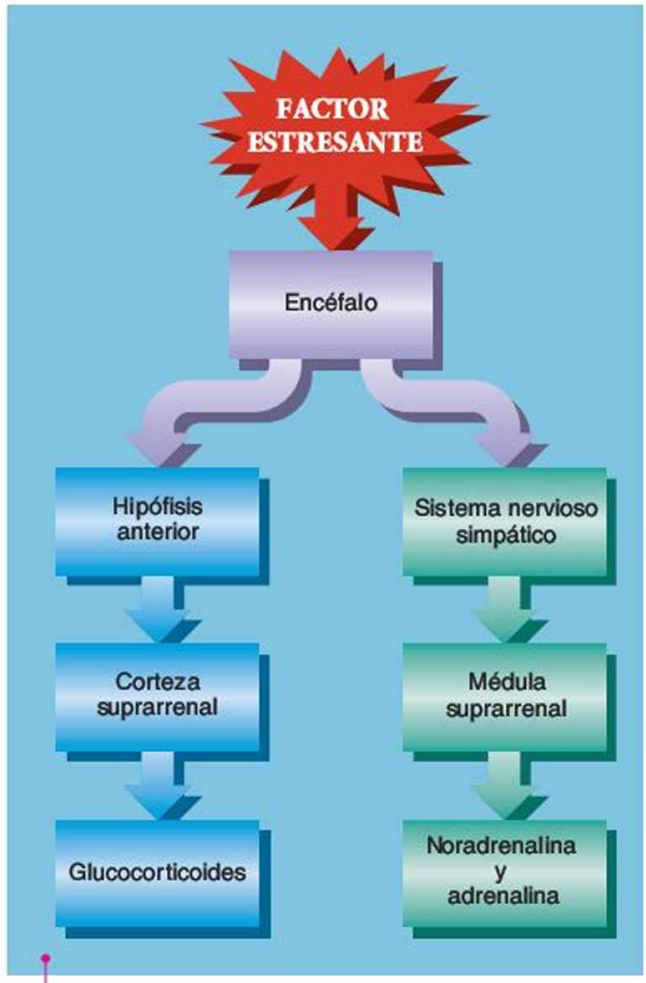


FIGURA 17.8 El enfoque de los dos sistemas de la respuesta de estrés.

La relación entre el miedo crónico, el estrés y la enfermedad es fácilmente observable en animales bajo estrés por subordinación. Aparentemente todos los mamíferos, en especial particular los machos, experimentan miedo de sus *congéneres* (miembros de la misma especie) en determinados momentos de la vida. Cuando la amenaza de los congéneres se convierte en un hecho cotidiano de la vida diaria, el resultado es el **estrés por subordinación.** El estrés por subordinación se estudia más fácilmente en especies sociales que forman *jerarquías de dominancia* estables (ordenes a picotazos). ¿Qué cree que les ocurre a los roedores subordinados machos que son atacados continuamente por machos más dominantes? Muchos estudios (*véase* Blanchard *et al.*, 1993; Delvile, Melloni y Ferris, 1998) han mostrado que los animales expuestos a estrés por subordinación es más probable que ataquen a los jóvenes, que tengan los testículos más pequeños, que tengan un ciclo vital más corto y que tengan bajos niveles de testosterona y elevados de corticosterona (un glucocorticoide).

Perspectiva evolutiva

Estrés y úlceras gástricas

El estrés se ha relacionado desde hace años con el desarrollo de úlceras gástricas. Las **úlceras gástricas** son lesiones dolorosas de las paredes del estómago y del duodeno, que en casos extremos pueden ser mortales. Solamente en EE. UU. cada año se informa de medio millón de nuevos casos (*véase* Livingstone y Guth, 1992). Las úlceras gástricas se dan en mayor medida en personas que viven en situaciones estresantes, y los estímulos estresantes (por ejemplo, reclusión en un tubo de inmovilización durante algunas horas) pueden producir úlceras en algunos animales de laboratorio.

Implicaciones clínicas

Durante décadas, las úlceras gástricas se han considerado el prototipo de *enfermedad psicosomática* (la enfermedad física sobre la que hay pruebas indiscutibles de una causa psicológica). Sin embargo, todo esto pareció cambiar cuando se informó de que las úlceras gástricas están provocadas por bacterias. Efectivamente, se ha reivindicado que las bacterias causantes de úlcera *(Helicobacter pylori)* son las responsables de todos los casos de úlcera gástrica, excepto los provocados por agentes antinflamatorios no esteroideos, como la aspirina (Blaser, 1996). Esto pareció descartar el estrés como un factor causal en las úlceras gástricas, si bien un estudio cuidadoso de los datos que existen sugiere algo distinto (Overmier y Murison, 1997).

Los datos no desmienten que la *H. pylori* dañe la pared del estómago o que el tratamiento de las úlceras gástricas con antibióticos ayude a muchas de las personas que las padecen. Sin embargo, los datos sí que indican que la infección por *H. pylori* por sí misma es insuficiente para producir el trastorno en la mayoría de las personas. Si bien es cierto que la mayoría de los pacientes con úlcera gástrica presentan signos de infección por *H. pylori*, también los presentan el 75 por ciento de los sujetos de control sanos. Asimismo, aunque es cierto que los antibióticos mejoran la situación de muchos pacientes con úlcera gástrica, también mejoran con tratamiento psicológico —y lo consiguen sin que se reduzcan los signos de infección por *H. pylori*—. Aparentemente, existe otro factor que aumenta la vulnerabilidad de la pared del estómago a sufrir daños por la *H. pylori* y es muy probable que este factor sea el estrés.

Psiconeuroinmunología: estrés, sistema inmunitario y encéfalo

Con el descubrimiento de que el estrés puede reducir la resistencia de una persona a las infecciones, se produjo un avance fundamental en el estudio del estrés y la salud. Este hallazgo tuvo una gran repercusión en el campo de la psicología, debido a que mostró que el estrés podía desempeñar un papel en las enfermedades infecciosas, que hasta ese momento se habían considerado «estrictamente físicas».

Implicaciones clínicas

Las repercusiones teóricas y clínicas del descubrimiento de que el estrés puede aumentar la vulnerabilidad a las infecciones fueron tan grandes que llevaron a principios de la década de los años ochenta a la aparición de un nuevo campo de investigación psicobiológica. Este campo es el de la **psiconeuroinmunología** —el estudio de las interacciones entre los factores psicológicos, el sistema nervioso y el sistema inmunitario—. La investigación psiconeuroinmunológica será el centro de este subpartado, pero en primer lugar, empezamos con una introducción al sistema inmunitario.

Sistema inmunitario

Los microrganismos de todo tipo se deleitan en el clima cálido, húmedo y nutritivo de nuestro organismo (*véase* Ploegh, 1998). El **sistema inmunitario** impide que el organismo se vea abrumado por estos invasores. Antes de que pueda tomar medidas contra un microorganismo invasor, el sistema inmunitario debe tener algún mecanismo que le permita distinguir las células extrañas de las células del organismo. Esta es la razón por la que los **antígenos** —proteínas de la superficie de la célula que la identifican como propia o extraña— desempeñan un papel fundamental en las reacciones inmunitarias específicas (*véase* Matzinger, 2002; Medzhitov y Janeway, 2002).

Implicaciones clínicas

Las barreras del sistema inmunitario ante la infección son de dos tipos (*véase* Banchereau, 2002). En primer lugar, existen barreras inespecíficas: barreras que actúan de un modo general y rápido contra la mayoría de los invasores. Estas barreras incluyen las membranas mucosas, que destruyen muchos microrganismos extraños y la **fagocitosis** —proceso mediante el cual los *fagocitos* (células especializadas del organismo) consumen y destruyen los microrganismos extraños y los desechos (*véase* la Figura 17.9).

En segundo lugar, hay barreras específicas: barreras que actúan concretamente contra determinadas tensiones producidas por los invasores. Las barreras específicas son de dos tipos —unas mediadas por células y otras mediadas por anticuerpos— y son defendidas por diferentes clases de linfocitos. Los **linfocitos** son unos glóbulos blancos especializados que se producen en la médula ósea y se almacenan en el sistema linfático. La **inmunidad mediada por células** está dirigida por las **células T** (linfocitos T); la **inmunidad mediada por anticuerpos** está dirigida por las **células B** (linfocitos B).

La reacción inmunitaria mediada por células comienza cuando un **macrófago** —un tipo de fagocito grande— ingiere un microorganismo extraño. Entonces, el macrófago sitúa los antígenos del microorganismo en la superficie de su membrana celular, lo que atrae a las células T (*véase* la Figura 17.10). Cada célula T tiene dos tipos de receptores en su superficie, unos para moléculas que normalmente se encuentran en la superficie de los ma-

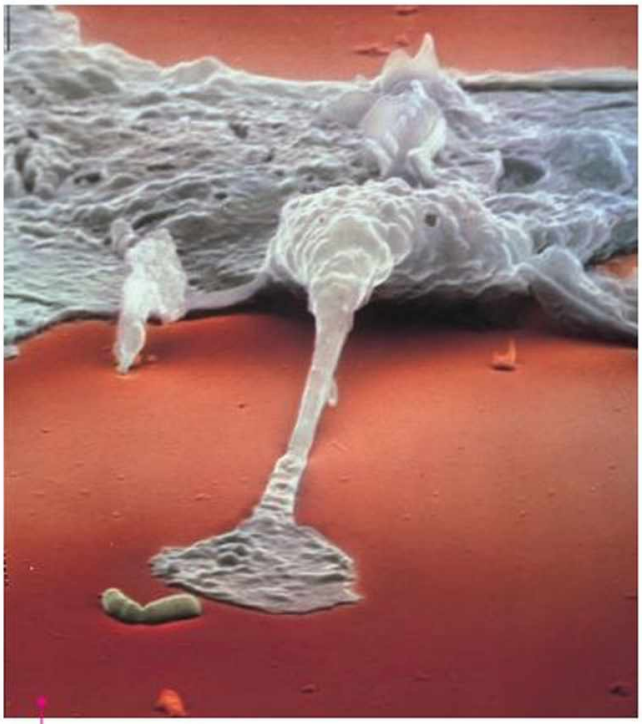


FIGURA 17.9 Fagocitosis: un macrófago sigue la pista y destruye una bacteria.

crófagos y de otras células del organismo, y otros para un antígeno extraño concreto. Existen millones de receptores diferentes para antígenos extraños en las células T, pero cada célula T solamente tiene un tipo de receptor y sólo hay algunas células T con cada tipo de receptor. Una vez que el microorganismo ha sido ingerido y sus antígenos se han expuesto, una célula T con un receptor para el antígeno extraño se une a la superficie del macrófago infectado, que inicia una serie de reacciones (Grakoui *et al.*, 1999; Malissen, 1999). Entre estas reacciones está la multiplicación de la célula T unida, creándose nuevas células T con el receptor concreto necesario para destruir todos los invasores que contengan los antígenos de ese tipo y todas las células del organismo que hayan sido infectadas por los invasores.

La reacción inmunitaria mediada por anticuerpos comienza cuando una célula B se une a un antígeno extraño para el que tiene un receptor adecuado. Esto provoca la multiplicación de la célula B y la síntesis de una forma letal de sus moléculas receptoras. Estas moléculas receptoras letales, denominadas **anticuerpos,** se liberan en el líquido intracelular donde se unen a los antígenos extraños y destruyen o desactivan a los microrganismos que los poseen. Durante este proceso también se crean células B de memoria para el antígeno concreto; estas células tienen una vida larga y aceleran la inmunidad mediada por anticuerpos si el mismo organismo produce una infección posterior (*véase* Ahmed y Gray, 1996).

En la Figura 17.10 se ilustra la inmunidad mediada por células y la inmunidad mediada por anticuerpos. La primera vez que un antígeno extraño concreto se reconoce dura varios días en ambos procesos, pero las respuestas a las invasiones posteriores de microrganismos con el mismo antígeno son mucho más rápidas gracias a las células T y B de memoria. A esto se debe que la *inoculación* (inyección de una pequeña muestra de un microorganismo infeccioso en sujetos sanos) sea a menudo una medida preventiva efectiva contra los efectos de una infección posterior.

Esta descripción de la función del sistema inmunitario puede resultar un tanto compleja si el lector no ha estudiado anteriormente sobre dicho sistema. Sin embargo, es necesario darse cuenta de que la descripción precedente está muy simplificada. La función inmunitaria es extremadamente compleja y esta complejidad desempeña un importante papel en la discusión que se desarrollará a continuación.

¿Qué efecto ejerce el estrés sobre la función inmunitaria? Generalmente se cree que el estrés altera la función inmunitaria. Así se lo habrá oído a miembros de su familia, amigos e incluso médicos. Pero, ¿es esto cierto? A estas alturas del libro estoy seguro que usted reconoce que las creencias populares no son necesariamente verdaderas: que el criterio último de verdad es la evidencia empírica, no la opinión popular.

Reflexión crítica

La siguiente aproximación entorno a la relación entre el estrés y la función inmunitaria está basada en un metanálisis realizado por Segerstrom y Miller (2004). ¿Qué es un metanálisis? Un *metanálisis* es un estudio que analiza y combina resultados de un grupo de estudios anteriormente publicados. Por ejemplo, el metanálisis de Segerstrom y Miller es un análisis combinado de más de 300 estudios empíricos que versan sobre la relación entre el estrés y el sistema inmunitario en seres humanos, publicados desde la llegada de la psiconeuroinmunología. En pocas palabras, los hallazgos de Segerstrom y Miller son actualmente la última palabra en esta materia.

Una de las contribuciones más importantes del metanálisis de Segerstrom y Miller es que sus resultados han reconciliado las aparentes incompatibilidades entre los hallazgos de la investigación psiconeuroinmunológica y los principios de la psicología evolucionista. Prácticamente todos los organismos encuentran muchos estímulos estresantes a lo largo de su vida, y resulta difícil discernir cómo una respuesta no adaptativa al estrés, como una alteración en la función inmunitaria, puede haber evolucionado —o puede haber perdurado si fue creada por un accidente genético o como un «*spandrel*» (un subproducto no adaptativo de un cambio evolutivamente adaptativo).

Perspectiva evolutiva

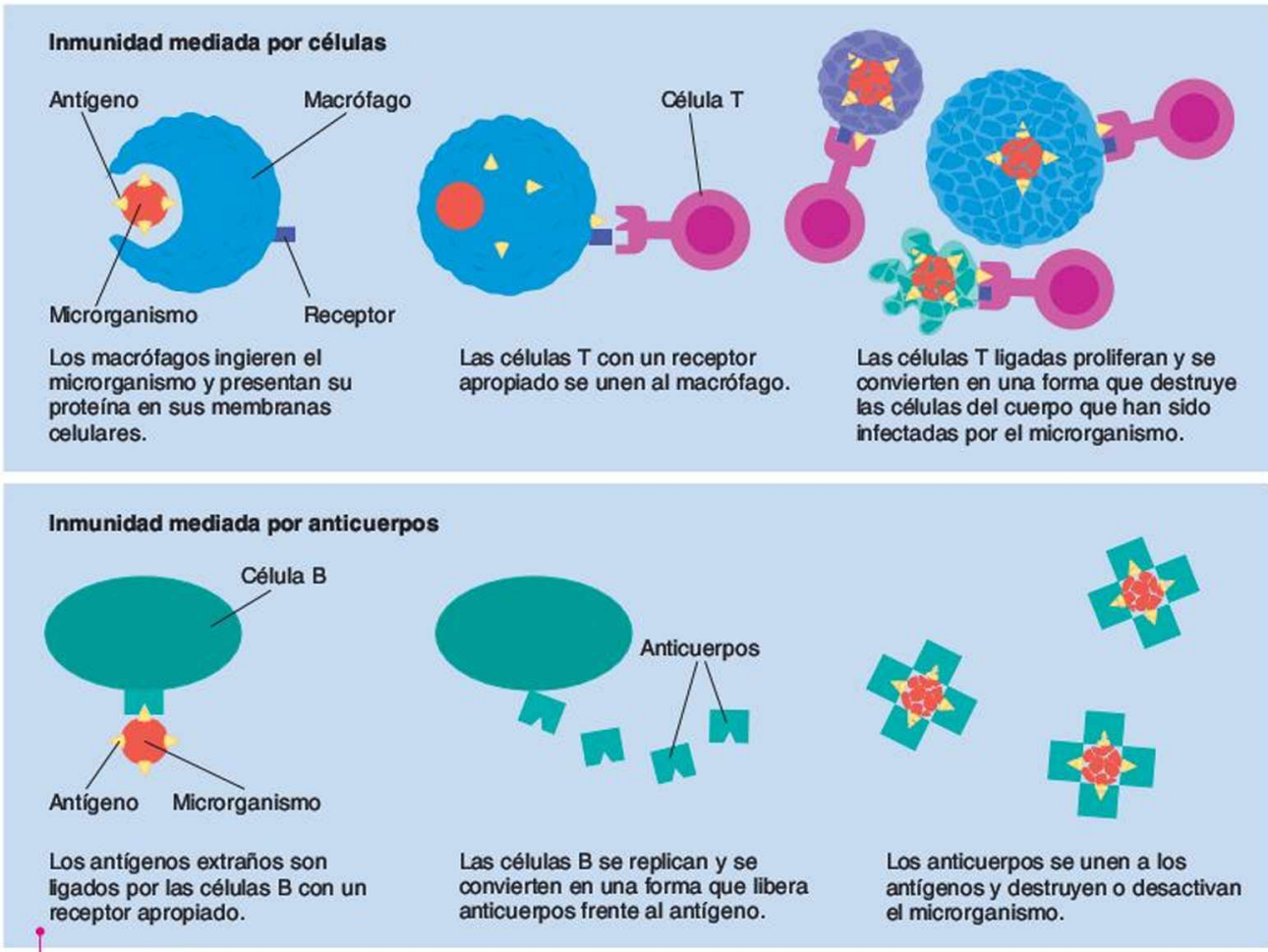


FIGURA 17.10 Barreras específicas a la infección: inmunidad mediada por células e inmunidad mediada por anticuerpos. En la inmunidad mediada por células, los microrganismos o células del cuerpo que han sido invadidos son destruidos por las células T; en la inmunidad mediada por anticuerpos, los microrganismos son destruidos por anticuerpos producidos por las células B.

Segerstrom y Miller hallaron que los efectos el estrés sobre la función inmunitaria dependía del tipo de estrés. Así, encontraron que estímulos estresantes agudos o breves (por ejemplo, aquellos que duran menos de 100 minutos, como hablar en público, competiciones de atletismo o conciertos de música) realmente producían mejoras en la función inmunitaria. Como es lógico, las mejoras en la función inmunitaria a raíz del estrés agudo se daban principalmente en barreras no específicas, las cuales pueden formarse rápidamente. Por el contrario, los estímulos estresantes crónicos (aquellos que duran mucho tiempo), como cuidar de un familiar con demencia, ser discapacitado, o no tener empleo, alteraban de forma dramática procesos más complejos del sistema inmunitario.

¿Cómo influye el estrés en la función inmunitaria?

Los mecanismos mediante los cuales el estrés influye sobre la función inmunitaria han sido muy difíciles de especificar ya que existen muchas alternativas (*véase* Dustin y Colman, 2002). El estrés produce una gran cantidad de cambios en el cuerpo a través de sus efectos sobre el sistema hipofisario-suprarrenal y sobre el sistema simpático; y hay una innumerable cantidad de mecanismos por los que ambos sistemas pueden influir sobre la función inmunitaria. Por ejemplo, tanto las células T como las células B tienen receptores para los glucocorticoides; y los linfocitos tienen receptores para la adrenalina, la noradrenalina y los glucocorticoides. Además, muchos neuropéptidos secretados por las neuronas son también secretados por las células del sistema inmunitario. En cambio, se ha hallado que las *citocinas*, un tipo de sustancias químicas señalizadoras de las que tradicionalmente se pensaba que solo eran producidas por las células del sistema inmunitario, también se producen en el sistema nervioso (Salzet, Vieau y Day, 2000). En pocas palabras, los mecanismos fisiológicos por los que el sistema nervioso y el sistema inmunitario pueden interactuar son innumerables.

Es importante no olvidar que existen medios comportamentales por los que el estrés puede alterar la función inmunitaria. Por ejemplo, las personas bajo intenso estrés a menudo cambian sus pautas de alimentación, ejercicio, sueño y consumo de drogas, todo lo cual puede alterar la función inmunitaria.

Reflexión crítica

¿Altera el estrés la sensibilidad a la enfermedad infecciosa? En sujetos humanos ha sido muy difícil probar inequívocamente que el estrés causa una mayor vulnerabilidad a enfermedades infecciosas. Una razón para esta dificultad es que sólo se pueden realizar estudios correlacionales. Muchos estudios han informado acerca de correlaciones *positivas* entre estrés y enfermedad en seres humanos; por ejemplo, en un estudio realizado con estudiantes hallaron que éstos referían más infecciones respiratorias durante los exámenes finales (Glaser *et al.*, 1987) Sin embargo, las interpretaciones de dichas correlaciones no son tan directas: puede que los sujetos informasen tener mayor malestar durante periodos de estrés porque tenían la expectativa de estar más enfermos, porque su experiencia de enfermedad durante periodos de estrés sea más displacentera, o porque el estrés provocaba cambios en su conducta de forma que se incrementaba la vulnerabilidad a la infección.

Reflexión crítica

Otra razón por a que ha resultad difícil demostrar que el estrés produce aumentos en la vulnerabilidad a enfermedades infecciosas es que los efectos adversos del estrés sobre la función inmunitaria no se reflejan necesariamente en mayor enfermedad. Existen tres razones por las cuales descensos específicos en la función inmunitaria pueden no reflejarse en incrementos en enfermeddes infecciosas: (1) El sistema inmunitario parece tener muchos componentes reiterativos; así, la alteración de uno de ellos puede tener muy poco o ningún efecto en la vulnerabilidad a la infección. (2) En sujetos jóvenes sanos, los que se suelen utilizar en la mayoría de investigaciones psiconeuroinmunológicas, los cambios en la función inmunitaria producidos por el estrés duran demasiado poco como para tener efectos sustanciales en la probabilidad de infección. (3) Los descensos en algunos aspectos de la función inmunitaria puede inducir incrementos compensatorios en otros.

Pese a las dificultades para demostrar en los seres humanos una conexión causal entre el estrés y las enfermedades infecciosas, actualmente parece que hay pruebas irrefutables de dicha conexión. Afortunadamente la investigación sobre el estrés, la función inmunitaria y las enfermedades infecciosas en seres humanos se completa con los resultados de la investigación con animales de laboratorio. Varios experimentos controlados realizados en animales de laboratorio han demostrado convincentemente que la exposición crónica a estímulos estresantes puede efectivamente alterar la función inmunitaria y aumentar la vulnerabilidad a la infección (*véase* Ben-Eliyahu *et al.*, 2000; Quan *et al.*, 2001). Tomados en conjunto, los estudios correlacionales en seres humanos y los experimentos en animales de laboratorio han proporcionado un fuerte apoyo a los principios básicos de la psiconeuroinmunología.

Perspectiva evolutiva

Experiencia temprana de estrés

La exposición temprana a niveles intensos de estrés puede tener una diversidad de efectos adversos en el desarrollo futuro. Los niños que han sufrido maltrato u otro tipo de estrés grave manifiestan una serie de anomalías cerebrales y del sistema endocrino (Teicher, 2002; Teicher *et al.*, 2003). Como se verá en el siguiente capítulo, se considera que algunos trastornos psiquiátricos son resultado de la interacción entre la vulnerabilidad heredada a un determinado trastorno y la exposición temprana a altos niveles de estrés. Puesto que en algunos casos la exposición temprana al estrés aumenta la intensidad de las subsiguientes respuestas de estrés (por ejemplo, aumento de la secreción de glucocorticoides en respuesta a estímulos estresantes), dicha exposición suele también amplificar los efectos adversos de los subsiguientes estímulos estresantes.

Es importante entender que el plazo del desarrollo durante el cual el estrés temprano puede afectar de forma crítica el desarrollo neural y endocrino comienza antes del nacimiento. Muchos experimentos han demostrado los efectos adversos del estrés prenatal en animales de laboratorio. En estos experimentos sobre *estrés prenatal* se expone a las hembras preñadas a estímulos estresantes y a continuación se evalúan los efectos adversos a dicha exposición que aparecen en su prole (*véase* Avishai-Eliner *et al.*, 2002; Kofman, 2002; Maccari *et al.*, 2003).

Una línea de investigación especialmente interesante acerca del papel de la experiencia temprana en el desarrollo de la respuesta de estrés, es aquella que se inició al observar que la manipulación por parte de los investigadores de las crías de rata durante unos minutos al día durante las primeras semanas de vida tenía un serie de efectos (promotores de la salud) saludables (vease Sapolski, 1997). La mayoría de estos efectos parecían ser el resultado de un descenso en la magnitud de la respuesta de estrés ante estímulos estresantes de las crías manipuladas. Cuando eran adultas, aquellas ratas que habían sido manipuladas al ser crías presentaban aumentos menores en los niveles de glucocorticoides en respuesta a los estímulos estresantes (vease Francis y Meaney, 1999). Parecía sorprendente que tan solo unas pocas horas de manipulación temprana pudiera tener esos efectos tan significativos y duraderos. De hecho, los datos apoyan una interpretación alternativa.



EXPLORE SU CEREBRO

Este capítulo, está a punto de cambiar su enfoque: los apartados siguientes se centran en aquellas estructuras del encéfalo que median la experiencia de la emoción. Acorde a ello, este es un momento adecuado para hacer una pausa y que el lector examine su cerebro con el fin de comprobar si ha retenido la información introductoria sobre la emoción, el miedo y el estrés. Complete los siguientes espacios en blanco con el término apropiado. Las respuestas correctas se presentan en la parte inferior de esta página. Antes de seguir adelante, revise los datos relacionados con sus errores y omisiones.

1. La teoría de que la experiencia subjetiva de la emoción es desencadenada por las respuestas del SNA se denomina teoría de _____.
2. El conjunto de respuestas agresivas que se observa en los animales a quienes se les ha extirpado la corteza cerebral se conoce como _____.
3. En el anillo límbico, entre la amígdala y el trígono cerebral se encuentra _____.
4. Una sonrisa de Duchenne, pero no así una sonrisa fingida, implica la contracción de _____.
5. La agresión que dirige el macho alfa de una colonia al macho intruso se califica como agresión _____.
6. El objetivo más frecuente de los ataques defensivos de la rata es _____ de la rata agresora.
7. La testosterona aumenta la agresión _____.
8. Los glucocorticoides se liberan en la _____ como parte de la respuesta de estrés.
9. Los factores estresantes aumentan la liberación de adrenalina y noradrenalina por parte de la _____.
10. Cuando las amenazas de los congéneres se convierten en una circunstancia constante de la vida cotidiana, el resultado es _____.
11. El estudio de las interacciones entre los factores psicológicos, el sistema nervioso, y el sistema inmunitario se llama _____.
12. Las células T las células B participan en las reacciones mediadas por células y las reacciones _____.
13. Al llegar a ser adultas, las ratas que han sido acicaladas en grado sumo por sus madres cuando eran crías manifiestan una disminución de _____.
14. En animales de laboratorio, se ha demostrado que el estrés reduce el tamaño de las _____ del hipocampo y bloquea _____.

Liou y colaboradores (1997) hallaron que las madres de crías de rata manipuladas las acicalan más (mediante lamidos) e hipotetizaron que los efectos saludables de la manipulación temprana podría resultar del acicalamiento extra, más que de la manipulación por sí misma. Confirmaron esta hipótesis mostrando que las crías que no habían sido manipuladas pero que recibían mucho acicalamiento de sus madres desarrollaban el mismo patrón de incrementos de secreción de glucocorticoides que se podía observar en las crías manipuladas. La disminución de los niveles de glucocorticoides parece ser una consecuencia del aumento de la retroalimentación negativa resultante del aumento en el número de receptores de glucocorticoides en el hipocampo.

En general, la separación temprana de las crías de rata de sus madres parece que tiene efectos opuestos a los altos niveles de acicalamiento temprano (vease Cirulli, Berry y Alleva, 2003; Pryce y Feldon, 2003; Rhees, Lephart y Eliason, 2001). Aquellas ratas a las que se separa de sus madres durante la infancia, desarrollan cuando son adultas incrementos en las respuestas comportamentales y hormonales al estrés.

Aquellas ratas madres que son más reactivas al estrés proporcionan un peor cuidado maternal a su prole. Este pobre cuidado tiene efectos adversos duraderos en las respuestas de estrés de la prole (Meaney, 2001). Piénsese en el significado de esta secuencia de eventos: constituye un mecanismo no genético por el cual tendencias comportamentales se pueden transmitir de generación en generación.

Reflexión crítica

Estrés e hipocampo

Muchos de los estudios que se han centrado en los efectos del estrés sobre el cerebro han sugerido que el hipocampo es especialmente sensible a los efectos inducidos por el es-

Respuestas a *Explore su cerebro:* (1) James-Lange, (2) falsa furia, (3) el hipocampo, (4) los músculos orbiculares de los ojos, (5) social, (6) la cara, (7) social, (8) corteza suprarrenal, (9) médula suprarrenal, (10) estrés por subordinación, (11) psiconeuroinmunología (12) mediada por anticuerpos, (13) glucocorticoides, (14) dendritas, neurogénesis.

trés. La razón de dicha sensibilidad puede ser debida a la gran cantidad de receptores para los glucocorticoides presentes en el hipocampo (*véase* McEwen, 2000a).

En varias especies de animales de laboratorio se han observado dos efectos específicos del estrés sobre el hipocampo (McEwen, 2000a). Por un lado, las dendritas de las *células piramidales* se acortan y presentan menos ramificaciones, y por otro se reduce el ritmo de la neurogénesis adulta de las *células granulares* tras periodos de exposición al estrés.

Perspectiva evolutiva

El estudio de los efectos del estrés sobre el hipocampo es de gran relevancia dada su posible implicación en los problemas psiquiátricos relacionados con el estrés. Así, son de destacar cinco importantes hallazgos. Primero, que los efectos del estrés sobre el hipocampo parecen estar mediados por incrementos, inducidos por el estrés, en la secreción de corticoesteroides –estos efectos pueden bloquearse mediante la extirpación de la corteza suprarrenal (Tanapat *et al.*, 2001) y se pueden producir mediante inyecciones de corticoestroides (McEwen, 2000a). Segundo, que incluso periodos de estrés que duren unas pocas horas pueden producir cambios estructurales en el hipocampo que duren meses, o más (Kim y Diamond, 2000). Tercero, que los estímulos estresantes naturales (por ejemplo, el miedo hacia un coespecífico dominante o un depredador) tienden a producir más patologías en el hipocampo que los estímulos estresantes artificiales (por ejemplo, la contención física). Cuarto, que los efectos del estrés sobre el hipocampo son lo suficientemente potentes como para producir cambios en la conducta mediada por la actividad del hipocampo (por ejemplo, el rendimiento en un laberinto radial). Y quinto, que los efectos del estrés sobre el hipocampo tienden a ser mayores en los machos. Falconer y Galea (2003) hallaron que en las ratas macho se producían efectos inducidos por el estrés sobre la neurogénesis del hipocampo mientras que en las hembras esto no ocurría —la explicación a estas diferencias de género puede hallarse en que el *estradiol* interviene en la neurogénesis en adultos (Ormerod y Galea, 2001) y en la recuperación del daños cerebral (Garcia-Segura, Azcoitia y DonCarlos, 2001)—.

Implicaciones clínicas

Aunque se están realizando progresos alentadores, la investigación sobre los efectos negativos del estrés sobre el cerebro se encuentra en sus etapas iniciales. Las implicaciones que su investigación tiene para un mejor conocimiento de los trastornos psiquiátricos inducidos por el estrés son enormes.



17.4 Miedo condicionado

Durante la década pasada, la mayoría de la investigación sobre los mecanismos neurales de la emoción se ha centrado en el estudio del miedo condicionado, especialmente en ratas. El **miedo condicionado** consiste en la formación de una respuesta de miedo ante un estimulo que previamente era neutro (el *estímulo condicional*) presentándolo, convencionalmente en varias ocasiones, antes de la administración de un estímulo aversivo (el *estímulo incondicional*). El miedo condicionado ha sido el método preferido para estudiar el miedo porque con este método la fuente de miedo nunca es ambigua (el *estímulo incondicional*) y porque la respuesta de miedo se puede estudiar sistemáticamente (*véase* Maren, 2001).

En el experimento habitual de condicionamiento de miedo, el sujeto, normalmente una rata, oye un tono (estímulo condicional) y luego recibe una descarga eléctrica leve en sus patas (estímulo condicional). Después de varios emparejamientos entre el tono y la descarga eléctrica, la rata responde al tono con diversas conductas defensivas (por ejemplo, inmovilización y aumento de la vulnerabilidad al sobresalto) y respuestas del sistema nervioso simpático (por ejemplo, aumento del ritmo cardiaco y de la presión arterial). LeDoux y sus colaboradores han elaborado un mapa de los mecanismos neurales que median este tipo de miedo condicionado auditivo (*véase* LeDoux, 2000a, 2000b).

Amígdala y miedo condicionado

LeDoux y sus colaboradores comenzaron a investigar los mecanismos neurales del miedo condicionado auditivo provocando lesiones en las vías auditivas de ratas. Descubrieron que las lesiones bilaterales del *núcleo geniculado medial* (el núcleo de transmisión auditiva del tálamo) impedían el miedo condicionado a un tono, pero que las lesiones bilaterales de la corteza auditiva no lo impedían. Esto indicaba que para que se produzca el miedo condicionado es necesario que las señales provocadas por el tono lleguen al núcleo geniculado medial, pero no a la corteza auditiva. Asimismo, indicaba que había una vía desde el núcleo geniculado medial a otra estructura, que no era la corteza auditiva, que desempeñaba un papel fundamental en el miedo condicionado. Se demostró que esta vía era la que va del núcleo geniculado medial a la amígdala. Las lesiones de la amígdala, como las lesiones del núdeo geniculado medial, impiden el miedo condicionado. La amígdala recibe entradas de todos los sistemas senso-

Perspectiva evolutiva

riales, y se piensa que es la estructura donde se aprende y se mantiene el significado emocional de las señales sensoriales.

Existen varias vías que transmiten señales de la amígdala a las estructuras que controlan las diversas respuestas emocionales. Por ejemplo, una vía que va a la sustancia gris periacueductal del encéfalo medio provoca respuestas defensivas (*véase* Bandler y Shipley, 1994), mientras que otra vía que va al hipotálamo lateral provoca respuestas simpáticas.

El hecho de que las lesiones de la corteza auditiva no alteren el miedo condicionado a tonos simples no significa que la corteza auditiva no intervenga en el condicionamiento auditivo del miedo. Existen dos vías que van del núcleo geniculado medial a la amígdala: una directa, que ya hemos visto, y una indirecta, que se proyecta a través de la corteza auditiva (Romanski y LeDoux, 1992). Ambas vías pueden mediar el miedo condicionado o a sonidos simples; si se destruye solamente una de ellas, el condicionamiento se produce de modo normal. Sin embargo, solamente la vía cortical es capaz de mediar el condicionamiento de miedo a sonidos complejos (Jarrell *et al.*, 1987).

En la Figura 17.11 se ilustra el circuito cerebral en el que, se piensa, se basa el miedo condicionado a los estímulos auditivos condicionales (*véase* LeDoux, 1994). Las señales auditivas que provienen del núcleo geniculado medial del tálamo llegan a la amígdala, bien directamente, bien a través de la corteza auditiva. En la amígdala se evalúa la importancia emocional del sonido en función de las experiencias previas con el mismo, y entonces la amígdala activa los circuitos oportunos de respuesta simpática y de conducta en el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal, respectivamente.

Anatomía de la amígdala: comentario general

Probablemente el apartado previo haya dejado al lector con la impresión de que la amígdala es una estructura cerebral unitaria, pero no es así. De hecho es un grupo de muchos núcleos, al que normalmente se designa como *complejo amigdalino*. La amígdala está compuesta por una docena o más de regiones, que a su vez se dividen en subregiones. Cada una de estas subregiones es estructuralmente distinta de las otras y tiene diferentes conexiones. Para hacer las cosas aún más difíciles, se puede decir que la anatomía de la amígdala es tan compleja que no existe consenso para su división en componentes (*véase* LeDoux, 2000b).

Reflexión crítica

¡No se preocupe! no se ha incluido este subapartado para que se convierta en un experto en la anatomía de la amígdala. Simplemente se pretende que ponga en relación aquello que ha aprendido sobre la amígdala. Hasta el momento la evidencia sugiere que la amígdala desempeña un papel fundamental en el miedo condicionado; por ello los investigadores se están centrando en el estudio de sus

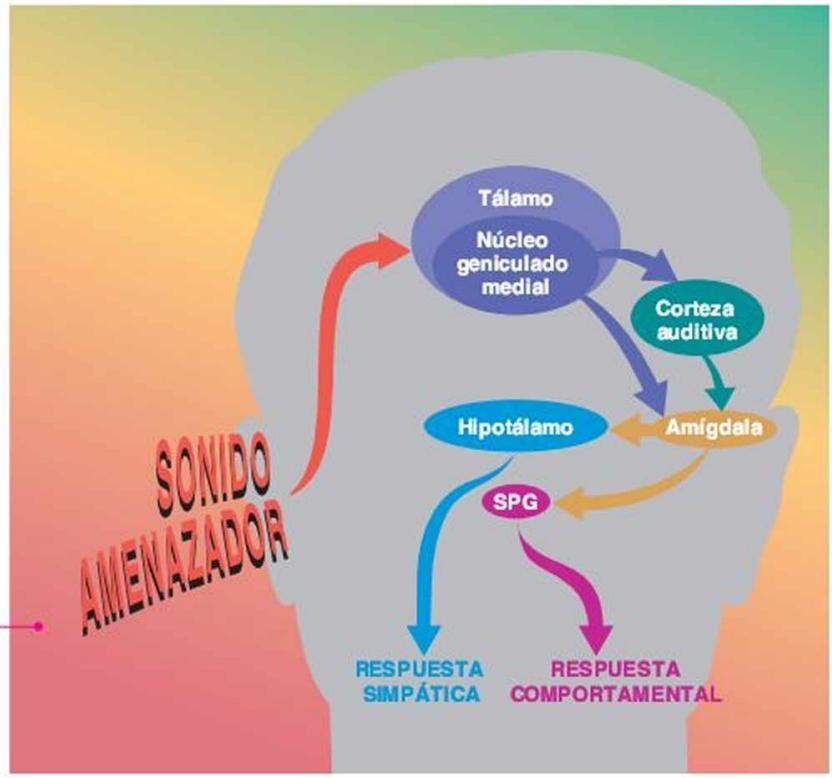


FIGURA 17.11 Estructuras supuestamente mediadoras de las respuestas simpáticas y comportamentales condicionadas por un estímulo auditivo.

circuitos internos. Así, se están delimitando las vías por las que las aferencias sensoriales que señalan la presencia de un estímulo condicional llegan a la amígdala, y se está estudiando cómo, mediante condicionamiento, estas aferencias activan circuitos de la amígdala que activan vías que se dirigen a otras estructuras fuera de la amígdala que finalmente producen la respuesta de miedo (*véase* Marenm, 1999; Schettino y Otto, 2001)

Miedo condicionado contextual e hipocampo

Los ambientes, o *contextos*, en los que se encuentran los estímulos que producen miedo pueden llegar a inducir miedo por si mismo. Por ejemplo, si uno se encuentra un oso repetidas veces en un camino específico del bosque, el camino por sí mismo le dará a uno miedo. El proceso mediante el cual contextos benignos llegan a producir miedo mediante su asociación a estímulos inductores de miedo se denomina **miedo condicionado contextual.**

Perspectiva evolutiva

El miedo condicionado contextual se ha reproducido en condiciones de laboratorio mediante dos formas. La primera se ha realizado mediante el procedimiento convencional de miedo condicionado que se ha mostrado anteriormente. Por ejemplo, si una rata recibe de forma repetida una descarga eléctrica en las patas tras un estímulo condicional, como un tono, la rata comenzará a tener miedo del contexto condicional (la jaula) así como del tono. La segunda se ha realizado mediante un procedimiento de miedo condicional contextual en el que se administran estímulos aversivos en un contexto específico sin la presencia de otros estímulos condicionales. Por ejemplo, si a la rata se le empiezan a administrar descargas en una jaula distinta comenzará a tener miedo de dicha jaula.

Si asumimos que el hipocampo desempeña un papel fundamental en los procesos de memoria para la localización espacial, es razonable pensar que puede estar implicado en el miedo condicionado contextual; y este parece ser el caso (*véase* Antoniadis y McDonald, 2000). Existen dos tipos de estudios mediante lesión cerebral en los que se implica al hipocampo en el miedo condicionado contextual. En el primero, la lesión bilateral del hipocampo *previa* al condicionamiento bloquea el desarrollo de la respuesta de miedo al contexto sin bloquear el desarrollo de la respuesta de miedo al estímulo condicional explícito (por ejemplo, un tono). En el segundo, la lesión bilateral del hipocampo realizada poco *después* del condicionamiento bloquea el recuerdo de la respuesta de miedo al contexto sin modificar el recuerdo de la respuesta de miedo al estímulo condicional explícito.

El estudio del miedo condicionado ha comenzado una nueva fase. Éste se ha estudiado en sujetos humanos al tiempo que su actividad cerebral se registraba mediante RM funcional. Aunque esta línea de investigación se encuentra aún en su primera infancia, existen pruebas considerables aportadas por dichos estudios de RM funcional de que tanto la amígdala como el hipocampo están involucrados en las respuestas de miedo en los seres humanos (*véase* Büchel y Dolan, 2000; Cheng *et al.*, 2003).

17.5 Mecanismos cerebrales de la emoción en seres humanos

Hasta ahora, en este capítulo, se le han presentado varias líneas destacadas en la investigación psicobiológica de la emoción. Estas líneas de investigación le han permitido dar un vistazo a los mecanismos neurales de la emoción, en su mayoría en especies no humanas. Este último apartado del capítulo se centra exclusivamente en los mecanismos cerebrales de la emoción en seres humanos.

La mayoría de estudios sobre los mecanismos cerebrales de la emoción en seres humanos son de dos tipos: estudios neuropsicológicos de los cambios emocionales en pacientes con daño cerebral (*véase* Kolb y Taylor, 2000) y estudios de neuroimagen funcional en sujetos sanos (*véase* Dolen y Morris, 2000; Whalen, 1998). El valor de esta investigación contemporánea reside en que normalmente confirma y extiende la investigación realizada en especies no humanas. De forma especifica, estos estudios han confirmado de forma repetida la implicación de la amígdala y de la corteza prefrontal en los mecanismos cerebrales de la emoción en seres humanos —aunque no ha sido así con la teoría del sistema límbico (*véase* LeDoux, 2000b; Calder, Lawrence y Young, 2001)—.

Así, el estudio de los mecanismos cerebrales de la emoción en seres humanos se encuentra en sus primeros estadios. Por consiguiente, la mayoría de los avances han servido para descubrir la complejidad del problema más que para darle respuestas sencillas. En el siguiente subapartado se describen tres de dichos avances. Obsérvese que en todos los casos han resultado implicados la amígdala y la corteza prefrontal (*véase* Cardinal *et al.*, 2002).

Estructuras cerebrales específicas desempeñan funciones específicas en la emoción

Las teorías iniciales sobre los mecanismos neurales de la emoción (por ejemplo, la teoría del sistema límbico) se ba-

saban en la premisa de que la actividad de un único circuito neural media toda experiencia emocional. Los resultados de dos líneas de investigación cuestionan esta premisa (Calder, Lawrence y Young, 2001). En primer lugar, estructuras cerebrales específicas parecen estar involucradas sólo en algunas emociones de lo seres humanos; por ejemplo, la amígdala parece estar especialmente involucrada en el miedo y, hasta cierto punto, en otras emociones negativas (Adolphs, 2002; Adolphs, Baron-Cohen y granel, 2002; Ohman, 2002). E segundo lugar, encontrar que una estructura cerebral específica está involucrada en una única emoción no implica que esté implicada en todos los aspectos de dicha emoción. Por ejemplo, una conducta social eficaz depende de la habilidad en percibir (recibir) señales sociales emocionales y de la habilidad para mandarlas (emitirlas); sin embargo, la amígdala en los seres humanos parece estar más implicada en la percepción del miedo social que en su producción. Considérese el siguiente caso.

El caso de S.P., la mujer que no podía sentir miedo

Implicaciones clínicas

A la edad de 48 años, S.P. fue intervenida quirúrgicamente para el tratamiento de su epilepsia, extirpándosele la amígdala derecha y el tejido adyacente. En realidad, se trataba de una lesión bilateral de la amigdala, ya que se había lesionado su amígdala izquierda.

Tras la operación, S.P. presentaba un C.I. superior a la media y sus capacidades perceptivas eran normales. Especialmente importante era el hecho de que no mostraba dificultades para identificar caras u obtener información de ellas (p.ej., información acerca de su edad o sexo). Sin embargo, S.P. presentó una alteración grave posquirúrgica para reconocer expresiones faciales de miedo y alteraciones menos llamativas para reconocer expresiones faciales de asco, tristeza y felicidad.

Por lo contrario, S.P. no presentaba dificultades para especificar qué emoción debería acompañar a determinadas frases. Además, no tenía dificultades a la hora de expresar cuando se le pedían varias emociones utilizando expresiones faciales (Anderson y Phelps, 2000).

Este caso coincide con informes previos que señalan que en los seres humanos la amígdala está específicamente involucrada en la percepción de expresiones faciales de emoción, particularmente las de miedo (*véase* p. ej., Broks *et al.*, 1998; Calder *et al.*, 1996). Ya que S.P. tenía dañadas otras estructuras aparte de la amígdala, no fue posible determinar hasta qué punto esas otras lesiones contribuían a sus dificultades para percibir expresiones faciales distintas a las de miedo.

El caso de S.P. es similar a los casos de enfermedad de Urbach-Wiethe (*véase* Aggleton y Young, 2000). La **enfermedad de Urbach-Wiethe** es un trastorno genético que en muchas ocasiones produce *calcificación* (endurecimiento por la conversión del carbonato de calcio, el componente principal de los huesos) de la amígdala y las estructuras anteromediales adyacentes del lóbulo temporal en ambos hemisferios. Se ha encontrado una paciente con enfermedad de Urbach-Wiethe y con daño bilateral de la amígdala que había perdido la capacidad para reconocer las expresiones faciales de miedo (Adolphs *et al.*, 1994). De hecho, no podía describir situaciones que produjesen miedo o dibujar expresiones de miedo pero no presentaba dificultades con otras emociones.

Aunque las investigaciones recientes se ha centrado en el papel que desempeña la amígdala en el reconocimiento de expresiones faciales negativas, los sujetos con lesión bilateral de la amígdala también presentan dificultades a la hora de reconocer una serie de estímulos (p. ej., dibujos, paisajes); en especial, aquellos estímulos que los sujetos dicen que les gustan menos (Adolphs y Tranel, 1999). También hay pruebas de que la amígdala participa en las emociones positivas (*véase* Hamann *et al.*, 2002); varios experimentos realizados en animales no humanos sugieren que la amígdala interviene en el aprendizaje del valor provechoso de los estímulos y en la expresión de emociones positivas asociadas con tales juicios (Baxter y Murray, 2002).

Perspectiva evolutiva

Las investigaciones acerca de la corteza prefrontal también han aportado datos empíricos acerca de la implicación de estructuras cerebrales específicas en determinadas emociones. Por ejemplo, Northoff y sus colaboradores (2000) hallaron que la región medial y lateral de la corteza prefrontal responden de forma distinta a fotos diseñadas para provocar emociones diferentes. Los estudios con RM funcional indican que las emociones negativas producen una elevada activación de la corteza prefrontal medial, mientras que las emociones positivas producen una elevada activación de la corteza prefrontal lateral.

Neurociencia cognitiva

El hemisferio derecho está más implicado que el izquierdo en la emoción humana

La investigación del daño cerebral neuropsicológico permite estudiar la lateralización cerebral de la emoción en los seres humanos, como también lo hace la neuroimagen funcional de todo el encéfalo. Ambos tipos de investigación han encontrado como tendencia general una implicación en la emoción de las estructuras del hemisferio cerebral derecho mayor que la del izquierdo. Sin embargo, si existe o no una dominancia del hemisferio derecho dependerá de

las estructuras que se consideren y de los aspectos específicos de la emoción en estudio. Considérense las siguientes líneas de investigación.

Hay muchos informes sobre la dominancia del hemisferio derecho en la percepción de la emoción —tanto mediante la expresión facial como mediante la **prosodia** (tono emocional de la voz)—. Sin embargo, esto no significa que el hemisferio izquierdo no desempeñe ningún papel en la emoción o que todas las estructuras del hemisferio derecho desempeñen un mayor papel que sus equivalentes del hemisferio izquierdo. Por ejemplo, Kolb y Taylor (1998) hallaron que la percepción de la emoción mediante expresiones faciales se veía dificultada por lesiones temporales derechas, pero no por lesiones temporales izquierdas; mientras que las lesiones frontales derechas e izquierdas producían dificultades equivalentes (*véase* la Figura 17.12). Asimismo parece que no existen diferencias en la contribución de la amígdala derecha e izquierda en el reconocimiento de expresiones faciales de miedo (Anderson y Phelps, 2002; Zald, 2003).

Implicaciones clínicas

El estudio de la lateralización en la producción de expresiones emocionales nos aporta una historia igualmente compleja: si existe o no una dominancia del hemisferio derecho dependerá de la parte del hemisferio que se haya considerado. Por ejemplo, aunque hay una dominancia general del hemisferio derecho en la producción de expresiones faciales emocionales, se ha hallado que las lesiones frontales derechas e izquierdas tienen un efecto equivalente sobre las dificultades para dichas expresiones (Kolb y Taylor, 2000).

Implicaciones clínicas

Un estudio realizado sobre las expresiones emocionales también sugiere una dominancia general del hemisferio derecho en la producción de expresiones emocionales faciales. Parece que las expresiones faciales se desarrollan antes y son de mayor magnitud en el lado izquierdo de la cara, cuyo control depende del hemisferio derecho. Esta misma asimetría de las expresiones faciales se ha encontrado en macacos (Hauser, 1993) (*véase* la Figura 17.13).

Perspectiva evolutiva

Diferencias individuales en los mecanismos neurales de la emoción

A diferencia de aquellas zonas del cerebro que desempeñan fundamentalmente papeles sensoriales y motores, las zonas que están involucradas en la emoción parecen variar sustancialmente de unas a otras personas. Esto hace que la búsqueda de los mecanismos neurales de la emoción sea muy complicada. Consideremos dos líneas de investigación y un estudio de caso que ilustran las diferencias individuales en la organización de los mecanismos neurales de la emoción.

En primer lugar, Adolphs y su colaboradores (1999) examinaron la capacidad de nueve pacientes neuropsicológicos con lesión bilateral de la amígdala para identificar correctamente las expresiones faciales de la emoción. Como han señalado otros investigadores, estos autores hallaron que, tomado en conjunto, el grupo de pacientes presentaba dificultades en la identificación de expresiones faciales de miedo. Sin embargo, se encontraron diferencias significativas entre los sujetos: algunos también presentaban dificultades a la hora de identificar otras emociones negativas, pero dos no mostraron en absoluto ninguna dificultad para identificar expresiones faciales. Además las

Implicaciones clínicas

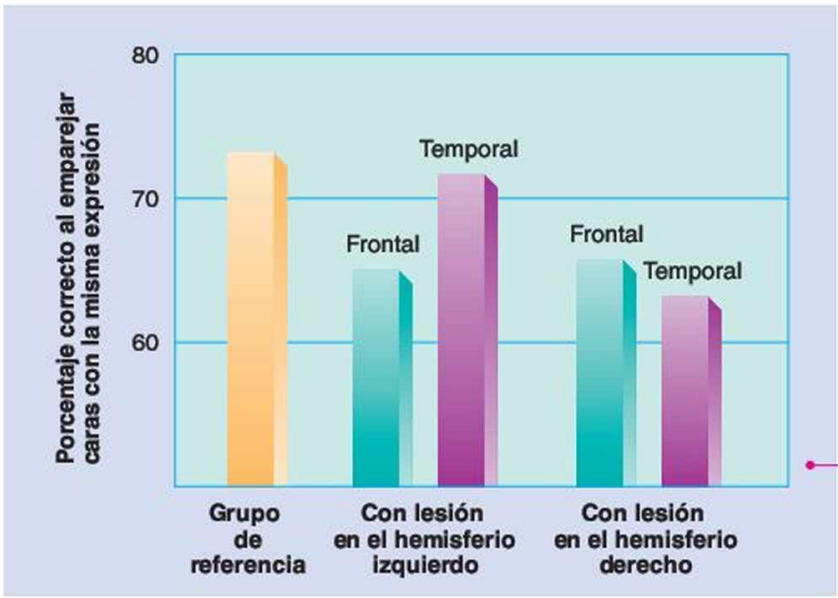


FIGURA 17.12 Capacidad de los sujetos del grupo de referencia y de pacientes con daño cortical para emparejar fotografías de caras basándose en la expresión. (Modificado de Kolb y Taylor, 1988.)

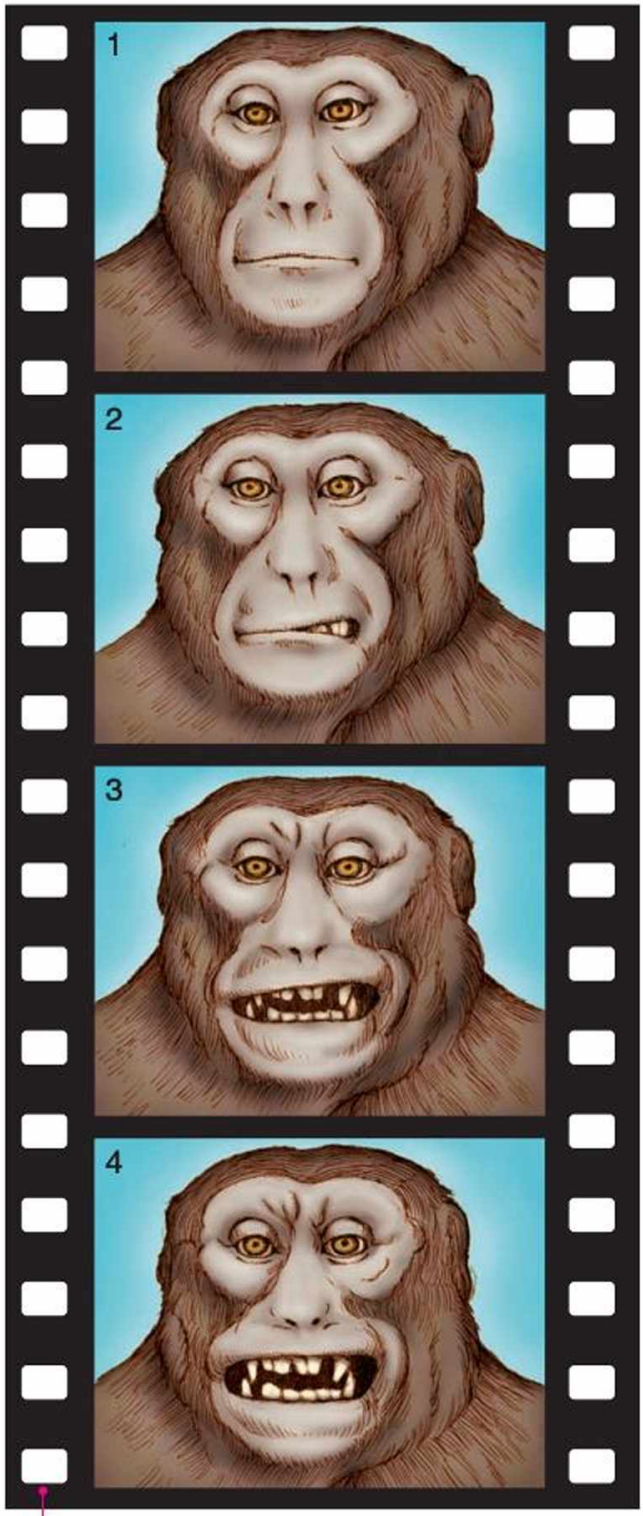


FIGURA 17.13 Ilustración en secuencias de una mueca de miedo en un macaco de la India [*rhesus monkey*] (reproducido con autorización de Hauser, 1993). Obsérvese que la expresión comienza en el lado izquierdo y alcanza su mayor magnitud en ese lado, lo que sugiere que el lado derecho es dominante en cuanto a la expresión facial.

imágenes de RM estructural revelaron que estos dos sujetos tenían una lesión total y bilateral de la amígdala. Estudios posteriores de estos dos sujetos mostraron que, además de no tener dificultades a la hora de identificar expresiones faciales de la emoción, tampoco tenían dificultades a la hora de juzgar la similitud entre pares de expresiones emocionales (Hamann y Adolphs, 1999).

En segundo lugar, Canli y sus colaboradores (2001) utilizaron RM funcional para comparar las reacciones de sujetos sanos con altas puntuaciones en *extraversión* y sujetos sanos con altas puntuaciones en *neuroticismo*. Estas dos dimensiones de la personalidad se seleccionaron por su estrecha relación con la emoción —las personas con altas puntuaciones en la escala de extraversión tienden a tener reacciones emocionales positivas; las personas con altas puntuaciones en la escala de neuroticismo tienden a tener reacciones emocionales negativas—. Así, hallaron que la reactividad de varias zonas del cerebro a imágenes placenteras estaba correlacionada con el grado de extraversión; y que la reactividad a imágenes negativas se relacionaba con el grado de neuroticismo. En particular, aunque todos los sujetos presentaron un aumento de actividad en la amígdala cuando vieron caras atemorizadas, sólo los extravertidos presentaron un aumento de la actividad en la amígdala cuando vieron caras de felicidad (Canli *et al.*, 2002). El hallazgo de que el cerebro de personas con distintas personalidades reacciona de forma diferente a los estímulos emocionales sugiere que los esfuerzos por identificar las reacciones cerebrales a los estímulos emocionales deben considerar las diferencias individuales de los sujetos.

Neurociencia cognitiva

El siguiente caso clínico pone fin a este capítulo, enfatizando que los mecanismos cerebrales de la emoción difieren entre las personas. Por suerte, las reacciones de Charles Whitman a la lesión cerebral son atípicas.

El caso de Charles Whitman, el francotirador de la torre de Texas

Tras almorzar con su mujer y su madre Charles Whitman se fue a casa y escribió un carta de despedida —tal vez como explicación de lo que ocurriría más tarde—.

Plasmó en su carta que estaba teniendo muchos pensamientos irresistibles y extraños. Que la ayuda psiquiátrica recibida no había servido. Pedía que se realizase una autopsia a su cerebro tras haber muerto; estaba seguro de que así encontrarían el problema.

Implicaciones clínicas

Todos pensaban que Whitman era una buena persona. Fue *Boy Scout* a los 12 años y se graduó en el instituto a los 17; después se enroló en los Marines, donde se convirtió en un experto tirador. Después de licenciarse, entró en la Universidad de Texas para estudiar arquitectura.

Sin embargo, en la noche del 1 de Agosto de 1966 Whitman mató a su mujer y a su madre. Las amaba, pero no quería que tuvieran que enfrentarse con lo que iba a suceder.

A la mañana siguiente, alrededor de las 11:30, Whitman se dirigió a la Torre de la universidad de Texas con seis armas, munición, varios cuchillos, comida y bebida. Mató a palos a la recepcionista y disparó a cuatro personas más mientras se dirigía al punto panorámico. Desde allí arriba disparó a la gente que pasaba por el campus y por las calles cercanas. Su puntería le permitió matar a gente que estaba a 300 metros —esos que pensaban estar fuera de peligro—.

A las 13:24 de la tarde la policía consiguió subir a la torre e hirió de muerte a Whitman. Según se dijo, 17 personas, incluido Whitman, murieron y 31 resultaron heridas (Helmer, 1986).

Se le realizó la autopsia. Whitman tenía razón: encontraron un tumor del tamaño de una nuez en su amígdala derecha.

Revisión de los temas

Los cuatro temas del libro han sido muy frecuentes en este capítulo. El tema sobre las implicaciones clínicas ha aparecido frecuentemente debido a que los pacientes con lesiones cerebrales nos han aportado mucho acerca de los mecanismos neurales de la emoción y a que las emociones tienen un alto impacto en la salud. El tema sobre la perspectiva evolutiva también ha estado muy presente, ya que la investigación comparativa y la consideración de las presiones evolutivas han tenido asimismo un impacto importante en las perspectivas actuales sobre la biopsicología de la emoción.

Implicaciones clínicas

Perspectiva evolutiva

El conocimiento actual de la biopsicología de la emoción ha sido el resultado de la convergencia de los enfoques evolucionista y comparativo con la investigación clínica; sin embargo, la perspectiva de la neurociencia cognitiva está empezando a tener un papel fundamental en el estudio de los mecanismos neurales de la emoción. Por consiguiente, el tema de la neurociencia cognitiva aparece en varias ocasiones hacia el final del capítulo.

Neurociencia cognitiva

El tema de la reflexión crítica sobre la biopsicología ha aparecído allí dónde el texto enfatizaba la necesidad de pensar claramente acerca del uso de la poligrafía en la detección de mentiras, acerca de la relación existente entre la testosterona y la agresión en los varones, acerca de la interpretación crítica de los informes de relaciones encontradas entre el estrés y la enfermedad, acerca de la posibilidad de que la vulnerabilidad al estrés sea transmitida de generación en generación mediante los cuidados maternales, y acerca de la compleja estructura que tiene la amígdala.

Reflexión crítica

EN EL CD

Para lecturas relacionadas con el Capítulo 17, *véase* la copia impresa.

Cuestiones para reflexionar

1. Con práctica, el lector podrá convertirse en un experto en la producción y reconocimiento de expresiones faciales. ¿Cómo podría ganarse la vida con estas habilidades?
2. ¿Es relevante el concepto de zonas objetivo en la agresión, la defensa y el juego de lucha en seres humanos?
3. Los genes no son el único medio por el cual las tendencias comportamentales se pueden transmitir de generación en generación. Desarróllese este tema haciendo referencia al cuidado maternal y a la vulnerabilidad al estrés.
4. La amígdala no es una estructura unitaria. Discútase esto.
5. La evidencia empírica sugiere que la emoción es un fenómeno que media el hemisferio derecho. Discútase esto.
6. Las investigaciones sobre la emoción se han centrado en el miedo. ¿Por qué?

EN EL CD

¿Estudiando para un examen? Intente hacer los ejercicios de práctica del Capítulo 17.

Palabras clave

Anticuerpos, 489
Antígenos, 488
Células B, 488
Células T, 488
Concepto de zona objetivo, 485
Conductas agresivas, 484
Conductas defensivas, 484
Corteza suprarrenal, 487
Corticotropina (ACTH), 487
Decorticado, 478
Enfermedad de Urbach-Wiethe, 496
Estrés, 486
Estrés por subordinación, 487
Fagocitosis, 488
Falsa furia, 478
Glucocorticoides, 487
Hipótesis de la retroalimentación facial, 481
Inmunidad mediada por anticuerpos, 488
Inmunidad mediada por células, 488
Linfocitos, 488
Macrófago, 488
Macho alfa, 484
Médula suprarrenal, 487
Miedo, 484
Miedo condicionado, 493
Miedo condicionado contextual, 495
Poligrafía, 480
Prosodia, 497
Psiconeuroinmunología, 488
Síndrome de Klüver-Bucy, 478
Sistema inmunitario, 488
Sistema límbico, 478
Sonrisa de Duchenne, 482
Técnica de la pregunta control, 480
Técnica del conocimiento de la culpabilidad, 481
Teoría de Cannon-Bard, 478
Teoría de James-Lange, 478
Úlceras gástricas, 488

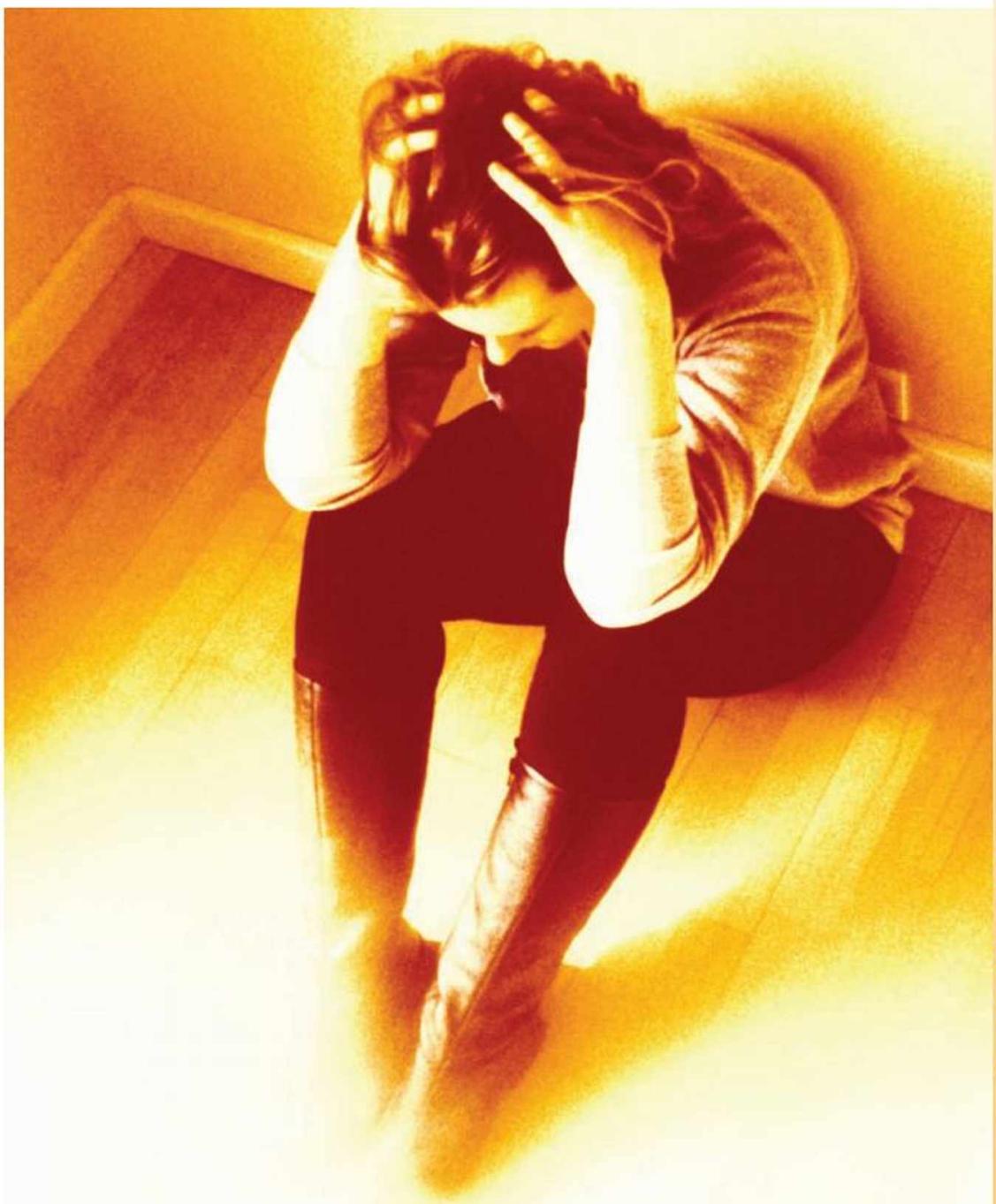
EN EL CD

¿Necesita ayuda para estudiar las palabras clave de este capítulo? Revise las fichas electrónicas breves del Capítulo 17.

capítulo 18

Biopsicología de los trastornos psiquiátricos

El cerebro trastornado



18.1 Esquizofrenia

18.2 Trastornos afectivos: depresión y manía

18.3 Trastornos de ansiedad

18.4 Síndrome de Gilles de la Tourette

18.5 Ensayos clínicos: elaboración de nuevos psicofármacos

Este capítulo versa sobre la biopsicología de los *trastornos psiquiátricos*. Antes de comenzar, consideremos las respuestas a dos preguntas fundamentales: ¿Qué son los trastornos psiquiátricos? ¿En qué difieren de los trastornos neuropsicológicos, que se estudiaron en el Capítulo 10?

Definir los trastornos psiquiátricos es bastante sencillo: un **trastorno psiquiátrico** (o trastorno psicológico) es un trastorno de la función psicológica lo suficientemente grave como para requerir tratamiento por parte de un psiquiatra o un psicólogo clínico. Explicar en qué difieren los trastornos neuropsicológicos de los trastornos psiquiátricos es mas difícil porque realmente no hay diferencias claras entre ambos tipos de trastornos.

La idea convencional de considerar a los trastornos psicológicos fundamentalmente de dos tipos diferentes —psiquiátricos o neuropsicológicos— es producto de la dicotomía arcaica mente-cerebro (psicología-biología) sobre la que se discutió en el Capítulo 2. Los trastornos neuropsicológicos son aquellos que se asumía eran el resultado de cerebros disfuncionales; los trastornos psiquiátricos son aquellos que se asumía eran el resultado de mentes disfuncionales, sin que hubiera patología cerebral. Como se verá en este capítulo, ahora existen muchos datos empíricos de que los trastornos psiquiátricos son fruto de cerebros disfuncionales, y por lo tanto ya no existe la razón principal para distinguir entre trastornos psiquiátricos y trastornos neuropsicológicos (*véase* Hyman, 2000).

Reflexión crítica

Aun así, las categorías convencionales de trastorno psiquiátrico y trastorno neuropsicológico persisten y suele haber ciertas diferencias entre ellos. Por ejemplo, los trastornos psiquiátricos suelen estar más influidos por factores de la experiencia (p. ej., el estrés), suelen ser resultado de formas más sutiles de patología cerebral, y suelen ser menos conocidos.

Este capítulo comienza con un análisis de la investigación biopsicológica de cuatro trastornos psiquiátricos: la esquizofrenia, los trastornos afectivos (emocionales), los trastornos de ansiedad y el síndrome de Gilles de la Tourette. En cada caso, se aprenderá cómo los avances en el conocimiento de los mecanismos neurales del trastorno han ido de la mano de la puesta a punto de fármacos para su tratamiento. En cada uno de los cuatro trastornos, el gran avance inicial ha sido el descubrimiento fortuito de un fármaco eficaz; así, el estudio de los mecanismos de acción del fármaco llevó a desarrollar teorías sobre los mecanismos neurales del trastorno y la elaboración de fármacos aún más eficaces. El capítulo finaliza con una exposición de los pasos que se han de seguir para demostrar la eficacia de un fármaco *psicoterapéutico* nuevo.



Esquizofrenia

El término *esquizofrenia* significa división de las funciones psíquicas. Este término fue acuñado a principios del siglo XX para describir aquello que se consideraba en aquel momento como el síntoma principal del trastorno: la ruptura en la integración de la emoción, el pensamiento y la acción.

La esquizofrenia es la enfermedad que comúnmente se asocia con la locura. La sufre aproximadamente un 1% de personas de todas las razas y grupos culturales, y por lo general se manifiesta en la adolescencia o en los primeros años de la edad adulta. La esquizofrenia se puede adoptar muchas formas, pero el caso de Lena aproximará al lector a algunas de sus características más frecuentes.

El caso de Lena, la paciente con esquizofrenia catatónica

Implicaciones clínicas

Cuando Lena tenía 2 años su madre fue hospitalizada por tener esquizofrenia. Murió en el hospital en circunstancias extrañas; se sospechó que había sido un suicidio. Cuando era niña, Lena tuvo periodos de hiperactividad, y durante la adolescencia los demás la veían como un chica extraña. Aunque le gustaba ir a clase y sacaba buenas notas, raras veces se relacionaba con sus compañeros de clase, ni solía tener citas. Sin embargo, se casó con su marido al poco tiempo de conocerle. Él era un hombre tranquilo que intentaba evitar a toda costa los problemas y el estrés; Lena le atraía porque era callada y retraída.

Al poco tiempo de casarse, su marido se percató de que cada vez era más retraída. Lena podía sentarse en una silla durante horas sin apenas mover un músculo. Además se la encontró teniendo largas discusiones con personas que no existían.

Unos dos años más tarde de que el marido de Lena notase sus primeros comportamientos extraños, se la encontró sentada en el suelo en una extraña postura y mirando al vacío. Lena se mostraba completamente indiferente. Cuando intentaba moverla parecía tener una *flexibilidad de cera* —es decir, reaccionaba como

un maniquí, sin resistirse al movimiento pero quedándose en la nueva postura hasta que se le volviese a mover. En ese momento, se la llevó al hospital donde rápidamente la diagnosticaron de *esquizofrenia catatónica estuporosa* (un tipo de esquizofrenia caracterizado por largos periodos de inmovilidad y flexibilidad de cera).

En el hospital, Lena comenzó hablar en una forma muy característica de las personas con esquizofrenia: la *ecolalia* (un patrón verbal caracterizado por la repetición de algunas o todas las palabras de lo que acaban de oir).

Doctor: ¿Cómo te sientes hoy?

Lena: Me siento hoy, sintiendo los sentimientos hoy.

Doctor: ¿Sigues oyendo hoy las voces?

Lena: Sigo oyendo las voces, ¿voces?

(Meyer y Salmon, 1988)

¿Qué es la esquizofrenia?

La principal dificultad para el estudio y el tratamiento de la esquizofrenia es su definición precisa (Andreasen, 2000; Peralta y Cuesta, 2000). Sus síntomas son complejos y variados; se solapan en gran medida con los síntomas de otros trastornos psiquiátricos, y frecuentemente cambian según avanza el trastorno (*véase* Andreasen, 1994; Heinrichs, 1993). El resultado es que ha habido muchos intentos por dividir el diagnóstico de esquizofrenia en diferentes trastornos, si bien ninguno de estos intentos ha tenido éxito.

Implicaciones clínicas

A continuación, se presentan los síntomas más comunes de la esquizofrenia, aunque ninguno de ellos aparece en todos los casos. De hecho, la repetición de uno de ellos durante ocho meses ya sirve de fundamento para el diagnóstico de esquizofrenia:

Ideas delirantes extrañas. Delirios de estar controlado (p. ej., «los marcianos me obligan a pensar cosas malvadas»), delirios de persecución (p. ej., «mi madre trata de envenenarme»), delirios de grandeza (p. ej., «Michael Jordan admira mis zapatillas de deporte»).

Afecto inadecuado. Incapacidad de reaccionar con un nivel de emotividad adecuado ante los acontecimientos positivos o negativos (Keltner, Kring y Bonano, 1999; Kring, 1999).

Alucinaciones. Voces imaginarias que dicen a la persona lo que debe hacer o que hacen comentarios negativos de la conducta de la persona.

Pensamiento incoherente. Pensamiento ilógico, asociaciones peculiares entre ideas, o creencia en fuerzas sobrenaturales.

Comportamiento extravagante. Períodos largos sin movimiento *(catatonía)*, falta de higiene personal, hablar con rimas, evitar la interacción social.

Factores causales de la esquizofrenia

En la primera mitad del siglo veinte, comenzó a disiparse el velo de misticismo de las enfermedades mentales en una serie de estudios en los que se estableció el fundamento genético de la esquizofrenia. En primer lugar, se descubrió que si bien la esquizofrenia afecta solamente al 1% de la población, la probabilidad de que un pariente biológico cercano de un paciente con esquizofrenia tenga esquizofrenia (es decir, un padre, un hijo o un hermano) es de alrededor del 10%, incluso si el familiar fue adoptado poco después de nacer en una familia sana (p. ej., Kendler y Gruenberg, 1984; Rosenthal *et al.*, 1980). Posteriormente, se descubrió que el índice de concordancia de la esquizofrenia era superior en los gemelos univitelinos [monocigóticos] (45%) que en los gemelos bivitelinos [dicigóticos] (10%) —*véase* Holzman y Matthyse (1990) y Kallman (1946)—. Finalmente, los estudios sobre adopción demuestran que el riesgo de esquizofrenia aumenta si los padres biológicos presentan el trastorno, pero no si lo presentan los padres adoptivos (Gottesman y Shields, 1982)

El hecho de que el índice de concordancia de la esquizofrenia en gemelos univitelinos sea sustancialmente menor del 100% indica que las diferencias en la experiencia contribuyen de forma importante a las diferencias entre



las personas a la hora de desarrollar la esquizofrenia. El punto de vista actual es que algunas personas heredan la posibilidad de desarrollar la esquizofrenia, que puede activarse por la experiencia. En apoyo a esta idea hay una comparación reciente de los hijos de una muestra grande de gemelos univitelinos discordantes para la esquizofrenia (es decir, uno padecía el trastorno y el otro no): la incidencia de la esquizofrenia era tan grande en los hijos de los gemelos sin esquizofrenia como en los hijos de los gemelos con esquizofrenia (Gottesman y Bertelsen, 1989).

Está claro que la esquizofrenia tiene múltiples causas. Se ha demostrado que varias regiones de diferentes cromosomas están implicadas en la vulnerabilidad a la esquizofrenia (*véase* Cowan, Kopnisky y Hyman, 2002; Kennedy *et al.*, 2003; Torrey y Yoken, 2000). Además, se ha mostrado que una serie de factores de la experiencia están implicados en la evolución de la esquizofrenia —p. ej., infecciones tempranas, reacciones autoinmunitarias, toxinas, lesiones traumáticas y estrés. Se piensa que estas experiencias tempranas alteran el curso normal del desarrollo neural, desembocando en esquizofrenia en personas con predisposición genética (*véase* Conklin y Iacono, 2002; Lewis y Levitt, 2002)

Descubrimiento de los primeros fármacos antipsicóticos

El primer gran avance importante en el estudio de la bioquímica de la esquizofrenia fue el descubrimiento accidental del primer fármaco antipsicótico, la **clorpromacina,** a principios de la década de los cincuenta. La clorpromacina fue creada por unos laboratorios farmacéuticos franceses como antihistamínico. Posteriormente, en 1950, un cirujano francés se dio cuenta de que la administración de clorpromacina antes de la operación, con el fin de contrarrestar la hinchazón, tenía un efecto calmante en algunos pacientes y propuso que podría tener un efecto calmante en pacientes psicóticos de trato difícil. Se demostró que su propuesta era incorrecta, pero los ensayos clínicos a los que dio lugar llevaron al descubrimiento de que la clorpromacina alivia los síntomas esquizofrénicos: la clorpromacina calmaba a los pacientes con esquizofrenia nerviosos, y activaba a los pacientes con esquizofrenia embotados. No hay que hacerse la idea de que la clorpromacina cura la esquizofrenia, ya que no es así; pero en muchos casos reduce suficientemente la gravedad de los síntomas esquizofrénicos como para permitir dar de alta a pacientes internados.

Implicaciones clínicas

Poco después de documentarse por vez primera la acción antiesquizofrénica de la clorpromacina, un psiquiatra estadounidense se interesó por los informes de que la raíz de la serpentaria se había utilizado durante mucho tiempo en la India para el tratamiento de las enfermedades mentales. Administró **reserpina** —el ingrediente activo de la serpentaria— a sus pacientes con esquizofrenia y confirmó su acción antiesquizofrénica. La reserpina se ha dejado de emplear para el tratamiento de la esquizofrenia, debido a que produce descensos peligrosos en la tensión arterial en dosis antipsicóticas.

Si bien la estructura química de la clorpromacina y la reserpina son diferentes, sus efectos antipsicóticos son parecidos en dos aspectos importantes. En primer lugar, el efecto antipsicótico de ambos fármacos se manifiesta después de que el paciente se haya medicado durante dos o tres semanas. En segundo lugar, el inicio del efecto antipsicótico de la medicación normalmente se relaciona con efectos motores parecidos a los síntomas de la enfermedad de Parkinson: temblores durante el descanso, rigidez muscular y una disminución general de los movimientos voluntarios. Estas semejanzas sugirieron a los investigadores que la clorpromacina y la reserpina actuaban a través del mismo mecanismo, un mecanismo que estaba relacionado con la enfermedad de Parkinson.

Teoría dopaminérgica de la esquizofrenia

Paradójicamente, el siguiente gran avance importante en el estudio de la esquizofrenia provino de la investigación de la enfermedad de Parkinson. En 1960, se informó de que el *neoestriado* (caudado y putamen) de personas que habían muerto de la enfermedad de Parkinson carecía totalmente de dopamina (Ehringer y Hornykiewicz, 1960). Este descubrimiento sugería que la enfermedad de Parkinson podía estar producida por la alteración de la transmisión dopaminérgica: además, debido a la relación que existía entre la enfermedad de Parkinson y los efectos antipsicóticos de la clorpromacina y la reserpina, sugería que los efectos de los fármacos antipsicóticos podrían producirse de la misma forma. Así pues, nació la *teoría dopaminérgica de la esquizofrenia* —teoría que plantea que la esquizofrenia está causada por un exceso de dopamina y, a la inversa, que los fármacos antipsicóticos ejercen sus efectos disminuyendo los niveles de dopamina.

Implicaciones clínicas

Había dos hechos bien fundados que proporcionaban un apoyo inmediato a la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia. Primero, se sabía que la reserpina, fármaco antipsicótico, disminuía la dopamina y otras monoaminas en el cerebro al romper sus vesículas sinápticas. Segundo, se sabía que fármacos como la anfetamina y la cocaína, que pueden provocar episodios esquizofrénicos en sujetos normales, aumentaban los niveles extracelulares de dopamina y de otras monoaminas en el cerebro.

En 1963 se dio un paso importante en la evolución de la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia cuando Carlsson y Lindqvist comprobaron los efectos de la clorpro-

macina en los niveles extracelulares de dopamina y de sus *metabolitos* (moléculas que se originan cuando se descompone otra molécula). Esperaban encontrar que la clorpromacina, como la reserpina, agotara la dopamina del cerebro: pero no hallaron esto. Los niveles extracelulares de dopamina no cambiaron con la clorpromacina y aumentaron los niveles extracelulares de sus metabolitos. Llegaron a la conclusión de que tanto la clorpromacina como la reserpina antagonizaban la transmisión en las sinapsis dopaminérgicas, pero que lo hacían de diferentes modos —la reserpina, al reducir la dopamina del cerebro, y la clorpromacina, al unirse a los receptores dopaminérgicos—. Sostuvieron que la clorpromacina era un *bloqueante del receptor* (bloqueaba los receptores) en las sinapsis dopaminérgicas —es decir, que se unía a los receptores dopaminérgicos sin activarlos y, al hacer esto, impedía que la dopamina los activase (*véase* la Figura 18.1). Ahora sabemos que muchos psicofármacos son bloqueantes del receptor (bloquean los receptores de membrana) pero la clorpromacina fue el primero en identificarse como tal.

Más tarde, Carlsson y Lindqvist, postularon que la falta de actividad en los receptores dopaminérgicos postsinápticos enviaba una señal de retroalimentación a las células presinápticas que aumentaba su liberación de dopamina, la cual era degradada en las sinapsis. Esto explicaba porqué disminuía la actividad dopaminérgica, a la vez que se mantenían más o menos los niveles extracelulares de dopamina y aumentaban los niveles extracelulares de sus metabolitos. Los descubrimientos de Carlsson y Lindqvist llevaron a una revisión importante de la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia: se suponía que el factor principal en la esquizofrenia era un elevado nivel de actividad en los receptores dopaminérgicos, en lugar de un nivel alto de dopamina en sí mismo.

A mediados de los años setenta, Snyder y sus colaboradores (Creese, Burt y Snyder, 1976) comprobaron el grado en que los diferentes fármacos antipsicóticos existentes en aquel momento se unían a los receptores dopaminérgicos. En primer lugar, agregaron dopamina marcada radioactivamente a muestras de membrana neuronal ricas en receptores de dopamina, que obtuvieron del neoestriado de becerros. Posteriormente, enjuagaron de las muestras las moléculas de dopamina que no se habían unido y midieron la cantidad de radioactividad que quedaba, con el fin de obtener una medida del número de receptores de dopamina. Después, en otras muestras, midieron la capacidad de cada fármaco de impedir la unión de dopamina radioactiva a la muestra, basándose en el supuesto de que los fármacos con gran afinidad por los receptores dopaminérgicos dejarían menos lugares de unión libres para la dopamina. En general, hallaron que la dorpromacina y otros fármacos antipsicóticos eficaces tenían una gran afinidad por los receptores dopaminérgicos,

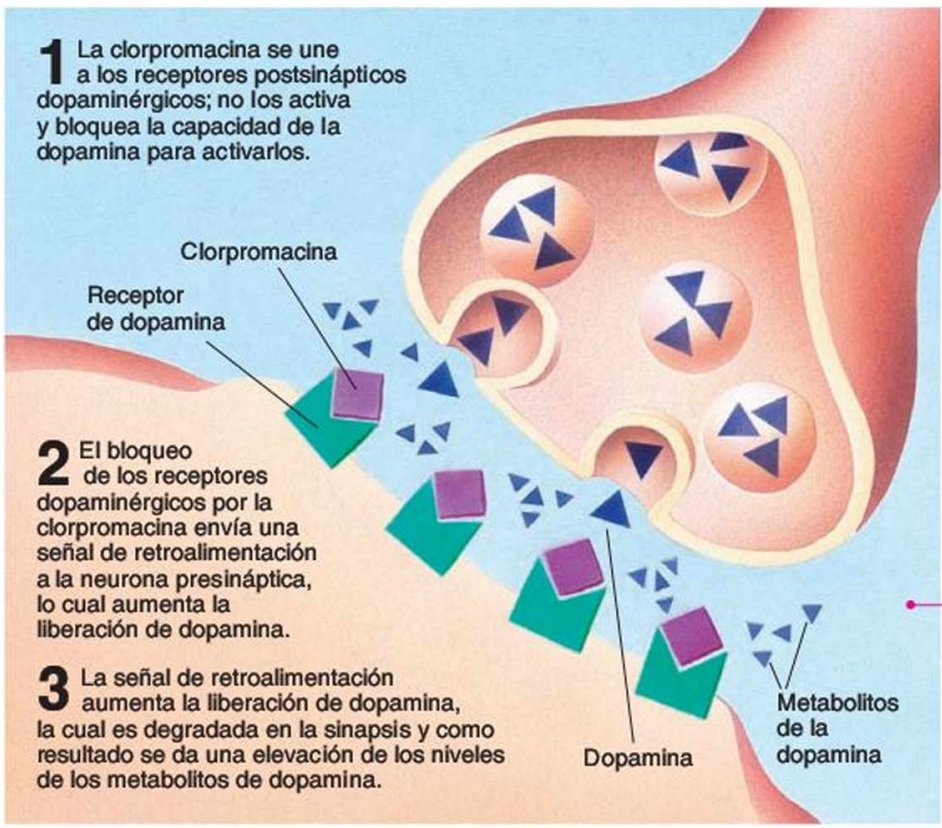


FIGURA 18.1 La clorpromacina es un bloqueante de los receptores en las sinapsis dopaminérgicas. La clorpromacina fue el primer bloqueante del receptor que se identificó y su descubrimiento cambió la psicofarmacología.

mientras que los fármacos antipsicóticos no eficaces tenían una baja afinidad. No obstante, había varias excepciones importantes: una de ellas era el haloperidol. Aunque el **haloperidol** era uno de los fármacos antipsicóticos más potentes en su momento, tenía una baja afinidad relativa por los receptores dopaminérgicos.

Una solución al enigma del haloperidol llegó con el descubrimiento de que la dopamina se une a más de un subtipo de receptor —en la actualidad se han identificado cinco— (Hartmann y Civelli, 1997). Resultó que la clorpromacina y los otros fármacos antipsicóticos de la misma categoría química (las **fenotiacinas**) se unían de forma efectiva con los receptores D_1 y D_2, mientras que el haloperidol y otros fármacos antipsicóticos de su categoría química (las **butirofenonas**) se unían de forma efectiva a los receptores D_2, pero no a los receptores D_1

Este descubrimiento de la unión selectiva de las butirofenonas a los receptores D_2 llevó a una revisión substancial de la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia. Sugería que la esquizofrenia se debe a una hiperactividad específicamente en los receptores D_2, más que en los receptores dopaminérgicos en general. Snyder y colaboradores (*véase* Snyder, 1978) confirmaron posteriormente que el grado en que los **neurolépticos** —fármacos antipsicóticos— se unen a los receptores D_2 se relaciona estrechamente con su eficacia para suprimir los síntomas esquizofrénicos (*véase* la Figura 18.2). Por ejemplo, la butiferona *espiroperidol* tenía la mayor afinidad por los receptores D_2 y el efecto antipsicótico más potente.

EN EL CD

En el módulo *Teoría dopaminérgica* se explica el principal fundamento de esta teoría, mostrando cómo los neurolépticos típicos bloquean la actividad de los receptores D_2.

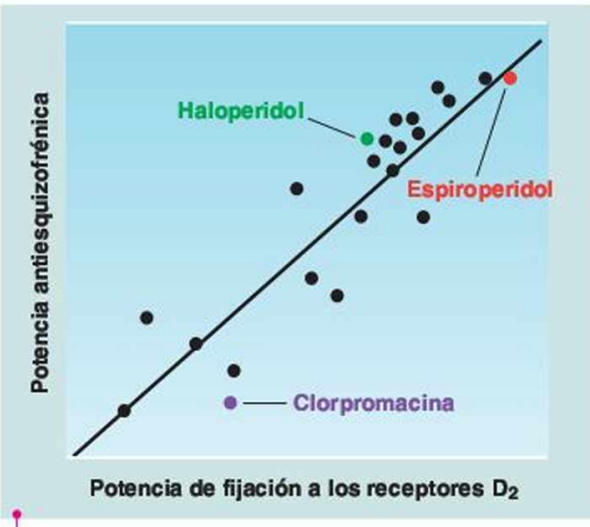


FIGURA 18.2 La correlación positiva que existe entre la capacidad de varios neurolépticos para unirse a los receptores D_2 y su potencia clínica. (Modificado de Snyder, 1978.)

Investigaciones actuales sobre la base neural de la esquizofrenia

Si bien los datos apoyan de manera firme la intervención de los receptores D_2 en la esquizofrenia, la teoría dopaminérgica, tal como está planteada actualmente implicando a los receptores D_2, no permite explicar varios hallazgos clave. La apreciación de estas limitaciones ha levado a la versión actual de dicha teoría. Ésta mantiene que la actividad excesiva en los receptores D_2 está implicada en la esquizofrenia, pero que existen otros factores causales no identificados todavía. Los acontecimientos más importantes en la evolución de la teoría dopaminérgica se presentan en la Tabla 18.1.

TABLA 18.1 **Principales acontecimientos que llevaron al desarrollo y perfeccionamiento de la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia**

Principios de la década de los cincuenta	Se comprobaron los efectos antiesquizofrénicos tanto de la clorpromacina como de la reserpina y se relacionaron con sus efectos parkinsonianos.
Finales de la década de los cincuenta	Se encontró que en los cerebros de pacientes con Parkinson recién fallecidos había una baja cantidad de dopamina.
Principios de la década de los sesenta	Se sugirió que la esquizofrenia se asocia con un exceso de actividad en las sinapsis dopaminérgicas.
Década de los sesenta y principios de la década de los setenta	Se halló que la clorpromacina y otros neurolépticos clínicamente eficaces actúan como bloqueantes de los receptores en las sinapsis dopaminérgicas.
Mediados de los setenta	Se descubrió que la afinidad de los neurolépticos por los receptores dopaminérgicos sólo tenía una débil relación con su potencia antiesquizofrénica.
Finales de los setenta	Se encontró que la unión de los fármacos antiesquizofrénicos existentes con los receptores D_2 se relacionaba estrechamente con su potencia antiesquizofrénica.
Décadas de los ochenta y los noventa	Se hizo evidente que una interpretación estricta de la versión D_2 de la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia no puede explicar todos los hallazgos de las investigaciones.

Se presentan a continuación cuatro descubrimientos clave sobre la esquizofrenia que no se pueden explicar mediante una interpretación estricta de la versión D_2 de la teoría dopaminérgica. Estos cuatro descubrimientos son clave en el punto de vista actual de que, aunque la hiperactividad en los receptores D_2 desempeñe un papel principal en la esquizofrenia, han de identificarse otros factores causales.

Otros receptores distintos de los receptores D_2 están implicados en la esquizofrenia La investigación actual ha señalado la implicación en la esquizofrenia de otros neurotransmisores distintos de la dopamina (*véase* Tallman, 2000). Éstos incluyen al glutamato (Javitt y Coyle, 2004; Konradi y Heckers, 2003; Moghaddam, 2003), el GABA (Benes y Berretta, 2001) y la serotonina (Sawa y Snyder, 2002). La puesta a punto de *neurolépticos atípicos* (fármacos antiesquizofrénicos que no son básicamente bloqueantes de los receptores D_2) ha sido la prueba más convincente de que los receptores D_2 no son el único mecanismo que subyace a la esquizofrenia. Por ejemplo, la **clozapina**—que es el neuroléptico atípico más eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia—, tiene afinidad por los receptores D_1, D_4 y varios receptores serotoninérgicos; pero sólo una ligera afinidad por los receptores D_2.

La efectividad de la clozapina y de otros neurolépticos atípicos sugiere, por lo tanto, que los receptores D_2 no son los únicos receptores que intervienen en la esquizofrenia; la clozapina tiene una gran afinidad por los receptores D_1, los receptores D_4 y diversos receptores serotoninérgicos.

Implicaciones clínicas

La clozapina tiene unas propiedades terapéuticas muy prometedoras. Suele ser eficaz en personas con esquizofrenia cuyo tratamiento no ha respondido a neurolépticos típicos y además no presenta efectos secundarios de parkinsonismo. Desafortunadamente, la utilidad de la clozapina es limitada ya que produce graves trastornos sanguíneos en aproximadamente un 1% de pacientes que la utilizan (*véase* Wong y Van Tol, 2003).

El descubrimiento de los neurolépticos atípicos hizo que la teoría dopaminérgica de los receptores D_2 se estableciese en lugar de que se abandonase por dos razones. Primera, todos los neurolépticos atípicos presentan una débil afinidad por los receptores D_2. Segunda, la implicación de los receptores D_2 en la esquizofrenia no reside únicamente en la eficacia terapéutica de lo fármacos o en la fuerza con la que éstos se unen a los receptores D_2. Por ejemplo, las personas con esquizofrenia que han sido diagnosticadas precozmente y que nunca han recibido neurolépticos tienen más receptores D_2 y mayores niveles de dopamina extracelular que las personas sin esquizofrenia (Abi-Dargham *et al.*, 2000).

El tratamiento con neurolépticos tarda varias semanas en aliviar los síntomas de esquizofrenia Como ese ha visto, el tratamiento con neurolépticos tarda varias semanas en aliviar los síntomas de la esquizofrenia. No obstante, los neurolépticos bloquean de forma efectiva la actividad de los receptores D_2 en unas horas. Este lapso de tiempo indica que el bloqueo de los receptores D_2 no es el mecanismo específico por el cual tiene efecto el tratamiento con neurolépticos. Parece que el bloqueo de los receptores D_2 desencadena algún tipo de cambio lento y compensatorio en el cerebro que sería el factor clave de su efecto terapéutico. Una teoría reciente sostiene que el cambio lento y crítico es el *bloqueo de la despolarización de las células dopaminérgicas* (Grace *et al.*, 1997). Inicialmente los neurolépticos incrementan el disparo de las neuronas dopaminérgicas, pero al final, cerca del momento en que se manifiestan los efectos terapéuticos, se produce una disminución general de su frecuencia de disparo. Este descenso es el bloqueo de la despolarización de las células dopaminérgicas.

La esquizofrenia se asocia con un daño cerebral difuso Los estudios de neuroimagen de pacientes con esquizofrenia por lo general ponen de manifiesto anomalías dispersas, incluyendo una corteza cerebral desacostumbradamente reducida y unos ventrículos cerebrales desacostumbradamente grandes (*véase* Frith y Dolan, 1998). Sin embargo, aunque el daño cerebral es difuso, no se distribuye de modo uniforme. Por ejemplo, las lesiones corticales predominan en las áreas prefrontales, cinguladas y temporales mediales. Dos aspectos del patrón de daño cerebral observado en personas con esquizofrenia resultan problemáticos para la teoría dopaminérgica: uno es que hay pocas pruebas de que existan daños estructurales en los circuitos dopaminérgicos (*véase* Egan y Weinberger, 1997; Nopoulis *et al.*, 2001), y el otro es que la teoría dopaminérgica no proporciona un fundamento sólido para el tipo de daño cerebral difuso que suele observarse.

Una pregunta fundamental sobre la patología cerebral en la esquizofrenia es si consiste en un trastorno evolutivo o no: ¿Se desarrollan anormalmente los cerebros de las personas con esquizofrenia, o se desarrollan normalmente y luego sufren algún tipo de daño? Un hallazgo importante sugiere que la esquizofrenia se debe a una alteración temprana del desarrollo cerebral: la patología cerebral que se asocia con la esquizofrenia suele ser extensa cuando la enfermedad se diagnostica por primera vez, y hay pocas pruebas de que se de una lesión posterior (*véase* Wong, Buckle y Van Tol, 2000).

Varios estudios han sugerido que la lateralización cerebral no se desarrolla de forma normal en las personas con esquizofrenia (Rockstroh *et al.*, 1998; Shapleske *et al.*, 2001). De nuevo, la teoría dopaminérgica no proporciona una explicación para este efecto.

Los neurolépticos sólo ayudan a algunos pacientes con esquizofrenia Los neurolépticos típicos (p. ej., los bloqueantes del receptor D_2) no ayudan a todas las personas con esquizofrenia (*véase* Wong y Van Tol, 2003): aproximadamente al 30% no le ayudan en absoluto, y al porcentaje restante sólo le mejoran algunos síntomas. En general, los neurolépticos son más eficaces para el tratamiento de los *síntomas esquizofrénicos positivos* (como la incoherencia, las alucinaciones y los delirios), los cuales se supone están provocados por un aumento de la actividad neural, que para el tratamiento de los *síntomas esquizofrénicos negativos* (como el embotamiento afectivo y la pobreza expresiva), los cuales se supone están provocados por una disminución de la actividad neural. Muchos pacientes a los que el tratamiento con neurolépticos les ayuda inicialmente desarrollan una rápida tolerancia al efecto terapéutico y recaen.

Implicaciones clínicas

La cuestión es que si la esquizofrenia fuese resultado de una actividad excesiva en los receptores D_2, entonces los bloqueantes de esos receptores deberían aliviar todos los síntomas en todas las personas con esquizofrenia. El hecho de que estos fármacos no hagan esto, supone un desafío a la estricta interpretación de la versión D_2 de la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia.

El hecho de que los neurolépticos sólo ayuden a algunos pacientes sugiere que el diagnóstico de esquizofrenia actualmente incluye a personas con distintos trastornos. De hecho, muchos investigadores de este campo prefieren utilizar el término «las esquizofrenias» para reconocer que la categoría diagnóstica actual sin ninguna duda incluye varios trastornos relacionados. Hasta que no se solucione este problema diagnóstico, será difícil desarrollar una teoría explicativa más adecuada y unos tratamientos más eficaces para quienes han sido diagnosticados de esquizofrenia.

Reflexión crítica

18.2 Trastornos afectivos: depresión y manía

Todos hemos experimentado depresión. La depresión es una reacción normal ante una pérdida dolorosa, como la de una persona amada, la autoestima, posesiones personales o la salud. No obstante, hay personas cuya tendencia a la depresión es desproporcionada. Estas personas caen de forma repetida en lo más hondo de la desesperación, perdiendo la capacidad de experimentar placer, a menudo sin una razón aparente; su depresión puede ser tan extrema que casi les resulta imposible satisfacer los requisitos básicos de la vida cotidiana —conservar un trabajo, mantener contactos sociales o incluso mantener un nivel aceptable de higiene personal—. Son estas personas de quienes se dice que sufren **depresión** clínica. El caso de P. S. presenta al lector las principales características de la depresión clínica.

El caso de P. S., la viuda que lloraba

P. S. era viuda, tenía 57 años de edad y cuatro hijos. Era una mujer alegre y amistosa, conocida por cuidar meticulosamente de su casa y sus hijos. Siempre estuvo orgullosa de haber criado a sus hijos sola tras la muerte de su marido, 14 años antes.

Implicaciones clínicas

Sin razón aparente, su vida empezó a cambiar. De repente parecía estar más fatigada, menos alegre, y más displicente con el trabajo de la casa. A las semanas siguientes dejó de ir a misa y canceló todas sus citas sociales, incluida la cena familiar semanal, de la que siempre se había encargado ella. Comenzó a pasar mucho tiempo durmiendo, meciéndose y sollozando en su silla favorita. No comía, ni se bañaba, ni se cambiaba de ropa. Su casa se convirtió enseguida en un vertedero. Se despertaba todas las noches a las 3:00 a.m. y no podía volver a dormirse.

Las cosas empezaron a ir tan mal que los dos hijos que aún vivían con ella avisaron al mayor. Éste se acercó desde la población cercana en la que vivía. Se encontró con algo que le recordaba a un episodio de hacía 10 años, cuando su madre intentó suicidarse cortándose las venas de las muñecas.

En el hospital P. S. contestó a varias preguntas. Lloraba durante toda la entrevista de ingreso, se balanceaba en la silla, se retorcía las manos y miraba al techo. Cuando se le preguntaba qué es lo que la preocupaba, simplemente negaba con la cabeza.

Se le prescribió un tratamiento con antidepresivos. Unas semanas más tarde, se le dio el alta, bastante mejorada (Spitzer *et al.*, 1983)

Principales categorías de trastornos afectivos

La depresión no es el único *trastorno afectivo* (trastorno psicótico de la emoción). El otro tipo principal es la **manía**, que en muchos aspectos es lo contrario a la depresión. La manía es un trastorno afectivo caracterizado por una elevada confianza en sí mismo, impulsividad, falta de atención y alto nivel de energía.

Implicaciones clínicas

Durante los periodos de manía leve, la persona habla bastante, se siente llena de energía, es impulsiva, positiva y con mucha confianza en sí misma. En este estado, en algunos trabajos puede resultar muy eficaz y puede ser muy divertido estar con ella. Pero cuando la manía es extrema constituye un problema clínico muy serio. La persona con manía exuberante suele despertarse en un estado de entusiasmo desenfrenado, con una verborrea incesante que le hace cambiar de tema a tema. Ninguna tarea les resulta difícil. Ningún objetivo es inalcanzable. Esta confianza en sí mismo y grandiosidad, unida a una elevada energía, falta de atención e impulsividad del tipo «actuar antes de pensar» llevan a desastres continuos. La manía deja tras de sí proyectos sin terminar, facturas sin pagar, y relaciones rotas.

Muchas personas que sufren depresión clínica también experimentan períodos de manía, aquellos que han o dicen haber sufrido **trastorno afectivo bipolar**. Aquellas personas con depresión que no han tenido periodos de manía se dice que sufren de **trastorno afectivo unipolar**.

EN EL CD

El módulo titulado *Reconocer los trastornos del estado de ánimo* (trastornos afectivos) incluye una panorámica general de los trastornos afectivos y un *audio-clip* de 45 segundos de un paciente describiendo uno de estos trastornos.

A menudo, la depresión se divide en dos categorías. La depresión provocada por una experiencia negativa (p. ej., la muerte de un amigo, pérdida de un trabajo) se denomina **depresión reactiva**. La depresión que parece no tener una causa aparente se denomina **depresión endógena**.

La alta incidencia de los trastornos afectivos en la sociedad industrializada occidental está muy bien documentada. Alrededor del 6% de la población sufre un trastorno afectivo unipolar en algún momento de su vida y alrededor del 1% sufre un trastorno afectivo bipolar. El trastorno afectivo unipolar suele ser el doble de prevalente en las mujeres que en los hombres; no existen diferencias de sexo en la incidencia del trastorno afectivo bipolar. Además, alrededor del 10% de quienes sufren trastornos afectivos se suicida (*véase* Culbertson, 1997; Weissman y Olfson, 1995).

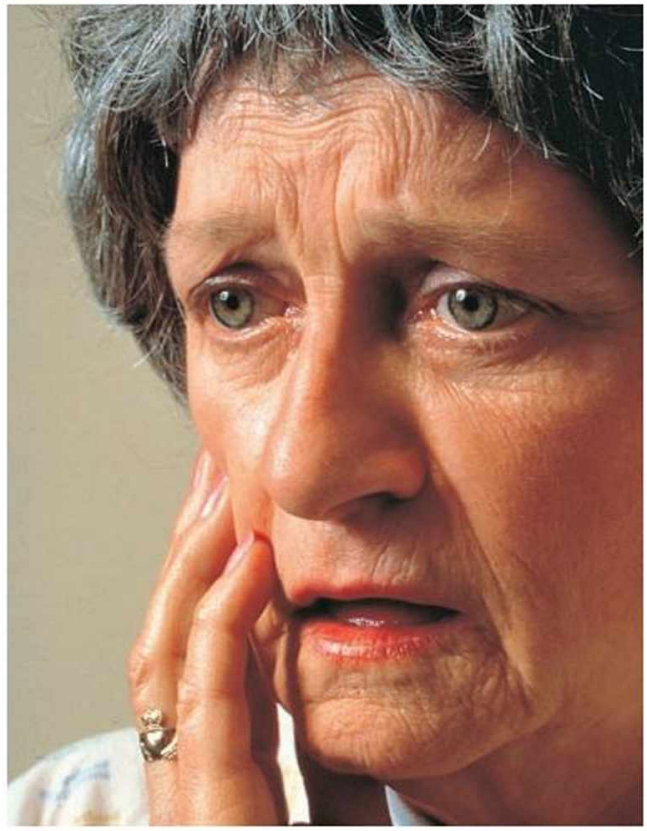
Aunque hay menos información sobre la incidencia de los trastornos afectivos en las sociedades no industrializadas, hay datos que indican que la cultura puede desempeñar un papel fundamental en estos trastornos —o al menos en la tendencia a buscar ayuda para su tratamiento. Así, por ejemplo, en Chile y en China, las mujeres piden ayuda para el tratamiento de la depresión muchas más veces que los hombres (*véase* Kleinmann y Cohen, 1997).

Factores causales de los trastornos afectivos

Los factores genéticos contribuyen a las diferencias entre las personas en cuanto a que lleguen a padecer un trastorno afectivo (*véase* MacKinnon, Jamison y DePaulo, 1997). Los estudios de trastornos afectivos entre gemelos indican un índice de concordancia de alrededor del 70% en gemelos univitelinos y del 15% en gemelos bivitelinos, ya se críen juntos o separados. Si bien existen muchas excepciones, hay una tendencia a que los gemelos afectados sufran el mismo trastorno, unipolar o bipolar; y los índices de concordancia para los trastornos bipolares suelen ser superiores a los de los trastornos unipolares.

Implicaciones clínicas

La mayor parte de la investigación sobre el papel causal de la experiencia en los trastornos afectivos se ha centrado en el papel del estrés en la etiología de la depresión. En varios estudios se ha demostrado que las experiencias estresantes pueden producir crisis de depresión en sujetos ya deprimidos. Por ejemplo, Brown (1993) halló que más



del 84% de una amplia muestra de pacientes que habían solicitado tratamiento para la depresión había sufrido un estrés grave durante el año anterior, en comparación con el 32% de un grupo de sujetos de referencia. Sin embargo, ha sido más difícil confirmar la hipótesis de que la exposición al estrés durante las primeras fases de la vida aumenta la probabilidad de desarrollar la depresión en la vida adulta (Kessler, 1997).

Descubrimiento de los fármacos antidepresivos

Implicaciones clínicas

Se suelen utilizar cuatro tipos de fármacos para tratar los trastornos afectivos: los inhibidores de la monoaminoxidasa, los antidepresivos tricíclicos, el litio y los inhibidores selectivos de la recaptación de las monoaminas.

Inhibidores de la monoaminoxidasa La **iproniacida,** primer fármaco antidepresivo, se creó originalmente para el tratamiento de la tuberculosis, y, como tal, demostró ser un fracaso estrepitoso. Sin embargo, se despertó el interés por las posibilidades antidepresivas del fármaco al observar que la iproniacida dejaba a los pacientes tuberculosos menos deprimidos respecto de su enfermedad. Como resultado, se puso a prueba la iproniacida en un grupo variado de pacientes psiquiátricos, y se halló que era eficaz contra la depresión. Se comercializó por primera vez como fármaco antidepresivo en 1957.

La iproniacida es un agonista de las monoaminas: produce un aumento del nivel de monoaminas (p. ej., noradrenalina y serotonina) al inhibir la actividad de la *monoaminoxidasa (MAO),* enzima que descompone los neurotransmisores monoaminérgicos en el citoplasma de la neurona. Los **inhibidores de la MAO** tienen varios efectos secundarios: el más peligroso se conoce como **efecto queso.** Alimentos como el queso, el vino y las conservas contienen una amina, denominada *tiramina*, la cual eleva potentemente la tensión arterial. Normalmente, estos alimentos apenas tienen efecto sobre la tensión arterial, debido a que la MAO metaboliza rápidamente la tiramina en el hígado. Sin embargo, las personas que toman inhibidores de la MAO y consumen alimentos ricos en tiramina corren el riesgo de sufrir derrames cerebrales producidos por aumentos repentinos de la tensión arterial.

Antidepresivos tricíclicos Los **antidepresivos tricíclicos** reciben su nombre por su acción antidepresiva y porque su estructura química incluye una cadena de tres anillos. Inicialmente, se pensó que la **imipramina,** primer antidepresivo tricíclico, era un fármaco antipsicótico. Sin embargo, cuando se comprobaron sus efectos en una muestra de pacientes psiquiátricos con distintos trastornos, se puso de manifiesto inmediatamente su efecto antidepresivo. Los antidepresivos tricíclicos impiden la recaptación de la serotonina y la noradrenalina, lo que por lo tanto da lugar a un aumento de sus niveles en el cerebro. Suponen una alternativa más segura a los inhibidores de la MAO.

Litio El descubrimiento de la capacidad del **litio** —un simple ión metálico— para frenar la manía constituye otro importante avance farmacológico que se produjo por accidente. John Cade, psiquiatra australiano, mezcló la orina de pacientes que sufrían manía con litio para formar una sal soluble; posteriormente inyectó esta sal a un grupo de cobayas para ver si producía manía. Utilizándolo como grupo de referencia, inyectó litio a otro grupo. En lugar de producir manía la solución de orina pareció calmar a los cobayas; y debido a que las inyecciones de litio en el grupo de referencia tuvieron los mismos efectos, Cade llegó a la conclusión de que era el litio, y no el ácido úrico, el agente calmante. Vista retrospectivamente, la conclusión de Cade era increíblemente insensata. Ahora sabemos que, a las dosis que utilizó Cade, las sales de litio producen una náusea extrema. A los ojos del inexperto Cade, la inactividad de sus sujetos podía parecerse a la tranquilidad. Sin embargo, los sujetos no estaban tranquilos; estaban enfermos. Sea como fuere, exaltado por lo que pensaba era un éxito en sus experimentos con los cobayas, Cade probó en 1954 el litio en un grupo de diez pacientes con manía y comprobó que era extraordinariamente eficaz.

El informe de Cade apenas produjo una reacción inmediata. Fueron muy pocos los científicos impresionados por la trayectoria científica de Cade y muy pocos los laboratorios farmacéuticos que estaban interesados en gastar millones de dólares para evaluar las posibilidades terapéuticas de un ión metálico que no podría patentarse. Por consiguiente, las posibilidades terapéuticas del litio no se reconocieron completamente hasta finales de la década de los sesenta, cuando se descubrió que el litio es eficaz contra la depresión, al igual que contra la manía, de algunos pacientes con trastorno bipolar.

Se considera que el litio es un **estabilizador del estado de ánimo**, un fármaco que bloquea la transición rápida entre la depresión y la manía en lugar de tratar la depresión. Hasta hace poco, el litio era el tratamiento de elección para el trastorno afectivo bipolar, pero se ha sustituido por otros estabilizadores del estado de ánimo que son también eficaces contra la depresión.

Inhibidores selectivos de la recaptación de las monoaminas A final de la década de los ochenta se desarrolló un nuevo tipo de fármacos para el tratamiento de la depresión: los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS). Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina tienen efectos agonistas sobre la transimisión serotoninérgica al bloquear la recaptación de la serotonina de la sinapsis —*véase* la Figura 18.3—.

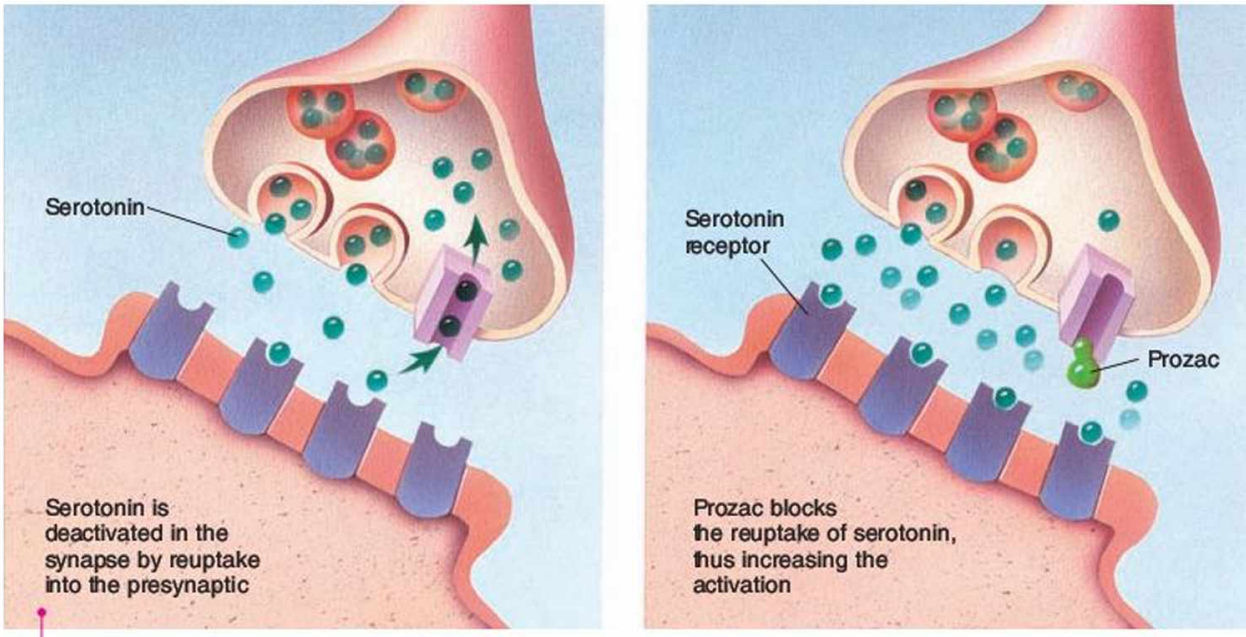


FIGURA 18.3 Falta traducción.

La *fluoxetina*, comercializada con el nombre de **Prozac**, fue el primer ISRS que se desarrolló. En la actualidad hay muchos más (p. ej., Paxil, Zoloft, Luvox, Remeron). La estructura del Prozac consiste en una pequeña variación de la de la imipramina y otros antidepresivos tricíclicos; de hecho, el Prozac no es más eficaz que la imipramina para tratar la depresión. Sin embargo, fue inmediatamente adoptado por la comunidad psiquiátrica y se ha prescrito a muchos millones de personas.

La extraordinaria popularidad del Prozac y otros ISRS puede atribuirse a dos hechos: uno, que tienen pocos efectos secundarios; otro, que son eficaces en un amplio abanico de trastornos psicológicos además de la depresión. Ya que los ISRS han demostrado su eficacia en trastornos que tradicionalmente pertenecían al área de la psicoterapia (p. ej., la falta de autoestima, el miedo al fracaso, la sensibilidad excesiva a la crítica y la poca capacidad para experimentar placer), han tenido un impacto importante en la psiquiatría y la psicología clínica.

El éxito de los ISRS sembró la semilla para la elaboración de un tipo de fármaco similar: los *inhibidores selectivos de la recaptación de la noradrenalina (ISRN)*. Éstos (p. ej., la *Reboxetina*) han demostrado ser igual de eficaces que los ISRS en el tratamiento de la depresión. También son eficaces en el tratamiento de la depresión fármacos que bloquean la recaptación de más de un neurotransmisor monoaminérgico (p. ej., Wellbutrin, Effexor).

Eficacia de los fármacos en el tratamiento de la depresión Hollon, Thase y Markowitz (2002) compararon la eficacia de los distintos tratamientos farmacológicos para la depresión. Los resultados fueron similares para los inhibidores de la MAO, los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de las monoaminas: aproximadamente el cincuenta por ciento de los sujetos con depresión mejoraron, en comparación con el grupo de referencia, en el que mejoraron el 25%. Aunque las tres categorías de fármacos beneficiaron a algunos pacientes que experimentaban crisis de depresión, parece que tuvieron poco o ningún efecto en la prevención de la recurrencia de dichas crisis.

Teorías sobre la depresión

La búsqueda de los mecanismos neurales de los trastornos afectivos se ha centrado en la depresión. No obstante, el hecho de que la depresión y la manía se suelan dar en el mismo paciente —es decir, en aquellos con un trastorno afectivo bipolar— junto con el de que algunos fármacos actúen contra ambos trastornos, sugieren que los mecanismos de ambos están muy relacionados.

Implicaciones clínicas

Teoría monoaminérgica de la depresión La teoría más aceptada de la depresión es la *teoría monoaminérgica*. La teoría monoamínérgica de la depresión sostiene que la depresión se relaciona con una hipoactividad de las sinapsis serotoninérgicas y noradrenérgicas. Se basa en el hecho de que los inhibidores de la monoaminoxidasa, los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y los inhibidores selectivos de la recaptación de la noradrenalina, son todos agonistas de la serotonina, de la noradrenalina o de ambas.

La teoría monoaminérgica de la depresión ha recibido apoyo de los resultados de estudios de autopsias (*véase* Nemeroff, 1998). Se ha encontrado un mayor número de determinados tipos de receptores serotoninérgicos y noradrenérgicos en sujetos deprimidos que no han recibido tratamiento farmacológico. Esto supone una disminución de la liberación de monoaminas: cuando no se libera suficiente neurotransmisor en las sinapsis, normalmente se producen aumentos compensatorios en el número de receptores para dicho neurotransmisor. Este proceso de proliferación compensatoria de receptores se denomina **regulación al alza** («*up-regulation*»).

En general, el respaldo a la teoría monoaminérgica de la depresión es débil. El principal problema es que se basa en el hecho de que los agonistas de las monoaminas se utilizan para tratar a pacientes con depresión, pero esta evidencia no es tan convincente cuando consideramos que tan solo aproximadamente el 25% de los pacientes mejoran con estos tratamientos.

Modelo diátesis-estrés de la depresión Una segunda teoría de la depresión es el *modelo diátesis-estrés*. Según el modelo de diátesis-estrés de la depresión (*véase* Nemeroff, 1998), algunas personas heredan la diátesis (predisposición genética) a desarrollar la depresión la cual no es capaz de producir por sí misma el trastorno. La idea central del modelo de diátesis-estrés es que si las personas con predisposición son expuestas al estrés en etapas tempranas de la vida, sus sistemas se sensibilizarán permanentemente y reaccionarán de forma excesiva ante estímulos estresantes el resto de su vida.

El apoyo que ha recibido el modelo de diátesis–estrés de la depresión es indirecto: se basa en el hallazgo de que las personas con depresión tienden a secretar más hormonas de estrés (*véase* Brown, Rus y McEwen, 1999; Holsboer, 2000; Young *et al.*, 2000). En los sujetos con depresión se produce una mayor síntesis de *corticoliberina* [*corticotropin-releasing hormone*] por el hipotálamo, una mayor liberación de corticotropina [*adrenocorticotropic hormone* o ACTH] por la hipófisis anterior así como una mayor liberación de *glucocorticoides* por la corteza suprarrenal. Además, las inyecciones de *dexametasona*, glucocorticoide sintético, no reducen la liberación de glucocorticoides mediante retroalimentación negativa en muchos de los pacientes deprimidos, como lo hace en los sujetos normales.

Efectos antidepresivos de la privación de sueño

Implicaciones clínicas

Cometeríamos una negligencia si no resaltásemos uno de los hallazgos más extraños en el tratamiento de la depresión: más del 50% de los pacientes con depresión manifiestan una mejoría espectacular tras una noche de privación de sueño (Dement *et al.*, 1999). La acción antidepresiva de la privación de sueño no puede explicarse mediante las teorías actuales de la depresión. Además, este hallazgo tiene poca relevancia terapéutica, ya que en cuanto el paciente vuelve a su patrón de sueño normal, reaparece la depresión. No obstante, el estudio de cómo la privación de sueño reduce la depresión puede llevar a un mejor conocimiento de sus mecanismos neurales y a la elaboración de nuevos fármacos antidepresivos.

Patología cerebral y trastornos afectivos

Las personas diagnosticadas de depresión presentan lesiones en varias zonas del cerebro (*véase* Kaufman *et al.*, 2001); pero ese daño suele observarse en tres áreas (*véase* Drevets, 2001). Dos de estas tres áreas son la amígdala y la corteza prefrontal, las cuales, como se aprendió en el Capítulo 17, desempeñan un papel fundamenta en la percepción y la experiencia de la emoción.

Neurociencia cognitiva

La tercera área abarca varios de los puntos terminales del sistema dopaminérgico mesotelencefálico de la dopamina, el cual, como se explicó en el Capítulo 15, está involucrado en la experiencia del placer. No es de sorprender que los pacientes con depresión presenten anomalías en las estructuras estriadas y límbicas del sistema dopaminérgico mesotelencefálico, ya que muchos de ellos sufren de **anhedonia**, la incapacidad para experimentar placer.

El descubrimiento de cambios estructurales en el cerebro de personas con un trastorno afectivo unipolar —hecho posible gracias a la tecnología de neuroimagen— está cambiando el punto de vista sobre dicho trastorno (*véase* Drevets, 2001). Desde hace tiempo se ha asumido que los trastornos afectivos se asocian con una actividad cerebral anómala sin que haya daño en las estructuras cerebrales. Pero, a medida que se van acumulando pruebas de anomalías estructurales en el cerebro de las personas con depresión, cada vez es más difícil mantener esta opinión.



18.3 Trastornos de ansiedad

La **ansiedad** —miedo crónico que se mantiene en ausencia de una amenaza directa— es un correlato psicológico habitual del estrés. La ansiedad es adaptativa si motiva conductas de afrontamiento efectivas; sin embargo, cuando se vuelve tan grave que altera el funcionamiento normal, se conoce como **trastorno de ansiedad.** Todos los trastor-

nos de ansiedad se relacionan con sentimientos de ansiedad (p. ej., miedo, preocupación, abatimiento), así como con diversas reacciones fisiológicas de estrés —p. ej., *taquicardia* (aceleración del ritmo cardiaco), *hipertensión* (tensión arterial alta), náusea, dificultades de respiración, alteraciones del sueño y niveles elevados de glucocorticoides—.

Los trastornos de ansiedad son los trastornos psiquiátricos con mayor prevalencia; p. ej., en el Reino Unido una de cada cinco mujeres y uno de cada diez hombres toman cada año medicación ansiolítica (Dunbar, Perera y Jenner, 1989). Aproximadamente el veinticinco por ciento de las personas sufre un trastorno de ansiedad en algún momento de su vida.

El caso de M. R., una mujer que tenía miedo a salir de casa, sirve para presentar la ansiedad.

El caso de M. R., la mujer que tenía miedo de salir de casa

Implicaciones clínicas

M. R. era una mujer de 35 años de edad que desarrolló miedo patológico a salir de casa. El inicio del problema fue abrupto. Tras una discusión con su marido, salió a echar una carta al buzón y a calmarse, pero antes de poder hacer todo esto se sintió abrumada por el vértigo y el miedo. Inmediatamente volvió como pudo a su casa y rara vez volvió a salir de ella durante los 2 años siguientes. Después, empezó a mejorar poco a poco.

No obstante, su recuperación se vio interrumpida abruptamente por la muerte de su hermana y otra discusión con su marido. Tras la discusión, intentó ir de compras pero sintió pánico y tuvo que ser ayudada por un extraño para volver a casa. Tras este episodio, no fue capaz de salir de casa sola sin experimentar un ataque de ansiedad. Al poco tiempo de salir sola de casa se sentía mareada y sudorosa, y su corazón empezaba a latir fuertemente; en ese momento, huía a casa para evitar que se desarrollase un ataque de pánico.

Aunque M. R. sí podía salir de casa si iba acompañada por su marido o sus hijos, sentía ansiedad la mayor parte del tiempo. Incluso acompañada, le daban terror las aglomeraciones. Ir a tiendas, restaurantes o cines llenos de gente era impensable para ella.

Cinco tipos de trastornos de ansiedad

Los cinco trastornos de ansiedad principales son: el trastorno de ansiedad generalizada, los trastornos fóbicos de ansiedad, los trastornos de pánico, los trastornos obsesivo-compulsivos y el trastorno por estrés postraumático.



El **trastorno de ansiedad generalizada** se caracteriza por respuestas de estrés y sensaciones extremas de ansiedad, que se producen en ausencia de cualquier estímulo precipitante obvio. Los **trastornos fóbicos de ansiedad** se parecen al trastorno de ansiedad generalizada, excepto en que están provocados por la exposición a objetos determinados (p. ej., aves, arañas) o situaciones (p. ej., muchedumbres. oscuridad). Los **trastornos de pánico** se caracterizan por crisis de miedo extremo que se inician rápidamente y síntomas graves de estrés (p. ej., ahogo, palpitaciones del corazón, falta de aliento); a menudo forman parte de los trastornos de ansiedad generalizada y fóbicos, pero también se producen como trastornos independientes. Los **trastornos obsesivo-compulsivos** se caracterizan por pensamientos recurrentes, incontrolables, que producen ansiedad (obsesiones) e impulsos (compulsiones). Responder a estos pensamientos e impulsos —p. ej., lavarse compulsivamente las manos repetidamente— es un medio de disipar la ansiedad que se relaciona con ellos. El **trastorno por estrés postraumático** consiste en un cuadro de malestar psicológico persistente tras haber estado sometido a una situación de excesivo estrés (McNally, 2003; McNally, Bryant y Ehlers, 2003; Newport y Nemeroff, 2000)

Implicaciones clínicas

M. R., la mujer que tenía miedo a salir de casa, sufría un trastorno fóbico de ansiedad muy común: la agorafobia. La **agorafobia** es el miedo patológico a los espacios públicos y a los espacios abiertos.

Etiología de los trastornos de ansiedad

Implicaciones clínicas

El papel de las experiencias que se han tenido a la hora de determinar la evolución de los trastornos de ansiedad es bastante evidente ya que los trastornos de ansiedad suelen desencadenarse a raíz de acontecimientos estresantes identificables y porque la ansiedad se suele centrar en determinados objetos o situaciones (*véase* Anagnostaras, Craske y Fanselow, 1999). Por ejemplo, además de tener agorafobia, M. R. estaba obsesionada con su salud —en especial por la tensión arterial alta, auque la suya era normal. El hecho de que tanto su abuelo como su padre tuvieran la tensión arterial alta y murieran por un ataque al corazón claramente contribuyó al desarrollo de dicho componente de su trastorno.

Como otros trastornos psiquiátricos, los trastornos de ansiedad tienen un componente genético importante. Las tasas de concordancia para varios trastornos de ansiedad son más elevadas entre gemelos univitelinos que entre gemelos bivitelinos. Aun así, aunque los gemelos univitelinos tengan la misma predisposición genética para los trastornos de ansiedad, cuándo se dan y en qué se centran sus crisis suele reflejar las experiencias individuales (*véase* Gross y Hen, 2004)

Tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad

Implicaciones clínicas

Hay dos clases de fármacos que son eficaces contra los trastornos de ansiedad: las benzodiacepinas y los agonistas serotoninérgicos.

Benzodiacepinas Las **benzodiacepinas,** como el *clordiacepóxido* (Librium) y el *diacepam* (Valium), se recetan generalmente para el tratamiento de los trastornos de ansiedad. También se recetan como hipnóticos (fármacos inductores del sueño), anticonvulsivos y relajantes musculares. Efectivamente, las benzodiacepinas son los psicofármacos que con más frecuencia se recetan: aproximadamente el 10% de los adultos norteamericanos los consume en la actualidad. Las benzodiacepinas tienen varios efectos secundarios adversos: sedación, ataxia (alteraciones de la conducta motora), temblores, náuseas, adicción y un síndrome de abstinencia que incluye un rebote de ansiedad. Otro problema serio de las benzo. diacepinas es que son muy adictivas. Por ello, deben ser prescritas solo por un tiempo corto y limitado de tiempo (*véase* Gray y McNaughton, 2000)

Se piensa que los efectos comportamentales de las benzodiacepinas están mediados por su acción agonista sobre los receptores $GABA_A$. Las benzodiacepinas se unen a los receptores $GABA_A$ en un punto de unión diferente de dónde lo hacen las moléculas de GABA, y al hacer esto aumentan la unión de las moléculas de GABA con el receptor (*véase* la Figura 4.18). Los receptores $GABA_A$ se distribuyen ampliamente por todo el encéfalo.

Agonistas de la serotonina Los agonistas de la serotonina son también muy utilizados para tratar los trastornos de ansiedad. Por ejemplo, la *buspirona,* otro fármaco disponible para el tratamiento de los trastornos de ansiedad, es un agonista de la serotonina y actúa selectivamente sobre un subtipo de receptores serotoninérgicos: el receptor $5\text{-}HT_{1A}$. La principal ventaja de la buspirona sobre las benzodiacepinas es su especificidad: produce efectos *ansiolíticos* (antiansiedad) sin producir ataxia, relajación muscular o sedación —efectos secundarios habituales de las benzodiacepinas—. No obstante, la buspirona tiene otros efectos secundarios —como, p. ej., mareos, náuseas, dolor de cabeza e insomnio—.

Los agonistas de la serotonina que se suelen emplear para tratar la depresión (p. ej., los inhibidores de la monoaminoxidasa, los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina) tienen asimismo efectos ansiolíticos. De hecho, los ISRS se utilizan habitualmente para el tratamiento de los trastornos de ansiedad.

Modelos animales de ansiedad

Los modelos animales de ansiedad han desempeñado un papel importante en el estudio de la ansiedad, así como en la evaluación de las posibilidades ansiolíticas de nuevos fármacos (*véase* Gray y McNaughton, 2000; Green, 1991; Treit, 1985). Estos modelos normalmente incluyen conductas defensivas de los animales, basándose en el supuesto implícito de que las conductas defensivas están motivadas por el miedo, y que el miedo y la ansiedad son estados parecidos. Tres conductas animales que sirven de modelo de ansiedad son la ejecución en el laberinto en cruz elevado, el enterramiento defensivo y la comprobación del riesgo.

Perspectiva evolutiva

En la *prueba del laberinto en cruz elevado,* se coloca a las ratas en un laberinto de cuatro brazos con forma de cruz, situado a 50 centímetros del suelo. Dos de los brazos tienen costados y los otros dos no. La medida de ansiedad es la proporción de tiempo que pasan las ratas en los brazos cerrados, sin aventurarse en los brazos abiertos (*véase* Pellow *et al.*, 1985).

En la *prueba del enterramiento defensivo* (*véase* la Figura 5.24), las ratas reciben una descarga de una estaquilla de madera envuelta en alambre, montada sobre una de las paredes de una caja de prueba ya conocida. La medida de la ansiedad es la cantidad de tiempo que las ratas dedican a lanzar el material del suelo de la caja hacia la fuente de descargas con movimientos de empuje hacia adelante con su cabeza y garras delanteras (*véase* Treit *et al.*, 1993).

En la *prueba de comprobación del riesgo*, tras una única exposición breve de un gato sobre la superficie de una madriguera de laboratorio, las ratas huyen a sus madrigueras y se quedan inmóviles. Posteriormente, comienzan a realizar diversas conductas de comprobación del riesgo (p. ej., explorar la superficie desde la boca de la madriguera, o explorar la superficie en una postura estirada y cautelosa) antes de que su conducta se normalice (*véase* Blanchard, Blanchard y Rogers, 1991; Blanchard *et al.*, 1990). La medida de ansiedad es la cantidad de tiempo que pasan las ratas inmóviles y evaluando el riesgo.

Los modelos de ansiedad del laberinto en cruz elevado, de enterramiento defensivo y de comprobación del riesgo se han validado con la demostración de que las benzodiacepinas reducen los diversos índices de ansiedad de estos modelos, mientras que los fármacos no ansiolíticos normalmente no lo hacen. Sin embargo, podría haber un problema con esta línea de datos. Este problema surge del hecho de que muchos casos de ansiedad no responden bien a la terapia con benzodiacepinas. Por consiguiente, los modelos animales de ansiedad existentes podrían ser modelos de ansiedad sensible a las benzodiacepinas, en lugar de modelos generales de ansiedad y, por tanto, estos modelos podrían no ser sensibles a fármacos ansiolíticos que actúan a través de un mecanismo diferente (es decir, no gabaérgico). Por ejemplo, el ansiolítico atípico buspirona no tiene un efecto ansiolítico fiable en la prueba del laberinto en cruz elevado.

Bases neurales de los trastornos de ansiedad

Al igual que las teorías actuales de las bases neurales de la esquizofrenia y la depresión, las teorías actuales de las bases neurales de los trastornos de ansiedad se basan en gran medida en el análisis de los efectos de los fármacos terapéuticos. El hecho de que muchos fármacos ansiolíticos sean agonistas en los receptores de $GABA_A$ (p. ej., las benzodiacepinas) o en los receptores de serotonina (p. ej., la buspirona y el Prozac) ha centrado la atención en el posible papel en los trastornos de ansiedad de una alteración en ambas transmisiones, GABAérgica y serotoninérgica.

Implicaciones clínicas

Recientemente, las especulaciones sobre las estructuras encefálicas que intervienen en los trastornos de ansiedad se han centrado en la amígdala, debido al papel fundamental que desempeña en el miedo y en la conducta defensiva (*véase* LeDoux, 1995). Hay varios hechos que apoyan la intervención de la amígdala en los trastornos de ansiedad: la amígdala tiene una concentración elevada de receptores $GABA_A$; la infusión local de benzodiacepinas en la amígdala produce efectos ansiolíticos en los animales de laboratorio; y las inyecciones locales de antagonistas del GABA en la amígdala pueden impedir los efectos ansiolíticos de inyecciones *sistémicas* (en la circulación general) de benzodiacepinas (*véase* Davis, Rainnie y Cassell, 1994).

Neurociencia cognitiva

Los estudios de neuroimagen en casos de trastorno de ansiedad no han revelado una patología estructural obvia, ya sea en la amígdala o en otra estructura cerebral. Por lo contrario, se ha informado de muchos cambios funcionales, pero hasta el momento ninguno se ha replicado sistemáticamente. El problema posiblemente sea que la categoría diagnóstica de trastorno de ansiedad es tan amplia que las imágenes cerebrales que se obtienen promediando las observaciones de varios sujetos están inevitablemente oscurecidas por la alta variabilidad intersujeto (Reiman *et al.*, 2000).



18.4 Síndrome de Gilles de la Tourette

El síndrome de Gilles de la Tourette es el cuarto de los trastornos psiquiátricos que se tratan en este capítulo. Difiere de los tres primeros (la esquizofrenia, los trastornos afectivos y la ansiedad) en la especificidad de sus características. Y es tan interesante como específico. El caso de R. G. presenta el síndrome de Gilles de la Tourette.

El caso de R. G., el loco de remate

A los 15 años de edad, R. G. presentó *tics* (movimientos o vocalizaciones involuntarias, repetitivas y estereotipadas). Durante la primera semana, los tics consistían en parpadeos involuntarios, pero más tarde empezaron a incluir otras partes de su cuerpo, como los brazos y las piernas.

Implicaciones clínicas

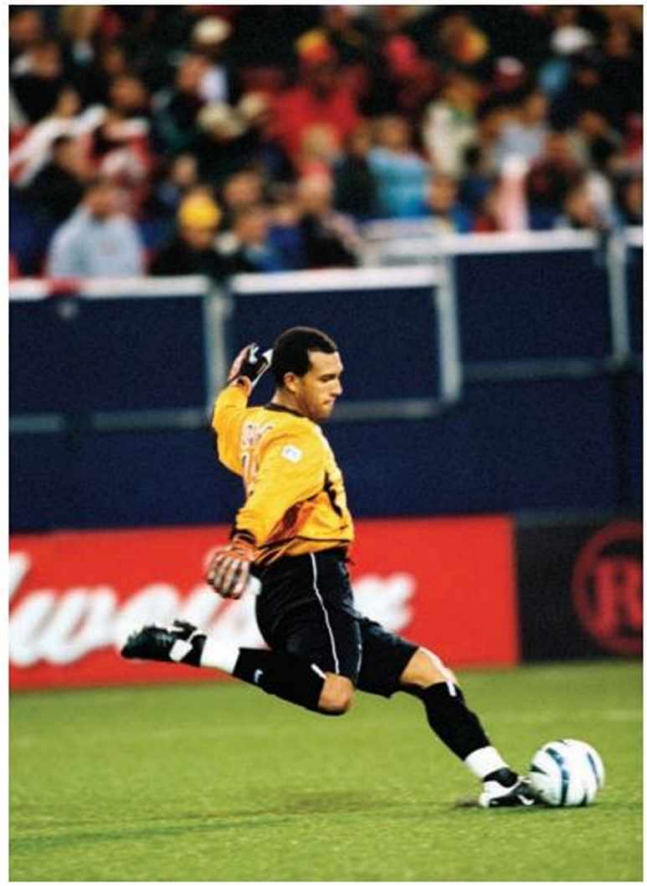
R. G. y su familia eran religiosos, así que cuando sus tics empezaron a ser verbales comenzaron a ser muy molestos. Empezó a decir palabrotas repetidamente, de forma involuntaria. Las palabrotas involuntarias son un síntoma común del síndrome de Gilles de la Tourette y de otros trastornos psiquiátricos y neurológicos (Van Lancke y Cummings, 1999). También R. G. empezó a ladrar como los perros. Por último, pre-

sentó ecolalia: cuando su madre decía «La cena está lista», él contestaba «Está lista, está lista».

Antes del inicio de los síntomas, R. G. era un estudiante de primera, aparentemente feliz y con una personalidad agradable y extrovertida. Cuando comenzaron los síntomas, se mofaban de él, le imitaban y ridiculizaban sus compañeros de colegio. Así, respondió con ansiedad, depresión y retraimiento. Sus notas cayeron en picado.

Cuando sus padres le llevaron al psiquiatra en seguida le dieron el diagnóstico: los síntomas del síndrome de Gilles de la Tourette son inconfundibles. La medicación eliminó el 99% de los síntomas y una vez que se le explicó lo que le pasaba y comprendió que no estaba loco, volvió a su forma de ser extrovertida.

Mucha gente con síndrome de Gilles de la Tourette sólo presentan tics y ningún otro síntoma. Por consiguiente, si sus amigos, familiares y colegas les entienden y apoyan, pueden vivir tranquila y productivamente. Por ejemplo, Tim Howard (en la foto) fue portero del *Manchester United*, uno de los mejores equipos de fútbol del mundo.



¿Qué es el síndrome de Gilles de la Tourette?

El *síndrome de Gilles de la Tourette* es un trastorno de **tics** (movimientos o vocalizaciones involuntarias, repetitivas y estereotipadas) (Jankovic, 2001; Leckman *et al.*, 2001). Habitualmente comienza durante la niñez con tics motores simples, como parpadear o mover la cabeza, pero estos síntomas se van desarrollando a lo largo del tiempo siendo cada vez más complejos y severos. Los tics motores complejos más comunes son: hacer gestos lascivos, golpear, tocar objetos, sentare en cuclillas, ponerse furioso y dar vueltas. Los tics verbales mas comunes son: sonidos inarticulados (p. ej., ladrar, toser, gruñir), *coprolalia* (lanzar obscenidades), *ecolalia* (repetir las palabras de la otra persona) y *palilalia* (repetir las palabras de uno mismo).

Implicaciones clínicas

El síndrome de Gilles de la Tourette se manifiesta en un 0,7% de los niños y es tres veces más frecuente en los varones que en las mujeres. Existe un componente genético importante: las tasas de concordancia son de un 55% para gemelos univitelinos y de un 8% para gemelos bivitelinos (*véase* Pauls, 2001).

Algunos pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette también presentan signos de *trastorno de déficit de atención/hiperactividad*, de trastorno obsesivo-compulsivo, o de ambos (Sheppard *et al.*, 1999). Por ejemplo, R. G. tenía obsesiones por lo números impares y se negaba a sentarse en butacas numeradas que fuesen pares.

Aunque los tics presentes en el síndrome de Gilles de la Tourette son involuntarios, el paciente puede controlarlos con gran concentración y esfuerzo durante un breve periodo de tiempo. No obstante, si los suprime, le sobreviene una sensación de tensión e incomodidad, que normalmente desencadena otra serie de tics particularmente frecuentes e intensos.

Imagine el lector cuán difícil le sería la vida cotidiana si sufriese un síndrome de Gilles de la Tourette grave —por ejemplo, si frecuentemente se agarrase los genitales y ladrase como un perro—. Sin importar cuán inteligente, capaz y agradable fuese usted, no mucha gente estaría dispuesta a relacionarse con usted o a emplearle (*véase* Kushner, 1999).

Impedimentos para el estudio de la neuropatología del síndrome de Gilles de la Tourette

Se sabe poco acerca de los mecanismos neurales del síndrome de Gilles de la Tourette, en parte porque existen muchos impedimentos importantes que hacen difícil su estudio (*véase* Swerdlow y Young, 2001). Presentemos tres de estos impedimentos. En primer lugar, no existen modelos animales para el síndrome de Gilles de la Tourette;

en consecuencia, son difíciles los experimentos controlados, y los estudios que impliquen una manipulación directa del cerebro son imposibles. En segundo lugar, todavía no se han descubierto genes concretos que estén implicados en la evolución del trastorno, y por tanto se carece de un área importante que proporcione claves sobre sus bases neuroquímicas. En tercer lugar, dados los movimientos involuntarios que caracterizan al trastorno, es muy difícil realizar estudios de neuroimagen y éstos solo se pueden realizar durante periodos breves en los que el paciente sea capaz de controlar sus tics.

Mecanismos cerebrales del síndrome de Gilles de la Tourette

Implicaciones clínicas

Poco se puede deducir sobre el síndrome de Gilles de la Tourette de las investigaciones neuropatológicas *postmortem* publicadas. Curiosamente, en estas publicaciones se han descrito tan solo siete casos y todos ellas resultan limitadas por ambigüedades del diagnóstico y coexistencia de otros trastornos, como la epilepsia (*véase* Swerdlow y Young, 2001).

Esta escasez de estudios cerebrales *postmortem* en pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette no se ha debido al azar. Los pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette por lo general reciben la mayor parte de su tratamiento médico durante la niñez, cuando manifiestan por primera vez signos del trastorno y los síntomas son más graves. Así pues, cuando mueren han pasado mucho tiempo sin contacto con el médico que les trató cuando eran niños, y por tanto raramente se examina su cerebro para hallar vínculos con el síndrome de Gilles de la Tourette. Por consiguiente, los pocos cerebros que se han examinado en estudios *postmortem* han sido cerebros de pacientes atípicos con síndrome de Gilles de la Tourette que recibían tratamiento neurológico cerca del momento de su muerte.

Reflexión crítica

Mediante neuroimagen funcional, se han observado muchas anomalías en pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette que controlan de modo activo sus tics. No obstante, la mayor parte de estas anomalías no se han replicado en otros estudios —con dos excepciones (Peterson, 2001)—. En primer lugar, las anomalías se han observando casi siempre en los núcleos de la base. En segundo lugar, estas anomalías se observan habitualmente en la corteza, especialmente en áreas de la corteza límbica y asociativa. Se recordará que los núcleos de la base forman parte de un circuito principal de retroalimentación: reciben *input* de muchas áreas de la corteza y gran parte de su *output* va al tálamo, que a su vez lo proyecta de vuelta a muchas áreas corticales. Los resultados de los estudios de neuroimagen funcional sugieren que la neuropatología del Síndrome de Gilles de la Tourette reside en este circuito.

Neurociencia cognitiva

Tratamiento del síndrome de Gilles de la Tourette

Aunque los tics son la característica definitoria del síndrome de Gilles de la Tourette, habitualmente su tratamiento comienza centrándose en otros aspectos del trastorno. En primer lugar, se informa al paciente, a su familia, amigos y profesores sobre la naturaleza del síndrome. En segundo lugar, el tratamiento se centra en los problemas emocionales asociados (p. ej., ansiedad y depresión). Una vez que se han dado estos dos primeros pasos, la atención se centra en el tratamiento de los síntomas.

Implicaciones clínicas

Los tics del síndrome de Gilles de la Tourette se tratan por lo general con *neurolépticos* (los bloqueantes del receptor D_2 que se utilizan para tratar la esquizofrenia). Sin embargo, hay pocos estudios que demuestren la eficacia de estos fármacos en el tratamiento del síndrome de Gilles de la Tourette (Lang, 2001; Riddle y Carlson, 2001).

El aparente éxito de los bloqueantes del receptor D_2 en el tratamiento del síndrome de Gilles de la Tourette es coherente con la hipótesis de que el trastorno se relaciona con una alteración del circuito de retroalimentación entre núcleos basales, tálamo y corteza. En particular, la eficacia de estos fármacos implicaría al *neoestriado*, que es el órgano de actuación de muchas proyecciones dopaminérgicas a los núcleos basales. La hipótesis actual es que el síndrome de Gilles de la Tourette es un trastorno del desarrollo neural, resultado de una inervación dopaminérgica excesiva del neoestriado y las áreas de corteza límbica asociadas (*véase* Jankovic, 2001)

El caso de P. H., el neurocientífico con síndrome de Gilles de la Tourette

El síndrome de Gilles de la Tourette ha sido el problema de P. H. desde hace más de tres décadas (Hollenbeck, 2001). Dada su situación de profesor de la facultad de medicina suele dar clases sobre este tema. Junto a sus alumnos, muchas otras personas con síndrome de Gilles de la Tourette y sus familiares acudían a sus clases. Encontrarse con personas de su misma generación con dicho síndrome le dio una gran lección. Se quedó asombrado al descubrir que muchos de ellos no se habían hecho tan duros como él. Aproximadamente la mitad de ellos seguían recibiendo tratamiento a cauda de las heridas psicológicas sufridas durante su niñez.

En la mayoría de ellos, el dolor y la ansiedad tan arraigados no se debía a los tics en sí mismos. Provenía de haber sido ridiculizados y atormentados por los demás y de las advertencias santurronas que constantemente les hacían los «colegas» bienintencionados. La disfunción podría localizarse en los núcleos de la base, pero en realidad este es un trastorno más del observador que del paciente.

> No existe personalidad, por buena y excelente que sea, que no pueda ser destrozada por el ridículo, por pobre y sin ingenio que sea.
>
> MARK TWAIN



18.5 Ensayos clínicos: elaboración de nuevos psicofármacos

Casi a diario se dan noticias sobre descubrimientos prometedores que parecen resaltar la eficacia de nuevos fármacos o tratamientos. Pero muy a menudo la promesa no se materializa. Por ejemplo, aproximadamente 50 años más tarde de que empezó la revolución de la biología molecular no se utiliza ni una sola terapia genética. La razón reside en que la trayectoria de un fármaco u otro tipo de tratamiento desde la prometedora investigación básica hasta su utilización real es insoportablemente complejo, consume mucho tiempo y resulta muy caro.

Implicaciones clínicas

Tras leer los apartados anteriores de este capítulo, el lector no ha podido apreciar realmente las dificultades para elaborar nuevos fármacos psicoterapéuticos ya que nos hemos centrado en descubrimientos farmacológicos muy iniciales y sus implicaciones para el desarrollo de teorías de la disfunción psiquiátrica. Durante los primeros años, la obtención de nuevos fármacos psicoterapéuticos fue un proceso aleatorio. Los nuevos fármacos se probaban en muestras de pacientes con poca justificación y rápidamente se ponían en el mercado al alcance de un público confiado, en muchas ocasiones antes de que se demostrara que no eran eficaces en el tratamiento de lo que proponía originalmente.

Las cosas han cambiado. Los estudios experimentales sobre fármacos en seres humanos y su consiguiente puesta en el mercado se regulan actualmente de forma estricta mediante organismos gubernamentales.

El proceso para poder obtener permiso del gobierno para poner en el mercado un nuevo fármaco psicoterapéutico comienza con la síntesis del fármaco, el desarrollo de procedimientos económicos para sintetizarlo y la recolección de datos fiables en sujetos no humanos que muestren que el fármaco es seguro para el consumo humano y tiene efectos terapéuticos potencialmente beneficiosos. Estos pasos iniciales duran mucho tiempo, al menos 5 años, y sólo si la evidencia es suficientemente prometedora se le concede permiso para proceder con los ensayos clínicos. Los **ensayos clínicos** son estudios llevados a cabo en seres humanos para evaluar la eficacia terapéutica de un fármaco u otro tratamiento no probado. Este proceso al completo se muestra resumido en la Tabla 18.2.

En este último apartado del capítulo nos centraremos en el proceso para realizar un ensayo clínico, pero antes de comenzar debemos resaltar el papel fundamental que desempeña la investigación en sujetos no humanos en la elaboración de fármacos terapéuticos eficaces para pacientes humanos. Sin unas sólidas bases en investigación comparada es extremadamente difícil conseguir permiso gubernamental para comenzar un ensayo clínico.

Perspectiva evolutiva

Ensayos clínicos: tres fases

Los ensayos clínicos de nuevos fármacos potencialmente terapéuticos pueden comenzar una vez que se ha obtenido el visto bueno por parte de los organismos gubernamentales apropiados. Los ensayos clínicos se realizan en tres fases separadas: (1) detección de toxicidad, (2) establecimiento del protocolo de evaluación, y (3) pruebas finales (*véase* Zivin, 2000).

Implicaciones clínicas

Detección de toxicidad El objetivo de la primera fase de un ensayo clínico es determinar si el fármaco es seguro para el consumo humano y, si lo es, determinar qué cantidad de fármaco es tolerable por el ser humano. Administrar el fármaco a seres humanos por primera vez es siempre un proceso muy arriesgado, ya que no hay manera de saber cómo responderán. Los sujetos en la fase 1 son habitualmente voluntarios sanos, a quienes se les paga. La fase 1 de los ensayos clínicos siempre comienza con pequeñas inyecciones que se van aumentando según avanza la prueba. Las reacciones de los sujetos se monitorizan meticulosamente, y en el momento en que se observan reacciones adversas fuertes, se detiene esta fase. Aproximadamente se requiere un año y medio de duración y unos 10 millones de dólares para completarla.

Establecimiento del protocolo de evaluación El objetivo de la segunda fase de un ensayo clínico es establecer el *protocolo* (las condiciones) por el cual las pruebas

TABLA 18.2 **Fases de la puesta a punto de un fármaco**

TIEMPO	INVESTIGACIÓN BÁSICA	
Al menos 5 años	Descubrimiento del fármaco, elaboración de métodos eficaces de síntesis, y pruebas con modelos animales	
Aproximadamente 1 año	**Solicitud para comenzar los ensayos clínicos y revisión de la investigación básica por organismos gubernamentales**	
	ENSAYOS CLÍNICOS CON SERES HUMANOS	**COSTE**
Aproximadamente 1,5 años	**Fase I** Detección sistemática de inocuidad y determinación de la dosis máxima inocua	Aproximadamente 10 millones de dólares
Aproximadamente 2 años	**Fase II** Establecimiento de las dosis y el horario de administración del tratamiento más eficaces	Aproximadamente 20 millones de dólares
Aproximadamente 3,5 años	**Fase III** Pruebas claras de que el fármaco es terapeútico	Aproximadamente 45 millones de dólares
Aproximadamente 1,5 años	**Solicitud para empezar la comercialización y revisiones de los resultados de los ensayos clínicos por organismos gubernamentales**	
	VENTA AL PÚBLICO	
Continuo	Recuperación de los gastos de la puesta a punto y continuación del control de la inocuidad del fármaco	

finales deben arrojar resultados claros. Por ejemplo, en la fase 2 los investigadores esperan descubrir qué dosis pueden ser efectivas, con qué frecuencia deben ser administradas, durante cuánto tiempo deben administrarse para que tengan un efecto terapéutico eficaz, qué beneficios se deberían obtener, y qué pacientes deberían beneficiarse de dicho fármaco. Las pruebas de la fase 2 se realizan con pacientes que sufren el trastorno al que está destinado el fármaco; las pruebas suelen incluir *grupos de referencia tratados con placebo* (grupos de sujetos que reciben una sustancia de control en vez del fármaco), y diseños de *doble anonimato*, es decir, las pruebas se realizan de forma que ni los pacientes ni los médicos que se relacionan con ellos conozcan qué tratamiento (fármaco o placebo) ha recibido cada paciente. Para completar la fase 2, habitualmente se requieren 2 años y unos 20 millones de dólares.

Pruebas finales La fase 3 de los ensayos clínicos consiste normalmente en un estudio con un grupo de referencia tratado con placebo, de doble anonimato, realizado en una gran cantidad de pacientes —a menudo, varios miles— que sufren del trastorno que se está estudiando. El diseño de las pruebas de la fase 3 se realiza en base a los resultados de la fase 2, de manera que las pruebas finales puedan demostrar efectos terapéuticos positivos, si es que se dan. La primera prueba de la fase final no suele ser concluyente, pero si es prometedora se realiza una segunda prueba basada en un protocolo rediseñado. En la mayoría de los casos, suelen ser necesarias dos pruebas independientes y satisfactorias para convencer a los organismos gubernamentales. Una prueba satisfactoria es aquella en la que los efectos beneficiosos son considerablemente mayores que los efectos secundarios adversos. La duración típica de la fase de pruebas finales suele ser de 3 años y medio y el coste típico de uno 45 millones de dólares.

Aspectos polémicos de los ensayos clínicos

El proceso del ensayo clínico no está exento de controversias, como queda reflejado en las críticas y debates que se presentan a continuación (Zivin, 2000).

Requisito de un diseño de doble anonimato y de un grupo de referencia tratado con placebo En la mayoría de los ensayos clínicos, los pacientes son asignados al azar al grupo tratado con fármaco o al grupo tratado con placebo, y no saben exactamente qué tratamiento están recibiendo (*véase* Woods *et al.*, 2001). Según esto, algunos pacientes cuya única esperanza de recuperación sería este último tratamiento experimental, pueden, sin sa-

Reflexión crítica

berlo, recibir placebo. Las compañías farmacéuticas y los organismos gubernamentales coinciden en reconocer que esto es verdad, pero argumentan que no puede haber pruebas convincentes de que el tratamiento experimental es eficaz hasta que se lleve a cabo el ensayo de grupo de referencia tratado con placebo, de doble anonimato. Ya que los trastornos psiquiátricos en ocasiones mejoran con la sustancia placebo, el procedimiento de grupo de referencia tratado con placebo, de doble anonimato, es esencial para evaluar cualquier fármaco psicoterapéutico.

Necesidad de placebos activos El procedimiento de estudio con grupo de referencia tratado con placebo y de doble anonimato parece ser el idóneo para las pruebas clínicas, pero no lo es (*véase* Salamone, 2000). A dosis terapéuticas, muchos fármacos tienen efectos secundarios que suelen ser evidentes para las personas que los están tomando y, por lo tanto, los sujetos de los estudios con grupo de referencia tratado con placebo y de doble anonimato que reciben el fármaco pueden estar seguros de que no están en el grupo tratado con placebo. Saber esto puede contribuir enormemente a los efectos positivos del fármaco, independientemente de que no tenga ningún efecto terapéutico real. Conforme a ello, en la actualidad se reconoce generalmente que siempre es mejor un placebo activo que un placebo inerte como fármaco de referencia. Los **placebos activos** son fármacos de referencia que no tienen ningún efecto terapéutico, pero que producen efectos secundarios similares a los del fármaco que se está probando.

Reflexión crítica

Duradón requerida Los pacientes que buscan desesperadamente nuevos tratamientos se suelen sentir frustrados por la cantidad de tiempo que requieren lo ensayo clínicos. Por ello, tanto los investigadores como las compañías farmacéuticas y los organismos gubernamentales se están esforzando en acelerar el proceso de evaluación sin sacrificar la calidad de los procedimientos diseñados para proteger a los pacientes de tratamientos ineficaces.

Reflexión crítica

Aspectos financieros Las compañías farmacéuticas pagan a los científicos, médicos, técnicos, asistentes y pacientes involucrados en los ensayos clínicos. Si consideramos la cantidad de millones que se gastan y el hecho de que tan solo el 20% de los fármacos candidatos que empiezan las pruebas en la fase 1 acaban recibiendo finalmente la aprobación (Zivin, 2000), no es sorprendente que las compañías farmacéuticas estén ansiosas por recuperar sus costes. En vista de estas presiones, muchos han puesto en duda la imparcialidad de aquellos que dirigen los ensayos clínicos. Los propios científicos se han quejado en numerosas ocasiones de que las compañías farmacéuticas les obligan a firmar acuerdos que les prohíben publicar resultados negativos sin el consentimiento de la compañía que lo financia.

Reflexión crítica

Otro aspecto financiero es el hecho de que las compañías farmacéuticas rara vez elaboran fármacos para tratar enfermedades poco frecuentes, ya que dichos tratamientos no darían muchos beneficios. Aquellos fármacos para los que el mercado es demasiado pequeño como para producir grandes beneficios se denominan *medicamentos sin interés comercial* («*orphan drugs*»). Los gobiernos de Europa y Norte América han aprobado decretos para promover la elaboración de estos fármacos (*véase* Maeder, 2003)

Efectividad de los ensayos clínicos

A pesar de toda la controversia que rodea al proceso de ensayo clínico, no hay duda de que funciona.

> Una triste y larga historia nos ha hablado de charlatanes que realizan promesas infundadas y se aprovechan de las personas en los momentos en los que son menos capaces de cuidar de sí mismos. El proceso del ensayo clínico es el método más objetivo y mejor ideado para evaluar la eficacia de un tratamiento. Es caro y lento, y necesita continuas mejoras, y presenta descuidos; pero el proceso es digno de confianza. (Zivin, 2000, p. 75)

Sin duda, el proceso del ensayo clínico no es perfecto. Por ejemplo, las preocupaciones que generan los aspectos éticos de los estudios aleatorios con grupo de referencia tratado con placebo, de doble anonimato, suelen estar justificados. Aun así, la gran mayoría de los profesionales de la medicina y de la investigación aceptan que estos estudios son las pruebas esenciales y críticas para evaluar un nuevo tratamiento. Esto es especialmente cierto en los fármacos psicoterapéuticos ya que los trastornos psiquiátricos suelen responder a los tratamientos con placebo y porque la evaluación de su gravedad es subjetiva y las expectativas del terapeuta pueden influirla enormemente.

Todo el mundo está de acuerdo en que los ensayos clínicos son demasiado caros y largos. Pero un experto responde a esta preocupación de la siguiente manera: los ensayos clínicos pueden ser fidedignos, rápidos o baratos; pero en un ensayo sólo pueden darse dos de estos tres aspectos (Zivin, 2000). Piense en ello.

Es importante comprender que todo ensayo clínico se controla cuidadosamente desde el inicio. Una vez que los resultados lo avalan, se realizan cambios en el protocolo de investigación a fin de reducir los costes y el tiempo requerido para desarrollar un tratamiento eficaz para los pacientes que lo necesiten; especialmente para los pacientes que participaron en el ensayo clínico y que recibieron placebo.

Conclusión Este capítulo, y de hecho todo el libro, finaliza con el caso de S. B., que sufre un trastorno afectivo bipolar. El caso de S. B. es apropiado en este momento porque se benefició mucho de un ensayo clínico y porque demuestra el valor de la educación en biopsicología, la cual hace hincapié en una reflexión crítica y en la importancia de tomar la responsabilidad de la salud de uno mismo. Como verá, S. B. realizó un curso similar al que usted está siguiendo, y las cosas que él aprendió le permitieron llevar su propio tratamiento hacia resultados positivos.

El caso de S. B., el estudiante de biopsicología que asumió el control

Conocí a S. B. cuando él estudiaba su tercer año de licenciatura. Ese año fue alumno en mi clase de biopsicología y además trabajó como voluntario en mi laboratorio. S. B. es una persona callada, agradable y tímida; tiene unos modales sin pretensiones, pero es amable, erudito e inteligente, con una gran diversidad de intereses. Por ejemplo, me sorprendió saber que era un buen artista, interesado en la ilustración en médica, así que hablamos mucho sobre las ilustraciones y dibujos de este libro.

Me agradó descubrir que las notas de S. B. confirmaban mis impresiones positivas sobre él. Tenías las mejores notas de la carrera. Además, en seguida se hizo evidente que tenía un toque especial para la investigación, así que le ofrecí ser mi becario ya licenciado. Él aceptó y su rendimiento ha sido realmente excepcional. Como puede comprobar estoy muy orgulloso de él.

S.B. le va a describir su caso con sus propias palabras. Quería hablarle yo mismo sobre él para poder darle una descripción clara de su situación. Como está a punto de descubrir, la visión que tiene S. B. de sí mismo, oscurecida por una negra nube de depresión, en ocasiones no se ajusta a la realidad.

> Durante los estudios de licenciatura he sufrido depresión. Aunque la medicación mejoró un poco algunas cosas, seguí sintiéndome estúpido, antipático y perseguido. Hubo algunas cosas positivas en mis años de carrera. El Dr. Pinel fue muy bueno conmigo, y me gustaron sus clases. Él siempre insistía en que el aspecto más importante de sus clases era aprender a pensar por sí mismo. Me impresionó como fue capaz de diagnosticarse un tumor cerebral. En aquel momento no me di cuenta de cuán importantes iban a ser esas clases.
>
> A los pocos meses de terminar la carrera, la depresión empeoró tanto que apenas podía hacer algo. Mi psiquiatra me recomendó que me tomase una excedencia, cosa que hice. Regresé unos meses más tarde, atiborrado de antipsicóticos y antidepresivos, casi incapaz de mantener las cosas en orden.
>
> Puede imaginar lo bien que me sentí 2 años más tarde, cuando comencé a salir de esa situación. Ocurrió que me sentía mejor que nunca. Aumentó mi productividad y creatividad. Leía, escribía, dibuja y nuevas ideas para futuros experimentos inundaban mi cabeza. Las cosas iban tan bien que de pronto me di cuenta de que estaba durmiendo tan solo 2 ó 3 horas por noche. Además, mi cerebro tenía tanta energía que a veces mis amigos me rogaban que hablase más lento porque a veces no podían ni seguir mi diálogo.
>
> Pero la euforia se acabó de golpe. Seguía teniendo energía y seguía siendo creativo, pero el contenido de mis ideas cambió. Mi conciencia volvió a estar dominada por sentimientos de inferioridad, estupidez, y persecución. Las ideas de suicidio eran una compañía constante.
>
> Como último recurso, llamé a mi psiquiatra y enseguida me ingresó. El diagnostico que recibí fue trastorno afectivo bipolar con *episodio mixto*. Según me explicaron, los episodios mixtos son estados de transición entre la manía y la depresión y suelen asociares con altos índices de suicidio.
>
> Durante la primera semana, pasé la mayor parte del tiempo durmiendo ya que estaba muy sedado. Cuando salí del estupor, dos residentes de psiquiatría me informaron que me iban a administrar un estabilizador del estado de ánimo y que probablemente tendría que tomarlo durante el resto de mi vida. Hubo dos cosas que me hicieron sentir mal respecto a ello. La primera, que muchos pacientes de la sala del hospital estaban tomando ese fármaco y parecían zombis hinchados. La segunda, que los médicos parecían saber menos sobre ese fármaco y sus mecanismos de lo que yo sabía. Así que pedí tener acceso a la biblioteca del hospital para poder aprender sobre mi trastorno y ese fármaco. En efecto, estaba escogiendo un «Pinel».
>
> Me asombró lo que encontré. Hacía varios meses que se había demostrado que el fármaco que me recomendaban los residentes no era más eficaz para tratar el trastorno afectivo bipolar que un placebo activo. Además, recientemente se había realizado un ensayo clínico con un nuevo fármaco, que había demostrado ser muy eficaz y tener pocos efectos secundarios.
>
> Cuando confronté a mis psiquiatras con la evidencia, quedaron sorprendidos y estuvieron de acuerdo en prescribirme el nuevo fármaco. Hoy en día me encuentro bien y continúo con mis estudios de posgrado. Sigo encontrando difícil creer que tuve el suficiente carácter para cuestionar a mis médicos y prescribir el fármaco por mí mismo. Nunca pensé que las lecciones que se aprenden en este libro podrían tener un efecto tan positivo en mi vida. Estoy contento de poder contarle mi historia y espero que se beneficie de ella.

(Utilizado con el permiso de Steven Barnes.)

Revisión de los temas

Implicaciones clínicas

El capítulo entero se ha centrado en los trastornos psiquiátricos, así que no debe resultar sorprendente que el tema de las implicaciones clínicas haya sido el predominante. Sin embargo, los otros tres temas del libro también han recibido una cobertura substancial.

Reflexión crítica

El tema de la reflexión crítica sobre la biopsicología ha surgido en la exposición de las diferencias entre los trastornos psiquiátricos y neuropsicológicos, el diagnóstico de esquizofrenia, y las razones por las cuales los estudios *postmortem* de pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette son poco frecuentes. Este tema además ha aparecido varias veces durante la descripción de los ensayos clínicos.

El tema de la neurociencia cognitiva ha sido obvio en el análisis de los estudios de neuroimagen funcional en los trastornos afectivos, trastornos de ansiedad y el síndrome de Gilles de la Tourette. Los estudios de neuroimagen funcional han sido importantes en el estudio de estos trastornos en concreto, ya que no se han identificado correlatos estructurales.

Neurociencia cognitiva

El tema de la perspectiva evolutiva ha aparecido en dos ocasiones: en el apartado de los modelos animales de la ansiedad y en el análisis del importante papel que ha jugado la investigación con sujetos no humanos en conseguir la autorizaron oficial para comenzar ensayos clínicos en seres humanos.

Perspectiva evolutiva

EN EL CD

Para lecturas relacionadas con el Capítulo 18, *véase* la copia impresa.

Cuestiones para reflexionar

1. Los traspiés a menudo juegan un papel importante en el progreso científico. Razónese este tema en relación con la elaboración de fármacos para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos.
2. El mecanismo por el que se alivia un trastorno no es necesariamente opuesto al mecanismo por el que se ha causado. Razónese esto respecto a las pruebas que apoyan las teorías actuales de la esquizofrenia, la depresión y la ansiedad.
3. Discútase el modelo de diátesis-estrés de la depresión. Diséñese un experimento para poner a prueba el modelo.
4. Hay que juzgar a la gente por lo que hace, no por lo que dice. Razónese esta recomendación con relación al síndrome de Gilles de la Tourette.
5. El síndrome de Gilles de la Tourette es un trastorno del espectador. Explíquese y razónese esto.
6. Los ensayos clínicos no son más que un exceso de burocracia gubernamental. La prescripción de fármacos debería dejarse enteramente en manos de los médicos. Razónese esto.

EN EL CD

¿Estudiando para un examen? Intente hacer los ejercicios de práctica del Capítulo 18.

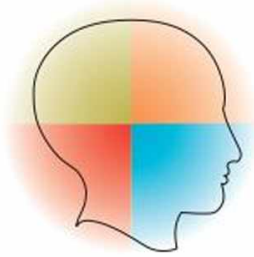
Palabras clave

Agorafobia, 513
Anhedonia, 512
Ansiedad, 512
Antidepresivos tricíclicos, 510
Benzodiacepinas, 514
Butirofenonas, 506
Clorpromacina, 504
Clozapina, 507
Depresión, 508
Depresión endógena, 509
Depresión reactiva, 509
Diátesis, 512
Efecto queso, 510
Ensayos clínicos, 518
Estabilizador del estado de ánimo, 510
Fenotiacinas, 506
Haloperidol, 506
Imipramina, 510
Inhibidores de la MAO, 510
Iproniacida, 510
Litio, 510
Manía, 509
Neurolépticos, 506
Placebos activos, 520
Prozac, 511
Regulación al alza, 512
Reserpina, 504
Tics, 516
Trastorno afectivo bipolar, 509
Trastorno afectivo unipolar, 509
Trastorno de ansiedad, 512
Trastorno de ansiedad generalizada, 513
Trastorno de pánico, 513
Trastorno por estrés postraumático, 513
Trastorno psiquiátrico, 502
Trastornos fóbicos de ansiedad, 513
Trastornos obsesivo-compulsivos, 513

EN EL CD

¿Necesita ayuda para estudiar las palabras clave de este capítulo? Revise las fichas electrónicas breves del Capítulo 18.

Epílogo

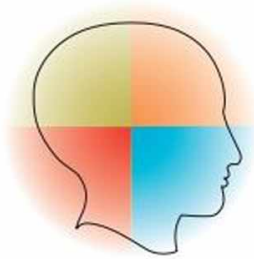


Me siento aliviado por haber concluido la edición que comencé hace casi dos años y estoy emocionado ante la posibilidad de poder dirigirme a tantos estudiantes como el lector a través de esta edición y su CD. El lector también ha de sentir un gran alivio por haber acabado de leer este libro; aun así, espero que se sienta un poco triste de que se haya acabado el tiempo que hemos pasado juntos.

Como buenos amigos, hemos compartido buenos y malos momentos. Hemos visto juntos lo divertido y asombroso de Ronda, la hábil cajera; el equipo de baloncesto de Nads; gente que apenas duerme; los «mamawawa»; cerebros divididos y transplantes de cerebros. Pero también nos han afectado muchas tragedias personales, como las de las víctimas de la enfermedad de Alzheimer y del envenenamiento por MPTP; el marinero perdido, H.M., el hombre que confundió a su mujer con un sombrero; el profesor P., el biopsicólogo que sufrió cirugía cerebral desde el otro lado de la mesa de operaciones; y su estudiante universitario, S.B., quien llevó el tratamiento de su propia enfermedad. Le agradezco al lector que me haya permitido compartir *Biopsicología* con él. Espero que le haya resultado una experiencia enriquecedora.

Nuestras mutuas experiencias han sobrepasado espacio y tiempo. Ahora mismo estoy sentado en mi despacho contemplando mi jardín y el Océano Pacífico, mientras el pinzón vecino celebra el término de esta edición y la primera oleada de flores de la primavera con su canto. Son las siete de la mañana del sábado 30 de Abril de 2005. ¿Dónde y en qué día está usted?

Apéndices



Apéndice I El sistema neurovegetativo

Apéndice II Algunas funciones de la activación simpática y de la parasimpática

Apéndice III Los pares craneales

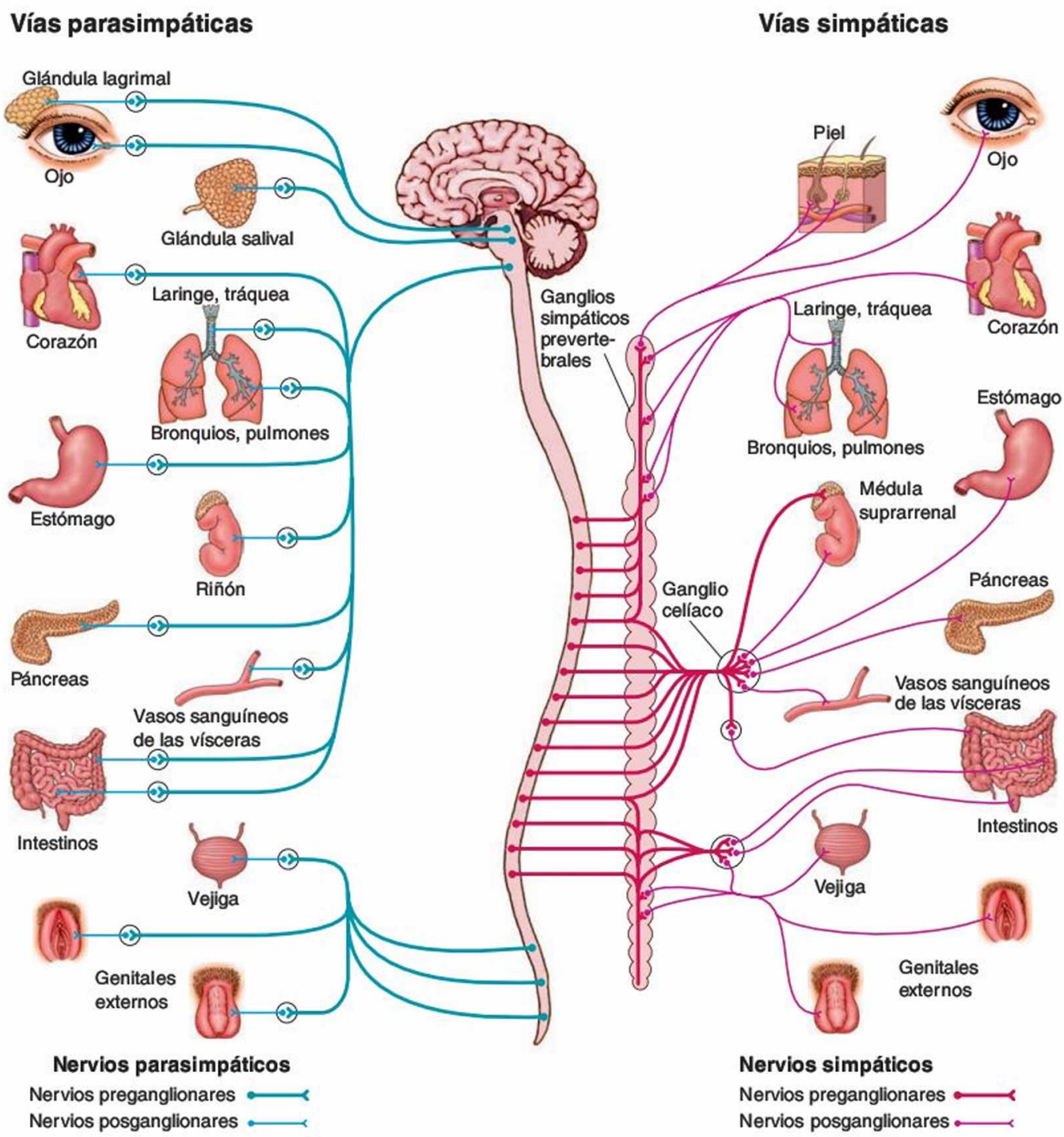
Apéndice IV Funciones de los pares craneales

Apéndice V Núcleos del tálamo

Apéndice VI Núcleos del hipotálamo

Apéndice I

El sistema neurovegetativo



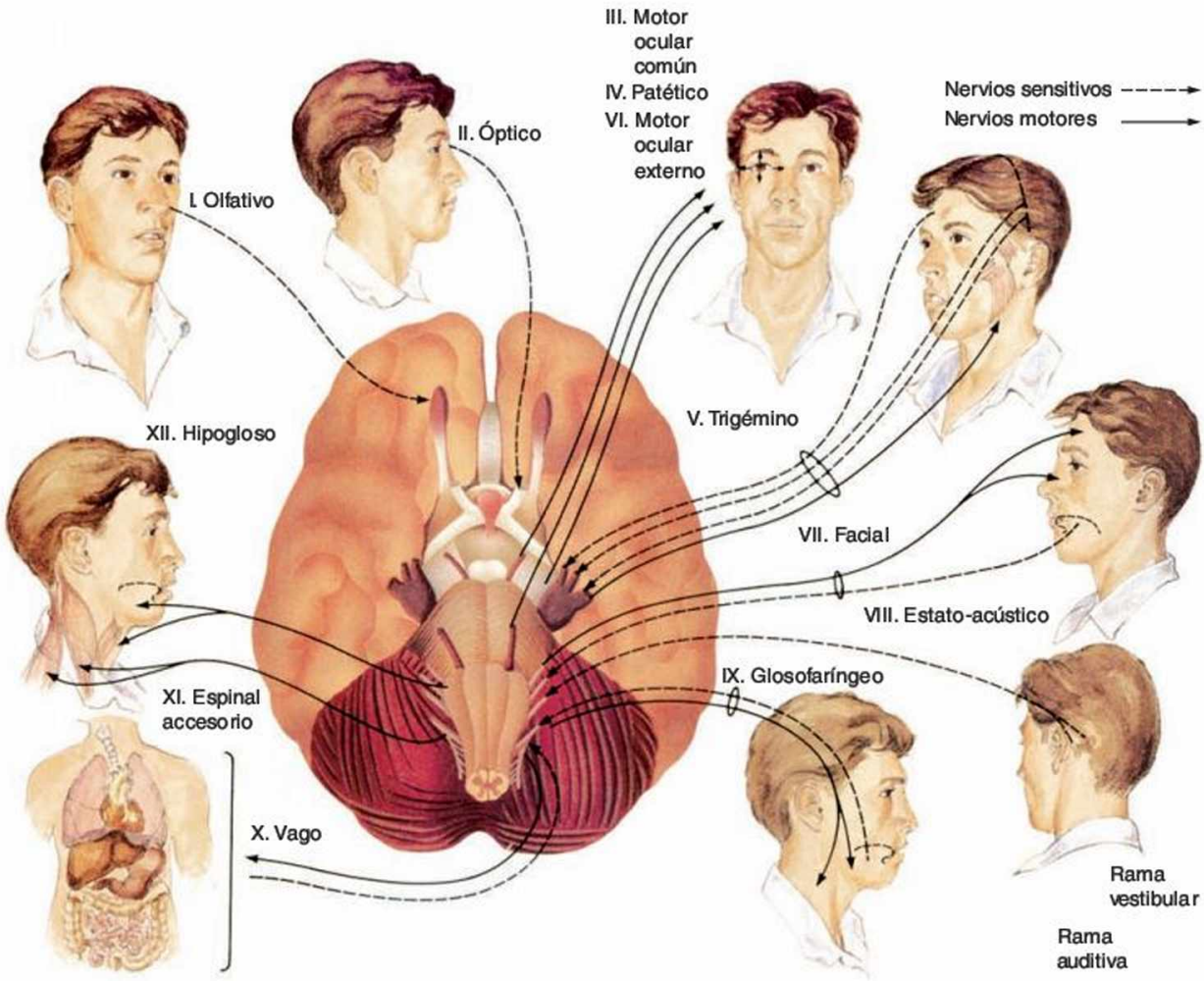
Apéndice II

Algunas funciones de la activación simpática y de la parasimpática

ÓRGANO	*EFECTO SIMPÁTICO*	*EFECTO PARASIMPÁTICO*
Glándula salival	Disminuye la secreción	Aumenta la secreción
Corazón	Aumenta la frecuencia cardíaca	Disminuye la frecuencia cardiaca
Vasos sanguíneos	Contrae los vasos sanguíneos en la mayoría de los órganos	Dilata los vasos sanguíneos en unos cuantos órganos
Pene	Eyaculación	Erección
Músculos radiales del iris	Dilata la pupila	Sin efecto
Músculos orbiculares del iris	Sin efecto	Contrae la pupila
Glándula lagrimal	Sin efecto	Estimula la secreción
Glándula sudorípara	Estimula la secreción	Sin efecto
Estómago e intestino	Sin efecto	Estimula la secreción
Pulmones	Dilata los bronquiolos, inhibe la secreción mucosa	Contrae los bronquiolos, estimula la secreción mucosa
Músculos piloerectores	Eriza el vello y produce «piel de gallina»	Sin efecto

Apéndice III

Los pares craneales



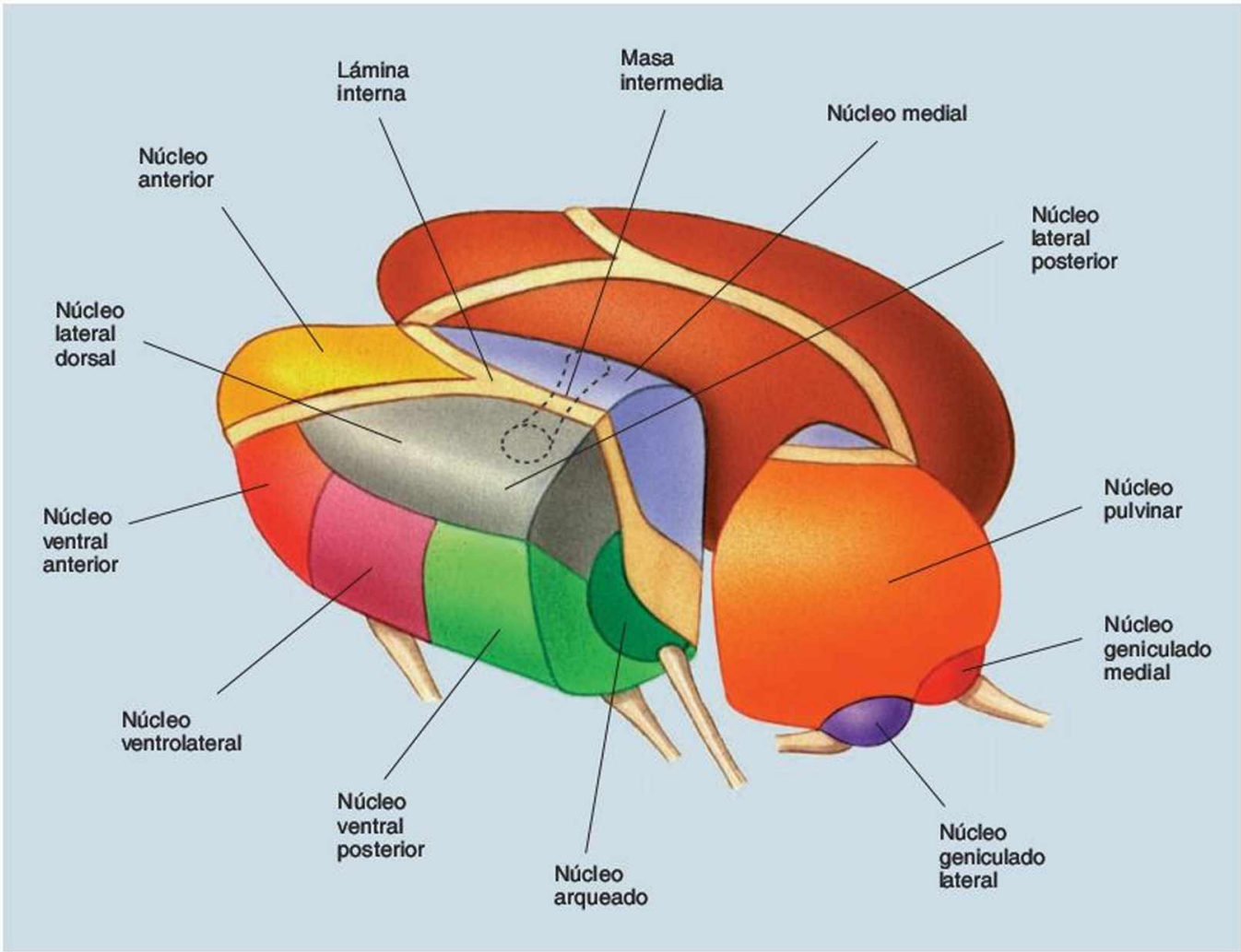
Apéndice IV

Funciones de los pares craneales

NÚMERO	*NOMBRE*	*FUNCIÓN GENERAL*	*FUNCIONES ESPECÍFICAS*
I	Olfativo	Sensitiva	Olfato
II	Óptico	Sensitiva	Vista
III	Motor ocular común	Motora Sensitiva	Movimiento ocular y constricción de la pupila Señales sensitivas de ciertos músculos oculares
IV	Patético	Motora Sensitiva	Movimiento ocular Señales sensitivas de ciertos músculos oculares
V	Trigémino	Sensitiva Motora	Sensibilidad facial Masticación
VI	Motor ocular externo	Motora Sensitiva	Movimiento ocular Señales sensitivas de ciertos músculos oculares
VII	Facial	Sensitiva Motora	Gusto de los dos tercios anteriores de la lengua Expresión facial, secreción de lágrimas, salivación, dilatación de los vasos sanguíneos craneales
VIII	Estato-acústico	Sensitiva	Audición, señales sensitivas de los órganos del equilibrio en el oído interno
IX	Glosofaríngeo	Sensitiva Motora	Gusto del tercio posterior de la lengua Salivación, deglución
X	Vago	Sensitiva Motora	Sensibilidad de los órganos abdominales y torácicos Control de los órganos abdominales y torácicos y de los músculos de la garganta
XI	Espinal accesorio	Motora Sensitiva	Movimiento del cuello, hombros y cabeza Señales sensitivas de los músculos del cuello
XII	Hipogloso	Motora Sensitiva	Movimientos de la lengua Señales sensitivas de los músculos de la lengua

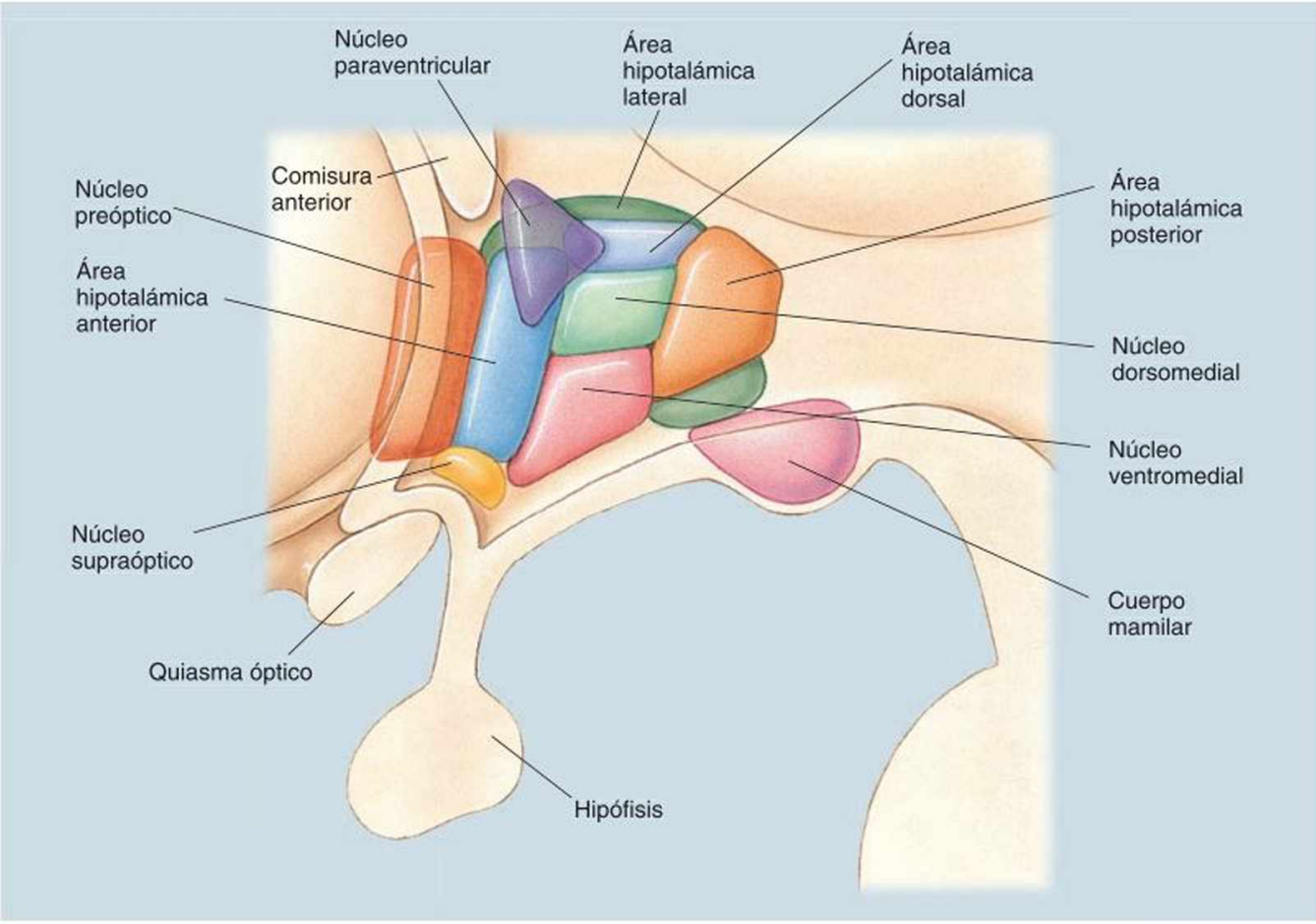
Apéndice V

Núcleos del tálamo

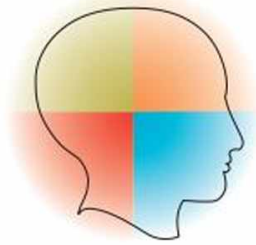


Apéndice VI

Núcleos del hipotálamo



Glosario



Ablación del pene. Destrucción accidental del pene.

Accidentes cerebrovasculares. Trastornos cerebrovasculares de comienzo repentino que causan daño cerebral.

Acetilcolinesterasa. Enzima que descompone el neurotransmisor acetilcolina.

Ácido desoxirribonucleico (ADN). Molécula de doble hebra, enrollada sobre sí misma, de material genético; un cromosoma.

Ácido fenilpirúvico. Sustancia que se encuentra en concentraciones anormalmente altas en la orina de los que padecen fenilcetonuria.

Ácido ribonucleico (ARN). Molécula similar al ADN salvo en que contiene la base nucleótida uracilo y una cadena compuesta por fosfato y ribosa.

Ácidos grasos libres. Principal fuente de energía del cuerpo durante la fase la fase de ayuno; son liberados por el tejido adiposo en respuesta a niveles elevados de glucagón.

Acomodación. Proceso de ajuste de la configuración de la lente para enfocar las imágenes en la retina.

Acueducto cerebral. Estrecho canal que conecta el tercer ventrículo con el cuarto.

Adictos desintoxicados. Adictos que no tienen en su organismo nada de la droga a la que eran adictos y ya no experimentan síntomas de abstinencia.

Adictos. Consumidores habituales de droga que continúan consumiéndola pese a sus efectos adversos en su salud y su vida social y pese a sus repetidos intentos para dejar de hacerlo.

Adipsia. Cese completo de ingestión de líquidos.

Afagia. Cese completo de la ingesta de alimentos.

Afasia. Alteración, producida por daño cerebral, de la capacidad de utilizar o comprender el lenguaje.

Afasia de Broca. Trastorno hipotético de la producción del lenguaje sin alteraciones asociadas de la comprensión del mismo.

Afasia de conducción. Afasia que se piensa que se debe a una lesión de la vía neural entre el área de Broca y el área de Wernicke.

Afasia de Wernicke. Supuesto trastorno de la comprensión del lenguaje sin alteraciones asociadas de la producción del mismo.

Afasia global. Alteración grave de todas las capacidades lingüísticas.

Ageusia. Incapacidad de degustar.

Agnosia. Incapacidad de reconocer conscientemente estímulos sensitivos de un tipo determinado que no puede atribuirse a una alteración sensitiva ni a un deterioro verbal o intelectual.

Agnosia visual. Fallo en el reconocimiento de estímulos que no puede atribuirse a un deterioro sensitivo, verbal o intelectual.

Agonistas. Fármacos que facilitan los efectos de un neurotransmisor determinado.

Agorafobia. Miedo patológico de los espacios públicos y espacios abiertos.

Agrafia. Incapacidad específica de escribir que no se debe a anomalías generales visuales, motoras o intelectuales.

Agrupamiento. Alineación de las células en diferentes áreas del embrión durante el desarrollo para formar diversas estructuras.

Agudeza. Capacidad para ver los detalles de los objetos.

Alelos. Los dos genes que controlan el mismo rasgo.

Alexia. Incapacidad específica de leer que no se debe a anomalías generales visuales, motoras o intelectuales.

Alfa fetoproteína. Proteína presente en la sangre de ratas durante el periodo prenatal y que desactiva el estradiol circulante uniéndose a él.

Alucinaciones hipnagógicas. Experiencias similares a sueños que ocurren durante vigilia.

Amígdala. Estructura del lóbulo temporal medial que desempeña una función en la memoria del significado emocional de las experiencias.

Aminoácidos. Materiales de construcción y producto de degradación de las proteínas.

Amnesia anterógrada. Pérdida de memoria de los acontecimientos que ocurren después de la lesión cerebral que produce la amnesia.

Amnesia del lóbulo temporal medial. Amnesia que se asocia con daño bilateral del lóbulo temporal medial; su principal característica es amnesia anterógrada de los recuerdos explícitos junto con un funcionamiento intelectual preservado.

Amnesia diencefálica medial. Amnesia que se asocia con lesión del diencéfalo medial (p.ej., amnesia de Korsakoff).

Amnesia global. Amnesia de la información presentada en cualquier modalidad sensorial.

Amnesia postraumática (APT). Amnesia producida por un traumatismo craneoencefálico no penetrante (un golpe en la cabeza que no penetra en el cráneo).

Amnesia retrógrada. Pérdida de memoria de los acontecimientos o información aprendida antes de la lesión que provocó la amnesia.

Analgésicos. Fármacos que reducen el dolor.

Análisis de Fourier. Procedimiento matemático para descomponer una onda compleja (p.ej., una señal EEG) en sus ondas sinusoidales componentes de frecuencia variable.

Análisis fonológico. Análisis del sonido del lenguaje.

Análisis gramatical. Análisis de la estructura del lenguaje.

Análisis semántico. Análisis del significado del lenguaje.

Análogas. Que tienen una estructura similar debido a un evolución convergente (p.ej., el ala de una ave y el ala de una abeja son análogas.)

Andrógenos. Tipo de hormonas esteroides que incluye a la testosterona.

Androstenediona. Andrógeno suprarrenal que desencadena el crecimiento de vello púbico y axilar en las hembras humanas.

Aneurisma. Dilatación patológica con forma de balón que se desarrolla en la pared de de un vaso sanguíneo en el punto en que la elasticidad de la pared del vaso es defectuosa.

Anfetamina. Droga estimulante cuyos efectos son similares a los de la cocaína.

Anfibios. Especie que pasa su fase de larva en el agua y su fase adulta en tierra.

Angiografía cerebral. Técnica de rayos X de contraste para distinguir el sistema circulatorio cerebral mediante infusión de un tinte radiotransparente en una arteria cerebral.

Anhedonia. Incapacidad de sentir placer.

Anorexia nerviosa. Trastorno de la ingesta de alimentos que se caracteriza por un miedo patológico de estar obeso y que lleva a una pérdida de peso peligrosa para la salud.

Anosmia. Incapacidad de oler.

Anosognosia. Dificultad característica de pacientes neuropsicológicos de reconocer sus propios síntomas.

Ansiedad. Miedo crónico que persiste sin que haya una amenaza inmediata.

Antagonistas. Fármacos que inhiben los efectos de un neurotransmisor determinado.

Anterior. Orientado hacia el extremo de la nariz de un vertebrado.

Anticuerpos. Proteínas que se unen específicamente con antígenos de la superficie de microorganismos invasores y al hacerlo favorecen la destrucción de los microrganismos.

Antígeno H-Y. Proteína que estimula a las células de la parte medular de las gónadas primordiales para que proliferen y se conviertan en testículos.

Antígenos. Proteínas en la superficie celular que las identifica como naturales o extrañas.

Aparato de Golgi. Estructuras de los cuerpos celulares y botones terminales de las neuronas, que empaquetan neurotransmisores y otras moléculas en vesículas.

Apnea del sueño. Estado en el que el sueño está alterado repetidamente por una interrupción momentánea de la respiración.

Apraxia. Trastorno por el cual los pacientes tienen una marcada dificultad para realizar un movimiento cuando se les pide hacerlo fuera de contexto, pero pueden hacerlo fácilmente de manera espontánea en una situación natural.

Aprendizaje. Capacidad de cambio del cerebro en respuesta a la experiencia.

Aptitud. Según Darwin, la capacidad de un organismo para sobrevivir y contribuir con sus genes a la generación siguiente.

Área de Broca. Área de la corteza prefrontal inferior del hemisferio izquierdo propuesta por Broca como centro de producción del lenguaje.

Área de Wernicke. Área de la corteza temporal izquierda propuesta por Wernicke como centro de la comprensión del lenguaje.

Área motora suplementaria. Área de la corteza motora secundaria que está al lado y dentro de la cisura longitudinal.

Área preóptica medial. Área del hipotálamo que incluye a los núcleos sexualmente dimorfos y que desempeña un importante papel en el control de la conducta sexual masculina.

Área tegmental ventral. Núcleo del mesencéfalo perteneciente al sistema dopaminérgico mesotelencefálico que es la fuente principal de la vía mesocorticolímbica.

Áreas motoras cinguladas. Dos pequeñas áreas de corteza motora secundaria localizadas en la corteza de la circunvolución cingulada de cada hemisferio.

ARN de transferencia. Moléculas de ARN que trasportan aminoácidos a los ribosomas durante la síntesis de proteínas; cada tipo de aminoácido es transportado por un tipo diferente de molécula de ARN de transferencia.

ARN mensajero. Hebra de ARN que se transcribe del ADN y transmite el código genético fuera del núcleo de la célula para dirigir la síntesis de una proteína.

Aromatización. Proceso químico por el cual la testosterona se convierte en estradiol.

Arterioesclerosis. Afección en la que los vasos sanguíneos se bloquean por la acumulación de depósitos grasos en sus paredes.

Aspiración. Técnica de lesión en la que se extrae el tejido succionándolo a través del fino extremo de una pipeta.

Astas dorsales. Los dos brazos dorsales de la sustancia gris de la médula espinal.

Astas ventrales. Los dos brazos ventrales de la sustancia gris medular.

Astrocitos. Neurogliocitos grandes, de forma de estrella, que intervienen en el paso de sustancias químicas de la sangre a las neuronas del SNC y llevan a cabo otras importantes funciones que aún no se conocen bien.

Ataxia. Pérdida de coordinación motora.

Atención selectiva. Capacidad para centrarse en un pequeño subconjunto de la multitud de estímulos que se están recibiendo en un momento dado.

Atlas estereotáxico. Serie de mapas que representan la estructura tridimensional del encéfalo que se utiliza para determinar las coordenadas para la cirugía estereotáxica.

Atropina. Bloqueante de receptor que ejerce un efecto antagonista en los receptores muscarínicos.

Aumento del contraste. Acentuación de la percepción de los contornos.

Auras epilépticas. Síntomas psicológicos que preceden al comienzo de una convulsión.

Ausencia típica [crisis de *«petit mal»*]. Crisis generalizada que se caracteriza por una alteración de la consciencia y una descarga EEG de punta-onda de 3 ciclos por segundo.

Autismo. Trastorno del desarrollo neural que se caracteriza por 1) disminución de la capacidad de interpretar las emociones e intenciones de los demás; 2) disminución de la capacidad de interacción social y comunicación, y 3) preocupación por un solo tema o actividad.

Autoestimulación cerebral. Ejecución repetida de una respuesta que suministra estimulación eléctrica a ciertos lugares del cerebro de un animal.

Autorradiografía. Técnica de revelado fotográfico de secciones cerebrales que se han expuesto a una sustancia marcada radioactivamente, tal como 2-DG, de modo que pueden verse regiones de alta absorción.

Autorreceptores. Tipo de receptores metabotrópicos localizados en la membrana postsináptica, que responden al propio neurotransmisor de una neurona.

Aversión condicionada al gusto. Respuesta de evitación que llegan a presentar los animales al sabor de alimentos a cuyo consumo ha seguido una enfermedad.

Barrera hematoencefálica. Mecanismo que evita que ciertas sustancias toxicas que están en la sangre pasen al tejido cerebral.

Bases nucleótidas. Tipo de sustancias químicas que incluyen adenina, timina, guanina y citosina —los constituyentes del código genético—.

Bastones. Receptores visuales en la retina que median la visión acromática, de baja agudeza, bajo iluminación tenue.

Benzodiacepinas. Tipo de agonistas del GABA con propiedades ansiolíticas, tranquilizantes y anticonvulsivas; fármacos tales como el clordiacepóxido (Librium) y el diacepam (Valium).

Binocular. Que implica a los dos ojos.

Biopsicología. Estudio científico de la biología de la conducta.

Bisexual. Atraído sexualmente por miembros de ambos sexos.

Bloqueantes del receptor. Fármacos antagonistas que se unen con los receptores postsinápticos sin activarlos y bloqueando el acceso del neurotransmisor habitual.

Bloqueo por frío. Eliminación temporal de actividad neural en un área del encéfalo enfriando el área con una criosonda.

Bombas de sodio-potasio. Mecanismos de transporte activos que bombean iones de Na^+ fuera de las neuronas e iones de K^- dentro de ellas.

Botones gustativos. Conjuntos de receptores del gusto que se encuentran en la lengua y en partes de la cavidad bucal.

Bregma. Punto de intersección en la superficie del cráneo de dos de las principales suturas, habitualmente utilizado como punto de referencia en cirugía estereotáxica en roedores.

Brotes colaterales. Crecimiento de ramas del axón en neuronas maduras, por lo general a lugares postsinápticos abandonados por axones adyacentes que han degenerado.

Bulbos olfativos. Primer par craneal, cuyo *output* va fundamentalmente a la amígdala y a la corteza piriforme.

Bulimia nerviosa. Trastorno de la alimentación que se caracteriza por ciclos recurrentes de ayuno, atracones y purgas sin pérdida de peso peligrosa.

Butirofenonas. Tipo de fármacos antiesquizofrénicos que se unen principalmente con receptores D_2.

Caja de Mumby. Aparato que se utiliza como una versión para ratas de la prueba de no emparejamiento demorado con la muestra.

Cálculo de heredabilidad. Estimación numérica de la proporción de variabilidad que ha ocurrido en un rasgo determinado en un estudio determinado y que ha sido el resultado de la variación genética entre los sujetos de dicho estudio.

Cambio de localización en el soma. Uno de los modos principales de migración neural, según el cual crece una extensión en la neurona que se está desarrollando y atrae al cuerpo celular dentro de ella

Campo ocular frontal. Pequeña área de la corteza prefrontal que controla los movimientos oculares.

Campo receptor. Área del campo visual dentro de la que es posible que el estímulo apropiado influya en el disparo de una neurona visual.

Canales iónicos. Poros de la membrana neuronal a través de los cuales pasan iones específicos.

Canales iónicos controlados por voltaje. Canales iónicos que se abren y cierran en respuesta a los cambios del nivel del potencial de membrana.

Cannabis sativa Planta común del cáñamo, que es la fuente de la mariguana.

Canon de Morgan. Regla de que debe darse preferencia a la interpretación más simple de una observación comportamental.

Cánula. Tubo fino, hueco, que se implanta en el cuerpo con el fin de introducir o extraer sustancias.

Capa de células piramidales. Principal capa de cuerpos celulares en el hipocampo.

Capacidad de Dígitos. La secuencia más larga de dígitos aleatorios que puede repetirse correctamente el 50% de las veces —la capacidad de dígitos de la mayoría de la gente es siete—.

Capacidad de generalización. Grado en el que pueden aplicarse los resultados de un estudio a otros sujetos o situaciones.

Capas magnocelulares. Capas de los núcleos geniculados laterales que están compuestos por neuronas con grandes cuerpos celulares; las dos capas más externas (también llamadas *capas M).*

Capas parvocelulares. Capas de los núcleos geniculados laterales compuestas por neuronas con cuerpos celulares pequeños; las cuatro capas inferiores (también llamadas *capas P.*)

Caracteres sexuales secundarios. Características corporales, aparte de los órganos reproductores, que distinguen a los hombres de las mujeres.

Cataplejía. Trastorno caracterizado por pérdida recurrente del tono muscular durante vigilia y que resulta e observa a menudo en casos de narcolepsia.

Ceguera al cambio. Dificultad para percibir cambios importantes de partes desatendidas de la imagen visual cuando los cambios se introducen durante breves interrupciones en la presentación de la imagen.

Células amacrinas. Tipo de neuronas retinianas cuya función especializada es la comunicación lateral.

Células B. Linfocitos B; linfocitos que fabrican anticuerpos frente a los antígenos que encuentran.

Células bipolares. Neuronas bipolares que forman la capa media de la retina.

Células ciliadas. Receptores del sistema auditivo.

Células complejas. Neuronas de la corteza visual que dan la máxima respuesta ante estímulos de rectilíneos con una orientación determinada en cualquier parte de su campo receptor.

Células con centro *off*. Neuronas visuales que responden a luces proyectadas en el centro de su campo receptor con disparo en *off* y a luces proyectadas en la periferia de su campo con disparo en *on*.

Células con centro *on*. Neuronas visuales que responden a luces proyectadas en el centro de su campo receptor con disparo en *on* y a luces proyectadas en la periferia de su campo con disparo en *off*.

Células de Betz. Grandes neuronas piramidales de la corteza motora primaria que establecen sinapsis directamente con neuronas motoras de las regiones inferiores de la médula espinal.

Células de color doble-oponentes. Neuronas que responden a diferencias de longitud de onda de la luz que estimula áreas adyacentes de su campo receptor.

Células de lugar. Neuronas que desarrollan campos de lugar —esto es, que sólo responden cuando el sujeto está en un lugar determinado de un entorno de prueba conocido—.

Células de Schwann. Neurogliocitos que componen la vaina de mielina de los axones del SNP y facilitan su regeneración.

Células estrelladas. Pequeñas interneuronas corticales con forma de estrella.

Células ganglionares retinianas. Neuronas de la retina cuyos axones salen del globo óptico y forman el nervio óptico.

Células horizontales. Tipo de neuronas retinianas cuta función especializada es la comunicación lateral.

Células madre [Hemocitoblastos]. Células en desarrollo que tienen la capacidad de renovarse a sí mismas y que pueden convertirse en varios tipos de células maduras.

Células piramidales. Grandes neuronas corticales multipolares, con cuerpo celular en forma de pirámide, una dendrita apical y un axón muy largo.

Células simples. Neuronas de la corteza visual que dan la mejor respuesta a estímulos de borde recto con una posición y orientación determinadas.

Células T. Linfocitos T; linfocitos que se unen con microrganismos extraños y células que los contienen y, al hacerlo, los destruyen.

Cerebelo. Estructura del metencéfalo que se ha demostrado que media la retención del condicionamiento de parpadeo pavloviano.

Cerebro Parte del encéfalo que se asienta sobre el tronco del encéfalo; en general, desempeña una función en los procesos adaptativos complejos (p.ej., aprendizaje, percepción y motivación).

Ciclo de estro. Ciclo de receptividad sexual que manifiestan muchos mamíferos hembra.

Ciclo menstrual. Ciclo femenino regulado por hormonas de crecimiento del folículo, liberación del óvulo, construcción del recubrimiento del útero y menstruación.

Ciclos de sueño monofásicos. Ciclos de sueño que con regularidad implican un único periodo de sueño, por lo general por la noche.

Ciclos de sueño polifásicos. Ciclos de sueño que implican regularmente más de un periodo de sueño al día.

Cigoto. Célula que se forma de la fusión de un espermatozoide y un óvulo.

Circunvolución angular. Circunvolución de la corteza posterior en la delimitación entre el lóbulo temporal y el parietal; la del hemisferio izquierdo se piensa que interviene en la lectura.

Circunvolución de Heschl. Circunvolución del lóbulo temporal que es la sede de la corteza auditiva primaria.

Circunvoluciones. Pliegues en la superficie de los hemisferios cerebrales.

Cirrosis. Cicatrización patológica, por lo general del hígado.

Citocromo oxidasa. Enzima presente en concentraciones particularmente altas en las mitocondrias de las células de color doble oponentes de la corteza visual.

Clínico. Referente a la enfermedad o el tratamiento.

Clorpromacina. El primer fármaco antipsicótico.

Clozapina. Neuroléptico atípico que se emplea para tratar la esquizofrenia, no produce efectos secundarios parkinsonianos y no tiene alta afinidad por los receptores D_2.

Cocaína. Potente agonista catecolaminérgico y estimulante que es muy adictivo.

Cociente de lordosis. Proporción de montas que provoca la lordosis.

Cóclea. Tubo largo, enrollado, que se localiza en el oído interno que está lleno de líquido y contiene el órgano de Corti y sus receptores auditivos.

Co-contracción. Contracción simultánea de músculos antagonistas.

Codeína. Ingrediente psicoactivo relativamente suave del opio.

Codón. Grupo de tres bases nucleótidas consecutivas en una hebra de ADN o ARN mensajero; cada codón especifica el aminoácido particular que ha de añadirse a una cadena de aminoácidos durante la síntesis de proteínas.

Coexistencia. Presencia de más de un neurotransmisor en la misma neurona.

Cognición. Procesos intelectuales superiores tales como razonamiento, memoria, atención y procesos perceptivos complejos.

Colores acromáticos. Negro, blanco y gris.

Colores complementarios. Pares de colores que producen blanco o gris cuando se combinan en igual medida; cada color tiene un color complementario.

Colores cromáticos. Matices-colores como el azul, verde y amarillo.

Comisuras cerebrales. Tractos que conectan los hemisferios cerebrales derecho e izquierdo.

Comisurotomía. Sección quirúrgica de las comisuras cerebrales.

Concepto de zona objetivo. Idea de que las conductas de agresión y de defensa de un animal a menudo están orientadas a atacar partes específicas del cuerpo del otro animal al tiempo que se protegen partes específicas del propio cuerpo.

Conclusión. Uso automático del sistema visual de la información obtenida de los receptores en torno al punto ciego, o escotoma, para crear una percepción de la parte perdida de la imagen retiniana.

Conclusión visual. Conclusión o «relleno» de un escotoma por parte del cerebro.

Conducción antidrómica. Conducción axónica opuesta a la dirección normal, desde los terminales axónicos de vuelta hacia el cuerpo celular.

Conducción ortodrómica. Conducción axónica en la dirección normal —desde el cuerpo celular a los botones terminales—.

Conducción saltatoria. Conducción de un potencial de acción desde un nódulo de Ranvier al siguiente a lo largo de un axón mielínico.

Conductas agresivas. Conductas cuya función principal es amenazar o dañar a otros organismos.

Conductas defensivas. Conductas cuya función primaria es protegerse de una amenaza o un peligro.

Conductas instintivas. Conductas que se dan en todos los miembros semejantes de una especie, incluso cuando parece que no ha habido oportunidad de que se hayan aprendido.

Conductas proceptivas. Conductas que animan la aproximación sexual de miembros del otro sexo.

Conductas típicas de especie. Conductas que se manifiestan de la misma manera en prácticamente todos los miembros de una especie.

Conducto central del epéndimo. Pequeño canal lleno de LCR que recorre toda la longitud de la médula espinal.

Conductos semicirculares. Órganos receptores del sistema vestibular.

Congéneres. Miembros de la misma especie.

Congénito. Presente en el nacimiento.

Conjunto motor. Todas las neuronas motoras que inervan las fibras de un músculo determinado.

Conmoción cerebral. Alteración de la consciencia que sigue a un golpe en la cabeza sin hemorragia cerebral o daño estructural evidente.

Cono axónico. Estructura cónica en la unión del axón y el cuerpo celular.

Cono de crecimiento. Estructura con forma semejante a una ameba en el extremo de cada axón o dendrita en crecimiento que guía su crecimiento hacia el objetivo apropiado.

Conos. Receptores visuales de la retina que median la visión cromática de alta agudeza con buena iluminación.

Conos de crecimiento pioneros. Primeros conos de crecimiento que se desplazan a través de una ruta particular en el sistema nervioso en desarrollo.

Consolidación de memoria. Transferencia de la memoria a corto plazo a un almacenamiento a largo plazo.

Constancia del color. Tendencia de un objeto a parecer del mismo color incluso cuando cambian las longitudes de onda que refleja.

Contornos subjetivos. Contornos percibidos visualmente que no existen.

Contracción dinámica. Contracción de un músculo que hace que se acorte.

Contracción isométrica. Contracción de un músculo que aumenta la fuerza de su distensión pero no lo acorta.

Contralateral. Que se proyecta desde un lado del cuerpo al otro.

Contusiones. Traumatismos craneoencefálicos cerrados que implican una lesión al sistema circulatorio cerebral, lo cual produce hemorragias internas.

Convulsiones. Crisis motoras.

Cópula. Relación sexual.

Cordados. Animales con tronco nervioso dorsal.

Cordón dorsal. Fascículos somatosensitivos que ascienden en la parte dorsal de la sustancia blanca de la médula espinal.

Cordón dorsal del sistema del lemnisco medial. División del sistema somatosensitivo que asciende por la parte dorsal de la sustancia blanca de la médula espinal y transmite señales táctiles y de propiosensibilidad.

Corpúsculos de Pacini. Los receptores cutáneos de mayor tamaño y localizados más profundamente, que responden a distorsiones repentinos de la piel.

Corriente dorsal. Grupo de vías visuales que fluye de la corteza visual primaria a la corteza a la corteza preestriada dorsal y a la corteza parietal posterior; conforme a una teoría su función es el control de las conductas guiadas visualmente.

Corriente ventral. Grupo de vías visuales que fluyen desde la corteza visual primaria hasta la corteza preestriada y la corteza temporal inferior; según una teoría su función es mediar la percepción visual consciente.

Corteza cerebral. Capa de tejido neural que recubre los hemisferios cerebrales de los seres humanos y otros mamíferos.

Corteza cíngulada anterior. La corteza de la circunvolución cingulada anterior, que interviene en la reacción emocional a la estimulación dolorosa.

Corteza de asociación. Cualquier área de la corteza que recibe *input* de más de un sistema sensorial.

Corteza de asociación prefrontal dorsolateral. Área de la corteza de asociación prefrontal que interviene en la evaluación de los estímulos externos y el inicio de repuestas motoras complejas voluntarias.

Corteza inferotemporal. Corteza del lóbulo temporal inferior en la que se localiza un área de corteza visual secundaria que participa en el reconocimiento de objetos.

Corteza motora primaria. Corteza de la circunvolución precentral, que es el principal punto de partida de las señales motoras que descienden de la corteza cerebral a niveles inferiores del sistema sensitivomotor.

Corteza motora secundaria. Áreas de la corteza cerebral que reciben gran parte de su *input* de la corteza asociativa y envían gran parte de su *output* a la corteza motora primaria.

Corteza orbitofrontal. Corteza del lóbulo frontal inferior, la cual recibe *input* olfativo desde el tálamo.

Corteza parietal posterior (de asociación). Área de la corteza de asociación que recibe *input* de los sistemas visual, auditivo y somatosensitivo y que está implicada en percibir la localización espacial y en guiar la conducta voluntaria.

Corteza piriforme. Área de la corteza temporal medial adyacente a la amígdala que recibe *input* olfativo directo.

Corteza preestriada. Banda de tejido en el lóbulo occipital que rodea a la corteza visual primaria y contiene áreas de corteza visual secundaria.

Corteza premotora. Área de la corteza motora secundaria que se encuentra entre el área motora suplementaria y la cisura lateral.

Corteza rinal. Área de la corteza temporal medial adyacente a la amígdala y al hipocampo.

Corteza sensitiva primaria. Área de la corteza sensitiva que recibe la mayor parte de su *input* directamente desde los núcleos de relevo talámico de un sistema sensitivo.

Corteza sensitiva secundaria. Áreas de la corteza sensitiva que reciben la mayoría de su *input* de la corteza sensitiva primaria de un sistema sensitivo o de otras áreas de corteza secundaria del mismo sistema.

Corteza suprarrenal. Capa externa de las glándulas suprarrenales, que libera glucocorticoides en pequeñas cantidades en respuesta a los factores estresantes así como a las hormonas esteroides.

Corteza visual primaria. Área de la corteza que recibe *input* directo de los núcleos geniculados laterales (también llamada *corteza estriada*).

Corticotropina (ACTH). Hormona de la hipófisis anterior que desencadena la liberación de hormonas gonadales y suprarrenales por parte de la corteza suprarrenal.

Crack. Una forma de cocaína potente, barata y que puede fumarse.

Cresta neural. Estructura formada por células que se desprenden del surco neural durante la formación del tubo neural y que se convierte en el sistema nervioso periférico.

Crisis generalizadas. Crisis que implican a todo el encéfalo.
Crisis parciales. Crisis que no implican a todo el encéfalo.
Crisis parciales complejas. Crisis caracterizadas por varios fenómenos psicológicos complejos; se piensa que son resultado de descargas del lóbulo temporal.
Crisis parciales simples. Crisis parciales en la que los síntomas son fundamentalmente sensitivos, motores o de ambos tipos.
Crisis tonicoclónica generalizada [crisis de *grand mal*]. Crisis cuyos síntomas son pérdida de consciencia, pérdida del equilibrio y una violenta convulsión tonicoclónica.
Cromosomas. Estructuras filiformes localizadas en el núcleo de la célula que contienen los genes; cada cromosoma es una molécula de ADN.
Cromosomas sexuales. Par de cromosomas que determinan el sexo de un individuo: XX en una hembra y XY en un macho.
Cuerpo calloso. La comisura cerebral más grande.
Cuerpos cetónicos. Productos de descomposición de los ácidos grasos libres que utilizan los músculos como fuente de energía durante la fase de ayuno.
Curare. Bloqueante del receptor de sinapsis colinérgicas que actúa en los receptores nicotínicos y produce parálisis bloqueando la transmisión en la unión neuromuscular.
Curva de sensibilidad espectral escotópica. Gráfico de sensibilidad de la visión mediada por bastones a diferentes longitudes de onda de luz.
Curva de sensibilidad espectral fotópica. Gráfico de sensibilidad de la visión mediada por conos a diferentes longitudes de onda de luz.
Choque electroconvulsivo [o terapia electroconvulsiva (TEC)]. Convulsión provocada por una corriente intensa, breve, difusa, aplicada al encéfalo mediante grandes electrodos sobre el cuero cabelludo.

Debate. Debate acerca de la contribución relativa de la naturaleza (genes) y el ambiente (experiencia) a las capacidades comportamentales del individuo.
Decorticado. Carente de corteza.
Decusación. Cruce al otro lado del encéfalo.
Deducción científica. Proceso lógico por el que acontecimientos observables se utilizan para inferir las propiedades de fenómenos no observables.
Degeneración anterógrada. Degeneración del segmento distal de un axón seccionado.
Degeneración retrógrada. Degeneración del segmento proximal de un axón seccionado.
Degeneración transneuronal. Degeneración de una neurona causada por lesión de otra neurona a la que está conectada por una sinapsis.
Degradación enzimática. Descomposición de sustancias químicas por enzimas —uno de los dos mecanismos para desactivar los neurotransmisores liberados—.
***Delirium tremens* (DTs).** Fase de la abstinencia de alcohol caracterizada por alucinaciones, delirios, agitación, confusión, hipertermia y taquicardia.
Demencia. Deterioro intelectual general.
Densidad nutritiva. Calorías por unidad de volumen de un alimento.
Dependencia psicológica. Presunta causa de cualquier ingesta compulsiva de drogas en ausencia de dependencia física.
Deprenil. Agonista monoaminérgico que se ha demostrado que retrasa la evolución de la enfermedad de Parkinson.
Depresión. Reacción normal a una pérdida grave; cuando la depresión es excesiva, perturbadora y recurrente, se considera un trastorno psiquiátrico.
Depresión endógena. Depresión que ocurre sin causa aparente.
Depresión reactiva. Depresión desencadenada por una experiencia negativa.
Dermatoma. Área del cuerpo que es inervada por las raíces dorsales izquierdas y derechas de un segmento de la médula espinal.
Descarga punta-onda de 3 ciclos por segundo. Patrón EEG característico de la crisis de ausencia típica.
Desfase horario (*Jet lag*). Efectos desfavorables sobre la función corporal de la aceleración de los sincronizadores durante vuelos con dirección al Este o de su desaceleración durante vuelos con dirección al Oeste.
Desfeminización. Supresión o alteración de las características femeninas.
Desincronización interna. Desarrollo cíclico en periodos diferentes de ritmos circadianos de curso libre de dos procesos diferentes.
Desmasculinización. Supresión o alteración de las características masculinas.
Despolarización. Disminución del potencial de membrana de reposo.
Diálisis cerebral. Método de registro de los cambios en la química cerebral en animales en actividad a los que se ha implantado un fino tubo con una corta sección semipermeable en el encéfalo, extrayéndose continuamente sustancias neuroquímicas extracelulares para analizarlas.
Diátesis. Vulnerabilidad genética a un trastorno, como en el modelo diátesis-estrés de la depresión.
Diestros. Personas que utilizan preferentemente la mano derecha.
Dieta de cafetería. Dieta que se ofrece a los animales de experimentación, compuesta por una amplia serie de apetitosos alimentos.
Digestión. Proceso por el que el alimento se descompone y se absorbe a través de revestimiento del tubo digestivo.
Dihidrotestosterona. Andrógeno que no puede aromatizarse en estrógeno.
Discinesia tardía (DT). Trastorno motor resultante del consumo crónico de ciertos fármacos antipsicóticos.
Diseño de «antes y después». Diseño experimental que se utiliza para demostrar la contingencia de la tolerancia a la droga: el grupo experimental recibe la droga antes de cada serie de pruebas comportamentales y el grupo de referencia la recibe después de cada prueba.
Diseño intersujetos. Diseño experimental en el que se examina a un grupo diferente de sujetos bajo cada condición.
Diseño intrasujetos. Diseño experimental en el que se evalúa a los mismos sujetos bajo cada condición.
Dislexia. Dificultad patológica para leer; una que no se debe a una alteración visual, motora o intelectual general.
Dislexia de superficie. Trastornos de la lectura en el que está alterado el procedimiento léxico mientras que no lo está el procesamiento fonético.

Dislexia profunda. Trastorno de la lectura en el que el procedimiento fonético está alterado mientras que el procedimiento léxico no.

Disparidad binocular. Diferencia en la posición de la imagen retiniana del mismo objeto en las dos retinas.

Dorsal. Hacia la superficie del dorso de un vertebrado o hacia la parte superior de la cabeza.

Dualismo cartesiano. Posición filosófica de René Descartes, quien argumentaba que el universo se compone de dos elementos: materia física y mente humana.

Duodeno. Parte superior del intestino a través del cual se absorben en el torrente circulatorio la mayor parte de la glucosa y de los aminoácidos.

Duramadre. La resistente meninge externa.

EEG de fase 1 emergente. Todos los periodos de fase 1 del EEG de sueño excepto la fase 1 inicial; cada uno asociado con MORs.

EEG de fase 1 inicial. Período de fase 1 del EEG de sueño que ocurre al principio del sueño; no se asocia con MORs.

EEG desincronizado. EEG de baja amplitud y alta frecuencia.

Efecto aperitivo. Aumento del hambre producido por el consumo de pequeñas cantidades de comida apetitosa.

Efecto Coolidge. El hecho de que un macho que copula que llega a ser incapaz de seguir copulando con una pareja sexual a menudo puede reanudar la cópula con una nueva pareja sexual.

Efecto Purkinje. Bajo iluminación brillante, las longitudes de onda roja y amarilla parecen más brillantes que la azul o la verde de la misma intensidad; bajo iluminación tenue, las longitudes de onda azul y verde parecen más brillantes que la roja y la amarilla de la misma intensidad.

Efecto queso. Subidas de la tensión arterial que ocurren cuando personas que toman inhibidores de la MAO consumen alimentos ricos en tiramina, como queso.

Efectos condicionados de la abstinencia. Efectos de abstinencia que son inducidos por el ambiente de la droga o por otras señales asociadas con la droga.

Electrocardiograma (ECG). Registro de las señales eléctricas que se asocian al latido cardíaco.

Electroculografía. Técnica para registrar los movimientos oculares mediante electrodos colocados alrededor de los ojos,

Electroculograma (EOG). Medida de los movimientos oculares.

Electroencefalografía. Técnica para registrar la actividad eléctrica general del encéfalo mediante electrodos con forma de disco, que en seres humanos habitualmente se pegan a la superficie el cuero cabelludo.

Electroencefalograma (EEG) Medida de la actividad eléctrica general del encéfalo, por lo general registrada mediante electrodos de superficie.

Electromiografía. Procedimiento para medir la tensión muscular registrando las descargas eléctricas en bruto de los músculos.

Electromiograma EMG). Medida de la actividad eléctrica de los músculos.

Embolia. Bloqueo del flujo sanguíneo en un pequeño vaso sanguíneo por un coágulo que se ha formado en un vaso sanguíneo más grande y ha sido transportado al pequeño por el torrente circulatorio.

Encefalitis. Inflamación asociada a la infección cerebral.

Encefalomielitis autoinmunitaria experimental. Modelo de esclerosis múltiple que puede provocarse en animales de laboratorio inyectándoles mielina y una preparación que estimula al sistema inmunitario.

Encefalopatía traumática por conmociones cerebrales acumuladas (*punch-drunk syndrome*). Demencia y cicatrización patológica cerebral resultado de conmociones cerebrales repetidas.

Endorfinas. Analgésicos opiáceos endógenos (producidos internamente).

Enfermedad de Alzheimer. Principal causa de demencia en la vejez; se caracteriza por ovillos neurofibrilares, placas amiloides y pérdida de neuronas.

Enfermedad de Buerger. Dolencia en la que los vasos sanguíneos, especialmente los que irrigan las piernas, se contraen cada vez que la nicotina penetra en el torrente circulatorio; finalmente provoca gangrena y amputación.

Enfermedad de Huntington. Trastorno progresivo terminal de las funciones motoras e intelectuales producido por un gen dominante en la vida adulta.

Enfermedad de Parkinson. Trastorno del movimiento que se asocia con la degeneración de neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriada.

Enfermedad de Urbach-Wiethe. Trastorno genético que a menudo desemboca en la calcificación de la amígdala y estructuras cerebrales adyacentes.

Enfoque comparativo. Estudio de los procesos biológicos mediante la comparación de diferentes especies —por lo general desde una perspectiva evolucionista—.

Engrama. Cambio en el cerebro que almacena información.

Ensalada de palabras. Lenguaje que presenta el sonido y el flujo global del lenguaje normal pero que es totalmente incomprensible.

Ensayos clínicos. Estudios realizados en sujetos humanos para evaluar la eficacia terapéutica de un fármaco o de otros tratamientos no probados.

Enterramientos defensivos condicionados. Enterramiento de una fuente de estimulación aversiva que hacen los roedores.

Entrecruzamiento genético. Intercambio de secciones entre pares de cromosomas durante la primera fase de la meiosis.

Enzimas. Proteínas que estimulan o inhiben reacciones bioquímicas sin ser afectadas por ellas.

Epidemiología. Estudio de los factores que influyen en la distribución de una enfermedad en la población general.

Epilepsia. Trastorno neurológico caracterizado por crisis recurrentes espontáneas.

Epileptogénesis. Generación de la epilepsia.

Equivalencia motora. Capacidad del sistema sensitivomotor para ejecutar el mismo movimiento básico de diferentes modos que implican a diferentes músculos.

Eruditos. Individuos intelectualmente disminuidos que pese a manifestar capacidades cognitivas o artísticas específicas y asombrosas, sus capacidades eruditas a veces se asocian con autismo.

Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler (WAIS). Prueba muy utilizada de inteligencia general que incluye 11 subescalas.

Esclerosis múltiple (EM). Enfermedad progresiva que ataca a la mielina de los axones del SNC.

Escotoma. Área de ceguera producida por daño o por alteración de un área del sistema visual.
Escroto. Saco que mantiene los testículos masculinos fuera de la cavidad del cuerpo.
Espacio subaracnoideo. Espacio bajo la membrana aracnoides; contiene muchos vasos sanguíneos grandes y el líquido cefalorraquídeo.
Especie. Grupo de organismos que, desde el punto de vista reproductor, están aislados de otros organismos; los miembros de una especie no pueden producir descendencia fértil apareándose con miembros de otras especie.
Espectro de absorción. Gráfico de la capacidad de una sustancia para absorber luz de diferentes longitudes de onda.
Espinas dendríticas. Pequeños nódulos de diversas formas que se localizan en la superficie de muchas dendritas y son el lugar donde se establecen la mayoría de las sinapsis excitadoras en el encéfalo del mamífero maduro.
Estabilizador del estado de ánimo. Fármaco que bloquea la transición rápida entre la depresión y la manía.
Estacas [blobs]. Columnas de color doble oponentes semejantes a estacas, ricas en citocromo oxidasa.
Estereognosia. Incapacidad de reconocer objetos mediante el tacto que no puede atribuirse a una sola alteración sensitiva o a una deficiencia intelectual general.
Esteroides anabolizantes. Fármacos esteroides que son similares a la testosterona y tienen potentes efectos anabolizantes (promueven el desarrollo).
Estimulación magnética transcraneal (EMT). Técnica para perjudicar la actividad de un área de la corteza creando un campo magnético bajo una bobina situada encima del cráneo; se evalúa cómo perjudica a la cognición con el fin de investigar la función del área afectada de la corteza.
Estimulantes. Fármacos que producen un aumento general de la actividad neural y comportamental.
Estradiol. El estrógeno más común.
Estrés. Respuesta fisiológica a una amenaza física o psicológica.
Estrés por subordinación. Estrés que experimentan los animales, por lo general machos, que son atacados continuamente por congéneres de posición superior.
Estro. Parte del ciclo de estro que se caracteriza por proceptividad, receptividad sexual y fertilidad (*estro* es sustantivo y *estral* adjetivo).
Estrógenos. Tipo de hormonas esteroides que son liberados en grandes cantidades por los ovarios; un ejemplo es el estradiol.
Estudio de casos clínicos. Estudios que se centran en un solo caso o sujeto.
Estudios cuasiexperimentales. Estudios de grupos de sujetos que han sido expuestos a condiciones de interés en el mundo real; tales estudios parecen experimentos pero no son verdaderos experimentos porque no se han identificado las posibles variables extrañas.
Etología. Estudio de la conducta de los animales en su medio ambiente natural.
Evolución convergente. Evolución en especies no relacionadas de soluciones similares a las mismas demandas ambientales.
Evolución. Cambio gradual que acontece de modo ordenado.
Exaptación. Característica que evolucionó debido a que desempeñaba una función pero más tarde fue reclutada para desempeñar otra.
Exocitosis. Proceso de liberación de un neurotransmisor.
Expresión genética. Producción de la proteína especificada por un gen determinado.
Expresivo. Referente a la generación del lenguaje; esto es, referente a escribir o hablar.
Extensores. Músculos que actúan para enderezar o extender una articulación.
Eyaculación. Expulsión del esperma del pene.
Eyacular. Expulsar el esperma del pene.

Factor de crecimiento nervioso (FCN). Neurotrofina que atrae a los axones en crecimiento del sistema nervioso simpático y favorece su supervivencia.
Factores inhibidores. Hormonas hipotalámicas que supuestamente regulan a las hormonas de la hipófisis anterior inhibiendo su liberación.
Factores liberadores. Supuestas hormonas hipotalámicas de liberación que aún no se han aislado.
Fagocitosis. Consumo y destrucción de tejido muerto y microrganismos extraños por células especializadas (fagocitos).
Falsa furia. Respuestas agresivas exageradas, mal dirigidas, de los animales decorticados.
Falsa ingesta. Protocolo experimental en el que un animal mastica y traga alimentos que salen inmediatamente del cuerpo a través de un tubo implantado en el esófago.
Fármacos antidepresivos tricíclicos o antidepresivos tricíclicos. Fármacos con acción antidepresiva y una estructura molécular de tres anillos; suprimen selectivamente el sueño REM.
Fármacos antihipnóticos. Fármacos que reducen el sueño.
Fármacos hipnóticos. Fármacos que suscitan el sueño.
Fasciculación. Tendencia de los axones en desarrollo a crecer a lo largo de vías establecidas por los axones precedentes.
Fascículo arqueado. La principal vía neural entre el área de Broca y el área de Wernicke.
Fascículo corticoespinal dorsolateral. Fascículo motor que sale de la corteza motora primaria, desciende a las pirámides bulbares, decusa y luego desciende en la sustancia blanca dorsolateral contralateral medular.
Fascículo corticoespinal ventromedial. Vía motora ventromedial directa, que desciende homolateralmente desde la corteza motora primaria en las zonas ventromediales de la sustancia blanca medular.
Fascículo corticorrubroespinal dorsolateral. Fascículo motor descendente que forma sinapsis en el núcleo rojo del mesencéfalo, decusa y desciende en la sustancia blanca dorsolateral medular.
Fascículo cortico-troncoencefálico-espinal ventromedial. Vía motora ventromedial indirecta, que desciende bilateralmente desde la corteza motora primaria hasta varias estructuras motoras del tronco del encéfalo interconectadas y luego desciende en las zonas ventromediales de la médula espinal.
Fascículos. Haces de axones en el sistema nervioso central.
Fase cefálica. Fase del metabolismo durante la cual el cuerpo se prepara para el alimento que está a punto de absorberse.
Fase de absorción. Fase del metabolismo durante la cual el organismo funciona basándose en la energía de una comida consumida recientemente y almacena el excedente en forma de grasa corporal, glucógeno y proteínas.

Fase de ayuno. Fase del metabolismo que comienza cuando la energía de la comida precedente ya no es suficiente para satisfacer las necesidades inmediatas del cuerpo y durante el que la energía se extrae de los depósitos de grasa y glucógeno.
Fase dinámica. La primera fase del síndrome del HVM; se caracteriza por una ingesta de alimentos excesiva y rápida ganancia de peso.
Fase estática. Segunda fase del síndrome del HVM durante la cual los animales obesos en exceso mantienen un nivel de obesidad estable.
Fase sensitiva. Primera de las dos fases del desarrollo del canto de las aves durante la cual las aves jóvenes no cantan sino que establecen recuerdos de los cantos adultos que escuchan.
Fase sensitivomotora. Segunda de las dos fases del desarrollo del canto de las aves, durante la cual las aves jóvenes progresan de subcantos a cantos adultos.
Feminización. Intensificación o producción de características femeninas.
Fenilcetonuria (FCU). Trastorno neurológico cuyos síntomas son vómitos, convulsiones, hiperactividad, alta irritabilidad, retraso mental y altos niveles de ácido fenilpirúvico en la orina.
Fenómeno de activación propagada [*kindling*]. Desarrollo progresivo de la intensidad de las convulsiones provocado por una serie de estimulaciones cerebrales periódicas de baja intensidad —lo más habitual, por estimulaciones eléctricas diarias de la amígdala—.
Fenómeno de la fiesta. Capacidad de controlar inconscientemente el contenido de una conversación mientras se centra la atención consciente en otra.
Fenómeno de la mano que ayuda. Modificación de la dirección de una mano por la otra en un paciente con cerebro escindido.
Fenotiacinas. Tipo de fármacos antiesquizofrénicos que se unen eficazmente tanto a los receptores D_1 como a los D_2.
Fenotipo. Rasgos observables de un organismo.
Feromonas. Sustancias químicas que son liberadas por un animal y mediante su olor provocan pautas de conducta específicas en sus congéneres.
Filogenia. Desarrollo evolutivo de las especies.
Físicamente dependiente. Estar en un estado en el que dejar de tomar la droga provocará una reacción de abstinencia.
Flexores. Músculos que actúan para doblar o flexionar una articulación.
Folitropina (FSH). Hormona gonadotropa que estimula el desarrollo de los folículos de los ovarios.
Fonemas. Sonidos individuales del habla.
Formación reticular. Compleja red de núcleos en el centro del tronco del encéfalo que contiene, entre otras cosas, programas motores que regulan movimientos complejos típicos de especie tales como andar y nadar.
Fóvea. Muesca central de la retina, especializada en la visión de alta agudeza.

Gametos. Óvulos y espermatozoides.
Ganglios. Agrupaciones de cuerpos celulares neuronales en el sistema nervioso periférico.
Gemelos bivitelinos. Gemelos que se desarrollan a partir de cigotos diferentes y por lo tanto no se parecen más que cualquier par de hermanos gemelos dicigóticos.
Gemelos univitelinos. Gemelos que se desarrollan a partir del mismo cigoto y por lo tanto son genéticamente idénticos; gemelos monocigóticos.
Gen. Unidad de herencia; por ejemplo, el segmento de un cromosoma que controla la síntesis de una proteína.
Genes estructurales. Genes que contienen la información requerida para la síntesis de una proteína determinada.
Genes operadores. Cortos segmentos de ADN que determinan si el ARN mensajero se transcribirá o no a partir de los genes estructurales asociados.
Genitales. Órganos reproductores externos.
Genotipo. Rasgos que un organismo puede trasmitir a su descendencia a través de su dotación genética.
Glándula pineal. Glándula endocrina que es la única fuente de melatonina del cuerpo humano.
Glándulas endocrinas. Glándulas sin conductos que liberan directamente en el sistema circulatorio sustancias químicas llamadas hormonas.
Glándulas exocrinas. Glándulas que liberan sustancias químicas en conductos que las transportan a sus órganos de actuación, en su mayoría en la superficie del cuerpo.
Glucagón. Hormona del páncreas que favorece la liberación de ácidos grasos libres por parte del tejido adiposo, su transformación en cetonas y el uso de ambas como fuentes de energía.
Glucocorticoides. Hormonas esteroides que son liberadas por la corteza suprarrenal en respuesta a los factores estresantes.
Gluconeogénesis. Proceso por el que las proteínas se convierten en glucosa.
Glucosa. Azúcar simple que es el producto de descomposición de los hidratos de carbono complejos; es la fuente de energía primaria del organismo directamente utilizable.
Glutamato. Neurotransmisor excitador que predomina en el encéfalo, cuya liberación excesiva ocasiona gran parte del daño cerebral resultante de la isquemia cerebral.
Gónadas. Testículos y ovarios.
Gonadectomía. Extirpación quirúrgica de las gónadas (testículos u ovarios); castración.
Gonadoliberina [Gn-RH]. Hormona de liberación hipotalámica que controla la liberación de las dos hormonas gonadotropas por parte de la hipófisis anterior.
Gonadotropinas. Hormonas trópicas de la hipófisis que estimulan la liberación de hormonas por parte de las gónadas.

Hachís. Sustancia oscura, parecida al corcho, que se extrae de la resina de las hojas y flores de la *Cannabis sativa*.
Haloperidol. Butirofenona que se utilizó como fármaco antipsicótico.
Hematoma. «Cardenal».
Hemirretina nasal. Mitad de cada retina próxima a la nariz.
Hemirretina temporal. Mitad de cada retina próxima ala sien.
Hemisferectomía. Extirpación de un hemisferio cerebral.
Hemisferio dominante. Término usado en el pasado para referirse al hemisferio izquierdo, basado en el supuesto incorrecto de que el hemisferio izquierdo es el que controla predominantemente todas las actividades comportamentales y cognitivas complejas.
Hemisferio secundario [o no dominante]. Término que se utilizaba en el pasado para referirse al hemisferio derecho, ba-

sado en el supuesto incorrecto de que el hemisferio izquierdo es dominante.

Hemorragia cerebral. Sangrado dentro del encéfalo.

Heroína. Potente opiáceo semisintético.

Heterocigótico. Que posee dos genes diferentes para un rasgo determinado.

Heterosexual. Sexualmente atraído por miembros del otro sexo.

Hibridación *in situ*. Técnica para localizar proteínas determinadas en el encéfalo; se sintetizan y marcan moléculas que se unen al ARNm que dirige la síntesis de la proteína objetivo y se exponen a ellas secciones de tejido cerebral.

5-hidroxitriptamina (5-HT). Precursor de la serotonina.

Hiperfagia. Ingesta excesiva de alimentos.

Hiperplasia suprarrenal congénita. Alteración congénita de la liberación de cortisol por parte de la corteza suprarrenal, que lleva a una liberación excesiva de andrógenos suprarrenales.

Hiperpolarización. Aumento del potencial de membrana de reposo.

Hipersomnias. Trastornos caracterizados por un exceso de sueño o somnolencia.

Hipertensión. Tensión arterial crónicamente alta.

Hipocampo. Estructura del lóbulo temporal medial que desempeña una función en la memoria.

Hipófisis anterior. La parte de la hipófisis anterior que libera hormonas trópicas.

Hipófisis posterior. Parte de la hipófisis que contiene los terminales de neuronas hipotalámicas.

Hipotálamo lateral (HL). Área del hipotálamo que antes se suponía que era el centro del hambre.

Hipotálamo ventromedial (HVM). Área del hipotálamo que antes se pensaba que constituía el centro de saciedad.

Hipótesis de la integración de la respuesta. Idea de que la práctica combina los programas sensitivomotores centrales que controlan las respuestas individuales en programas que controlan secuencias de respuestas («fragmentos» de conductas).

Hipótesis de quimioafinidad. Hipótesis de que los axones en crecimiento son atraídos hacia los objetivos correctos por diferentes sustancias químicas liberadas por las zonas objetivo.

Hipótesis de retroalimentación facial. Hipótesis de que nuestras expresiones faciales pueden influir en cómo nos sentimos.

Hipótesis del gradiente topográfico. Postulado de que el crecimiento de los axones está guiado por la posición relativa de los cuerpos celulares en gradientes en intersección, más que por una codificación punto por punto de las conexiones neurales.

Hipoxia. Reducción del aporte de oxígeno a los tejidos —por ejemplo, al cerebro—.

Homeostasis. Estabilidad del medio ambiente interno del organismo.

Homínidos. Familia de primates que incluye al *Homo sapiens* (seres humanos), *Homo erectus* y *Australopithecus*.

Homocigótico. Que posee dos genes idénticos para un rasgo determinado.

Homolateral [Ipsilateral]. Situado en la misma parte del cuerpo.

Homólogas. Que tienen una estructura similar debido a un origen evolutivo común (p.ej., un brazo humano y un ala de ave son homólogas).

Homosexual. Sexualmente atraído por miembros del mismo sexo.

Homúnculo motor. Mapa somatotópico de la corteza motora primaria.

Homúnculo somatosensitivo. Mapa somatotópico que corresponde a la corteza somatosensitiva primaria.

Hormonas. Sustancias químicas liberadas directamente en el sistema circulatorio por el sistema endocrino.

Hormonas de liberación. Hormonas hipotalámicas que estimulan la liberación de hormonas por parte de la hipófisis anterior.

Hormonas derivadas de aminoácidos. Hormonas que se sintetizan a partir de aminoácidos en unos cuantos pasos sencillos.

Hormonas esteroides. Hormonas que se sintetizan a partir del colesterol.

Hormonas peptídicas. Hormonas que son cadenas cortas de aminoácidos.

Hormonas proteínicas. Hormonas que son largas cadenas de aminoácidos.

Huesecillos. Los tres pequeños huesos del oído medio: el martillo, el yunque y el estribo.

Husos musculares. Receptores encajados en el tejido del músculo esquelético y que responden a cambios de la longitud del músculo.

Iatrogénico. Causado por el médico.

Imagen retiniana estabilizada. Imagen retiniana que no cambia de posición a lo largo de la retina cuando se mueven los ojos.

Imipramina. El primer fármaco antidepresivo tricíclico.

Impotente. Incapaz de conseguir una erección del pene.

Índice metabólico basal. Ritmo con el que un individuo utiliza la energía parta mantener los procesos corporales

Inervación recíproca. Principio de los circuitos de la médula espinal que hace que un músculo se relaje automáticamente cuando un músculo antagonista a él se contrae.

Inferior. Hacia la parte la parte inferior de la cabeza o el encéfalo del primate.

Inhibición colateral recurrente. Inhibición de una neurona producida por su propia actividad, a través de una rama colateral de su axón y una neurona inhibitoria.

Inhibición lateral. Inhibición de neuronas o receptores adyacentes con una disposición topográfica.

Inhibición postsináptica. Forma de inhibición que reduce la respuesta de las neuronas a todos los *inputs* sinápticos excitadores.

Inhibición presináptica. Forma de inhibición que reduce la respuesta de la neurona a un *input* sináptico específico y está mediado por sinapsis axoaxónicas excitadoras.

Inhibidores de la MAO. Fármaco antidepresivo que aumenta el nivel de neurotransmisores monoaminérgicos inhibiendo la acción de la monoaminoxidasa.

Inmunidad mediada por anticuerpos. Reacción inmunitaria por la cual las células B destruyen los microrganismos invasores.

Inmunidad mediada por células. Reacción inmunitaria por la que las células T destruyen los microrganismos invasores.

Inmunocitoquímica. Procedimiento para localizar proteínas determinadas en el encéfalo marcando sus anticuerpos con una tinción o elemento radioactivo y exponiendo luego láminas de tejido cerebral a los anticuerpos marcados.

Insomnio. Trastornos del inicio y el mantenimiento del sueño.
Instrumento estereotáxico. Dispositivo para realizar cirugía estereotáxica, compuesto de dos partes: un soporte para la cabeza y un soporte para los electrodos.
Insulina. Hormona del páncreas que facilita la entrada de glucosa en las células y la conversión de los carburantes de transmisión hemática en formas que pueden almacenarse.
Integración. Suma o combinación de una serie de señales individuales en una señal global.
Interneuronas. Neuronas con axones cortos o sin axones cuya función consiste en integrar la actividad neural que ocurre en una única estructura cerebral.
Investigación aplicada. Investigación dirigida a aportar un beneficio directo a la humanidad.
Investigación básica. Investigación motivada fundamentalmente por la curiosidad del investigador y realizada sólo con la intención de adquirir conocimientos.
Investigación etológica. Estudio de la conducta animal en su medio ambiente natural.
Inyecciones restitutivas. Inyecciones de hormonas cuya liberación natural se ha interrumpido debido a la extirpación de la glándula que normalmente la libera.
Iones. Partículas con carga positiva o negativa.
Iproniacida. Primer fármaco antidepresivo; un inhibidor de la monoaminoxidasa.
Isquemia cerebral. Interrupción del riego sanguíneo a un área del encéfalo; causa frecuente de amnesia del lóbulo temporal medial.

Juergas de cocaína. Atracones de consumo de cocaína.

Laberinto de agua de Morris. Estanque de agua lechosa que tiene una plataforma meta invisible justo bajo la superficie y se utiliza par estudiar la capacidad de las ratas para aprender localizaciones espaciales.
Laberinto elevado en forma de cruz. Aparato para registrar conductas de defensa o de ansiedad en ratas evaluando su tendencia a evitar los dos brazos abiertos de un laberinto con forma de cruz, colocado a cierta distancia por encima del suelo en un laboratorio.
Laberinto de brazos radiales. Laberinto en el que irradian varios brazos de una cámara central de partida, por lo general se utiliza para estudiar aprendizaje espacial en ratas.
Lateral. Lejos de la línea media del cuerpo de un vertebrado, hacia la superficies laterales del cuerpo.
Lateralización de funciones. Representación desigual de varias funciones psicológicas en los dos hemisferios del encéfalo.
L-dopa. Precursor químico de la dopamina, el cual se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
Lemnisco medial. Vía somatosensitiva entre los núcleos del cordón dorsal y el núcleo ventral posterior del tálamo.
Lente Z. Lente de contacto que es opaca en un lado (derecho o izquierdo) permitiendo así que el *input* visual llegue sólo a un hemisferio de un sujeto con cerebro escindido, independientemente de los movimientos oculares.
Leptina. Proteína que normalmente se sintetiza en las células grasas; se piensa que actúa como una señal de grasa de retroalimentación negativa, reduciendo el consumo.
Lesiones por contragolpe. Conmociones cerebrales que ocurren en el lado del encéfalo opuesto a la zona del golpe.
Leucotomo. Uno de los diversos dispositivos quirúrgicos que se utilizan para realizar lobulotomías —*leucotomía* es otro término para referirse a la lobulotomía—.
Ley de Narcóticos de Harrison. Ley, aprobada en 1941, que dictaminó ilegal vender o consumir opio, morfina o cocaína en EEUU.
Liberación pulsátil de hormonas. Pauta típica de liberación de hormonas que se da en amplias descargas varias veces al día.
Ligamiento. Tendencia que presentan los rasgos que están codificados en el mismo cromosoma a heredarse juntos.
Ligando. Molécula que se une con otra molécula; los neurotransmisores son ligandos de sus receptores.
Líneas reproductoras puras. Líneas reproductoras en las que los miembros que se cruzan siempre producen descendencia con el mismo rasgo, generación tras generación.
Linfocitos. Glóbulos blancos especializados, producidos en la médula ósea, que desempeñan importantes funciones en las reacciones inmunitarias del organismo.
Lípidos. Grasas.
Lipogénesis. Producción de grasa corporal.
Lipólisis. Descomposición de la grasa corporal.
Líquido cefalorraquídeo (LCR). Fluido incoloro que llena el espacio subaracnoideo, el conducto central el epéndimo y los ventrículos cerebrales.
Litio. Ión metálico que se utiliza en el tratamiento del trastorno afectivo bipolar.
Lobulectomía. Operación en la que se extirpa un lóbulo, o la mayor parte de él, del encéfalo.
Lobulectomía temporal medial bilateral. Extirpación de la parte medial de ambos lóbulos temporales, incluyendo el hipocampo, la amígdala y la corteza adyacente.
Lóbulos prefrontales. Amplias áreas, derecha e izquierda, en la parte delantera del encéfalo.
Lobulotomía. Operación en la que un lóbulo, o la mayor parte de él, se separa del resto del encéfalo mediante un profundo corte, pero no se extirpa.
Lobulotomía prefrontal. Procedimiento quirúrgico en el que, como tratamiento de la enfermedad mental, se seccionan las conexiones entre los lóbulos prefrontales y el resto del encéfalo.
Lobulotomía transorbitaria. Lobulotomía prefrontal realizada con un instrumento cortante insertado a través de la cuenca del ojo.
Lordosis. Postura de dorso arqueado, grupa elevada y cola ladeada de receptividad sexual de los roedores hembra que sirve para facilitar la penetración.
Lutropina [hormona luteinizante o HL]. Hormona gonadotropa que hace que el óvulo en desarrollo sea liberado de su folículo.

Macrófago. Gran linfocito que participa en la inmunidad mediada por células.
Macho alfa. Macho dominante de una colonia.
Magnetoencefalografía (MEG). Técnica para registrar los cambios producidos en los campos magnéticos en la superficie del cuero cabelludo por los cambios en las pautas de actividad neural subyacentes.

Mamíferos. Especies cuyas crías se alimentan de las glándulas mamarias.
Manía. Trastorno afectivo en el que el paciente es demasiado confiado, impulsivo, proclive a distraerse y está lleno de energía.
Mapas genéticos. Mapas que indican la posición relativa de los genes a lo largo de un cromosoma.
Masculinización. Intensifica o produce las características masculinas.
Medial. Hacia la línea media del cuerpo de un vertebrado.
Médula suprarrenal. Parte central de las glándulas suprarrenales, que libera adrenalina y noradrenalina en respuesta a los factores estresantes.
Meiosis. Proceso de división celular que produce células (p.ej., óvulos y espermatozoides) con la mitad de cromosomas de la célula progenitora.
Melatonina. Hormona que se sintetiza a partir de la serotonina en la glándula pineal e influye en el ritmo circadiano del sueño.
Membrana aracnoides. Meninge que se localiza entre la duramadre y la piamadre y tiene el aspecto de una tela de araña.
Membrana basilar. Membrana del órgano de Corti en la que están empotradas las células receptoras ciliadas.
Membrana tectorial. Membrana coclear que se apoya en las células ciliadas.
Membrana timpánica. Membrana del tímpano.
Memoria. Capacidad del cerebro para almacenar y acceder a los efectos aprendidos de las experiencias.
Memoria de referencia. Memoria de los principios y capacidades generales que se requieren para realizar una tarea.
Memoria de trabajo. Memoria temporal necesaria para la buena ejecución de una tarea en la que se está trabajando en el momento.
Memoria episódica. Memoria explícita de acontecimientos y experiencias determinados de la propia vida.
Memoria explícita. Recuerdos conscientes.
Memoria implícita. Memoria que se manifiesta por una mejoría del rendimiento sin que haya recuerdo consciente ni reconocimiento.
Memoria semántica. Recuerdos explícitos de hechos y conocimientos generales.
Meninges. Tres membranas protectoras que recubren al encéfalo y la médula espinal.
Meningiomas. Tumores que se desarrollan entre las meninges.
Meningitis. Inflamación de las meninges, habitualmente ocasionada por una infección bacteriana.
Mesodermo. Capa media de las tres capas celulares del embrión en desarrollo.
Metabolismo de la droga. Transformación de la forma activa de la droga en su forma no activa.
Microelectrodos. Electrodos de registro sumamente finos que se utilizan para registro intracelular.
Microespectrofotometría. Técnica para medir el espectro de absorción del fotopigmento contenido en un único cono.
Microgliocitos. Neurogliocitos que responden a la lesión o enfermedad engullendo los desechos celulares y desencadenando respuestas inflamatorias.
Microscopía electrónica. Técnica neuroanatómica utilizada para estudiar los pequeños detalles de la estructura celular.
Microsueños. Breves periodos de sueño que ocurren en sujetos privados de sueño mientras están sentados o de pie.
Miedo. Reacción emocional que normalmente es provocada por la presencia o la expectativa de estímulos amenazantes.
Miedo condicionado. Inducir miedo de un estímulo condicionado previamente neutro emparejándolo con un estímulo incondicionado aversivo.
Miedo condicionado contextual. Proceso por el que un contexto (situación) benigno llega a provocar miedo debido a que está asociado con estímulos que provocan miedo.
Miembros fantasma. Percepción vívida de que un miembro amputado todavía existe.
Migración. Movimiento de las células desde el lugar donde se han originado en la zona ventricular del tubo neural a su localización final en el sistema nervioso maduro.
Migración mediada por neuroglia. Uno de los dos modos principales de migración neural durante el desarrollo por el que las neuronas inmaduras se trasladan desde el conducto central a lo largo de neurogliocitos radiales.
Migración radial. Movimiento de las células en el tubo neural en desarrollo desde la zona ventricular en línea recta hacia la pared externa del tubo.
Migración tangencial. Movimiento de células en el tubo neural en desarrollo en una dirección paralela a las paredes del tubo.
Mioclono nocturno. Sacudidas periódicas del cuerpo, habitualmente de las piernas, durante el sueño que lo alteran.
Mitocondrias. Estructuras que contienen ADN, generadoras de energía, en el citoplasma de las células.
Mitosis. Proceso de división celular que produce células con el mismo número de cromosomas que la célula progenitora.
Modelo comportamental. Conjunto de procedimientos diseñados para investigar un fenómeno comportamental determinado.
Modelo de autoadministración de la droga. Prueba de la capacidad adictiva de una droga en la que animales de laboratorio pueden inyectarse a sí mismos presionando un palanca.
Modelo de autoestimulación cerebral. Modelo en el que los animales presionan una palanca para administrar estimulación eléctrica reforzante a su propio cerebro.
Modelo de condicionamiento operante. Modelo en el que la frecuencia de una respuesta voluntaria determinada se aumenta mediante refuerzo o se disminuye mediante castigo.
Modelo de condicionamiento pavloviano. Modelo en el que el experimentador empareja un estímulo inicialmente neutro (estímulo condicionado) con un estímulo (estímulo incondicionado) que provoca una respuesta refleja (respuesta incondicionada); tras varios emparejamientos el estímulo neutro provoca una respuesta (respuesta condicionada.)
Modelo de preferencia de lugar condicionada. Prueba que evalúa la preferencia de un animal de laboratorio por entornos en los que previamente ha experimentado los efectos de la droga.
Modelo de Wernicke y Geschwind. Modelo, que ha tenido gran influencia, de la localización cortical del lenguaje en el hemisferio izquierdo.
Modelo del barril con escapes. Un modelo de punto de equilibrio de la regulación de la grasa corporal.
Modelo del intruso en la colonia. Modelo para estudiar las conductas agresivas y defensivas en ratas macho; se coloca a un

pequeño macho intruso en una colonia establecida con el fin de estudiar las respuestas agresivas del macho alfa de la colonia y las respuestas defensivas del intruso.

Moléculas de adherencia celular (MACs). Moléculas en la superficie de las células que tienen la capacidad de reconocer moléculas específicas en la superficie de otras células y unirse a ellas.

Monocular. Que implica sólo a un ojo.

Monogamia. Pauta de elección de pareja según la que un macho y una hembra forman una pareja estable.

Monóxido de nitrógeno. Gas soluble neurotransmisor que se piensa sirve como señal de las neuronas postsinápticas a las presinápticas en el mantenimiento de la PLP.

Morfina. Principal ingrediente psicoactivo del opio.

Motoneurona intrafusal. Neurona motora que inerva un músculo intrafusal.

Movimientos sacádicos. Movimientos rápidos de los ojos entre las fijaciones de la vista.

MPTP. Neurotoxina que provoca en primates un trastorno similar a la enfermedad de Parkinson.

Mucosa olfativa. Membrana mucosa que tapiza los conductos nasales superiores y contiene las células receptoras olfativas.

Muerte celular programada [Apoptosis]. Muerte celular provocada activamente por programas genéticos; muerte celular programada.

Músculo esquelético (músculo extrafusal Músculo estriado que está unido al esqueleto y por lo general está sometido a control voluntario.

Músculo extrafusal. Músculo esquelético.

Músculo intrafusal. Músculo filiforme que ajusta la tensión de huso muscular.

Músculos antagonistas. Pares de músculos que actúan de manera opuesta.

Músculos ciliares. Músculos de los ojos que controlan la forma de la lente.

Músculos sinérgicos. Pares de músculos cuya contracción produce un movimiento en la misma dirección.

Mutaciones. Alteraciones accidentales de genes individuales que se dan durante la duplicación de los cromosomas.

Narcolepsia. Trastorno de la categoría de las hipersomnias que se caracteriza por breves crisis de sueño diurnas repetitivas y cataplejía.

Narcóticos. Categoría legal de drogas, en su mayor parte opiáceos.

Necrosis. Muerte celular pasiva, que se caracteriza por inflamación.

Negligencia contralateral. Alteración de la capacidad de un paciente para responder a estímulos visuales, auditivos y somatosensitivos en el lado del cuerpo opuesto a la sede de la lesión cerebral, por lo general el lado izquierdo del cuerpo tras lesión del lóbulo parietal derecho.

Neoestriado. Estructura de los núcleos basales que es la terminal de la vía dopaminérgica nigroestriada y está lesionada en los pacientes con Parkinson; parece ser que interviene en la memoria de una relación consistente entre los estímulos y las respuestas en tareas de ensayos múltiples.

Nervio auditivo. Rama del par craneal VIII que transmite señales auditivas desde las células ciliadas de la membrana basilar.

Nervios. Haces de axones en el sistema nervioso periférico.

Nervios aferentes. Nervios que transmiten señales sensitivas al sistema nervioso central; nervio sensitivo.

Nervios eferentes. Nervios que transmiten señales motoras desde el sistema nervioso central hasta los músculos esqueléticos o los órganos internos.

Nervios parasimpáticos. Los nervios motores del sistema neurovegetativo que proyectan desde el encéfalo (como componentes de los pares craneales) o desde la región sacra de la médula espinal.

Nervios simpáticos. Nervios motores del sistema nervioso autonómico que proyectan desde el SNC a nivel de las áreas torácica y lumbar de la médula espinal.

Neuroanatomía. Estudio de la estructura del sistema nervioso.

Neurociencia. Estudio científico del sistema nervioso.

Neurociencia cognitiva. Rama de la biopsicología que se centra en el uso de neuroimagen funcional para estudiar las bases neurales de la cognición humana.

Neuroendocrinología Estudio de las interacciones entre el sistema nervioso y el sistema endocrino.

Neurofarmacología. Estudio de los efectos de las drogas en la actividad neural.

Neurofisiología. Estudio de las funciones y actividades del sistema nervioso.

Neurogénesis. Crecimiento de nuevas neuronas.

Neurogliocitos radiales. Neurogliocitos presentes en el tubo neural sólo durante el periodo de migración neuronal; forman una red a lo largo de la cual se da la migración radial.

Neurogliocitos. Varios tipos de células no neurales del sistema nervioso cuyas importantes contribuciones a la función del sistema nervioso están empezando a comprenderse.

Neurolépticos. Fármacos que alivian los síntomas esquizofrénicos.

Neurona bipolar. Neuronas bipolares con dos prolongaciones que surgen de su cuerpo celular.

Neurona multipolar. Neurona con más de dos prolongaciones extendiéndose desde su cuerpo celular.

Neurona unipolar. Neurona con una prolongación que se extiende desde su cuerpo celular.

Neuronas. Células del sistema nervioso que están especializadas en recibir y transmitir señales electroquímicas.

Neuronas aferentes al huso muscular. Neuronas que transmiten señales desde los husos musculares a la médula espinal a través de la raíz dorsal.

Neuropatología. Estudio de los trastornos del sistema nervioso.

Neuropsicología Rama de la biopsicología que estudia los efectos psicológicos del daño cerebral en pacientes humanos.

Neuroquímica. Estudio de las bases químicas de la actividad neural.

Neurotoxinas. Venenos neurales.

Neurotrofinas. Sustancias químicas aportadas a las neuronas en desarrollo por sus objetivos y que favorecen su supervivencia.

Nicotina. Principal componente psicoactivo del tabaco.

Nivel de conductibilidad de la piel (NCP). Nivel constante de conductibilidad de la piel asociado con una situación particular.

Nódulos de Ranvier. Uniones entre segmentos de mielina adyacentes en un axón.

Núcleo *accumbens*. Núcleo de los cuerpos estriados ventrales y una terminal principal de la vía dopaminérgica mesolímbica.
Núcleo magnocelular. Núcleo de la formación reticular caudal que promueve la relajación de los músculos axiales durante el sueño REM y durante las crisis catapléjicas.
Núcleo sexualmente dimorfo. Núcleo del área preóptica medial de las ratas que es mayor en los machos que en las hembras.
Núcleo solitario. Núcleo de relevo medular del sistema gustativo.
Núcleo ventral posterior. Núcleo de relevo talámico tanto del sistema somatosensitivo como del gustativo.
Núcleo ventromedial (NVM). Núcleo del hipotálamo que se pensaba que estaba implicado en la conducta sexual femenina.
Núcleo vestibular. Núcleo del tronco del encéfalo que recibe información sobre el equilibrio desde los receptores de los conductos semicirculares.
Núcleos. Estructuras de las células que contienen ADN; también, agrupaciones de cuerpos celulares neuronales en el sistema nervioso central.
Núcleos dorsales mediales (dorsomediales). Núcleos talámicos de relevo del sistema olfativo.
Núcleos dorsomediales. Par de núcleos diencefálicos mediales del tálamo cuya lesión se considera responsable de muchas de las alteraciones de memoria que se asocian con el síndrome de Korsakoff.
Núcleos geniculados laterales. Estructuras talámicas de seis capas que reciben *input* de la retina y transmiten su *output* a la corteza visual primaria.
Núcleos geniculados mediales. Núcleos talámicos auditivos que reciben *input* de los tubérculos cuadrigéminos inferiores y proyectan a la corteza auditiva primaria.
Núcleos paraventriculares. Núcleos hipotalámicos que intervienen en la ingesta de alimentos y sintetizan hormonas liberadas por la hipófisis posterior.
Núcleos supraópticos. Núcleos hipotalámicos en los que se sintetizan hormonas de la hipófisis posterior.
Núcleos supraquiasmáticos (NSQs). Núcleos del hipotálamo medial que controlan ciclos circadianos de varias funciones corporales.

Oligodendrocitos. Neurogliocitos que aportan mielina a los axones del sistema nervioso central, también conocidos como *oligodendroglia*.
Olivas superiores. Núcleos medulares que intervienen en la localización del sonido.
Ommatidios. Receptores visuales del cangrejo de herradura.
Onda *P300*. Onda EEG positiva que habitualmente ocurre unos 300 milisegundos después de un estímulo momentáneo que tiene un significado para el sujeto.
Ondas alfa. Ondas EEG regulares, de 8 a 12 ciclos por segundo y de alta amplitud, que ocurren por lo general durante vigilia relajada y justo antes de quedarse dormido.
Ondas delta. Las ondas EEG más grandes y lentas.
Ontogenia. Desarrollo del individuo a lo largo de su ciclo vital.
Operaciones convergentes. Empleo de varias aproximaciones de investigación para solucionar un único problema.
Opérculo frontal. Área de la corteza prefrontal que en el hemisferio izquierdo es la sede del área de Broca.
Opiáceos. Morfina, codeína, heroína y otras sustancias químicas con estructura y efectos similares.
Opio. Savia que exuda de la semilla de la adormidera.
Orexina. Neuropéptido que ha sido implicado en la narcolepsia en perros y en el ratón *knockout*.
Organización columnar. Organización columnar de la neocorteza en columnas verticales; las células de cada columna forman un minicircuito que realiza una única función .
Organización jerárquica. Organización en una serie de niveles que pueden clasificarse uno respecto a otro; por ejemplo, la corteza primaria, la secundaria y la de asociación llevan a cabo un análisis cada vez más detallado.
Órgano de Corti. Órgano receptor auditivo; incluye la membrana basilar, las células ciliadas y la membrana tectorial.
Órganos tendinosos de Golgi. Receptores que están encajados en los tendones y responden a la cantidad de tensión de los músculos esqueléticos a los que sus tendones están unidos.
Orquiectomía. Extirpación de los testículos.
Ovariectomía. Extirpación de los ovarios.
Ovarios. Gónadas femeninas.
Oxitocina. Una de las principales hormonas peptídicas de la hipófisis posterior, que en las hembras estimula las contracciones del útero durante el parto y la expulsión de leche en la lactancia.

Pacientes con cerebro escindido. Pacientes comisurotomizados.
Pacientes con hemianopsia. Paciente con un escotoma que abarca la mitad del campo visual.
Pancreocimina (CCK). Péptido liberado por el tubo digestivo; se piensa que actúa como una señal de saciedad.
Papila óptica [Punto ciego]. Área de la retina donde el haz de axones de las células ganglionares retinianas penetra la capa de receptores y abandona el ojo como el nervio óptico.
Parálisis del sueño. Trastorno del sueño caracterizado por incapacidad de moverse (parálisis) en el momento en que una persona se está durmiendo o despertando.
Parálisis general progresiva. Enajenación mental y deterioro intelectual resultantes de una infección sifilítica.
Pares craneales. Doce pares de nervios que surgen del encéfalo (p.ej., los nervios ópticos, los nervios olfativos y los nervios vagos).
Pauta de dentro a afuera. Pauta del desarrollo cortical en el que oleadas ordenadas de migraciones tangenciales avanzan sistemáticamente desde las capas más profundas a las más superficiales.
Penetración. Introducción del pene en la vagina.
Péptidos. Cadenas cortas de aminoácidos, algunas de las cuales operan como neurotransmisores.
Percepción. Procesos de orden superior de integrar, reconocer e integrar patrones complejos de sensaciones.
Periodo refractario absoluto. Corto periodo (por lo general, de 1 a 2 milisegundos) después del inicio del potencial de acción durante el que es imposible provocar otro potencial de acción en la misma neurona.
Periodo refractario relativo. Periodo después del periodo refractario absoluto durante el que se necesita una cantidad de estimulación más alta de lo normal para hacer que una neurona dispare.
Periodo sensible. Periodo durante el desarrollo de un rasgo determinado, habitualmente en una época temprana de la vida,

en el que es probable que una experiencia determinada que cambie el curso de dicho desarrollo.

Periodos de curso libre. Duración de un ciclo de un ritmo de curso libre.

Perseveración. Tendencia a continuar dando una respuesta antes correcta que ahora es incorrecta.

Perspectiva evolucionista. Aproximación que se centra en las presiones ambientales que probablemente llevaron a la evolución de las características (p.ej., el cerebro y la conducta) de las especies actuales.

Piamadre. La delicada meninge interna.

Placa neural. Pequeño fragmento de tejido del ectodermo en la superficie dorsal del embrión de vertebrado a partir del cual se desarrollan el surco neural, el tubo neural y, por último, el sistema nervioso maduro.

Placa terminal motora. Área receptora de una fibra muscular en la unión neuromuscular.

Placebos activos. Fármacos de control que no tienen un efecto terapéutico pero producen efectos secundarios similares a los que produce el fármaco que se está evaluando en un ensayo clínico.

Plano temporal. Área de la corteza del lóbulo temporal que se localiza en la región posterior de la cisura lateral y que en el hemisferio izquierdo corresponde aproximadamente al área de Wernicke.

Plataforma giratoria. Aparato que se utiliza para estudiar los efectos de la privación de sueño en ratas de laboratorio.

Plenipotencial. Capaz de convertirse en cualquier tipo de cuerpo celular maduro.

Pletismografía. Cualquier técnica para medir cambios en la volemia en una parte del organismo.

Plexos coroideos. Redes de capilares que sobresalen de la piamadre y se proyectan en los ventrículos y que producen continuamente líquido cefalorraquídeo.

Pluripotencial. Capaz de desarrollarse en una serie limitada de tipos de cuerpos celulares maduros.

Poliandria. Pauta de elección de pareja en el que una hembra se une con más de un macho.

Poligamia. Pauta de elección de pareja según la cual un macho se une con más de una hembra; la pauta más frecuente de elección de pareja en mamífero.

Poligrafía [Registro con polígrafo]. Método de interrogación en el que se utilizan índices de emoción del sistema nervioso para inferir la verdad de las respuestas.

Posterior. Hacia el extremo de la cola de un vertebrado o hacia la parte trasera de la cabeza.

Potenciación a largo plazo (PLP). Facilitación duradera de la transmisión sináptica que ocurre tras activar las sinapsis mediante estimulación de alta frecuencia y alta intensidad de neuronas presinápticas.

Potencial de acción (PA). Inversión masiva y momentánea del potencial de membrana de una neurona desde aproximadamente −70 mV a unos +50 mV.

Potencial de membrana. Diferencia de carga eléctrica entre el interior y el exterior de una célula.

Potencial provocado sensorial. Cambio en la actividad eléctrica del encéfalo (p.ej., en el EEG cortical) que es provocado por la presentación momentánea de un estímulo sensitivo.

Potenciales de campo. Señales EEG que se registran de forma atenuada en el cuero cabelludo dado que se originan en lejos —por ejemplo, en el tronco del encéfalo—.

Potenciales excitadores postsinápticos (PEPs). Despolarizaciones postsinápticas graduadas que aumentan la probabilidad de que se genere un potencial de acción.

Potenciales inhibidores postsinápticos (PIPs). Hiperpolarizaciones postsinápticas graduadas que disminuyen la probabilidad de que se genere un potencial de acción.

Potenciales provocados (PPs). Ondas EEG que acompañan regularmente ciertos fenómenos psicológicos.

Preparación de cerebro aislado. Preparación experimental en la que se desconecta el prosencéfalo del resto del encéfalo por medio de una sección transversal.

Preparación de encéfalo aislado. Preparación experimental en la que se separa se separa el encéfalo del resto del sistema nervioso mediante una sección transversal a nivel del tronco del encéfalo caudal.

Primates. Uno de los 14 órdenes diferentes de mamíferos; existen cinco familias de primates: prosimios, monos del Nuevo Mundo, monos del Viejo Mundo, simios y homínidos.

Procedimiento fonético. Procedimiento para leer en voz alta que implica reconocimiento de las letras y aplicación de las reglas de pronunciación del lenguaje.

Procedimiento léxico. Procedimiento para leer en voz alta basado en la información específica almacenada que se ha adquirido sobre las palabras escritas.

Procesamiento paralelo. Análisis simultáneo de una señal de modos diferentes mediante múltiples vías paralelas de una red neural.

Procesos cognitivos constituyentes. Procesos cognitivos simples que se combinan para producir procesos cognitivos complejos y que se asume están mediados por la actividad neural de determinadas partes del cerebro.

Progestágenos. Tipo de hormonas esteroides que incluye a la progesterona.

Progesterona. Progestágeno que prepara al útero y las mamas para el embarazo.

Programas sensitivomotores centrales. Pautas de actividad que están programadas en el sistema sensitivomotor.

Proliferación neural. Rápido aumento de la cantidad de neuronas que sigue a la formación del tubo neural.

Promedio de la señal. Método para aumentar la proporción señal-ruido reduciendo el ruido de fondo.

Prosencéfalo basal. Área de la línea media del prosencéfalo, que se localiza justo por delante y encima del hipotálamo y que es la principal fuente de acetilcolina del encéfalo.

Prosodia. Tono emocional de la voz.

Prosopagnosia. Agnosia visual de rostros.

Proteínas. Largas cadenas de aminoácidos.

Proteínas de unión del ADN. Proteínas que se unen con moléculas de ADN y, al hacerlo, o bien provocan o bien bloquean la expresión de los genes.

Proyecto Genoma Humano. Esfuerzo de investigación a nivel internacional para construir un mapa detallado de los cromosomas humanos.

Prozac. Nombre comercial de la fluoxetina, el primer inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina elaborado para tratar la depresión.

Prueba de campo abierto. Método de registrar y calificar la actividad general de un animal en una amplia y cámara estéril.

Prueba de clasificación de cartas de Wisconsin. Prueba neuropsicológica que evalúa la capacidad de un paciente para recordar que las reglas de conducta previamente aprendidas ya no son eficaces y de aprender a responder a nuevas reglas.

Prueba de dibujos incompletos. Prueba de memoria que evalúa la mejora de la capacidad de identificar fragmentos de figuras que se han observado previamente.

Prueba de escucha dicótica. Prueba de lateralización del lenguaje en la que se presentan simultáneamente, una a cada oído, dos secuencias diferentes de tres dígitos pronunciados, y se le pide al sujeto que diga todos los dígitos que ha escuchado.

Prueba de las fichas [*Token test*]. Prueba preliminar de alteraciones lingüísticas que implica seguir instrucciones verbales de tocar o mover fichas de diferentes formas, tamaños y colores.

Prueba de las figuras quiméricas. Prueba de conclusión visual para sujetos con cerebro escindido que utiliza estampas compuestas por las mitades derecha e izquierda de caras diferentes.

Prueba de no emparejamiento demorado con la muestra. Prueba en la que se le presenta al sujeto un objeto de muestra desconocido y luego, tras una pausa, se le pide elegir entre el objeto de muestra y un objeto desconocido, siendo la elección correcta el objeto desconocido.

Prueba de perimetría. Procedimiento utilizado para cartografiar escotomas.

Prueba del amital sódico. Prueba que implica anestesiar primero un hemisferio cerebral, luego el otro y determinar después cuál de los dos hemisferios desempeña la función dominante en el lenguaje.

Prueba del laberinto de agua de Morris. Prueba muy utilizada de memoria espacial en la que las ratas han de aprender a nadar directamente a una plataforma oculta justo debajo de la superficie en un estanque circular de agua turbia.

Prueba del laberinto de brazos radiales. Prueba muy utilizada de capacidad espacial de ratas en la que se ceban los mismos brazos en cada ensayo y las ratas han de aprender a visitar los brazos con cebo sólo una vez en cada ensayo.

Pruebas de *priming* de repetición. Pruebas de memoria implícita; en un ejemplo, se presenta una lista de palabras, y luego se presentan fragmentos de las palabras originales y se pide a los sujetos que la completen.

Psicofarmacología. Rama de la biopsicología que estudia los efectos de los fármacos/las drogas en el cerebro y la conducta.

Psicofármacos. Fármacos que influyen en la experiencia subjetiva y la conducta actuando sobre el sistema nervioso.

Psicofisiología. Rama de la biopsicología que estudia la relación entre la actividad fisiológica y los procesos psicológicos en sujetos humanos por medio de técnicas no lesivas.

Psicología comparada. División de la biopsicología que estudia la evolución, genética y adaptación de la conducta, a menudo utilizando un enfoque comparativo.

Psicología fisiológica. Rama de la biopsicología que estudia los mecanismos neurales de la conducta mediante manipulación directa del encéfalo de sujetos animales no humanos en experimentos controlados.

Psiconeuroinmunología. Estudio de las interacciones entre factores psicológicos, el sistema nervioso y el sistema inmunitario.

Psicosis por cocaína. Conducta psicótica observada durante una juerga de cocaína, similar en muchos aspectos a la esquizofrenia paranoide.

Psicosis tóxica. Trastorno psiquiátrico crónico producido por exposición a una neurotoxina.

Punto de ajuste. Valor de un parámetro fisiológico que es mantenido constantemente por mecanismos fisiológicos o comportamentales; por ejemplo, a menudo se asume que los recursos energéticos del cuerpo son mantenidos en un nivel óptimo constante por mecanismos compensatorios en el hambre.

Punto de equilibrio. Punto en el que varios factores que influyen en el nivel de una función regulada (tal como el peso corporal) alcanzan un equilibrio.

Rasgo dominante. Rasgo de un par dicotómico que se expresa en el fenotipo de sujetos heterocigóticos.

Rasgo recesivo. Rasgo de un par dicotómico que no se expresa en el fenotipo de individuos heterocigóticos.

Rasgos dicotómicos. Rasgos que se manifiestan en una forma u otra, nunca juntos.

Rasgos ligados al sexo. Rasgos que son influidos por los genes de los cromosomas sexuales.

Ratones *ob/ob*. Ratones que son homocigóticos en cuanto al gen mutante *ob*; su grasa corporal no produce leptina y se hacen muy obesos.

Ratones transgénicos. Que lleva genes de otra especie, los cuales se han implantado con fines de investigación.

Recaptación. Reingreso a los botones terminales de las moléculas de neurotransmisor después de que se hayan liberado en las sinapsis; el más frecuente de los mecanismos de desactivación de un neurotransmisor liberado.

Receptiva. Referente a la comprensión del lenguaje y el habla.

Receptores. Células especializadas en recibir señales químicas, mecánicas o radiantes del ambiente; también proteínas que contienen lugares de unión para determinados neurotransmisores.

Receptores ionotrópicos. Receptores que se asocian con canales iónicos controlados por ligandos.

Receptores metabotrópicos. Receptores que están asociados a las proteínas señal y las proteínas G.

Receptores NMDA (M-metil-D-aspartarto). Receptores del glutamato que desempeñan un papel fundamental en el desarrollo del daño cerebral provocado por un accidente cerebrovascular y la potenciación a largo plazo en las sinapsis glutamatérgicas.

Reflejo de retirada. Retirada refleja de una extremidad cuando entra en contacto con un estímulo doloroso.

Reflejo miotático. Reacción refleja que contrarresta una fuerza de estiramiento externa repentina sobre un músculo.

Reflejo rotuliano. Reflejo de extensión que se provoca al golpear el tendón rotuliano.

Regeneración neural. Nuevo crecimiento de neuronas dañadas.

Regulación al alza. Aumento de la cantidad de receptores de un neurotransmisor en respuesta a una disminución de la liberación de dicho neurotransmisor.

Rejilla de ondas sinusoidales. Conjunto de bandas claras y oscuras alternantes, paralelas, igualmente espaciadas, que se ha generado variando la luz que atraviesa la rejilla de un modelo de ondas sinusoidales.

Reloj circadiano. Mecanismo que marca el tiempo interno, capaz de mantener ciclos diarios de funciones fisiológicas incluso cuando no hay señales temporales del entorno.

Replicación. Proceso por el cual la molécula de ADN se duplica.

Reserpina. El primer antagonista monoaminérgico que se utilizó en el tratamiento de la esquizofrenia; el ingrediente activo de la serpentaria.

Resolución espacial. Capacidad de una técnica de registro para detectar diferencias de localización espacial (p.ej., precisar una localización en el encéfalo).

Resolución temporal. Capacidad de una técnica de registro para detectar diferencias temporales (esto es, precisar cuando ha ocurrido un acontecimiento determinado).

Resonancia magnética funcional (RMf). Técnica de resonancia magnética para deducir la actividad cerebral midiendo el aumento del aporte de oxígeno a determinadas áreas.

Respuesta de conductibilidad de la piel (RCP). Cambio transitorio en la conductibilidad de la piel asociado a una breve experiencia.

Respuestas «todo o nada». Respuestas que no son graduadas, que o bien ocurren en toda su amplitud o no se dan en absoluto.

Respuestas de compensación condicionadas. Respuestas fisiológicas opuestas a los efectos de una droga que se piensa están provocadas por estímulos que regularmente se asocian con la experiencia de los efectos de la droga.

Respuestas graduadas. Respuestas cuya magnitud indica la magnitud de los estímulos que las provocan.

Retinotópico. Organizado, al igual que la corteza visual primaria, conforma a un mapa de la retina.

Retroalimentación sensitiva. Señales sensitivas producidas por una respuesta y a menudo se utiliza para guiar la continuación de la respuesta.

Ribosoma. Estructura localizada en el citoplasma de la célula que traduce el código genético de las hebras de ARN mensajero.

Ritmos circadianos. Ciclos diurnos (diarios) de funciones corporales.

Ritmos de curso libre. Ritmos circadianos que no dependen de señales ambientales para mantener un desarrollo temporal regular.

Rodopsina. Fotopigmento de los bastones.

Sabor. Sensación combinada de gusto y olfato.

Saciedad. Estado motivacional que pone fin a una comida cuando aún queda alimento.

Saciedad sensitiva específica. El hecho de que el consumo de un alimento determinado produce un aumento de la saciedad respecto a los alimentos del mismo sabor que ese alimento.

Sección transversal . Corte quirúrgico en ángulo recto de cualquier estructura larga y estrecha del SNC.

Secciones frontales. Cualquier sección de tejido cerebral cortado en un plano paralelo a la cara; también llamado *sección coronal*.

Secciones horizontales. Cualquier sección de tejido cerebral cortado en un plano que sea paralelo a la parte superior de la cabeza.

Secciones sagitales. Cualquier sección de tejido cerebral cortada en un plano paralelo a la zona lateral del encéfalo.

Sedante. Fármaco que deprime la actividad neural.

Segmento distal. Segmento de un axón seccionado entre el corte y el terminal del axón.

Segmento proximal. Segmento de un axón seccionado entre el corte y el cuerpo celular.

Segregación funcional. La organización que existe en diferentes áreas, cada una de las cuales realiza una función diferente; por ejemplo, en los sistemas sensitivos áreas diferentes de la corteza secundaria y la de asociación analizan aspectos diferentes del mismo estímulo sensitivo.

Segundo mensajero. Sustancia química que sintetiza una neurona en respuesta a la unión de un neurotransmisor con un receptor metabotrópico de su membrana celular.

Selección natural. Idea de que los rasgos hereditarios que se asocian con altas tasas de supervivencia y reproducción son los que se transmiten preferentemente a las siguientes generaciones.

Sensación. Proceso de detectar la presencia de estímulos.

Sensibilidad. En visión, la capacidad de detectar la presencia de la presencia de objetos bajo iluminación tenue.

Sensibilización a la droga. Aumento de la sensibilidad a los efectos de una droga, que llega a producirse como resultado de la exposición a la droga.

Sensibilizar. Inducir la reanudación de la autoestimulación administrando unas cuantas estimulaciones libres.

Señalización cruzada. Comunicación no neural entre hemisferios que se han separado mediante comisurotomía.

Simultagnosia. Trastorno caracterizado por la incapacidad de atender a más de una cosa a la vez.

Sinapsis dirigidas. Sinapsis en las que el lugar de liberación del neurotransmisor y el lugar de su recepción están muy próximos.

Sinapsis no dirigidas. Sinapsis en las que el lugar de liberación del neurotransmisor y el lugar de su recepción no están cerca.

Sinaptogénesis. Formación de nuevas sinapsis.

Sincronizadores. Señales ambientales, tales como el ciclo de luz y oscuridad, que arrastran a los ritmos circadianos.

Síndrome adrenogenital. Trastorno del desarrollo sexual en el que los altos niveles de andrógenos suprarrenales, resultantes de hiperplasia suprarrenal congénita, masculinizan el cuerpo de hembras genéticas.

Síndrome alcohólico fetal (SAF). Síndrome producido por la exposición prenatal al alcohol, que se caracteriza por daño cerebral, retraso mental, mala coordinación, deficiente tono muscular, bajo peso al nacer, retraso del crecimiento y/o anomalías físicas.

Síndrome de abstinencia. Malestar al que lleva la eliminación del organismo de una droga de la que la persona es físicamente dependiente.

Síndrome de Down. Trastorno que se asocia con la existencia de un cromosoma 21 adicional, lo que acarrea deformaciones y retraso mental.

Síndrome de insensibilidad a los andrógenos. Trastorno del desarrollo de machos genéticos en los que una mutación del gen receptor de andrógenos hace que el receptor de andrógenos sea defectuoso y provoca el desarrollo de un cuerpo femenino.

Síndrome de Klüver y Bucy. Síndrome de cambios comportamentales (p.ej., ausencia de miedo e hipersexualidad) que se provoca en animales por lesión bilateral del lóbulo temporal anterior.

Síndrome de Korsakoff. Trastorno neuropsicológico que es frecuente en alcohólicos y cuyo síntoma primario es una pérdida grave de memoria.

Síndrome de piernas inquietas. Tensión o malestar en las piernas que impide a la persona quedarse dormida.

Síndrome de Williams. Trastorno del desarrollo que se caracteriza por retraso mental grave acompañado de lenguaje y habilidades sociales preservados.

Síndrome del fumador. Dolor de pecho, dificultades de respiración, estertores, tos y aumento de la vulnerabilidad a sufrir infecciones del tracto respiratorio; síntomas que suelen observarse en los fumadores de tabaco.

Sistema anterolateral. División del sistema somatosensitivo que asciende en la parte anterolateral de la sustancia blanca medular y transmite señales relacionadas con el dolor y la temperatura.

Sistema de Müller. Precursor embrionario de los conductos reproductores femeninos.

Sistema de Wolf. Precursor embrionario de los conductos reproductores masculinos.

Sistema dopaminérgico mesotelencefálico. Proyecciones ascendentes de neuronas que liberan dopamina desde la sustancia negra y el área tegmental ventral del mesencéfalo (cerebro medio) a varias regiones del telencéfalo.

Sistema inmunitario. Sistema que protege al cuerpo frente a infecciones de microrganismos.

Sistema límbico. Conjunto de núcleos y tractos interconectados que rodean al tálamo, de los que por lo general se piensa que intervienen en la emoción.

Sistema nervioso central (SNC). Parte del sistema nervioso dentro del cráneo y la médula espinal.

Sistema nervioso periférico (SNP). Parte del sistema nervioso que se localiza fuera del cráneo y del la columna vertebral.

Sistema nervioso somático (SNS). Parte del sistema nervioso periférico que interactúa con el medio ambiente externo.

Sistema neurovegetativo [o Sistema nervioso autónomo (SNA)]. Parte del sistema nervioso periférico que participa en la regulación del medio interno del organismo.

Sistema porta hipotálamo-hipofisario. Red vascular que transporta hormonas desde el hipotálamo hasta la hipófisis anterior.

Sistema reticular activador. Hipotético sistema de activación localizado en la formación reticular.

Sistema vestibular. Sistema sensitivo que detecta cambios en la dirección e intensidad de los movimientos de la cabeza y que contribuye a mantener el equilibrio a través de su *output* al sistema motor.

Sistemas de retroalimentación negativos. Sistemas en los que la retroalimentación de los cambios en una dirección origina efectos compensatorios en la dirección opuesta.

Sistemas sensitivos de exterosensibilidad [exteroceptivos]. Los cinco sistemas sensitivos que interpretan los estímulos procedentes del exterior del cuerpo: visión, audición, tacto, olfato y gusto.

Somatoagnosia. Falta de consciencia de partes del propio cuerpo que por lo general está producida por lesión del lóbulo parietal.

Somatotópico. Organizado, al igual que la corteza somatosensitiva primaria, conforme al mapa de la superficie del cuerpo.

Somatotropina [Hormona del crecimiento (GH)]. Hormona de la hipófisis anterior que actúa directamente sobre el hueso y el tejido muscular para producir el «estirón» de crecimiento en la pubertad.

Sonambulismo. Andar dormido.

Sonrisa de Duchenne. Una sonrisa auténtica, una que incluye contracción de los músculos faciales llamados *orbiculares de los ojos.*

Spandrels. Características no adaptativas que evolucionan debido a que están relacionadas con cambios evolutivos que son adaptativos.

Subcampo CA1. Región del hipocampo que por lo general resulta dañada en caso de isquemia cerebral.

Subtipos de receptores. Diferentes tipos de receptores con los que puede unirse un neurotransmisor determinado.

Sueño de ondas lentas (SOL). Fases 3 y 4 del sueño, que se caracterizan por presentar las ondas EEG más grandes y más lentas.

Sueño REM. Fase del sueño caracterizada por movimientos oculares rápidos, pérdida del tono muscular axial y EEG de fase 1 emergente.

Sueños lúcidos. Sueños en los que el durmiente es consciente de que está soñando y puede influir en el desarrollo del ensueño.

Sumación espacial. Integración de las señales que ocurren en diferentes lugares de la membrana neuronal.

Sumación temporal. Integración de las señales neurales que se dan en momentos diferentes en la misma sinapsis.

Superior. Hacia la parte superior de la cabeza del primate.

Supuesto del punto de ajuste. Supuesto de que el hambre por lo general es desencadenada por la disminución de las reservas de energía del cuerpo a un nivel por debajo de su punto de ajuste.

Sustancia amiloide [o amilácea]. Proteína que normalmente está presente en pequeñas cantidades en el encéfalo humano pero es un componente esencial de las abundantes placas que se encuentran en el encéfalo de los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Sustancia gris periacueductal (SGP). Sustancia gris que rodea al acueducto cerebral, la cual contiene receptores opiáceos y activa un circuito descendente de analgesia.

Sustancia inhibidora de Müller. Hormona testicular que hace que degenere el precursor de los conductos reproductores femeninos (el sistema de Müller) y que desciendan los testículos.

Sustancia negra. Núcleo del mesencéfalo cuyas neuronas proyectan a través de la vía nigroestriada al neoestriado de los núcleos basales; forma parte del sistema dopaminérgico mesotelencefálico y degenera en caso de enfermedad de Parkinson.

Tallo de la hipófisis. Estructura que conecta el hipotálamo y la hipófisis.

TASE. Termogénesis de actividad sin ejercicio, que se genera por actividades tales como moverse nerviosamente y mantener la postura y el tono muscular.

Técnica de la 2-desoxiglucosa (2-DG). Sustancia similar a la glucosa que es absorbida por neuronas activas en el encéfalo y se acumula en ellas debido a que, a diferencia de la glucosa, no puede metabolizarse.

Técnica de la pregunta de prueba. Método interrogatorio de detectar mentiras en el que el polígrafo compara las respuestas fisiológicas a preguntas clave con las respuestas a preguntas de control.

Técnica de sustracción de imágenes emparejada. Aplicación de la TEP o de la RMf para localizar los procesos cognitivos constituyentes en el cerebro produciendo una imagen de diferencia de la actividad cerebral asociada con dos tareas cognitivas que se diferencian en cuanto a un proceso cognitivo constituyente.

Técnica para averiguar la culpabilidad. Método de detección de mentiras en la que el polígrafo registra las respuestas del sistema neurovegetativo a información de control y relacionada con el crimen que sólo conoce la persona culpable y el examinador.

Técnicas de rayos X de contraste. Técnicas de rayos X que implica inyectar en un sector del cuerpo una sustancia que absorbe rayos X ya sea más o menos que el tejido adyacente.

Técnicas de supresión de genes [*knockout*]. Procedimientos para crear organismos que carecen de un gen determinado.

Técnicas de sustitución de genes. Procedimientos para crear organismos en los que un gen determinado se reemplaza por otro.

Téctum. División del mesencéfalo que abarca los tubérculos cuadrigéminos superiores e inferiores y que recibe información visual y auditiva sobre localización espacial.

Téctum óptico. El principal punto de destino de las células ganglionares retinianas en vertebrados inferiores.

Teoría componente. Teoría que sostiene que la cantidad relativa de actividad producida por la luz en tres clases de conos diferentes determina el color que se percibe (también llamada *teoría tricromática*).

Teoría de activación y síntesis. Teoría de que el contenido de los ensueños refleja la tendencia inherente de la corteza cerebral a dar forma, y obtener un significado, de las señales aleatorias que recibe desde el tronco del encéfalo durante el sueño REM.

Teoría de Cannon y Bard. Teoría de que la experiencia emocional y la expresión emocional son procesos paralelos que no tienen relación causal directa.

Teoría de James y Lange. Teoría de que la experiencia de la emoción se debe a la percepción del cerebro de la pauta de respuestas del sistema nervioso y respuestas neurovegetativas provocadas por los estímulos sensitivos que producen emoción.

Teoría de la frecuencia espacial. Teoría que defiende que la corteza visual codifica los modelos visuales en términos de sus ondas sinusoidales componentes.

Teoría de la puerta de control. Teoría de que las señales descendentes del encéfalo pueden activar circuitos neurales de compuerta en la médula espinal para bloquear las señales dolorosas aferentes.

Teoría de sensibilización al incentivo. Teoría que defiende que la adicción se desarrolla cuando el consumo de la droga sensibiliza los circuitos neurales que median el deseo de la droga —no necesariamente la satisfacción que proporciona la droga—.

Teoría del «control del comportamiento» frente a la de «percepción consciente». Teoría de que la corriente dorsal media las interacciones comportamentales con objetos y la corriente ventral media la percepción consciente de los objetos.

Teoría del «dónde» frente al «qué». Teoría que propone que la corriente dorsal media la percepción de dónde están las cosas y la corriente ventral la de qué son.

Teoría del incentivo positivo. La idea de que las conductas (p.ej., comer y beber) están motivadas por la anticipación de sus efectos placenteros.

Teoría del mapa cognitivo. Teoría de que la principal función del hipocampo es almacenar recuerdos de localización espacial.

Teoría del procesamiento oponente. Teoría que sostiene que un receptor visual o una neurona indican un color cuando responden de un modo (p.ej., aumentando su frecuencia de disparo) e indican su color complementario cuando responden del modo opuesto (p.ej., disminuyendo su frecuencia de disparo).

Teoría dúplex [o de la duplicidad]. Teoría de que los conos y los bastones median la visión fotópica y escotópica, respectivamente.

Teoría glucostática. Teoría de que la ingesta de alimentos está controlada por desviaciones de un hipotético punto de ajuste de la glucemia.

Teoría lipostática. Teoría que sostiene que la ingesta de alimentos está controlada por desviaciones de un hipotético punto de ajuste de la grasa corporal.

Teoría *retinex*. Teoría de Land de que el color de un objeto viene determinado por su reflectancia, la cual calcula el sistema visual comparando la capacidad de superficies adyacentes de reflejar longitudes de onda cortas, medias y largas.

Teorías circadianas del sueño. Teorías basadas en la premisa de que el sueño está controlado por un mecanismo de tiempo interno y no es una reacción a los efectos adversos de la vigilia.

Teorías de la adicción de dependencia física. Teorías que mantienen que el principal factor que motiva a los drogadictos a seguir tomando drogas es prevenir o poner fin a los síntomas de abstinencia.

Teorías de recuperación del sueño. Teorías basadas en la premisa de que estar despierto altera la homeostasis del organismo y que la función del sueño es restaurarla.

Teorías del incentivo positivo de la adicción. Teorías que sostienen que el factor primario en la mayoría de los casos de adicción es el ansia de las propiedades de la droga que producen placer.

Terminaciones nerviosas libres. Terminaciones neuronales que carecen de estructuras especializadas y que detectan cambios de temperatura y dolor cutáneos.

Termogénesis inducida por la dieta. Aumento, a favor de la homeostasis, de la temperatura corporal, que se asocia con aumento de la grasa corporal.

Testículos. Gónadas masculinas.

THC. Delta-9-tetrahidrocanabinol, el principal componente psicoactivo de la mariguana.

Tics. Movimientos involuntarios, repetitivos y estereotipados; característica definitoria del síndrome de Gilles de la Tourette.

Tigmotáxico. Con tendencia a permanecer cerca de las paredes de un espacio abierto tal como una cámara de prueba.
Tinción de Golgi. Tinción neural que oscurece completamente unas cuantas de las neuronas de cada sección de tejido, poniendo así de manifiesto sus contornos.
Tinción de Nissl. Tinción neural que tiene afinidad por las estructuras de los cuerpos celulares de la neurona.
Tiroliberina (TRH). Hormona hipotalámica que estimula la liberación de tirotropina en la hipófisis anterior.
Tirotropina (TSH). Hormona de la hipófisis anterior que estimula la liberación de las hormonas de la glándula tiroidea.
Tolerancia a la droga. Estado de disminución de la sensibilidad a una droga, que llega a producirse como resultado de la exposición a la droga.
Tolerancia condicionada a la droga. Efectos de tolerancia que sólo se expresan máximamente cuando se administra una droga en la situación en que se administró previamente.
Tolerancia cruzada. Tolerancia los efectos de una droga que aparece como resultado de la exposición a otra droga que actúa por el mismo mecanismo.
Tolerancia funcional. Tolerancia resultante de una reducción de la respuesta del sistema nervioso (o de otros lugares de acción) a una droga.
Tolerancia metabólica. Tolerancia resultante de una reducción de la cantidad de una droga que llega a sus lugares de acción.
Tomografía axial computarizada (TAC). Procedimiento de rayos X asistido por ordenador que puede emplearse para ver el encéfalo y otras estructuras internas del organismo vivo.
Tomografía por emisión de positrones (TEP). Técnica para ver la actividad cerebral, habitualmente midiendo la acumulación de 2-desoxiglucosa (2-DG) radioactiva o agua radioactiva en varias áreas del encéfalo.
Tonotópico. Organizado, al igual que la corteza auditiva primaria, conforme a la frecuencia del sonido.
Transducción. Transformación de una forma de energía en otra.
Transexualidad. Trastorno de la identidad sexual en el que la persona cree que está atrapada en un cuerpo del otro sexo.
Transportadores de dopamina. Moléculas de la membrana presináptica de las neuronas dopaminérgicas que atraen a las moléculas de la hendidura sináptica y las depositan de vuelta en el interior de la neurona.
Trastorno afectivo bipolar. Trastorno de la emoción en el que el paciente experimenta periodos de manía intercalados con periodos de depresión.
Trastorno afectivo unipolar. Trastorno de la emoción en el que un paciente sufre episodios de depresión pero no de manía.
Trastorno de ansiedad. Ansiedad que es tan intensa y tan dominante que altera el funcionamiento normal.
Trastorno por estrés postraumático. Trastorno de ansiedad manifestado por una pauta persistente de malestar psicológico que se presenta tras un periodo de sufrir un intenso estrés.
Trastorno psiquiátrico. Trastorno del funcionamiento psicológico lo suficientemente grave como para requerir tratamiento por un psiquiatra o un psicólogo clínico.
Trastornos de ansiedad generalizada. Trastornos de ansiedad que no son desencadenados por un acontecimiento obvio.
Trastornos de pánico. Trastornos de ansiedad caracterizados por crisis recurrentes y repentinas de intensa ansiedad y síntomas de graves de estrés (asfixia, palpitaciones cardíacas y respiración entrecortada).
Trastornos fóbicos de ansiedad. Trastornos de ansiedad caracterizados por un miedo intenso, en gran medida irracional, de objetos o situaciones específicos.
Trastornos obsesivo-compulsivos. Trastornos de ansiedad caracterizados por pensamientos e impulsos ansiógenos, recurrentes e incontrolables.
Trombosis. Bloqueo del flujo sanguíneo por un coágulo (un trombo) en el lugar donde éste se ha formado.
Tronco del encéfalo. Parte del encéfalo en que se apoyan los hemisferios cerebrales; en general, regula actividades reflejas que son esenciales para la supervivencia (p.ej., frecuencia cardíaca y respiración.
Tubérculos cuadrigéminos inferiores. Estructuras del téctum que reciben *input* auditivo desde las olivas superiores.
Tubo neural. Tubo que se forma en el embrión de los vertebrados cuando se fusionan los bordes del surco neural y que se convierte en el sistema nervioso central.
Tumor (neoplasma). Masa de células que crecen independientemente del resto del organismo.
Tumores benignos. Tumores que pueden extirparse quirúrgicamente con poco riesgo de que vuelvan a desarrollarse en el organismo.
Tumores encapsulados. Tumores que crecen dentro de su propia membrana.
Tumores infiltrantes. Tumores que crecen de modo difuso a través del tejido adyacente.
Tumores malignos. Tumores que pueden continuar creciendo en el organismo incluso después de haber probado a extirparlos quirúrgicamente.
Tumores metastásicos. Tumores que se originan en un órgano y se extienden a otro.

Úlceras gástricas. Lesiones dolorosas en la pared del estómago o del duodeno.
Umbral de excitación. Nivel de despolarización necesario parta generar un potencial de acción, habitualmente unos -65 mV.
Unidades motoras. Una única neurona motora y todas las fibras musculares esqueléticas que son inervadas por ella.
Unión intercelular comunicante. Estrechos espacios entre neuronas adyacentes en los que se tienden puentes formados por finos canales cilíndricos que contienen citoplasma, a través de los cuales pueden pasar fácilmente pequeñas moléculas.
Uniones neuromusculares. Sinapsis de una neurona motora con un músculo.

Valor de incentivo positivo. Placer anticipado que interviene en la consumación de una conducta determinada, tal como comer un alimento determinado o beber una bebida determinada.
Variable dependiente. Variable medida por el experimentador para valorar el efecto de la variable independiente.
Variable extraña. Diferencia no pretendida entre las condiciones de un experimento que podría haber afectado a la variable dependiente.
Variable independiente. Diferencia entre las condiciones experimentales manipulada por el experimentador.
Vasopresina. Una de las principales hormonas peptídicas de la hipófisis posterior; facilita la reabsorción de agua por los riñones y por lo tanto se le llama *hormona antidiurética.*

Ventana oval. Membrana que transmite las vibraciones desde los huesecillos al líquido de la cóclea.

Ventral. Hacia la superficie del tórax de un vertebrado o hacia la parte inferior d la cabeza.

Ventrículos cerebrales. Cuatro cámaras internas del encéfalo llenas de LCR; los dos ventrículos laterales, el tercer ventrículo y el cuarto.

Vertebrados. Cordados que tienen huesos vertebrales.

Vesículas sinápticas. Pequeñas membranas esféricas que almacenan moléculas de neurotransmisores y las liberan en la hendidura sináptica.

Vía nigroestriatal. Vía a través de la cual los axones de la sustancia negra proyectan al neoestriado.

Vía retino-geniculo-estriada. Principal vía visual que va desde cada retina a la corteza estriada (corteza visual primaria) a través de los núcleos geniculados laterales del tálamo.

Vías corticofugales. Vías descendentes que conducen información desde las áreas corticales sensitivas hasta áreas subcorticales.

Visión ciega. Capacidad de algunos pacientes que están ciegos como consecuencia de una lesión cortical de ver inconscientemente algunos aspectos de su entorno visual.

Visión escotópica. Visión mediada por bastones; es la predominante en condiciones de iluminación tenue.

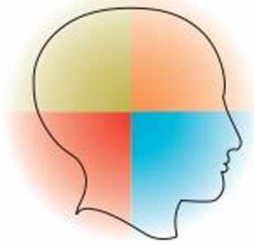
Visión fotópica. Visión mediada por conos, que predomina cuando hay buena iluminación.

Zeitgeist. Clima intelectual que predomina en una cultura.

Zona ventricular. Región adyacente al ventrículo del tubo neural en desarrollo; la zona donde tiene lugar la proliferación neural.

Zurdos. Personas que utilizan preferentemente la mano izquierda.

Bibliografía



Abi-Dargham, A., Rodenhiser, J., Printz, D., Zea-Ponce, Y., Gil, R., Kegeles, L. S., et al. (2000). Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Science, U.S.A., 97*, 8104-8109.

Acker, W., Ron, M. A., Lishman, W. A., & Shaw, G. K. (1984). A multivariate analysis of psychological, clinical and CT scanning measures in detoxified chronic alcoholics. *British Journal of Addiction, 79*, 293-301.

Adamec, R. (1990). Kindling, anxiety and limbic epilepsy: Human and animal perspectives. In J. A. Wada (Ed.), *Kindling 4* (pp. 329-341). New York: Plenum Press.

Adelmann, P. K., & Zajonc, R. B. (1989). Facial efference and the experience of emotion. *Annual Review of Psychology, 40*, 249-280.

Adkins-Regan, E. (1988). Sex hormones and sexual orientation in animals. *Psychobiology, 16*, 335-347.

Adolphs, R. (2002). Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinion in Neurobiology, 12*, 169-177.

Adolphs, R., Baron-Cohen, S., & Tranel, D. (2002). Impaired recognition of social emotions following amygdala damage. *Journal of Cognitive Neuroscience, 14*, 1264-1274.

Adolphs, R., Sears, L., & Piven, J. (2001). Abnormal processing of social information from faces in autism. *Journal of Cognitive Neuroscience, 13*, 232-240.

Adolphs, R., & Tranel, D. (1999). Preferences for visual stimuli following amygdala damage. *Journal of Cognitive Neuroscience, 11*, 610-616.

Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., & Damasio, A. (1994). Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature, 372*, 669-672.

Adolphs, R., Tranel, D., Hamann, S., Young, A. W., Calder, A. J., Phelps, E. A., et al. (1999). Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia, 37*, 1111-1117.

Aggleton, J. P., & Young, A. W. (2000). The enigma of the amygdala: On its contribution to human emotion. In R. D. Lane & L. Nadel (Eds.), *Cognitive neuroscience of emotion* (pp. 106-128). New York: Oxford University Press.

Aglioti, S., Smania, N., & Peru, A. (1999). Frames of reference for mapping tactile stimuli in brain-damaged patients. *Journal of Cognitive Neuroscience, 11*, 67-79.

Agmo, A., & Ellingsen, E. (2003). Relevance of non-human animal studies to the understanding of human sexuality. *Scandinavian Journal of Psychology, 44*, 293-301.

Agnew, N., & Demas, M. (1998, September). Preserving the Laetoli footprints. *Scientific American, 279*, 46-55.

Ahima, R. S., & Osei, S. Y. (2004). Leptin signaling. *Physiology and Behavior, 81*, 223-241.

Ahmed, R., & Gray, D. (1996). Immunological memory and protective immunity: Understanding their relation. *Science, 272*, 54-60.

Åkerstedt, R., & Gillberg, M. (1981). The circadian variation of experimentally displaced sleep. *Sleep, 4*, 159-169.

Albert, D. J., Walsh, M. L., & Jonik, R. H. (1993). Aggression in humans: What is its biological foundation? *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 17*, 405-425.

Albright, T. D. (1995). «My most true mind thus makes mine eye untrue.» *Trends in Neurosciences, 18*, 331-333.

Albright, T. D., Kandel, E. R., & Posner, M. I. (2000). Cognitive neuroscience. *Current Opinion in Neurobiology, 10*, 612-624.

Albright, T. D., & Stoner, G. R. (2002). Contextual influences on visual processing. *Annual Review of Neuroscience, 25*, 339-379.

Alexander, M. P. (1989). Clinical-anatomical correlations of aphasia following predominantly subcortical lesions. In H. Goodglass (Ed.), *Handbook of neuropsychology* (Vol. II, Pt. 2, pp. 47-66). New York: Elsevier.

Alexander, M. P. (1997). Aphasia: Clinical and anatomic aspects. In T. E. Feinberg & M. J. Farah, (Eds.), *Behavioral neurology and neuropsychology* (pp. 133-149). New York: McGraw-Hill.

Allen, L. S., Hines, M., Shryne, J. E., & Gorski, R. A. (1989). Two sexually dimorphic cell groups in the human brain. *Journal of Neuroscience, 9*, 497-506.

Allsop, T. E., & Fazakerley, J. K. (2000). Altruistic cell suicide and the specialized case of the virus-infected nervous system. *Trends in Neurosciences, 23*, 284-290.

Almeida, M. L. G., Ontiveros, U. M. P., Cortes, S. J., & Heinze, M. G. (2003). Treatment of primary insomnia with melatonin: A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience, 28*, 191-196.

Ambrose, S. H. (2001). Paleolithic technology and human evolution. *Science, 291*, 1748-1753.

Anagnostaras, S. G., Craske, M. G., & Fanselow, M. S. (1999). Anxiety: At the intersection of genes and experience. *Nature Neuroscience, 2*, 780-782.

Anagnostaras, S. G., & Robinson, T. E. (1996). Sensitization to the psychomotor stimulant effects of amphetamine: Modulation by associative learning. *Behavioral Neuroscience, 110*(6), 1397-1414.

Anand, B. K., & Brobeck, J. R. (1951). Localization of a «feeding center» in the hypothalamus of the rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 77*, 323-324.

Anch, A. M., Browman, C. P., Mitler, M. M., & Walsh, J. K. (1988). *Sleep: A scientific perspective*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall.

Andersen, R. A., & Buneo, C. A. (2003). Sensorimotor integration in posterior parietal cortex. *Advances in Neurology, 93*, 159-177.

Anderson, A. K., & Phelps, E. A. (2000). Expression without recognition: Contributions of the human amygdala to emotional communication. *Psychological Science, 11*, 106-111.

Anderson, A. K., & Phelps, E. A. (2002). Is the human amygdala critical for the subjective experience of emotions? Evidence of intact dispositional affect in patients with amygdala lesions. *Journal of Cognitive Neuroscience, 14*, 709-720.

Anderson, P., Cremona, A., Paton, A., Turner, C., & Wallace, P. (1993). The risk of alcohol. *Addiction, 88*, 1493-1508.

Anderson, R. H., Fleming, D. E., Rhees, R. W., & Kinghorn, E. (1986). Relationships between sexual activity, plasma testosterone, and the volume of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in prenatally stressed and non-stressed rats. *Brain Research, 370*, 1-10.

Andreasen, N. C. (1994). The mechanisms of schizophrenia. *Current Opinion in Neurobiology, 4*, 245-251.

Andreasen, N. C. (2000). Schizophrenia: The fundamental questions. *Brain Research Reviews, 31*, 106-112.

Antoniadis, E. A., & McDonald, R. J. (2000). Amygdala, hippocampus, and discriminative fear conditioning to context. *Behavioural Brain Research, 108*, 1-19.

Antonini, A., & Stryker, M. P. (1993). Rapid remodeling of axonal arbors in the visual cortex. *Science, 260*, 1819-1821.

Antshel, K. M., & Waisbren, S. E. (2003). Timing is everything: Executive functions in children exposed to elevated levels of phenylalanine. *Neuropsychology, 17*, 458-468.

Apkarian, A. V. (1995). Functional imaging of pain: New insights regarding the role of the cerebral cortex in human pain perception. *Seminars in the Neurosciences, 7*, 279-293.

Araújo, S. J., & Tear, G. (2003). Axon guidance mechanisms and molecules: Lessons from invertebrates. *Nature Reviews Neuroscience, 4*, 910-922.

Archer, J. (1991). The influence of testosterone on human aggression. *British Journal of Psychology, 82*, 1-28.

Arieli, A., Sterkin, A., Grinvald, A., & Aertsen, A. (1996). Dynamics of ongoing activity: Explanation of the large variability in evoked cortical responses. *Science, 273*, 1868-1870.

Arnold, A. P. (2003). The gender of the voice within: The neural origin of sex differences in the brain. *Current Opinion in Neurobiology, 13*, 759-764.

Arnold, A. P., Xu, J., Grisham, W., Chen, X., Kim, Y. H., & Itoh, Y. (2004). Sex chromosomes and brain sexual differentiation [Minireview]. *Endocrinology, 145*, 1057-1062.

Arvanitogiannis, A., Sullivan, J., & Amir, S. (2000). Time acts as a conditioned stimulus to control behavioral sensitization to amphetamine in rats. *Neuroscience, 101*, 1-3.

Aserinsky, E., & Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena, during sleep. *Science, 118*, 273-274.

Assad, J. A. (2003). Neural coding of behavioral relevance in parietal cortex. *Current Opinion in Neurobiology, 13*, 194-197.

Assanand, S., Pinel, J. P. J., & Lehman, D. R. (1998a). Personal theories of hunger and eating. *Journal of Applied Social Psychology, 28*, 998-1015.

Assanand, S., Pinel, J. P. J., & Lehman, D. R. (1998b). Teaching theories of hunger and eating: Overcoming students' misconceptions. *Teaching Psychology, 25*, 44-46.

Attenburrow, M. E. J., Cowen, P. J., & Sharpely, A. L. (1996). Low dose melatonin improves sleep in healthy middle-aged subjects. *Psychopharmacology, 126*, 179-181.

Auld, V. J. (2001). Why didn't the glia cross the road? *Trends in Neurosciences, 24*, 309-311.

Avila, M. T., Adami, H. M., McMahon, R. P., & Thaker, G. K. (2003). Using neurophysiological markers of genetic risk to define the boundaries of the schizophrenia spectrum phenotype. *Schizophrenia Bulletin, 29*(2), 299-309.

Avishai-Eliner, S., Kristen, L. B., Sandman, C. A., & Baram, T. Z. (2002). Stressed-out, or in (*utero*)? *Trends in Neurosciences, 25*, 518-524.

Ax, A. F. (1955). The physiological differentiation between fear and anger in humans. *Psychosomatic Medicine, 15*, 433-442.

Ayas, N. T., White, D. P., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Speizer, F. E., Malhotra, A., & Hu, F. B. (2003). A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Archives of Internal Medicine, 163*, 205-209.

Baddeley, A., Vargha-Khadem, F., & Mishkin, M. (2002). Preserved recognition in a case of developmental amnesia: Implications for the acquisition of semantic memory? *Journal of Cognitive Neuroscience, 13*, 357-369.

Bailey, J. M., Pillard, R. C., Neale, M. C., & Agyei, Y. (1993). Heritable factors influence sexual orientation in women. *Archives of General Psychiatry, 50*, 217-223.

Bailey, M. J., & Pillard, R. C. (1991). A genetic study of male sexual orientation. *Archives of General Psychiatry, 48*, 1089-1096.

Baker, B. J., & Booth, D. A. (1989). Preference conditioning by concurrent diets with delayed proportional reinforcement. *Physiology & Behavior, 46*, 585-590.

Bakker, J., Honda, S., Harada, N., & Balthazart, J. (2003, December). The aromatase knockout (ArKO) mouse provides new evidence that estrogens are required for the development of the female brain. *Annals of the New York Academy of Science, 1007*, 251-262.

Ball, G. F., & Hulse, S. H. (1998). Birdsong. *American Psychologist, 53*, 37-58.

Balthazart, J., & Ball, G. F. (1998). New insights into the regulation and function of brain estrogen synthase (aromatase). *Trends in Neurosciences, 21*, 243-249.

Banchereau, J. (2002, November). The long arm of the immune system. *Scientific American, 287*, 52-59.

Bancroft, J., Sanders, D., Davidson, D., & Warner, P. (1983). Mood, sexuality, hormones and the menstrual cycle: III. Sexuality and the role of androgens. *Psychosomatic Medicine, 45*, 509-516.

Bandler, R., & Shipley, M. T. (1994). Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray: Modules for emotional expression? *Trends in Neuroscience, 17*, 379-389.

Bankiewicz, K .S., Plunkett, R. J., Jaconowitz, D. M., Porrino, L., di Porzio, U., London, W. T., et al. (1990). The effect of fetal mesencephalon implants on primate MPTP-induced Parkinsonism: Histochemical and behavioral studies. *Journal of Neuroscience, 72*, 231-244.

Barash, S. (2003). Paradoxical activities: Insight into the relationship of parietal and prefrontal cortices. *Trends in Neurosciences, 26*, 582-589.

Bard P. (1929). The central representation of the sympathetic system. *Archives of Neurology and Psychiatry, 22*, 230-246.

Bar-Gad, I., & Bergman, H. (2001). Stepping out of the box: Information processing in the neural networks of the basal ganglia. *Current Opinion in Neurobiology, 11*, 689-695.

Barnett, S. C., & Chang, L. (2004). Olfactory ensheathing cells and CNS repair: Going solo or in need of a friend? *Trends in Neurosciences, 27*, 54-60.

Baron, J. C. (1989). Depression of energy metabolism in distant brain structures: Studies with positron emission tomography in stroke patients. *Seminars in Neurology, 9*, 281-285.

Barres, B. A., & Smith, S. J. (2001). Cholesterol—making or breaking the synapse. *Science, 294*, 1296-1297.

Bartholmeo, P., & Chokron, S. (2002). Orienting of attention in left unilateral neglect. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 26*, 217-234.

Basbaum, A. I., & Fields, H. L. (1978). Endogenous pain control mechanisms: Review and hypothesis. *Annals of Neurology, 4*, 451-462.

Bashir, Z. I., & Collingridge, G. L. (1992). Synaptic plasticity: Long-term potentiation in the hippocampus. *Current Opinion in Neurobiology, 2*, 328-335.

Baskett, J. J., Broad, J. B., Wood, P. C., Duncan, J. R., Pledger, M. J., English, J., & Arendt, J. (2003). Does melatonin improve sleep in older people? A randomized crossover trial. *Age and Ageing, 32*, 164-170.

Baum, M. J., Erskine, M. S., Kornberg, E., & Weaver, C. E. (1990). Prenatal and neonatal testosterone exposure interact to affect differentiation of sexual behavior and partner preference in female ferrets. *Behavioral Neuroscience, 104*, 183-198.

Baura, G., Foster, D., Porte, D., Kahn, S. E., Bergman, R. N., Cobelli, C., & Schwartz, M. W. (1993). Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs *in vivo*: A mechanism for regulated insulin delivery to the brain. *Journal of Clinical Investigations, 92*, 1824-1830.

Bavelier, D., Corina, D., Jessard, P., Padmanabhan, S., Clark, V. P., Karni, A., et al. (1997). Sentence reading: A functional MRI study at 4 tesla. *Journal of Cognitive Neuroscience, 9*, 664-686.

Baxter, M. G., & Chiba, A. A. (1999). Cognitive functions of the basal forebrain. *Current Opinion in Neurobiology, 9*, 178-183.

Baxter, M. G., & Murray, E. A. (2002). The amygdala and reward. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 563-573.

Baynes, K., & Gazzaniga, M. S. (1997). Callosal disconnection. In T. E. Feinberg & M. J. Farah (Eds.), *Behavioral neurology and neuropsychology* (pp. 419-425). New York: McGraw-Hill.

Beal, M. F. (2001). Experimental models of Parkinson's disease. *Nature Reviews Neuroscience, 2*, 325-332.

Beaumont, M., Batejat, D., Pierard, C., Van Beers, P., Denis, J., Coste, O., et al. (2004). Caffeine or melatonin effects on sleep and sleepiness after rapid eastward transmeridian travel. *Journal of Applied Physiology, 96*, 50-58.

Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Adolphs, R., Rockland, C., & Damasio, A. R. (1995). Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science, 269*, 1115-1118.

Beck, B. (2001). KO's and organization of peptidergic feeding behavior mechanisms. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 25*, 143-158.

Becker, L. (2002, March). Repeated blows. *Scientific American, 286*, 77-83.

Beeman, M. J., & Chiarello, C. (1998). Complementary right- and left-hemisphere language comprehension. *Current Directions in Psychological Science, 7*, 2-8.

Behl, C. (2002). Oestrogen as a neuroprotective hormone. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 433-442.

Bellugi, U., Lichtenberger, L., Mills, D., Galaburda, A., & Korenberg, J. R. (1999). Bridging cognition, the brain and molecular genetics: Evidence from Williams syndrome. *Trends in Neurosciences, 22*, 197-207.

Ben-Eliyahu, S., Shakhar, G., Page, G. G., Stefanski, V., & Shakhar, K. (2000). Suppression of NK cell activity and of resistance to metastasis by stress: A role for adrenal catecholamines and beta-adrenoceptors. *Neuroimmunomodulation, 8*, 154-164.

Benes, F. M., & Berretta, S. (2001). GABAergic interneurons: Implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology, 25*, 1-27.

Benington, J. H., & Heller, H. C. (1999). Implications of sleep deprivation experiments for our understanding of sleep homeostasis. *Sleep, 22*, 1033-1043.

Benjamin, L. T., Jr. (2003). Behavioral science and Nobel Prize: A history. *American Journal of Psychology, 58*, 731-741.

Bennett, E. L., Diamond, M. C., Krech, D., & Rosenzweig, M. R. (1964). Chemical and anatomical plasticity of brain. *Science, 146*, 610-619.

Bennett, M. V. L. (2000). Electrical synapses, a personal perspective (or history). *Brain Research Reviews, 32*, 16-28.

Bennett, M. V. L., Contreras, J. E., Bukauskas, F. F., & Saez, J. C. (2003). New roles for astrocytes: Gap junction hemichannels have something to communicate. *Trends in Neurosciences, 26*, 610-617.

Benson, D. F. (1985). Aphasia. In K. M. Heilman & E. Valenstein (Eds.), *Clinical neuropsychology* (pp. 17-47). New York: Oxford University Press.

Benson, D. L., Colman, D. R., & Huntley, G. W. (2001). Molecules, maps and synapse specificity. *Nature Reviews Neuroscience, 2*, 899-908.

Benton, A. L. (1994). Neuropsychological assessment. *Annual Review of Psychology, 45*, 1-23.

Bergman, T. J., Beehner, J. C., Cheney, D. L., & Seyfarth, R. M. (2003). Hierarchical classification by rank and kinship in baboons. *Science, 302*, 1234-1236.

Bernhardt, P. C. (1997). Influences of serotonin and testosterone in aggression and dominance: Convergence with social psychology. *Current Directions in Psychological Science, 6*, 44-48.

Bernstein, I. L., & Webster, M. M. (1980). Learned taste aversion in humans. *Physiology & Behavior, 25*, 363-366.

Bernstein, L. J., & Robertson, L. C. (1998). Illusory conjunctions of color and motion with shape following bilateral parietal lesions. *Psychological Science, 9*, 167-175.

Berridge, K. C. (2004). Motivation concepts in behavioral neuroscience. *Physiology and Behavior, 81*, 179-209.

Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (2003). Parsing reward. *Trends in Neurosciences, 26*, 507-513.

Berridge, V., & Edwards, G. (1981). *Opium and the people: Opiate use in nineteenth-century England*. New York: St. Martin's Press.

Berson, D. M. (2003). Strange vision: Ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends in Neurosciences, 26*, 314-320.

Berthoud, H.-R. (2002). Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 26*, 393-428.

Best, P. J., White, A. M., & Minai, A. (2001). Spatial processing in the brain: The activity of hippocampal place cells. *Annual Review of Neuroscience, 24*, 459-486.

Bezard, E., Brotchie, J. M., & Gross, C. E. (2001). Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia: Potential for new therapies. *Nature Reviews Neuroscience, 2*, 577-588.

Bi, G.-Q., & Poo, M.-M. (2001). Synaptic modification by correlated activity: Hebb's postulate revisited. *Annual Review of Neuroscience, 24*, 139-166.

Binks, P. G., Waters, W. F., & Hurry, M. (1999). Short-term total sleep deprivation does not selectively impair higher cortical functioning. *Sleep, 22*, 328-334.

Bisagno, V., Bowman, R., & Luine, V. (2003). Functional aspects of estrogen neuroprotection. *Endocrine, 21*, 33-41.

Bischoff-Grethe, A., Proper, S. M., Mao, H., Daniels, K. A., & Berns, G. S. (2000). Conscious and unconscious processing of nonverbal predictability in Wernicke's area. *Journal of Neuroscience, 20*, 1975-1981.

Bishop, D. V. M. (1999). An innate basis for language? *Science, 286*, 2283-2355.

Björklund, A., & Lindvall, O. (2000). Cell replacement therapies for central nervous system disorders. *Nature, 3*, 537-544.

Blackburn, G. L. (2001). Pasteur's quadrant and malnutrition. *Nature, 409*, 397-401.

Blackmore, S. (1991). Lucid dreaming: Awake in your sleep? *Skeptical Inquirer, 15*, 362-370.

Blakely, R. D. (2001). Dopamine's reversal of fortune. *Science, 293*, 2408-2409.

Blanchard, D. C., & Blanchard, R. J. (1984). Affect and aggression: An animal model applied to human behavior. In D. C. Blanchard & R. J. Blanchard (Eds.), *Advances in the study of aggression* (pp. 1-62). Orlando, FL: Academic Press.

Blanchard, D. C., & Blanchard, R. J. (1988). Ethoexperimental approaches to the biology of emotion. *Annual Review of Psychology, 39*, 43-68.

Blanchard, D. C., & Blanchard, R. J. (1990). Behavioral correlates of chronic dominance-subordination relationships of male rats in a seminatural situation. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 14*, 455-462.

Blanchard, D. C., Blanchard, R. J., & Rodgers, R. J. (1991). Risk assessment and animal models of anxiety. In J. Olivier, J. Mos, & J. L. Slangen (Eds.), *Animal models in psychopharmacology* (pp. 117-134). Basel, Switzerland: Birkhauser Verlag.

Blanchard, D. C., Blanchard, R. J., Tom, P., & Rodgers, R. J. (1990). Diazepam changes risk assessment in an anxiety/defense test battery. *Psychopharmacology, 101*, 511-518.

Blanchard, D. C., Hynd, A. L., Minke, K. A., Minemoto, T., & Blanchard, R. J. (2001). Human defensive behaviors to threat scenarios show parallels to fear and anxiety-related defense patterns of non-human mammals. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 25*, 761-770.

Blanchard, D. C., Sakai, R. R., McEwen, B., Weiss, S. M., & Blanchard, R. J. (1993). Subordination stress: Behavioral, brain, and neuroendocrine correlates. *Behavioural Brain Research, 58*, 113-121.

Blanchard, R. J., & Blanchard, D. C. (1989). Anti-predator defensive behaviors in a visible burrow system. *Journal of Comparative Psychology, 103*, 70-82.

Blaser, M. J. (1996, February). The bacteria behind ulcers. *Scientific American, 275*, 104-107.

Blaustein, J. D., King, J. C., Toft, D. O., & Turcotte, J. (1988). Immunocytochemical localization of estrogen-induced progestin receptors in guinea pig brain. *Brain Research, 474*, 1-15.

Blessing, W. W. (1997). Inadequate frameworks for understanding bodily homeostasis. *Trends in Neurosciences, 20*, 235-239.

Bliss, T., & Schoepfer, R. (2004). Controlling the ups and downs of synaptic strength. *Science, 304*, 973-974.

Bliss, T. V. P., & Lømø, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology, 232*, 331-356.

Bloch, G. J., & Gorski, R. A. (1988). Cytoarchitectonic analysis of the SDN-POA of the intact and gonadectomized rat. *Journal of Comparative Neurology, 275*, 604-612.

Bloch, G. J., & Mills, R. (1995). Prepubertal testosterone treatment of neonatally gonadectomized male rats: Defeminization and masculinization of behavioral and endocrine function in adulthood. *Neuroscience and Behavioural Reviews, 19*, 187-200.

Bloch, G. J., Mills, R., & Gale, S. (1995). Prepubertal testosterone treatment of female rats: Defeminization of behavioral and endocrine function in adulthood. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 19*, 177-186.

Block, R. I., & Ghoneim, M. M. (1993). Effects of chronic marijuana use on human cognition. *Psychopharmacology, 110*, 219-228.

Blundell, J. E., & Finlayson, G. (2004). Is susceptibility to weight gain characterized by homeostatic or hedonic risk factors for overconsumption? *Physiology and Behavior, 82*, 21-25.

Blundell, J. E., & Halford, J. C. G. (1998). Serotonin and appetite regulation. *CNS Drugs, 9*, 473-495.

Boehning, D., & Snyder, S. H. (2003). Novel neural modulators. *Annual Review of Neuroscience, 26*, 105-131.

Bogen, J. G., & Bogen, G. M. (1976). Wernicke's region—where is it? *Annals of the New York Academy of Science, 280*, 834-843.

Bolles, R. C. (1980). Some functionalistic thought about regulation. In F. M. Toates & T. R. Halliday (Eds.), *Analysis of motivational processes* (pp. 63-75). London: Academic Press.

Bonnel, A., Mottron, L., Peretz, I., Trudel, M., Gallun, E., & Bonnel, A. M. (2003). Enhanced pitch sensitivity in individuals with autism: A signal detection analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience, 15*, 226-235.

Bonnet, M. H., & Arand, D. L. (1996). Insomnia—nocturnal sleep disruption—daytime fatigue: The consequences of a week of insomnia. *Sleep, 19*, 453-461.

Bookheimer, S. (2002). Functional MRI of language: New approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. *Annual Review of Neuroscience, 25*, 151-188.

Booth, D. A. (1981). The physiology of appetite. *British Medical Bulletin, 37*, 135-140.

Booth, D. A., Fuller, J., & Lewis, V. (1981). Human control of body weight: Cognitive or physiological? Some energy-related perceptions and misperceptions. In L. A. Cioffi (Ed.), *The body weight regulatory system: Normal and disturbed systems* (pp. 305-314). New York: Raven Press.

Booth, M. (2004). *Cannabis: A history.* London: Bantam Books.

Borbély, A. A. (1981). The sleep process: Circadian and homeostatic aspects. *Advances in Physiological Sciences, 18*, 85-91.

Borbély, A. A. (1983). Pharmacological approaches to sleep regulation. In A. R. Mayes (Ed.), *Sleep mechanisms and functions in humans and animals* (pp. 232-261). Wokingham, England: Van Nostrand Reinhold.

Borbély, A. A., Baumann, F., Brandeis, D., Strauch, I., & Lehmann, D. (1981). Sleep deprivation: Effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 51*, 483-493.

Borszcz, G. S. (1999). Differential contributions of medullary, thalamic, and amygdaloid serotonin to the antinociceptive action of morphine administered into the periaqueductal gray: A model of morphine analgesia. *Behavioural Neuroscience, 113*, 612-631.

Bouchard, T. J., Jr. (1998). Genetic and environmental influences on adult intelligence and special mental abilities. *Human Biology, 70*, 257-279.

Bouchard, T. J., Jr., & Pedersen, N. (1998). Twins reared apart: Nature's double experiment. In E. L. Grigorenko & S. Scarr (Eds.), *On the way to individuality: Current methodological issues in behavioral genetics*. Commack, NY: Nova Science Publishers.

Boucsein, W. (1992). *Electrodermal activity*. New York: Plenum Press.

Bowers, D., Bauer, R. M., Coslett, H. B., & Heilman, K. M. (1985). Processing of face by patients with unilateral hemisphere lesions. I. Dissociations between judgements of facial affect and facial identity. *Brain and Cognition, 4*, 258-272.

Brackett, N. L., & Edwards, D. A. (1984). Medial preoptic connections with the midbrain tegmentum are essential for male sexual behavior. *Physiology & Behavior, 32*, 79-84.

Brady, J. V. (1993). Behavior analysis applications and interdisciplinary research strategies. *American Psychologist, 48*, 435-440.

Braun, C., Schweizer, R., Elbert, T., Birbaumer, N., & Taub, E. (2000). Differential activation in somatosensory cortex for different discrimination tasks. *Journal of Neuroscience, 20*, 446-450.

Brecher, E. M. (1972). *Licit and illicit drugs*. Boston: Little, Brown & Co.

Brehmer, C., & Iten, P. X. (2001). Medical prescription of heroin to chronic heroin addicts in Switzerland—a review. *Forensic Science International, 121*, 23-26.

Breitner, J. C. S. (1990). Life table methods and assessment of familial risk in Alzheimer's disease. *Archives of General Psychiatry, 47*, 395-396.

Bremer, F. (1936). Nouvelles recherches sur le mécanisme du sommeil. *Comptes rendus de la Société de Biologie, 22*, 460-464.

Bremer, F. L. (1937). L'activité cérébrale au cours du sommeil et de la narcose. Contribution à l'étude du mécanisme du sommeil. *Bulletin de l'Académie Royale de Belgique, 4*, 68-86.

Bremer, J. (1959). *Asexualization*. New York: Macmillan.

Brewster, J. M. (1986). Prevalence of alcohol and other drug problems among physicians. *Journal of the American Medical Association, 255*, 1913-1920.

Brittle, E. R., & Waters, M. G. (2000). ER-to-Golgi traffic—this bud's for you. *Science, 289*, 403-448.

Brivanlou, A. H., Gage, F. H., Jaenisch, R., Jessell, T., Melton, D., & Rossant, J. (2003). Setting standards for human embryonic stem cells. *Science, 300*, 913-916.

Broberg, D. J., & Bernstein, I. L. (1989). Cephalic insulin release in anorexic women. *Physiology & Behavior, 45*, 871-875.

Broks, P., Young, A. W., Maratos, E. J., Coffey, P. J., Calder, A. J., Isaac, C. L., et al. (1998). Face processing impairments after encephalitis: Amygdala damage and recognition of fear. *Neuropsychologia, 36*, 59-70.

Bronson, F. H., & Matherne, C. M. (1997). Exposure to anabolic-androgenic steroids shortens life span of male mice. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 29*, 615-619.

Brooks, M. J., & Melnik, G. (1995). The refeeding syndrome: An approach to understanding its complications and preventing its occurrence. *Pharmacotherapy, 15*, 713-726.

Brooks, V. B. (1986). *The neural basis of motor control*. New York: Oxford University Press.

Brown, E. S., Rush, A. J., & McEwen, B. S. (1999). Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids: Implications for mood disorders. *Neuropsychopharmacology, 21*, 474-484.

Brown, G. W. (1993). The role of life events in the aetiology of depressive and anxiety disorders. In S. C. Stanford & S. Salmon (Eds.) *Stress: From synapse to syndrome* (pp. 23-50). San Diego: Academic Press.

Brown, H. D., & Kosslyn, S. M. (1993). Cerebral lateralization. *Current Opinion in Neurobiology, 3*, 183-186.

Brown, M. W., & Aggleton, J. P. (2001). Recognition memory: What are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nature Reviews Neuroscience, 2*, 51-61.

Brown, R. E. (1994). *An introduction to neuroendocrinology*. Cambridge, England: Cambridge University Press.

Brown, R. E., & Milner, P. M. (2003). The legacy of Donald Hebb: More than the Hebb Synapse. *Nature Reviews Neuroscience, 4*, 1013-1019.

Brown, V. J., & Bowman, E. M. (2002). Rodent models of prefrontal cortical function. *Trends in Neurosciences, 25*(7), 340-343.

Brownell, K. D., & Rodin, J. (1994). The dieting maelstrom: Is it possible and advisable to lose weight? *American Psychologist, 49*, 781-791.

Brun, V. H., Otnaes, M. K., Molden, S., Steffenach, H.-A., Witter, M. P., Moser, M.-B., & Moser, E. I. (2002). Place cells and place recognition maintained by direct entorhinal-hippocampal circuitry. *Science, 296*, 2243-2246.

Brunner, D. P., Dijk, D-J., Tobler, I., & Borbély, A. A. (1990). Effect of partial sleep deprivation on sleep stages and EEG power spectra: Evidence for non-REM and REM sleep homeostasis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 75*, 492-499.

Bucci, T. J. (1992). Dietary restriction: Why all the interest? An overview. *Laboratory Animal, 21*, 29-34.

Büchel, C., & Dolan, R. J. (2000). Classical fear conditioning in functional neuroimaging. *Current Opinion in Neurobiology, 10*, 219-223.

Buckley, M. J., & Gaffan, D. (1998). Perirhinal cortex ablation impairs visual object identification. *Journal of Neuroscience, 18*(6), 2268-2275.

Buijs, R. M., & Kalsbeek, A. (2001). Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nature Reviews Neuroscience, 2*, 521-526.

Bunin, M. A., & Wightman, R. M. (1999). Paracrine neurotransmission in the CNS: Involvement of 5-HT. *Trends in Neurosciences, 22*, 377-382.

Buonomano, D. V., & Merzenich, M. M. (1998). Cortical plasticity: From synapses to maps. *Annual Reviews of Neuroscience, 21*, 149-186.

Burke, A. C., & Feduccia, A. (1997). Developmental patterns and the identification of homologies in the avian hand. *Science, 278*, 666-668.

Buss, D. M. (1992). Mate preference mechanisms: Consequences for partner choice and intrasexual competition. In J. M. Barkow, L. Cosmides, & J. Tooby (Eds.), *The adapted mind* (pp. 249-265). New York: Oxford University Press.

Buss, D. M., Haselton, M. G., Shackelford, T. K., Bleske, A. L., & Wakefield, J. C. (1998). Adaptations, exaptations, and spandrels. *American Psychologist, 53*, 533-548.

Bussey, T. J., Warburton, E. C., Aggleton, J. P., & Muir, J. L. (1998). Fornix lesions can facilitate acquisition of the transverse patterning task: A challenge for «configural» theories of hippocampal function. *Journal of Neuroscience, 18*(4), 1622-1631.

Butters, N., & Delis, D. C. (1995). Clinical assessment of memory disorders in amnesia and dementia. *Annual Review of Psychology, 46*, 493-523.

Cabanac, M. (1971). Physiological role of pleasure. *Science, 173*, 1103-1107.

Cabeza, R., & Kingston, A. (2002). Cognitive neuroimaging for all! *Trends in Neurosciences, 25*(5), 275.

Cabeza, R., & Nyberg, L. (1997). Imaging cognition: An empirical review of PET studies with normal subjects. *Journal of Cognitive Neuroscience, 9*(1), 1-26.

Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of Cognitive Neuroscience, 12*(1), 1-47.

Cacioppo, J. T., Berntson, G. G., Lorig, T. S., Norris, C. J., Rickett, E., & Nusbaum, H. (2003). Just because you're imaging the brain doesn't mean you can stop using your head: A primer and set of first principles. *Journal of Personality and Social Psychology, 85*, 650-661.

Cacioppo, J. T., Petty, R. E., Losch, M., & Kim, H. S. (1986). Electromyographic activity over facial muscle regions can differentiate the valence and intensity of emotional reactions. *Journal of Personality and Social Psychology, 50*, 260-268.

Caggiula, A. R. (1970). Analysis of the copulation-reward properties of posterior hypothalamic stimulation in male rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology, 70*, 399-412.

Cain, D. P. (1986). The transfer phenomenon in kindling. In J. A. Wada (Ed.), *Kindling 3* (pp. 231-245). New York: Raven Press.

Cain, D. P. (1997). LTP, NMDA, genes and learning. *Current Opinion in Neurobiology, 7*, 235-242.

Calder, A. J., Lawrence, A. D., & Young, A. W. (2001). Neuropsychology of fear and loathing. *Nature Reviews Neuroscience, 2*, 352-363.

Calder, A. J., Young, A. W., Rowland, D., Perrett, D. I., Hodges, J. R., & Etcoff, N. L. (1996). Facial emotion recognition after bilateral amygdala damage: Differentially severe impairment of fear. *Cognitive Neuropsychology, 13*, 699-745.

Calles-Escandon, J., & Horton, E. S. (1992). The thermogenic role of exercise in the treatment of morbid obesity: A critical evaluation. *American Journal of Clinical Nutrition, 55*, 533S-537S.

Calmon, G., Roberts, N., Eldridge, P., & Thirion, J-P. (1998). Automatic quantification of changes in the volume of brain structures. *Lecture Notes in Computer Science, 1496*, 761-769.

Calne, S., Schoenberg, B., Martin, W., Uitti, J., Spencer, P., & Calne, D. B. (1987). Familial Parkinson's disease: Possible role of environmental factors. *Canadian Journal of Neurological Sciences, 14*, 303-305.

Cameron, H. A., Woolley, C. S., McEwen, B. S., & Gould, E. (1993). Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience, 56*, 337-344.

Campbell, K., & Gotz, M. (2002). Radial glia: Multi-purpose cells for vertebrate brain development. *Trends in Neurosciences, 25*, 235-238.

Campfield, L. A., Brandon, P., & Smith, F. J. (1985). On-line continuous measurement of blood glucose and meal pattern in free-feeding rats: The role of glucose in meal initiation. *Brain Research Bulletin, 14*, 605-616.

Campfield, L. A., & Smith, F. J. (1990). Transient declines in blood glucose signal meal initiation. *International Journal of Obesity, 14*(Suppl. 3), 15-33.

Campfield, L. A., Smith, F. J., Gulsez, Y., Devos, R., & Burn, P. (1995). Mouse Ob protein: Evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science, 269*, 546-550.

Canli, T., Sivers, H., Whitfield, S. L., Gotlib, I. H., & Gabrieli, J. D. E. (2002). Amygdala response to happy faces as a function of extraversion. *Science, 296*, 2191.

Canli, T., Zhao, Z., Desmond, J. E., Kang, E., Gross, J., & Gabrieli, J. D. E. (2001). An fMRI study of personality influences on brain reactivity to emotional stimuli. *Behavioral Neuroscience, 115*, 33-42.

Cann, R. (2001). Genetic clues to dispersal in human populations: Retracing the past from the present. *Science, 291*, 1742-1748.

Cannon, C. M., & Bseikri, M. R. (2004). Is dopamine required for natural reward? *Physiology and Behaviour, 81*, 741-748.

Cannon, W. B., & Washburn, A. L. (1912). An explanation of hunger. *American Journal of Physiology, 29*, 441-454.

Capaday, C. (2002). The special nature of human walking and its neural control. *Trends in Neurosciences, 25*, 370-376.

Caporael, L. R. (2001). Evolutionary psychology: Toward a unifying theory and a hybrid science. *Annual Review of Psychology, 52*, 607-628.

Cardinal, R. N., & Everitt, B. J. (2004). Neural and psychological mechanisms underlying appetitive learning: Links to drug addiction. *Current Opinion in Neurobiology, 14*, 156-162.

Cardinal, R. N., Parkinson, J. A., Hall, J., & Everitt, B. J. (2002). Emotion and motivation: The role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 26*, 321-352.

Carlsson, A., & Lindqvist, M. (1963). Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brains. *Acta Pharmacologica et Toxicologica, 20*, 140-144.

Carlsson, K., Petrovic, P., Skare, S., Petersson, K. M., & Ingvar, M. (2000). Tickling expectations: Neural processing in anticipation of a sensory stimulus. *Journal of Cognitive Neuroscience, 12*, 691-703.

Carothers, A. D., Castilla, E. E., Dutra, M. G., & Hook, E. B. (2001). Search for ethnic, geographic, and other factors in the epidemiology of Down syndrome in South America: Analysis of data from the ECLAMC project, 1967-1997. *American Journal of Medical Genetics, 103*, 149-156.

Carroll, D. (1984). *Biofeedback in practice*. New York: Longman Group.

Carson, R. A., & Rothstein, M. A. (1999). *Behavioral genetics: The clash of culture and biology*. New York: Worth Publishers.

Carter, R. J., Lione, L. A., Humby, T., Mangiarini, L., Mahal, A., Bates, G. P., et al. (1999). Characterization of progressive motor deficits in mice transgenic for the human Huntington's disease mutation. *Journal of Neuroscience, 19*, 3248-3257.

Caselli, R. J. (1997). Tactile agnosia and disorders of tactile perception. In T. E. Feinberg & M. J. Farah (Eds.), *Behavioral neurology and neuropsychology* (pp. 277-288). New York: McGraw-Hill.

Cassone, V. M. (1990). Effects of melatonin on vertebrate circadian systems. *Trends in Neurosciences, 13*(11), 457-467.

Cenci, M. A., Whishaw, I. Q., & Schallert, T. (2002). Animal models of neurological deficits: How relevant is the rat? *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 574-579.

Cermakian, N., & Sassone-Corsi, P. (2002). Environmental stimulus perception and control of circadian clocks. *Current Opinion in Neurobiology, 12*, 359-365.

Chabris, C. F., & Kosslyn, S. M. (1998). How do the cerebral hemispheres contribute to encoding spatial relations? *Current Directions in Psychological Science, 7*, 8-14.

Chatterjee, S., & Callaway, E. M. (2003). Parallel colour-opponent pathways to primary visual cortex. *Nature, 426*, 668-671.

Chavez, M., Seeley, R. J., & Woods, S. C. (1995). A comparison between the effects of intraventricular insulin and intraperitoneal LiCl on three measures sensitive to emetic agents. *Behavioral Neuroscience, 109*, 547-550.

Chemielli, R. M., Willie, J. T., Sinton, C. M., Elmquist, J. K., Scammell, T., Lee, C., et al. (1999). Narcolepsy in orexin knockout mice: Molecular genetics of sleep regulation. *Cell, 98*, 427-451.

Chen, W. R., Midtgaard, J., & Shepherd, G. M. (1997). Forward and backward propagation of dendritic impulses and their synaptic control in mitral cells. *Science, 278*, 463-466.

Cheng, D. T., Knight, D. C., Smith, C. N., Stein, E. A., & Helmstetter, F. J. (2003). Functional MRI of human amygdala activity during Pavlovian fear conditioning: Stimulus processing versus response expression. *Behavioral Neuroscience, 117*, 3-10.

Cheng, J., Cao, Y., & Olson, L. (1996). Spinal cord repair in adult paraplegic rats: Partial restoration of hind limb function. *Science, 273*, 510-513.

Cho, A. K. (1990). Ice: A new dosage form of an old drug. *Science, 249*, 631-634.

Chorover, S. L., & Schiller, P. H. (1965). Short-term retrograde amnesia in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology, 59*, 73-78.

Christie, B. R., Kerr, D. S., & Abraham, W. C. (1994). Flip side of synaptic plasticity: Long-term depression mechanisms in the hippocampus. *Hippocampus, 4*, 127-135.

Christoff, K., & Gabrieli, J. D. E. (2000). The frontopolar cortex and human cognition: Evidence for a rostrocaudal hierarchical organization within the human prefrontal cortex. *Psychobiology, 28*, 168-186.

Chun, M. M., & Marois, R. (2002). The dark side of visual attention. *Current Opinion in Neurobiology, 12*, 184-189.

Churchland, P. C. (2002). Self representation in nervous systems. *Science, 296*, 308-310.

Cirulli, F., Berry, A., & Alleva, E. (2003). Early disruption of the mother-infant relationship: Effects on brain plasticity and implications for psychopathology. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 27*, 73-82.

Clark, A. S., & Henderson, L. P. (2003). Behavioral and physiological responses to anabolic-androgenic steroids. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 27*, 413-436.

Claverie, J. M. (2001). What if there are only 30,000 human genes? *Science, 291*, 1255-1257.

Clayton, N. S. (2001). Hippocampal growth and maintenance depend on food-caching experience in juvenile mountain chickadees (*Poecile gambeli*). *Behavioral Neuroscience, 115*, 614-625.

Clayton, N. S., Bussey, T. J., & Dickinson, A. (2003). Can animals recall the past and plan for the future? *Nature Reviews Neuroscience, 4*, 685-691.

Clements, J. D., Lester, R. A. J., Tong, G., Jahr, C. E., & Westbrook, G. L. (1992). The time course of glutamate in the synaptic cleft. *Science, 258*, 1498-1501.

Clifton, P. G. (2000). Meal patterning in rodents: Psychopharmacological and neuroanatomical studies. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 24*, 213-222.

Cohen, I., Navarro, V., Clemenceau, S., Baulac, M., & Miles, R. (2002). On the origin of interictal activity in human temporal lobe epilepsy *in vitro*. *Science, 298*, 1418-1421.

Cohen, Y. E., & Andersen, R. A. (2002). A common reference name for movement plans in the posterior parietal cortex. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 553-562.

Cohen, Y. E., & Knudsen, E. I. (1999). Maps versus clusters: Different representations of auditory space in the midbrain and forebrain. *Trends in Neuroscience, 22*, 128-135.

Colapinto, J. (2000). *As nature made him: The boy who was raised as a girl*. New York: HarperCollins.

Cole, J. C., & Sumnall, H. R. (2003). The pre-clinical behavioral pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 27*, 199-217.

Colell, M., Segarra, M. D., & Sabater-Pi, J. (1995). Manual laterality in chimpanzees (*Pan troglodytes*) in complex tasks. *Journal of Comparative Psychology, 109*, 298-307.

Coleman, D. L. (1979). Obesity genes: Beneficial effects in heterozygous mice. *Science, 203*, 663-665.

Coleman, M. P., & Perry, V. H. (2002). Axon pathology in neurological disease: A neglected therapeutic target. *Trends in Neurosciences, 25*, 532-537.

Coles, M. G. (2003). Thirty years of cognitive psychophysiology: Retrospective, current state, and prospective. *Biological Psychology, 64*(1-2), 211-216.

Collette, F., & Van der Linden, M. (2002). Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 26*, 105-125.

Collie, A., & Maruff, P. (2000). The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 24*, 365-374.

Collier, G. (1986). The dialogue between the house economist and the resident physiologist. *Nutrition and Behavior, 3*, 9-26.

Collier, G. H. (1980). An ecological analysis of motivation. In F. M. Toates & T. R. Halliday (Eds.), *Analysis of motivational processes* (pp. 125-151). London: Academic Press.

Colombo, M., & Broadbent, N. (2000). Is the avian hippocampus a functional homologue of the mammalian hippocampus? *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 24*, 465-484.

Colvin, M. K., Dunbar, K., & Grafman, J. (2001). The effects of frontal lobe lesions on goal achievement in the water jug task. *Journal of Cognitive Neuroscience, 13*, 1129-1147.

Conklin, H. M., & Iacono, W. G. (2002). Schizophrenia: A neurodevelopmental perspective. *Current Directions in Psychological Science, 11*, 33-37.

Connolly, J. D., Andersen, R. A., & Goodale, M. A. (2003). fMRI evidence for a «parietal reach region» in the human brain. *Experimental Brain Research, 153*, 140-145.

Cook, M. N., Bolivar, V. J., McFadyen, M. P., & Flaherty, L. (2002). Behavioral differences among 129 substrains: Implications for knockout and transgenic mice. *Behavioral Neuroscience, 116*, 600-611.

Coolen, L. M., Fitzgerald, M. E., Yu, L., & Lehman, M. N. (2004). Activation of mu opioid receptors in the medial preoptic area following copulation in male rats. *Neuroscience, 124*, 11-21.

Cooper, R. M., & Zubek, J. P. (1958). Effects of enriched and restricted early environments on the learning ability of bright and dull rats. *Canadian Journal of Psychology, 12*, 159-164.

Corbetta, M., Miezin, F. M., Dobmeyer, S., Shulman, G. L., & Petersen, S. E. (1990). Attentional modulation of neural processing of shape, color, and velocity in humans. *Science, 248*, 1556-1559.

Corcoran, M., McCaughran, J. A., Jr., & Wada, J. A. (1978). Antiepileptic and prophylactic effects of tetrahydrocannabinols in amygdaloid kindled rats. *Epilepsia, 19*, 47-55.

Corina, D. P., Poizner, H., Bellugi, U., Feinberg, T., Dowd, D., & O'Grady-Batch, L. (1992). Dissociation between linguistic and nonlinguistic gestural systems: A case for compositionality. *Brain and Language, 43*, 414-447.

Corkin, S. (1968). Acquisition of motor skill after bilateral medial temporal-lobe excision. *Neuropsychologia, 6*, 255-265.

Corkin, S. (2002). What's new with the amnesic patient H.M.? *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 153-160.

Corkin, S., Milner, B., & Rasmussen, R. (1970). Somatosensory thresholds. *Archives of Neurology, 23*, 41-59.

Corsi, P. I. (1991). *The enchanted loom: Chapters in the history of neuroscience*. New York: Oxford University Press.

Corwin, J. T., & Warchol, M. E. (1991). Auditory hair cells. *Annual Review of Neuroscience, 14*, 301-333.

Coslett, H. B. (1997). Acquired dyslexia. In T. E. Feinberg & M. J. Farah (Eds.), *Behavioral neurology and neuropsychology* (pp. 209-218). New York: McGraw-Hill.

Cottman, C. W., & Berchtold, N. C. (2002). Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neurosciences, 25*, 295-301.

Courtney, S. M., & Ungerleider, L. G. (1997). What fMRI has taught us about human vision. *Current Opinion in Neurobiology, 7*, 554-561.

Cowan, W. M. (1979, September). The development of the brain. *Scientific American, 241*, 113-133.

Cowan, W. M., Kopnisky, K. L., & Hyman, S. E. (2002). The human genome project and its impact on psychiatry. *Annual Review of Neuroscience, 25*, 1-50.

Crabbe, J. C., Wahlsten, D., & Dudek, B. C. (1999). Genetics of mouse behavior: Interactions with laboratory environment. *Science, 284*, 1670-1672.

Craelius, W. (2002). The bionic man: Restoring mobility. *Science, 295*, 1018-1019.

Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: The sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 655-666.

Craig, A. D. (2003). Pain mechanisms: Labeled lines versus convergence in central processing. *Annual Review of Neuroscience, 26*, 1-30.

Craig, A. D., Reiman, E. M., Evans, A., & Bushnell, M. C. (1996). Functional imaging of an illusion of pain. *Nature, 384*, 258-260.

Creese, I., Burt, D. R., & Snyder, S. H. (1976). Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science, 192*, 481-483.

Crisp, A. H. (1983). Some aspects of the psychopathology of anorexia nervosa. In P. L. Darby, P. E. Garfinkel, D. M. Garner, & D. V. Coscina (Eds.), *Anorexia nervosa: Recent developments in research* (pp. 15-28). New York: Alan R. Liss.

Crowell, C. R., Hinson, R. E., & Siegel, S. (1981). The role of conditional drug responses in tolerance to the hypothermic effects of ethanol. *Psychopharmacology, 73*, 51-54.

Crunelli, V., & Leresche, N. (2002). Childhood absence epilepsy: Genes, channels, neurons and networks. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 371-382.

Culbertson, F. M. (1997). Depression and gender. *American Psychologist, 52*, 25-31.

Culham, J. C., & Kanwisher, N. G. (2001). Neuroimaging of cognitive functions in human parietal cortex. *Current Opinion in Neurobiology, 11*, 157-163.

Curran, T., & Schacter, D. L. (1997). Amnesia: Cognitive neuropsychological aspects. In T. E. Feinberg & M. J. Farah (Eds.), *Behavioral neurology and neuropsychology* (pp. 463-472) New York: McGraw-Hill.

Curtiss, S. (1977). *Genie: A psycholinguistic study of a modern-day «wild child.»* New York: Academic Press

D'Almeida, V., Hipólide, D. C., Azzalis, L. A., Lobo, L. L., Junqueira, V. B. C., & Tufik, S. (1997). Absence of oxidative stress following paradoxical sleep deprivation in rats. *Neuroscience Letters, 235*, 25-28.

Daly, M., & Wilson, M. (1983). *Sex, evolution, and behavior*. Boston: Allard Grant Press.

Damasio, A. R. (1999, December). How the brain creates the mind. *Scientific American, 281*, 112-117.

Damasio, H. (1989). Neuroimaging contributions to the understanding of aphasia. In F. Boller & J. Grafman (Eds.), *Handbook of neuropsychology* (Vol. 2, pp. 3-46). New York: Elsevier.

Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A. M., & Damasio, A. R. (1994). The return of Phineas Gage: Clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science, 264*, 1102-1105.

Damasio, H., Grabowski, T. J., Tranel, D., Hichwa, R. D., & Damasio, A. R. (1996). A neural basis for lexical retrieval. *Nature, 380*, 499-505.

Darian-Smith, I., Burman, K., & Darian-Smith, C. (1999). Parallel pathways mediating manual dexterity in the macaque. *Experimental Brain Research, 128*, 101-108.

Darlison, M. G., & Richter, D. (1999). Multiple genes for neuropeptides and their receptors: Co-evolution and physiology. *Trends in Neurosciences, 22*, 81-88.

Darnell, J. E., Jr. (1997). STATS and gene regulation. *Science, 277*, 1630-1635.

Davids, E., & Gaspar, M. (2004). Buprenorphine in the treatment of opioid dependence. *European Neuropsychopharmacology, 14*, 209-216.

Davidson, C., Gow, A. J., Lee, T. H., & Ellinwood, E. H. (2001). Methamphetamine neurotoxicity: Necrotic and apoptotic mechanisms and relevance to human abuse and treatment. *Brain Research Reviews, 36*, 1-22.

Davidson, J. M. (1980). Hormones and sexual behavior in the male. In D. T. Krieger & J. C. Hughes (Eds.), *Neuroendocrinology* (pp. 232-238). Sunderland, MA: Sinauer Associates.

Davidson, J. M., Kwan, M., & Greenleaf, W. J. (1982). Hormonal replacement and sexuality in men. *Clinics in Endocrinology and Metabolism, 11*, 599-623.

Davis, M., Rainie, D., & Cassell, M. (1994). Neurotransmission in the rat amygdala related to fear and anxiety. *Trends in Neuroscience, 17*, 208-214.

Dawson, D., & Encel, N. (1993). Melatonin and sleep in humans. *Journal of Pineal Research, 15*, 1-2.

Dawson, T. M., & Dawson, V. L. (2003). Molecular pathways of neurodegenerations in Parkinson's disease. *Science, 302*, 819-822.

Debski, E. A., & Cline, H. T. (2002). Activity-dependent mapping in the retinotectal projection. *Current Opinion in Neurobiology, 12*, 93-99.

de Castro, J. M., & Plunkett, S. (2002). A general model of intake regulation. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 26*, 581-595.

DeCatanzaro, D., Muir, C., Spironello, E., Binger, T., & Thomas, J. (2000). Intense arousal of novel male mice in proximity to previously inseminated females: Inactivation of males via chlorpromazine does not diminish the capacity to disrupt pregnancy. *Psychobiology, 28*, 110-114.

de Gelder, B. (2000). Neuroscience. More to seeing than meets the eye. *Science, 289*, 1148-1208.

De Gennaro, L., Ferrara, M., & Bertini, M. (2000). Muscle twitch activity during REM sleep: Effect of sleep deprivation and relation with rapid eye movement activity. *Psychobiology, 28*, 432-436.

Dehaene, S. (2002). Single-neuron arithmetic. *Science, 297*, 1652-1653.

De Jonge, F. H., Louwerse, A. L., Ooms, M. P., Evers, P., Endert, E., & van de Poll, N. E. (1989). Lesions of the SDN-POA inhibit sexual behavior of male Wistar rats. *Brain Research Bulletin, 23*, 483-492.

de Kruif, P. (1945). *The male hormone*. New York: Harcourt, Brace.

Delville, Y., Melloni, R. H., Jr., & Ferris, C. F. (1998). Behavioral and neurobiological consequences of social subjugation during puberty in golden hamsters. *Journal of Neuroscience, 18*, 2667-2672.

Dement, W. C. (1960). The effect of dream deprivation. *Science, 131*, 1705-1707.

Dement, W. C. (1978). *Some must watch while some must sleep*. New York: W. W. Norton.

Dement, W. C., & Kleitman, N. (1957). The relation of eye movement during sleep to dream activity: An objective method for the study of dreaming. *Journal of Experimental Psychology, 53*, 339-553.

Dement, W. C., & Wolpert, E. A. (1958). The relation of eye movements, body motility and external stimuli to dream content. *Journal of Experimental Psychology, 55*, 543-553.

Demet, E. M., Chicz-Demet, A., Fallon, J. H., & Sokolski, K. N. (1999). Sleep deprivation therapy in depressive illness and Parkinson's disease. *Progressive Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 23*, 753-784.

Denham, T. P., Haberle, S. G., Lentfer, C., Fullagar, R., Field, J., Therin, M., et al. (2003). Origins of agriculture at Kuk Swamp in the highlands of New Guinea. *Science, 301*, 189-193.

De Preux, E., Dubois-Arber, F., & Zobel, F. (2004). Current trends in illegal drug use and drug related health problems in Switzerland. *Swiss Medical Weekly, 134*, 313-321.

De Renzi, E. (1997). Visuospatial and constructional disorders. In T. E. Feinberg & M. J. Farah (Eds.), *Behavioral neurology and neuropsychology* (pp. 297-308). New York: McGraw-Hill.

Deroche-Gamonet, V., Belin, D., & Piazza, P. V. (2004). Evidence for addiction-like behavior in the rat. *Science, 305*, 1014-1017.

Dess, N. K., & Chapman, C. D. (1998). «Humans and animals»? On saying what we mean. *Psychological Science, 9*(2), 156-157.

Deutch, A. Y., & Roth, R. H. (1999). Neurotransmitters. In M. J. Zigmond, F. E. Bloom, S. C. Landis, J. L. Roberts, & L. R. Squire (Eds.), *Fundamental neuroscience* (pp. 193-234). New York: Academic Press.

De Valois, R. L., Cottaris, N. P., Elfar, S. D., Mahon, L. E., & Wilson, J. A. (2000). Some transformations of color information from lateral geniculate nucleus to striate cortex. *Proceedings of the National Academy of Science, U.S.A., 97*, 4997-5002.

De Valois, R. L., & De Valois, K. K. (1988). *Spatial vision*. New York: Oxford University Press.

Devane, W. A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., et al. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science, 258*, 1946-1949.

De Vry, J., & Schreiber, R. (2000). Effects of selected serotonin 5-HT1 and 5-HT2 receptoragonists on feeding behavior: Possible mechanisms of action. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 24*, 341-353.

de Waal, F. B. M. (1999, December). The end of nature versus nurture. *Scientific American, 281*, 94-99.

De Witte, P., Pinto, E., Ansseau, M., & Verbanck, P. (2003). Alcohol and withdrawal: From animal research to clinical issues. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 27*, 189-197.

Dewsbury, D. A. (1988). The comparative psychology of monogamy. In D. W. Leger (Ed.), *Comparative perspectives in modern psychology: Nebraska Symposium on Motivation* (Vol. 35, pp. 1-50). Lincoln: University of Nebraska Press.

Dewsbury, D. A. (1991). Psychobiology. *American Psychologist, 46*, 198-205.

D'Hooge, R., & De Deyn, P. P. (2001). Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Research Reviews, 36*, 60-90.

Diamond, A. (1985). Development of the ability to use recall to guide action, as indicated by infants' performance on AB. *Child Development, 56*, 868-883.

Diamond, A. (1991). Neuropsychological insights into the meaning of object concept development. In S. Carey & R. Gelman (Eds.), *The epigenesis of mind: Essays on biology and cognition* (pp. 67-110). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.

Diamond, M., & Sigmundson, H. K. (1997). Sex reassignment at birth: Long-term review and clinical implications. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine, 151*, 298-304.

Diamond, M. C. (1986). I want a girl just like the girl .... *Discover, 7*, 65-68.

DiCarlo, J. J., & Johnson, K. O. (2000). Spatial and temporal structure of receptive fields in primate somatosensory area 3b: Effects of stimulus scanning direction and orientation. *Journal of Neuroscience, 20*, 495-510.

Dicarlo, J. J., Johnson, K. O., & Hsaio, S. S. (1998). Structure of receptive fields in area 3b of primary somatosensory cortex in the alert monkey. *Journal of Neuroscience, 18*, 2626-2645.

Di Ciano, P., & Everitt, B. J. (2003). Differential control over drug-seeking behavior by drug-associated conditioned reinforcers and discriminative stimuli predictive of drug availability. *Behavioral Neuroscience, 117*, 952-960.

Dick, D. M., & Rose, R. J. (2002). Behavior genetics: What's new? What's next? *Current Directions in Psychological Science, 11*(2), 70-74.

Dielenberg, R. A., & McGregor, I. S. (2001). Defensive behavior in rats towards predatory odors: A review. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 25*, 597-609.

Dietz, V. (2002b). Proprioception and locomotor disorders. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 781-790.

DiFiglia, M., Sapp, E., Chase, K. O., Davies, S. W., Bates, G. P., Vonsattel, J. P., & Aronin, N. (1997). Aggregation of Huntington in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. *Science, 277*, 1990-1993.

Di Marzo, V., Melck, D., Bisogno, T., & De Petrocellis, L. (1998). Endocannabinoids: Endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends in Neurosciences, 21*, 521-528.

Dimberg, U., Thunberg, M., & Elmehed, K. (2000). Unconscious facial reactions to emotional facial expressions. *Psychological Science, 11*, 86-89.

Dinges, D. F., Pack, F., Williams, K., Gillen, K. A., Powell, J. W., Ott, G. E., et al. (1997). Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep, 20*, 267-277.

Dirnagl, U., Iadecola, C., & Moskowitz, M. A. (1999). Pathobiology of ischaemic stroke: An integrated view. *Trends in Neurosciences, 22*, 391-397.

Dirnagl, U., Simon, R. P., & Hallenbeck, J. M. (2003). Ischemic tolerance and endogenous neuroprotection. *Trends in Neurosciences, 24*, 248-254.

Dixon, M. J., Bub, D. N., & Arguin, M. (1998). Semantic and visual determinants of face recognition in a prosopagnosic patient. *Journal of Cognitive Neuroscience, 10*, 362-376.

Dobelle, W. H., Mladejovsky, M. G., & Girvin, J. P. (1974). Artificial vision for the blind: Electrical stimulation of visual cortex offers hope for a functional prosthesis. *Science, 183*, 440-444.

Döbrössy, M., & Dunnett, S. B. (2001). The influence of environment and experience on neural grafts. *Nature Reviews Neuroscience, 2*, 871-909.

Dodd, J., Jessel, T. M., & Placzek, M. (1998). The when and where of floor plate induction. *Science, 282*, 1654-1658.

Dolen, R. J., & Morris, J. S. (2000). The functional anatomy of innate and acquired fear: Perspectives from neuroimaging. In R. D. Lane & L. Nadel (Eds.), *Cognitive neuroscience of emotion* (pp. 225-241). New York: Oxford University Press.

Donoghue, J. P. (1995). Plasticity of adult sensorimotor representations. *Current Opinion in Neurobiology, 5*, 749-754.

Doty, R. L. (2001). Olfaction. *Annual Review of Psychology, 52*, 423-452.

Doupe, A. J. (1993). A neural circuit specialized for vocal learning. *Current Opinion in Neurobiology, 3*, 104-110.

Doupe, A. J., & Heisenberg, M. (2000). Neurobiology of behaviour. Old principles and new approaches. *Current Opinion in Neurobiology, 10*, 755-756.

Downing, P. E., Jiang, Y., Shuman, M., & Kanwisher, N. (2001). A cortical area selective for visual processing of the human body. *Science, 293*, 2470-2473.

Doya, K. (2000). Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. *Current Opinion in Neurobiology, 10*, 732-739.

Drachman, D. A., & Arbit, J. (1966). Memory and the hippocampal complex. *Archives of Neurology, 15*, 52-61.

Drevets, W. C. (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression: Implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current Opinion in Neurobiology, 11*, 240-249.

Drevets, W. C., Gautier, C., Price, J. C., Kupfer, D. J., Kinahan, P. E., Grace, A. A., et al. (2001). Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biological Psychiatry, 49*, 81-96.

Drew, T., Jiang, W., & Widajewicz, W. (2002). Contributions of the motor cortex to the control of the hindlimbs during locomotion in the cat. *Brain Research Reviews, 40*, 178-191.

Drewnowski, A., Halmi, K. A., Pierce, B., Gibbs, J., & Smith, G. P. (1987). Taste and eating disorders. *American Journal of Clinical Nutrition, 46*, 442-450.

Drummey, A. B., & Newcombe, N. (1995). Remembering versus knowing the past: Children's explicit and implicit memories for pictures. *Journal of Experimental Child Psychology, 59*, 540-565.

Duchaine, B., Cosmides, L., & Tooby, J. (2001). Evolutionary psychology and the brain. *Current Opinion in Neurobiology, 11*, 225-230.

Dudai, Y. (2002). Molecular bases of long-term memories: A question of persistence. *Current Opinion in Neurobiology, 12*, 211-216.

Duffy, S. N., Craddock, K. J., Abel, T., & Nguyen, P. V. (2001). Environmental enrichment modifies the PKA-dependence of hippocampal LTP and improves hippocampus-dependent memory. *Learning and Memory, 8*, 26-34.

Dunbar, G. C., Perera, M. H., & Jenner, F. A. (1989). Patterns of benzodiazepine use in Great Britain as measured by a general population survey. *British Journal of Psychiatry, 155*, 836-841.

Dunbar, R. (2003). Evolution of the social brain. *Science, 302*, 1160-1161.

Dunnett, S. B., Björklund, A., & Lindvall, O. (2001). Cell therapy in Parkinson's disease—stop or go? *Nature Reviews Neuroscience, 2*, 365-368.

Dustin, M. L., & Colman, D. R. (2002). Neural and immunological synaptic relations. *Science, 298*, 785-789.

Duva, C. A., Kornecook, T. J., & Pinel, J. P. J. (2000). Animal models of medial temporal lobe amnesia: The myth of the hippocampus. In M. Haug & R. E. Whalen (Eds.), *Animal models of human emotion and cognition* (pp. 197-214). Washington, DC: American Psychological Association.

Eagleman, D. M. (2001). Visual illusions and neurobiology. *Nature Reviews Neuroscience, 2*, 920-926.

Eagly, A. H., & Wood, W. (1999). The origins of sex differences in human behavior. *American Psychologist, 54*(6), 408-423.

Edgerton, V. R., & Roy, R. R. (2002). Paralysis recovery in humans and model systems. *Current Opinion in Neurobiology, 12*, 658-667.

Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (1997). Neurobiology of schizophrenia. *Current Opinion in Neurobiology, 7*, 701-707.

Ehrhardt, A. A., Meyer-Bahlburg, H. F. L., Rosen, L. R., Feldman, J. F., Veridiano, N. P., Zimmerman, I., & McEwen, B. S. (1985). Sexual orientation after prenatal exposure to exogenous estrogen. *Archives of Sexual Behavior, 14*, 57-77.

Ehringer, H., & Hornykiewicz, O. (1960). Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des Extrapyramidalen Systems. *Klinische Wochenschrift, 38*, 1236-1239.

Eichenbaum, H. (1996). Learning from LTP: A comment on recent attempts to identify cellular and molecular mechanisms of memory. *Learning & Memory, 3*, 61-73.

Eichenbaum, H. (1999). Conscious awareness, memory and the hippocampus. *Nature, 2*, 775-776.

Eigsti, I. M., & Shapiro, T. (2004). A systems neuroscience approach to autism: Biological, cognitive, and clinical perspectives. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews, 9*, 205-215.

Eitan, S., Solomon, A., Lavie, V., Yoles, E., Hirschberg, D. L., Belkin, M., & Schwartz, M. (1994). Recovery of visual response of injured adult rat optic nerves treated with transglutaminase. *Science, 264*, 1764-1768.

Ekman, P. (1985). *Telling lies*. New York: Norton.

Ekman, P. (2003). *Emotions revealed: Recognizing faces and feelings to improve communication and emotional life*. New York: Times Books, Henry Holt.

Ekman, P., & Davidson, R. J. (1993). Voluntary smiling changes regional brain activity. *Psychological Science, 4*, 342-345.

Ekman, P., & Friesen, W. V. (1971). Constants across cultures in the face and emotion. *Journal of Personality and Social Psychology, 17*, 124-129.

Ekman, P., & Friesen, W. V. (1975). *Unmasking the face: A guide to recognizing emotions from facial clues*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall.

Ekman, P., Sorenson, E. R., & Friesen, W. V. (1969). Pan-cultural elements in facial displays of emotions. *Science, 164*, 86-88.

Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., Rockstroh, B., & Taub, E. (1995). Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science, 270*, 305-307.

Elbert, T., & Rockstroh, B. (2004). Reorganization of human cerebral cortex: The range of changes following use and injury. *The Neuroscientist, 10*, 129-141.

Elena, S. F., Cooper, V. S., & Lenski, R. E. (1996). Punctuated evolution caused by selection of rare beneficial mutations. *Science, 272*, 1802-1807.

Elibol, B., Söylemezoglu, F., Ünal, I., Fujii, M., Hirt, L., Huang, P. L., et al. (2001). Nitric oxide is involved in ischemia-induced apoptosis in brain: A study in neuronal nitric oxide synthase null mice. *Neuroscience, 105*, 79-86.

Ellis, L., & Ames, M. A. (1987). Neurohormonal functioning and sexual orientation: A theory of homosexuality-heterosexuality. *Psychological Bulletin, 101*, 233-258.

Engel, A. K., Fries, P., & Singer, W. (2001). Dynamic predictions: Oscillations and synchrony in top-down processing. *Nature Reviews Neuroscience, 2*, 704-716.

Engel, S. A. (1999). Using neuroimaging to measure mental representations: Finding color-opponent neurons in visual cortex. *Current Directions in Psychological Science, 8*, 23-27.

Epstein, R., & Kanwisher, N. (1998). A cortical representation of the local visual environment. *Nature, 392*, 598-601.

Erickson, K., Drevets, W., & Schulkin, J. (2003). Glucocorticoid regulation of diverse cognitive functions in normal and pathological emotional states. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 27*, 233-246.

Erikkson, P. S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A., Nordberg, C., Peterson, D. A., & Gage, F. H. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine, 4*, 1313-1317.

Errington, M. L., Galley, P. T., & Bliss, T. V. P. (2003). Long-term potentiation in the dentate gyrus of the anaesthetized rat is accompanied by an increase in extracellular glutamate: Real-time measurements using a novel dialysis electrode. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, 358*, 675-687.

Espie, C. A. (2002). Insomnia: Conceptual issues in the development, persistence, and treatment of sleep disorder in adults. *Annual Review of Neuroscience, 53*, 215-243.

Everitt, B. J., Dickinson, A., & Robbins, T. W. (2001). The neuropsychological basis of addictive behaviour. *Brain Research Reviews, 36*, 129-138.

Everitt, B. J., & Herbert, J. (1972). Hormonal correlates of sexual behavior in sub-human primates. *Danish Medical Bulletin, 19*, 246-258.

Everitt, B. J., Herbert, J., & Hamer, J. D. (1971). Sexual receptivity of bilaterally adrenalectomized female rhesus monkeys. *Physiology & Behavior, 8*, 409-415.

Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (1997). Central cholinergic systems and cognition. *Annual Review of Psychology, 48*, 649-684.

Eysel, U. T. (2003). Illusions and perceived images in the primate brain. *Science, 302*, 789-791.

Fabbro, F., Tavano, A., Corti, S., Bresolin, N., De Fabrtiis, P., & Borgatti, R. (2004). Long-term neuropsychological deficits after cerebellar infarctions in two young adult twins. *Neuropsychologia, 42*, 536-545.

Fabri, M., Polonara, G., Del Pesce, M., Quattrini, A., Salvolini, U., & Manzoni, T. (2001). Posterior corpus callosum and interhemispheric transfer of somatosensory information: An fMRI and neuropsychological study of a partially callosotomized patient. *Journal of Cognitive Neuroscience, 13*, 1071-1079.

Falconer, E. M., & Galea, L. A. M. (2003). Sex differences in cell proliferation, cell death and defensive behavior following acute predator odor stress in adult rats. *Brain Research, 975*, 22-36.

Falkenburger, B. H., Barstow, K. L., & Mintz, I. M. (2001). Dendrodendritic inhibition through reversal of dopamine transport. *Science, 293*, 2465-2470.

Falzi, G., Perrone, P., & Vignolo, L. A. (1982). Right-left asymmetry in anterior speech region. *Archives of Neurology, 39*, 239-240.

Farah, M. J. (1990). *Visual agnosia: Disorders of object recognition and what they tell us about normal vision.* Cambridge, MA: MIT Press.

Farber, N. B., & Olney, J. W. (2003). Drugs of abuse that cause developing neurons to commit suicide. *Developmental Brain Research, 147*, 37-45.

Farmer, J., Zhao, X., Van Praag, H., Wodke, K., Gage, F. H., & 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*, 71-79.

Farmer, M. E., & Klein, R. M. (1995). The evidence for a temporal processing deficit linked to dyslexia: A review. *Psychonomic Bulletin and Review, 2*, 460-493.

Farooqi, I. S., Jebb, S. A., Langmack, G., Lawrence, E., Cheetham, C. H., Prentice, A. M., et al. (1999). Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *New England Journal of Medicine, 341*, 879-884.

Farrell, S. F., & McGinnis, M. Y. (2003). Effects of pubertal anabolic-androgenic steroid (AAS) administration on reproductive and aggressive behaviors in male rats. *Behavioral Neuroscience, 117*, 904-911.

Fazio, F., Perani, D., Gilardi, M. C., Colombo, F., Cappa, S. F., Vallar, G., et al. (1992). Metabolic impairment in human amnesia: A PET study of memory networks. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 12*, 353-358.

Feindel, W. (1986). Electrical stimulation of the brain during surgery for epilepsy—historical highlights. In G. P. Varkey (Ed.), *Anesthetic considerations for craniotomy in awake patients* (pp. 75-87). Boston: Little, Brown.

Feng, A. S., & Ratnam, R. (2000). Neural basis of hearing in real-world situations. *Annual Review of Psychology, 51*, 699-725.

Fentress, J. C. (1973). Development of grooming in mice with amputated forelimbs. *Science, 179*, 704-705.

Fernald, R. D. (2000). Evolution of eyes. *Current Opinion in Neurobiology, 10*, 444-450.

Fernández-Guasti, A., Swaab, D., & Rodríguez-Manzo, G. (2003). Sexual behavior reduces hypothalamic androgen receptor immunoreactivity. *Psychoneuroendocrinology, 28*, 501-512.

Ferrara, M., De Gennaro, L., & Bertini, M. (1999). The effects of slow-wave sleep (SWS) deprivation and time of night on behavioral performance upon awakening. *Physiology & Behavior, 68*, 55-61.

Fields, R. D. (2004, April). The other half of the brain. *Scientific American, 290*, 55-61.

Fields, R. D., & Stevens-Graham, B. (2002). New insights into neuron-glia communication. *Science, 298*, 556-562.

Filbin, M. T. (2003). Myelin-associated inhibitors of axonal regeneration in the adult mammalian CNS. *Nature Reviews Neuroscience, 4*, 703-712.

Fillion, T. J., & Blass, E. M. (1986). Infantile experience with suckling odors determines adult sexual behavior in male rats. *Science, 231*, 729-731.

Fink, G., Sumner, B., Rosie, R., Wilson, H., & McQueen, J. (1999). Androgen actions on central serotonin neurotransmission: Relevance for mood, mental state and memory. *Behavioural Brain Research, 105*, 53-68.

Finlay, B. L., & Darlington, R. B. (1995). Linked regularities in the development and evolution of mammalian brains. *Science, 268*, 1578-1584.

Fiorillo, C. D., Tobler, P. N., & Schultz, W. (2003). Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science, 299*, 1898-1902.

Fiorino, D. F., Coury, A., & Phillips, A. G. (1997). Dynamic changes in nucleus accumbens dopamine efflux during the Coolidge effect in male rats. *Journal of Neuroscience, 17*, 4849-4855.

Fisher, S. E., & DeFries, J. C. (2002). Developmental dyslexia: Genetic dissection of a complex cognitive trait. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 767-780.

Fitzpatrick, S. M., & Rothman, D. L. (2000). Meeting report: Transcranial magnetic stimulation and studies of human cognition. *Journal of Cognitive Neuroscience, 12*, 704-709.

Fletcher, J. M., Page, J. B., Francis, D. J., Copeland, K., Naus, M. J., Davis, C. M., et al. (1996). Cognitive correlates of long-term cannabis use in Costa Rican men. *Archives of General Psychiatry, 53*, 1051-1057.

Floresco, S. B., Seamans, J. K., & Phillips, A. G. (1997). Selective roles for hippocampal, prefrontal cortical, and ventral striatal circuits in radial-arm maze tasks with or without a delay. *Journal of Neuroscience, 17*(5), 1880-1890.

Foster, R. G., & Kreitzman, L. (2004). *Rhythms of life.* London: Profiles.

Foulkes, N. S., Borjigin, J., Snyder, S. H., & Sassone-Corsi, P. (1997).

Rhythmic transcription: The molecular basis of circadian melatonin synthesis. *Trends in Neurosciences, 20*, 487-492.

Fournier, A. E., & Strittmatter, S. M. (2001). Repulsive factors and axon regeneration in the CNS. *Current Opinion in Neurobiology, 11*, 89-94.

Francis, D. D., & Meaney, M. J. (1999). Maternal care and the development of stress responses. *Current Opinion in Neurobiology, 9*, 128-134.

Franklin, R. J. M. (2002). Why does remyelination fail in multiple sclerosis? *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 705-714.

Freedman, M. S., Lucas, R. J., Soni, B., von Schantz, M., Muñoz, M., David-Gray, Z., & Foster, R. (1999). Regulation of mammalian circadian behavior by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science, 284*, 502-504.

Freund, H. J. (2003). Somatosensory and motor disturbances in patients with parietal lobe lesions. *Advances in Neurology, 93*, 179-193.

Friedman, D., Cycowicz, Y. M., & Gaeta, H. (2001). The novelty P3: An event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 25*, 355-373.

Friedman, J., Globus, G., Huntley, A., Mullaney, D., Naitoh, P., & Johnson, L. (1977). Performance and mood during and after gradual sleep reduction. *Psychophysiology, 14*, 245-250.

Friedman-Hill, S. R., Robertson, L. C., & Treisman, A. (1995). Parietal contributions to visual feature binding: Evidence from a patient with bilateral lesions. *Science, 269*, 853-855.

Fries, P., Fernández, G., & Jensen, O. (2003). When neurons form memories. *Trends in Neurosciences, 26*, 123-124.

Frith, C., & Dolan, R. J. (1998). Images of psychopathology. *Current Opinion in Neurobiology, 8*, 259-262.

Funnell, M. G., Corballis, P. M., & Gazzaniga, M. S. (1999). A deficit in perceptual matching in the left hemisphere of a callostomy patient. *Neuropsychologia, 37*, 1143-1154.

Fuster, J. M. (2000). The prefrontal cortex of the primate: A synopsis. *Psychobiology, 28*, 125-131.

Gabrieli, J. D. E., Corkin, S., Mickel, S. F., & Growdon, J. H. (1993). Intact acquisition and long-term retention of mirror-tracing skill in Alzheimer's disease and in global amnesia. *Behavioral Neuroscience, 107*, 899-910.

Gaffan, D. (1974). Recognition impaired and association intact in the memory of monkeys after transection of the fornix. *Journal of Comparative and Physiological Psychology, 86*, 1100-1109.

Gage, F. H. (2000). Mammalian neural stem cells. *Science, 287*, 1433-1438.

Gaiarsa, J.-L., Caillard, O., & Ben-Ari, Y. (2002). Long-term plasticity at GABAergic and glycenergic synapses: Mechanisms and functional significance. *Trends in Neurosciences, 25*, 564-570.

Galarreta, M., & Hestrin, S. (2001). Electrical synapses between GABA-releasing interneurons. *Nature Reviews Neuroscience, 2*, 425-433.

Galef, B. G. (1989). Laboratory studies of naturally-occurring feeding behaviors: Pitfalls, progress and problems in ethoexperimental analysis. In R. J. Blanchard, P. F. Brain, D. C. Blanchard, & S. Parmigiani (Eds.), *Ethoexperimental approaches to the study of behavior* (pp. 51-77). Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers.

Galef, B. G. (1995). Food selection: Problems in understanding how we choose foods to eat. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 20*, 67-73.

Galef, B. G. (1996). Social enhancement of food preferences in Norway rats: A brief review. In C. M. Heyes & B. G. Galef, Jr. (Eds.), *Social learning in animals: The roots of culture* (pp. 49-64). New York: Academic Press.

Galef, B. G., Whishkin, E. E., & Bielavska, E. (1997). Interaction with demonstrator rats changes observer rats' affective responses to flavors. *Journal of Comparative Psychology, 111*, 393-398.

Galef, B. G., & Wright, T. J. (1995). Groups of naive rats learn to select nutritionally adequate foods faster than do isolated naive rats. *Animal Behavior, 49*, 403-409.

Gallo, V., & Chittajallu, R. (2001). Unwrapping glial cells from the synapse: What lies inside? *Science, 292*, 872-873.

Gallup, G. G., Jr. (1983). Toward a comparative psychology of mind. In R. L. Mellgren (Ed.), *Animal cognition and behavior* (pp. 473-505). New York: North-Holland Publishing.

Galuske, R. A. W., Schlote, W., Bratzke, H., & Singer, W. (2000). Interhemispheric asymmetries of the modular structure in human temporal cortex. *Science, 289*, 1946-1949.

Gandy, S. (2003). Estrogen and neurodegeneration. *Neurochemical Research, 28*, 1003-1008.

Gannon, P. J., Holloway, R. L., Broadfield, D. C., & Braun, A. R. (1998). Asymmetry of chimpanzee planum temporale: Humanlike pattern of Wernicke's brain language area homolog. *Science, 279*, 220-222.

Gao, E., & Suga, N. (2000). Experience-dependent plasticity in the auditory cortex and the inferior colliculus of bats: Role of the corticofugal system. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A., 97*, 8081-8086.

Gao, G., Wang, X., He, S., Li, W., Wang, Q., Liang, Q., et al. (2003). Clinical study for alleviating opiate drug psychological dependence by a method of ablating the nucleus accumbens with stereotactic surgery. *Stereotactic and Functional Neurosurgery, 81*, 96-104.

Garcia, J., & Koelling, R. A. (1966). Relation of cue to consequence in avoidance learning. *Psychonomic Science, 4*, 123-124.

Garcia-Segura, L. M., Azcoitia, I., & DonCarlos, L. L. (2001). Neuroprotection by estradiol. *Progress in Neurobiology, 63*, 29-60.

Garwicz, M. (2002). Spinal reflexes provide motor error signals to cerebellar modules—relevance for motor coordination. *Brain Research Reviews, 40*, 152-165.

Gauthier, I., Behrmann, M., & Tarr, M. J. (1999). Can face recognition really be dissociated from object recognition? *Journal of Cognitive Neuroscience, 11*, 349-370.

Gauthier, I., Skudlarski, P., Gore, J. C., & Anderson, A. W. (2000). Expertise for cars and birds recruits brain areas involved in face recognition. *Nature, 3*, 191-197.

Gawin, F. H. (1991). Cocaine addiction: Psychology and neurophysiology. *Science, 251*, 1580-1586.

Gazzaniga, M. S. (1967, August). The split brain in man. *Scientific American, 217*, 24-29.

Gazzaniga, M. S. (1998, July). The split brain revisited. *Scientific American, 278*, 51-55.

Gazzaniga, M. S. (2000). Regional differences in cortical organization. *Science, 289*, 1887-1888.

Gazzaniga, M. S., & Sperry, R. W. (1967). Language after section of the cerebral commissure. *Brain, 90*, 131-148.

Geary, D. C. (1999). Evolution and developmental sex differences. *Current Directions in Psychological Science, 8*(4), 115-120.

Gegenfurtner, K. R., & Kiper, D. C. (2003). Color vision. *Annual Review of Neuroscience, 26*, 181-206.

Geiselman, P. J. (1987). Carbohydrates do not always produce satiety: An explanation of the appetite- and hunger-stimulating effects of hexoses. *Progress in Psychobiology and Physiological Psychology, 12*, 1-46.

Geng, J. J., & Behrmann, M. (2002). Probability cuing of target location facilitates visual search implicitly in normal participants and patients with hemispatial neglect. *Psychological Science, 13*, 520-525.

Georgopoulos, A. P. (1991). Higher order motor control. *Annual Review of Neuroscience, 14*, 361-377.

Georgopoulos, A. P. (1995). Current issues in directional motor control. *Trends in Neurosciences, 18*, 506-510.

Gerlach, C., Law, I., & Paulson, O. B. (2002). When action turns into words. Activation of motor-based knowledge during categorization of manipulable objects. *Journal of Cognitive Neuroscience, 14*, 1230-1239.

Gerlai, R., & Clayton, N. S. (1999). Analyzing hippocampal function in transgenic mice: An ethological perspective. *Trends in Neurosciences, 22*, 47-51.

Gernsbacher, M. A., & Kaschak, M. P. (2003). Neuroimaging studies of language production and comprehension. *Annual Review of Psychology, 54*, 91-114.

Gerra, G., Borella, F., Zaimovic, A., Moi, G., Bussandri, M., Bubici, C., & Bertacca, S. (2004). Buprenorphine versus methadone for opioid dependence: Predictor variables for treatment outcome. *Drug and Alcohol Dependence, 75*, 37-45.

Geschwind, N. (1970). The organization of language and the brain. *Science, 170*, 940-944.

Geschwind, N. (1979, September). Specializations of the human brain. *Scientific American, 241*, 180-199.

Geschwind, N., & Levitsky, W. (1968). Human brain: Left-right asymmetries in temporal speech region. *Science, 161*, 186-187.

Gevins, A., Leong, H., Smith, M. E., Le, J., & Du, R. (1995). Mapping cognitive brain function with modern high-resolution electroencephalography. *Trends in Neurosciences, 18*, 429-436.

Gibbs, J., Young, R. C., & Smith, G. P. (1973). Cholecystokinin decreases food intake in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology, 84*, 488-495.

Gibson, A. D., & Garbers, D. L. (2000). Guanylyl cyclases as a family of putative odorant receptors. *Annual Review of Neuroscience, 23*, 417-439.

Gilbert, C. D., & Wiesel, T. N. (1992). Receptive field dynamics in adult primary visual cortex. *Nature, 356*, 150-152.

Gilbertson, T., Damak, S., & Margolskee, R. F. (2000). The molecular physiology of taste transduction. *Current Opinion in Neurobiology, 10*, 519-527.

Gillberg, M., Kecklund, G., Axelsson, J., & Åkerstedt, T. (1996). The effects of a short daytime nap after restricted night sleep. *Sleep, 19*, 570-575.

Gillette, M. U., & McArthur, A. J. (1996). Circadian actions of melatonin at the suprachiasmatic nucleus. *Behavioural Brain Research, 73*, 135-139.

Gilliam, T. C., Gusella, J. F., & Lehrach, H. (1987). Molecular genetic strategies to investigate Huntington's disease. *Advances in Neurology, 48*, 17-29.

Gingrich, J. R., & Roder, J. (1998). Inducible gene expression in the nervous system of transgenic mice. *Annual Review of Neuroscience, 21*, 377-405.

Gladue, B. A. (1994). The biopsychology of sexual orientation. *Current Directions in Psychological Science, 3*, 150-154.

Glaser, R., Rice, J., Sheridan, J., Fertel, R., Stout, J., Speicher, C., et al. (1987). Stress-related immune suppression: Health implications. *Brain, Behavior, and Immunity, 1*, 7-20.

Glickstein, M. (2000). How are visual areas of the brain connected to motor areas for the sensory guidance of movement? *Trends in Neurosciences, 23*, 613-617.

Goddard, G. V., McIntyre, D. C., & Leech, C. K. (1969). A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Experimental Neurology, 25*, 295-330.

Goedert, M. (1993). Tau protein and the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease. *Trends in Neurosciences, 16*, 460-465.

Gold, R. M., Jones, A. P., Sawchenko, P. E., & Kapatos, G. (1977). Paraventricular area: Critical focus of a longitudinal neurocircuitry mediating food intake. *Physiology & Behavior, 18*, 1111-1119.

Goldberg, J. L., & Barres, B. A. (2000). The relationship between neuronal survival and regeneration. *Annual Review of Neuroscience, 23*, 576-612.

Goldman, S. A., & Nottebohm, F. (1983). Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A., 80*, 2390-2394.

Goldowitz, D., & Hamre, K. (1998). The cells and molecules that make a cerebellum. *Trends in Neurosciences, 21*, 375-382.

Goldstein, A., & Kalant, H. (1990). Drug policy: Striking the right balance. *Science, 249*, 1513-1521.

Goldstein, I. (2000, August). Male sexual circuitry. *Scientific American, 283*, 70-75.

Gollin, E. S. (1960). Developmental studies of visual recognition of incomplete objects. *Perceptual Motor Skills, 11*, 289-298.

Gollnick, P. D., & Hodgson, D. R. (1986). The identification of fiber types in skeletal muscle: A continual dilemma. *Exercise and Sport Sciences Reviews, 14*, 81-104.

Goodale, M. A. (1993). Visual pathways supporting perception and action in the primate cerebral cortex. *Current Opinion in Neurobiology, 3*, 578-585.

Goodale, M. A., & Milner, A. D. (1992). Separate visual pathways for perception and action. *Trends in Neurosciences, 15*, 20-25.

Goodale, M. A., Milner, A. D., Jakobson, L. S., & Carey, D. P. (1991). A neurological dissociation between perceiving objects and grasping them. *Nature, 349*, 154-156.

Goodenough, D. R., Shapiro, A., Holden, M., & Steinschriber, L. (1959). A comparison of «dreamers» and «nondreamers»: Eye movements, electroencephalograms, and the recall of dreams. *Journal of Abnormal and Social Psychology, 59*, 295-303.

Gooren, L. J., & Toorians, A. W. (2003). Significance of estrogens in male (patho)physiology. *Annales d'endocrinologie, 64*, 126-135.

Gorski, R. A. (1980). Sexual differentiation in the brain. In D. T. Krieger & J. C. Hughes (Eds.). *Neuroendocrinology* (pp. 215-222). Sunderland, MA: Sinauer.

Gorski, R. A., Gordom, J. H., Shryne, J. E., & Southam, A. M. (1978). Evidence for a morphological sex difference within the medial preoptic area of the rat brain. *Brain Research, 148*, 333-346.

Gottesman, I. I., & Bertelsen, A. (1989). Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry, 46*, 867-872.

Gottesman, I. I., & Shields, J. (1982). *Schizophrenia: The epigenetic puzzle*. Cambridge, England: Cambridge University Press.

Gottlieb, D. I. (2002). Large-scale sources of neural stem cells. *Annual Review of Neuroscience, 25*, 381-407.

Gottlieb, R. A (2000). Role of mitochondria in apoptosis. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression, 10*, 231-239.

Gould, E., Reeves, A. J., Graziano, M. S. A., & Gross, C. G. (1999). Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science, 286*, 548-552.

Goy, R. W., & McEwen, B. S. (1980). *Sexual differentiation of the brain*. Cambridge, MA: MIT Press.

Grace, A., Bunney, B. S., Moore, H., & Todd, C. L. (1997). Dopamine-cell depolarization block as a model for the therapeutic actions of antipsychotic drugs. *Trends in Neuroscience, 20*, 31-37.

Grady, K. L., Phoenix, C. H., & Young, W. C. (1965). Role of the developing rat testis in differentiation of the neural tissues mediating mating behavior. *Journal of Comparative and Physiological Psychology, 59*, 176-182.

Graff-Radford, N., Damasio, H., Yamada, T., Eslinger, P. J., & Damasio, A. R. (1985). Nonhaemorrhagic thalamic infarction. *Brain, 108*, 485-516.

Grakoui, A., Bromley, S. K., Sumen, C., Davis, M. M., Shaw, A. S., Allen, P. M., & Dustin, M. L. (1999). The imunological synapse: A molecular machine controlling T cell activation. *Science, 285*, 221-227.

Grant, P. R. (1991, October). Natural selection and Darwin's finches. *Scientific American, 265*, 82-87.

Gratton, G., & Fabiani, M. (2003). Michael G. H. Coles: Thirty years of psychophysiology. *Biological Psychology, 64*(1-2), 1-5.

Gray, J. A., & McNaughton, N. (2000). *The neuropsychology of anxiety*. London: Oxford University Press.

Graziano, M. S. A., & Gross, C. G. (1998). Spatial maps for the control of movement. *Current Opinion in Neurobiology, 8*, 195-201.

Green, C. B., & Menaker, M. (2003). Clock on the brain. *Science, 301*, 319-320.

Green, S. (1991). Benzodiazepines, putative anxiolytics and animal models of anxiety. *Trends in Neuroscience, 14*, 101-103.

Greenamyre, J. T., & Hastings, T. G. (2004). Parkinson's—divergent causes, convergent mechanisms. *Science, 304*, 1120-1122.

Greene, P. E., Fahn, S., Tsai, W. Y., Winfield, H., Dillon, S., Kao, R., et al. (1999). Double-blind controlled trial of human embryonic dopaminergic tissue transplants in advanced Parkinson's disease: Long-term unblinded follow-up phase. *Neurology, 52*(Suppl. 2).

Greengard, P. (2001). The neurobiology of slow synaptic transmission. *Science, 294*, 1024-1030.

Grillner, S. (1985). Neurobiological bases of rhythmic motor acts in vertebrates. *Science, 228*, 143-149.

Grillner, S., & Dickinson, M. (2002). Motor systems. *Current Opinion in Neurobiology, 12*, 629-632.

Grill-Spector, K. (2003). The neural basis of object perception. *Current Opinion in Neurobiology, 13*, 159-166.

Grimson, W. E. L., Kikinis, R., Jolesz, F. A., & Black, P. M. (1999, June). Virtual-reality technology. *Scientific American, 280*, 63-69.

Groenewegen, H. J. (2003). The basal ganglia and motor control. *Neural Plasticity, 10*, 107-120.

Gross, C., & Hen, R. (2004). The developmental origins of anxiety. *Nature Reviews Neuroscience, 5*, 545-552.

Gross, C. G., Moore, T., & Rodman, H. R. (2004). Visually guided behavior after V1 lesions in young and adult monkeys and its relation to blindsight in humans. *Progress in Brain Research, 144*, 279-294.

Grossman, E., Donnelly, M., Price, R., Pickens, D., Morgan, V., Neighbor, G., & Blake, R. (2000). Brain areas involved in perception of biological motion. *Journal of Cognitive Neuroscience, 12*, 711-720.

Grove, E. A., & Fukuchi-Shimogori, T. (2003). Generating the cerebral cortical area map. *Annual Review of Neuroscience, 26*, 355-380.

Grumbach, M. M. (2002). The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Hormone Research, 57*, S2-S14.

Grunt, J. A., & Young, W. C. (1952). Differential reactivity of individuals and the response of the male guinea pig to testosterone propionate. *Endocrinology, 51*, 237-248.

Gschwend, P., Rehm, J., Lezzi, S., Blattler, R., Steffen, T., Gutzwiller, F., & Uchtenhagen, A. (2002). Development of a monitoring system for heroin-assisted substitution treatment in Switzerland. *Sozial und Praventivmedizin, 47*, 33-38.

Guan, K-L., & Rao, Y. (2003). Signalling mechanisms mediating neuronal responses to guidance cues. *Nature Reviews Neuroscience, 4*, 941-956.

Guerri, C. (2002). Mechanisms involved in central nervous system dysfunctions induced by prenatal ethanol exposure. *Neurotoxicity Research, 4*, 327-335.

Guillamón, A., Segovia, S., & Del Abril, A. (1988). Early effects of gonadal steroids on the neuron number in the medial posterior region and the lateral division of the bed nucleus of the *stria terminalis* in the rat. *Developmental Brain Research, 44*, 281-290.

Guo, Y., & Udin, S. B. (2000). The development of abnormal axon trajectories after rotation of one eye in *Xenopus*. *Journal of Neuroscience, 20*, 4189-4197.

Gutfreund, Y., Zheng, W., & Knudsen, E. I. (2002). Gated visual input to the central auditory system. *Science, 297*, 1556-1559.

Guttinger, F., Gschwend, P., Schulte, B., Rehm, J., & Uchtenhagen, A. (2003). Evaluating long-term effects of heroin-assisted treatment: The results of a 6-year follow-up. *European Addiction Research, 9*, 73-79.

Haaland, K. Y., & Harrington, D. L. (1996). Hemispheric asymmetry of movement. *Current Opinion in Neurobiology, 6*, 796-800.

Haffenden, A. M., & Goodale, M. A. (1998). The effect of pictorial illusion on prehension and perception. *Journal of Cognitive Neuroscience, 10*, 122-136.

Haimov, I., & Lavie, P. (1996). Melatonin—a soporific hormone. *Current Directions in Psychological Science, 5*(4), 106-111.

Haimov, I., Lavie, P., Laudon, M., Herer, P., & Zisapel, N. (1995). Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep, 18*, 598-603.

Haist, F., Bowden, G. J., & Mao, H. (2001). Consolidation of human memory over decades revealed by functional magnetic resonance imaging. *Nature Neuroscience, 4*, 1057-1058.

Halford, J. C. G., & Blundell, J. E. (2000a). Pharmacology of appetite suppression. In E. Jucker (Ed.). *Progress in drug research* (Vol. 54, 25-58). Basel: Birkhäuser, Verlag.

Halford, J. C. G., & Blundell, J. E. (2000b). Separate systems for serotonin and leptin in appetite control. *Annals of Medicine, 32*, 222-232.

Hallett, M. (2001). Plasticity of the human motor cortex and recovery from stroke. *Brain Research Review, 36*, 169-174.

Hamann, S. B., & Adolphs, R. (1999). Normal recognition of emotional similarity between facial expressions following bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia, 37*, 1135-1141.

Hamann, S. B., Ely, T. D., Hoffman, J. M., & Kilts, C. D. (2002). Ecstasy and agony: Activation of the human amygdala in positive and negative emotion. *Psychological Science, 13*, 135-141.

Hamer, D. H., Hu, S., Magnuson, V. L., Hu, N., & Pattatucci, A. M. L. (1993). A linkage between DNA markers on the chromosome and male sexual orientation. *Science, 261*, 321-327.

Hammond, G. (2002). Correlates of human handedness in primary motor cortex: A review and hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 26*, 285-292.

Hammond, P. H., Merton, P. A., & Sutton, G. G. (1956). Nervous gradation of muscular contraction. *British Medical Bulletin, 12*, 214-218.

Hanashima, C., Li, S. C., Shen, L., Lai, E., & Fishell, G. (2004). *Foxg 1* suppresses early cortical cell fate. *Science, 303*, 56-59.

Hanson, G. R., Bunsey, M. D., & Riccio, D. C. (2002). The effects of pretraining and reminder treatments on retrograde amnesia in rats: Comparison of lesions to the fornix or perirhinal and entorhinal cortices. *Neurobiology Learning & Memory, 78*, 365-378.

Happé, F., & Frith, U. (1996). The neuropsychology of autism. *Brain, 119*, 1377-1400.

Haqq, C. M., King, C.-Y., Ukiyama, E., Falsafi, S., Haqq, T. N., Donahoe, P. K., & Weiss, M. A. (1994). Molecular basis of mammalian sexual determination: Activation of Müllerian inhibiting substance gene expression by SRY. *Science, 266*, 1494-1500.

Harata, N., Pyle, J. L., Aravanis, A. M., Mozhayeva, M., Kavalali, E. T., & Tsien, R. W. (2001). Limited numbers of recycling vesicles in small CNS nerve terminals: Implications for neural signaling and vesicular cycling. *Trends in Neurosciences, 24*, 637-643.

Harding, S. M., & McGinnis, M. Y. (2004). Androgen receptor blockade in the MPOA or VMN: Effects on male sociosexual behaviors. *Physiology & Behavior, 81*, 671-680.

Hardy, J., & Selkoe, D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics. *Science, 297*, 353-356.

Harris, G. W. (1955). *Neural control of the pituitary gland*. London: Edward Arnold.

Harris, G. W., & Levine, S. (1965). Sexual differentiation of the brain and its experimental control. *Journal of Physiology, 181*, 379-400.

Harris, K. M. (1995). How multiple-synapse boutons could preserve input specificity during an interneuronal spread of LTP. *Trends in Neurosciences, 18*, 365-369.

Harris, K. M., Fiala, J. C., & Ostroff, L. (2003). Structural changes at dendritic spine synapses during long-term potentation. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, 358*, 745-748.

Harris, K. M., & Kater, S. B. (1994). Dendritic spines: Cellular specializations imparting both stability and flexibility to synaptic function. *Annual Review of Neuroscience, 17*, 341-371.

Harris, L. J. (1978). Sex differences in spatial ability: Possible environmental, genetic, and neurological factors. In M. Kinsbourne (Ed.), *Asymmetrical function of the brain* (p. 463). Cambridge, England: Cambridge University Press.

Harris, L. J., Clay, J., Hargreaves, F. J., & Ward, A. (1933). Appetite and choice of diet: The ability of the vitamin B deficient rat to discrimi-

nate between diets containing and lacking the vitamin. *Proceedings of the Royal Society of London (B), 113*, 161-190.

Harrison, Y., & Horne, J. A. (1997). Sleep deprivation affects speech. *Sleep, 20*, 871-877.

Hartmann, D. S., & Civelli, O. (1997). Dopamine receptor diversity: Molecular and pharmacological perspectives. *Progressive Drug Research, 48*, 173-194.

Harvey, P. H., & Krebs, J. R. (1990). Comparing brains. *Science, 249*, 140-145.

Hastings, M. H., Reddy, A. B., & Maywood, E. S. (2003). A clockwork web: Circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience, 4*, 649-661.

Hata, Y., & Stryker, M. P. (1994). Control of thalamocortical afferent rearrangement by postsynaptic activity in developing visual cortex. *Science, 265*, 1732-1735.

Hattar, S., Liao, H.-W., Takao, M., Berson, D. M., & Yau, K.-W. (2002). Melanopsin-containing retinal ganglion cells: Architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science, 295*, 1065-1070.

Hatten, M. E. (2002). New directions in neural migration. *Science, 297*, 1660-1665.

Haüser, M., Spruston, N., & Stuart, G. J. (2000). Diversity and dynamics of dendritic signaling. *Science, 290*, 739-743.

Hauser, M. D. (1993). Right hemisphere dominance for the production of facial expression in monkeys. *Science, 261*, 475-478.

Hauser, M. D. (1999). Perseveration, inhibition and the prefrontal cortex: A new look. *Current Opinion in Neurobiology, 9*, 214-222.

Hauser, M. D. (2000). *Wild minds: What animals really think.* New York: Henry Holt.

Haxby, J. V., Gobbini, M. I., Furey, M. L., Ishai, A., Schouten, J. L., & Pietrini, P. (2001). Distributed and overlapping representations of faces and objects in ventral temporal cortex. *Science, 293*, 2405-2407.

Hayakawa, K., Kumagai, H., Suzuki, Y., Furusawa, N., Haga, T., Hoshi, T., et al. (1992). MRI imaging of chronic alcoholism. *Acta Radiologica, 33*, 201-206.

Haydon, P. G. (2001). Glia: Listening and talking to the synapse. *Nature Reviews Neuroscience, 2*, 185-193.

Heap, L. C., Pratt, O. E., Ward, R. J., Waller, S., Thomson, A. D., Shaw, G. K., & Peters, T. J. (2002). Individual susceptibility to Wernicke-Korsakoff syndrome and alcoholism-induced cognitive deficit: Impaired thiamine utilization found in alcoholics and alcohol abusers. *Psychiatric Genetics, 12*, 217-224.

Hebb, D. O. (1949). *The organization of behavior.* New York: John Wiley & Sons.

Hécaen, H., & Angelergues, R. (1964). Localization of symptoms in aphasia. In A. V. S. de Reuck & M. O'Connor (Eds.), *CIBA foundation symposium on the disorders of language* (pp. 222-256). London: Churchill Press.

Heffner, H. E., & Heffner, R. S. (1984). Temporal lobe lesions and perception of species-specific vocalizations by macaques. *Science, 226*, 75-76.

Heffner, H. E., & Masterton, R. B. (1990). Sound localization in mammals: Brainstem mechanisms. In M. Berkley & W. Stebbins (Eds.), *Comparative perception, Vol. I: Discrimination.* New York: John Wiley & Sons.

Heilman, K. M., Watson, R. T., & Rothi, L. J. G. (1997). Disorders of skilled movements: Limb apraxia. In T. E. Feinberg & M. J. Farah (Eds.), *Behavioral neurology and neuropsychology* (pp. 227-236). New York: McGraw-Hill.

Heilman, K. M., Watson, R. T., & Valenstein, E. (1997). Neglect: Clinical and anatomic aspects. In T. E. Feinberg & M. J. Farah (Eds.), *Behavioral neurology and neuropsychology.* (pp. 309-317). New York: McGraw-Hill.

Heinrichs, R. W. (1993). Schizophrenia and the brain. *American Psychologist, 48*, 221-233.

Hejmadi, A., Davidson, R. J, & Rozin, P. (2000). Exploring Hindu Indian emotion expressions: Evidence for accurate recognition by Americans and Indians. *Psychological Science, 11*, 183-187.

Helmer, W. J. (1986, February). The madman in the tower. *Texas Monthly.*

Hemmer, B., Archelos, J. J., & Hartung, H.-P. (2002). New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 291-301.

Hendry, S. H. C., & Calkins, D. J. (1998). Neuronal chemistry and functional organization in the primate visual system. *Trends in Neurosciences, 21*(8), 344-349.

Henke, K., Kroll, N. E. A., Behniea, H., Amaral, D. G., Miller, M. B., Rafal, R., & Gazzaniga, M. S. (1999). Memory lost and regained following bilateral hippocampal damage. *Journal of Cognitive Neuroscience, 11*, 682-697.

Hennessey, A. C., Camak, L., Gordon, F., & Edwards, D. A. (1990). Connections between the pontine central gray and the ventromedial hypothalamus are essential for lordosis in female rats. *Behavioral Neuroscience, 104*, 477-488.

Hering, H., & Sheng, M. (2001). Dendritic spines: Structure, dynamics and regulation. *Nature Reviews Neuroscience, 2*, 880-888.

Hetherington, A. W., & Ranson, S. W. (1940). Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anatomical Record, 78*, 149-172.

Heuser, J. E., Reese, T. S., Dennis, M. J., Jan, Y., Jan, L., & Evans, L. (1979). Synaptic vesicle exocytosis captured by quick freezing and correlated with quantal transmitter release. *Journal of Cell Biology, 81*, 275-300.

Heuss, C., & Gerber, U. (2000). G-protein-independent signaling by G-protein-coupled receptors. *Trends in Neurosciences, 23*, 469-474.

Heymsfield, S. N., Greenberg, A. S., Fujioka, K., Dixon, R. M., Kushner, R., Hunt, T., et al. (1999). Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults. *Journal of the American Medical Association, 282*, 1568-1575.

Hickok, G., Bellugi, U., & Klima, E. S. (2001, June). Sign language in the brain: How does the human brain process language? New studies of deaf signers hint at an answer. *Scientific American, 284*, 58-65.

Hines, M. (2003). Sex steroids and human behavior: Prenatal androgen exposure and sex-typical play behavior in children. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1007*, 272-282.

Hobson, J. A. (1989). *Sleep.* New York: Scientific American Library.

Hobson, J. A., & Pace-Schott, E. F. (2002). The cognitive neuroscience of sleep: Neuronal systems, consciousness and learning. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 679-693.

Hockfield, S., & Kalb, R. G. (1993). Activity-dependent structural changes during neuronal development. *Current Opinion in Neurobiology, 3*, 87-92.

Hollenbeck, P. J. (2001). Insight and hindsight into Tourette syndrome. In D. J. Cohen, C. G. Goetz, & J. Jankovic (Eds.) *Tourette syndrome* (pp. 363-367). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Hollon, S. D., Thase, M. E., & Markowitz, J. C. (2002). Treatment and prevention of depression. *Psychological Science in the Public Interest, 3*, 39-77.

Holmberg, J., & Frisén, J. (2002). Ephrins are not only unattractive. *Trends in Neurosciences, 25*, 239-243.

Holmes, M. M., Galea, L. A. M., Mistlberger, R. E., & Kempermann, G. (2004). Adult hippocampal neurogenesis and voluntary running activity: Circadian and dose-dependent effects. *Journal of Neuroscience Research, 76*(2), 216-222.

Holmes, M. M., Wide, J. K., & Galea, L. A. M. (2002). Low levels of estradiol facilitate, whereas high levels of estradiol impair, working memory performance on the radial arm maze. *Behavioral Neuroscience, 116*, 928-934.

Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology, 23*, 477-501.

Holzman, P. S. (2000). Eye movements and the search for the essence of schizophrenia. *Brain Research Reviews, 31*, 350-356.

Holzman, P. S., & Matthyse, S. (1990). The genetics of schizophrenia: A review. *Current Directions in Psychological Science, 1*, 279-286.

Hong L. E., Avila, M. T., Adami, H., Elliot, A., & Thaker, G. K. (2003). Components of the smooth pursuit function in deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophrenia Research, 63*, 39-48.

Hopkins, W. D. (1995). Chimpanzee handedness revisited: 55 years since Finch (1941). *Psychonomic Bulletin & Review, 3*, 449-457.

Hopkins, W. D. (1996). Hand preferences for a coordinated bimanual task in 110 chimpanzees (*Pan troglodytes*): Cross-sectional analysis. *Journal of Comparative Psychology, 109*(3), 291-297.

Hopkins, W. D., & Pilcher, D. L. (2001). Neuroanatomical localization of the motor hand area with magnetic resonance imaging: The left hemisphere is larger in great apes. *Behavioral Neuroscience, 115*, 1159-1164.

Hopkins, W. D., Dahl, J. F., & Pilcher, D. (2001). Genetic influence on the expression of hand preferences in chimpanzees (*Pan troglodytes*): Evidence in support of the right-shift theory and developmental instability. *Psychological Science, 12*, 299-303.

Horne, J. A. (1983). Sleep loss and «divergent» thinking ability. *Sleep, 11*, 528-536.

Horne, J. A. (2000). REM sleep—by default? *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 24*, 777-797.

Horne, J. A., & Reyner, L. A. (1996). Counteracting driver sleepiness: Effects of napping, caffeine, and placebo. *Psychophysiology, 33*, 306-309.

Howe, M. L. (2003). Memories from the cradle. *Current Directions in Psychological Science, 12*, 62-65.

Howlett, A. C., Bidaut-Russell, M., Devane, W. A., Melvin, L. S., Johnson, M. R., & Herkenham, M. (1990). The cannabinoid receptor: Biochemical, anatomical and behavioral characterization. *Trends in Neurosciences, 13*, 420-423.

Hrabovszky, Z., & Hutson, J. M. (2002). Androgen imprinting of the brain in animal models and humans with intersex disorders: Review and recommendations. *The Journal of Urology, 168*, 2142-2148.

Hsiao, K., Chapman, P., Nilsen, S., Eckman, C., Harigaya, Y., Younkin, S., et al. (1996). Correlative memory deficits, Aß elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science, 274*, 99-102.

Huang, E. J., & Reichardt, L. F. (2001). Neurotrophins: Roles in neuronal development and function. *Annual Review of Neuroscience, 24*, 677-736.

Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1979, September). Brain mechanisms of vision. *Scientific American, 241*, 150-162.

Hubel, D. H., Wiesel, T. N., & LeVay, S. (1977). Plasticity of ocular dominance columns in the monkey striate cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, 278*, 377-409.

Hubel, D. H., Wiesel, T. N., & Stryker, M. P. (1977). Orientation columns in macaque monkey visual cortex demonstrated by the 2-deoxyglucose autoradiographic technique. *Nature, 269*, 328-330.

Huberman, A. D., Wang, G. Y., Liets, L. C., Collins, O. A., Chapman, B., & Chalupa, L. M. (2003). Eye-specific retinogeniculate segregation independent of normal neuronal activity. *Science, 300*, 994-998.

Hugdahl, K. (1996). Cognitive influences on human autonomic nervous system function. *Current Opinion in Neurobiology, 6*, 252-258.

Huguenard, J. R. (2000). Reliability of axonal propagation: The spike doesn't stop here. *Proceedings of the National Academy of Science, U.S.A., 97*, 9349-9350.

Huijbregts, S. C. J., de Sonneville, L. M. J., van Spronsen, F. J., Licht, R., & Sergeant, J. A. (2002). The neuropsychological profile of early and continuously treated phenylketonuria: Orienting, vigilance, and maintenance versus manipulation-functions of working memory. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 26*, 697-712.

Hull, E. M., Lorrain, D. S., Du, J., Matuszewich, L., Lumley, L. A., Putnam, S. K., & Moses, J. (1999). Hormone-neurotransmitter interaction in the control of sexual behavior. *Behavioural Brain Research, 105*, 105-116.

Hume, K. I., & Mills, J. N. (1977). Rhythms of REM and slow wave sleep in subjects living on abnormal time schedules. *Waking and Sleeping, 1*, 291-296.

Humphrey, K. G., James, T. W., Gati, J. S., Menon, R. S., & Goodale, M. A. (1999). Perception of the McCollough effect correlates with activity in extrastriate cortex: A functional magnetic resonance imaging study. *Psychological Science, 10*, 444-448.

Hurlbert, A. (2003). Colour vision: Primary visual cortex shows its influence. *Current Biology, 13*, 270-272.

Hurlbert, A., & Wolf, K. (2004). Color contrast: A contributory mechanism to color constancy. *Progress in Brain Research, 144*, 147-160.

Hustvedt, B. E., & Løvø, A. (1972). Correlation between hyperinsulinemia and hyperphagia in rats with ventromedial hypothalamic lesions. *Acta Physiologica Scandinavica, 84*, 29-33.

Hutsler, J., & Galuske, R. A. W. (2003). Hemispheric asymmetries in cerebral cortical networks. *Trends in Neurosciences, 26*, 429-435.

Huttenlocher, P. R. (1994). Synaptogenesis, synapse elimination, and neural plasticity in human cerebral cortex. In C. A. Nelson (Ed.), *Threats to optimal development: The Minnesota symposium on child psychology* (Vol. 27, 35-54). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.

Huxley, A. (2002). From overshoot to voltage clamp. *Trends in Neurosciences, 25*(11), 553-558.

Hyman, S. (2000). Mental illness: Genetically complex disorders of neural circuitry and neural communication. *Neuron, 28*, 321-323.

Hyman, S. E., & Malenka, R. C. (2001). Addiction and the brain: The neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature Reviews Neuroscience, 2*, 695-703.

Iacono, W. G., & Koenig, W. G. R. (1983). Features that distinguish the smooth-pursuit eye-tracking performance of schizophrenic, affective-disorder, and normal individuals. *Journal of Abnormal Psychology, 92*, 29-41.

Iacono, W. G., & Patrick, C. J. (1987). What psychologists should know about lie detection. In I. B. Weiner & A. K. Hess (Eds.), *Handbook of forensic psychology* (pp. 460-489). New York: John Wiley & Sons.

Iino, M., Goto, K., Kakegawa, W., Okado, H., Sudo, M., Ishiuchi, S., et al. (2001). Glia-synapse interaction through calcium-permeable AMPA receptors in Bergmann glia. *Science, 292*, 926-929.

Ikeda, H., Heinke, B., Ruscheweyh, R., & Sandkuhler, J. (2003). Synaptic plasticity in spinal lamina I projection neurons that mediate hyperalgesia. *Science, 299*, 1237-1240.

Ikemoto, S., & Panksepp, J. (1999). The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: A unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Research Reviews, 31*, 6-41.

Ikonomidou, C., Bittigau, P., Ishimaru, M. J., Wozniak, D. F., Koch, C., Geenz, K., et al. (2000). Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science, 287*, 1056-1060.

Illert, M., & Kümmel, H. (1999). Reflex pathways from large muscle spindle afferents and recurrent axon collaterals to motoneurones of wrist and digit muscles: A comparison in cats, monkeys and humans. *Experimental Brain Research, 128*, 13-19.

Inatani, M., Irie, F., Plump, A. S., Tessier-Lavigne, M., & Yamaguchi, Y. (2003). Mammalian brain morphogenesis and midline axon guidance require heparin sulfate. *Science, 302*, 1044-1046.

Inglis, J., & Lawson, J. S. (1982). A meta-analysis of sex differences in the effects of unilateral brain damage on intelligence test results. *Canadian Journal of Psychology, 36*, 670-683.

Ingram, D. K. (2001). Vaccine development for Alzheimer's disease: A shot of good news. *Trends in Neurosciences, 24*, 305-307.

Institute of Laboratory Animal Resources: Commission on Life Sciencæs (1996). *Guide for the care and use of laboratory animals.* Washington: National Academy Press.

Intriligator, J. M., Xie, R., & Barton, J. J. S. (2002). Blindsight modulation of motion perception. *Journal of Cognitive Neuroscience, 14*, 1174-1183.

Inui, A. (2001). Ghrelin: An orexigenic and somatotrophic signal from the stomach. *Nature Reviews Neuroscience, 2*, 551-560.

Irwin, D. E. (1996). Integrating information across saccadic eye movements. *Current Directions in Psychological Science, 5*, 94-100.

Ishai, A., Ungerleider, L. G., Martin, A., & Haxby, J. V. (2000). The representation of objects in the human occipital and temporal cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience, 12*(Suppl. 2), 35-51.

Issa, N. P., Trepel, C., & Stryker, M. P. (2000). Spatial frequency maps in cat visual cortex. *The Journal of Neuroscience, 20*, 8504-8514.

Iwamura, Y. (1998). Hierarchical somatosensory processing. *Current Opinion in Neurobiology, 8*, 522-528.

Iwaniuk, A. N., & Whishaw, I. Q. (2000). On the origin of skilled forelimb movements. *Trends in Neurosciences, 23*, 372-376.

Izard, C. E. (1971). *The face of emotion*. New York: Appleton-Century-Crofts.

Jacques, J. P., Zombek, S., Guillain, C., & Duez, P. (2004). Cannabis: Experts agree more than they admit. *Revue medicale de Bruxelles, 25*, 87-92.

Jaeger, J. J., Lockwood, A. H., Van Valin, R. D., Kemmerer, D. L., Murphy, B. W., & Wack, D. S. (1998). Sex differences in brain regions activated by grammatical and reading tasks. *NeuroReport, 9*, 2803-2807.

Jakel, R. J., & Maragos, W. F. (2000). Neuronal cell death in Huntington's disease: A potential role for dopamine. *Trends in Neurosciences, 23*, 239-245.

James, L. E., & MacKay, D. G. (2001). H.M., word knowledge, and aging: Support for a new theory of long-term retrograde amnesia. *Current Directions in Psychological Science, 12*, 485-492.

Jameson, K. A., Highnote, S. M., & Wasserman, L. M. (2001). Richer color experience in observers with multiple photopigment opsin genes. *Psychonomic Bulletin & Review, 8*(2), 244-261.

Janardhan, V., & Qureshi, A. I. (2004). Mechanisms of ischemic brain injury. *Current Cardiology Reports, 6*, 117-123.

Jankovic, J. (2001). Tourette's syndrome. *New England Journal of Medicine, 345*, 1184-1192.

Jarrell, T. W., Gentile, C. G., Romanski, L. M., McCabe, P. M., & Schneiderman, N. (1987). Involvement of cortical and thalamic auditory regions in retention of differential bradycardia conditioning to acoustic conditioned stimuli in rabbits. *Brain Research, 412*, 285-294.

Jarvik, M. E. (1990). The drug dilemma: Manipulating the demand. *Science, 250*, 387-392.

Javitt, D. C., & Coyle, J. T. (2004, January). Decoding schizophrenia. A fuller understanding of signaling in the brain of people with this disorder offers new hope for improved therapy. *Scientific American, 290*, 48-55.

Jeannerod, M., Arbib, M. A., Rizzolatti, G., & Sakarta, H. (1995). Grasping objects: The cortical mechanisms of visuomotor transformation. *Trends in Neurosciences, 18*(7), 314-327.

Jeannerod, M., & Farne, A. (2003). The visuomotor functions of posterior parietal areas. *Advances in Neurology, 93*, 205-217.

Jegalian, K., & Lahn, B. T. (2001, February). Why the Y is so weird. *Scientific American, 284*, 56-61.

Jenkins, I. H., Brooks, D. J., Bixon, P. D., Frackowiak, R. S. J., & Passingham, R. E. (1994). Motor sequence learning: A study with positron emission tomography. *Journal of Neuroscience, 14*(6), 3775-3790.

Jenkins, W. M., & Merzenich, M. M. (1987). Reorganization of neocortical representations after brain injury: A neurophysiological model of the bases of recovery from stroke. *Progressive Brain Research, 71*, 249-266.

Jessell, T. M., & Sanes, J. R. (2000). Development. The decade of the developing brain. *Current Opinion in Neurobiology, 10*, 599-611.

Johnson, K. O. (2001). The roles and functions of cutaneous mechanoreceptors. *Current Opinion in Neurobiology, 11*, 455-461.

Johnson, M. H. (2001). Functional brain development in humans. *Nature Reviews Neuroscience, 2*, 475-483.

Johnston, T. D. (1987). The persistence of dichotomies in the study of behavioral development. *Developmental Review, 7*, 149-182.

Jones, E. G. (2000). Cortical and subcortical contributions to activity-dependent plasticity in primate somatosensory cortex. *Annual Review of Neuroscience, 23*, 1-37.

Jones, H. S., & Oswald, I. (1966). Two cases of healthy insomnia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 24*, 378-380.

Jones, H. W., & Park, I. J. (1971). A classification of special problems in sex differentiation. In D. Bergsma (Ed.), *The clinical delineation of birth defects. Part X: The endocrine system* (pp. 113-121). Baltimore: Williams and Wilkins.

Jones, R. T. (1987). Tobacco dependence. In H. Y. Meltzer (Ed.), *Psychopharmacology: The third generation of progress* (pp. 1589-1596). New York: Raven Press.

Jordan, H., Reis, J. E., Hoffman, J. E., & Landau, B. (2002). Intact perception of biological motion in the face of profound spatial deficits: Williams syndrome. *Psychological Science, 13*, 162-167.

Joseph, M. H., Datla, K., & Young, A. M. J. (2003). The interpretation of the measurement of nucleus accumbens dopamine by *in vivo* dialysis: The kick, the craving or the cognition? *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 27*, 527-541.

Joseph, R. (1988). Dual mental functioning in a split-brain patient. *Journal of Clinical Psychology, 44*, 771-779.

Jost, A. (1972). A new look at the mechanisms controlling sex differentiation in mammals. *Johns Hopkins Medical Journal, 130*, 38-53.

Jouvet, M. (1972). The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergebnisse der Physiologie, 64*, 166-307.

Julien, R. M. (1981). *A primer of drug action*. San Francisco: W. H. Freeman.

Juusola, M., French, A. S., Uusitalo, R. O., & Weckström, M. (1996). Information processing by graded-potential transmission through tonically active synapses. *Trends in Neurosciences, 19*, 292-297.

Kaas, J. H., & Collins, C. E. (2001). The organization of sensory cortex. *Current Opinion in Neurobiology, 11*, 498-504.

Kaas, J. H., Krubtzer, L. A., Chino, Y. M., Langston, A. L., Polley, E. H., & Blair, N. (1990). Reorganization of retinotopic cortical maps in adult mammals after lesions of the retina. *Science, 248*, 229-231.

Kaas, J. H., Nelson, R. J., Sur, M., & Merzenich, M. M. (1981). Organization of somatosensory cortex in primates. In F. O. Schmitt, F. G. Worden, G. Adelman, & S. G. Dennis (Eds.), *The organization of the cerebral cortex* (pp. 237-261). Cambridge, MA: MIT Press.

Kaessmann, H., & Pääbo, S. (2002). The genetical history of humans and the great apes. *Journal of Internal Medicine, 251*, 1-18.

Kagawa, Y. (1978). Impact of Westernization on the nutrition of Japanese: Changes in physique, cancer, longevity, and centenarians. *Preventive Medicine, 7*, 205-217.

Kaiser, J., Lutzenberger, W., Preissl, H., Ackermann, H., & Birbaumer, N. (2000). Right-hemisphere dominance for the processing of sound-source lateralization. *Journal of Neuroscience, 20*, 6631-6639.

Kalaria, R. N. (2001). Advances in molecular genetics and pathology of cerebrovascular disorders. *Trends in Neurosciences, 24*, 392-400.

Kalil, R. E. (1989, December). Synapse formation in the developing brain. *Scientific American, 261*, 76-85.

Kalivas, P. W. (2004). Glutamate systems in cocaine addiction. *Current Opinion in Pharmacology, 4*, 23-29.

Kallman, F. J. (1946). The genetic theory of schizophrenia: An analysis of 691 schizophrenic twin index families. *American Journal of Psychiatry, 103*, 309-322.

Kalynchuk, L. E. (2000). Long-term amygdala kindling in rats as a model for the study of interictal emotionality in temporal lobe epilepsy. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 24*, 691-704.

Kalynchuk, L. E., Pinel, J. P. J., Treit, D., & Kippin, T. E. (1997). Changes in emotional behavior produced by long-term amygdala kindling in rats. *Biological Psychiatry, 41*, 438-451.

Kandel, E. R. (2001). The molecular biology of memory storage: A dialogue between genes and synapses. *Science, 294*, 1030-1038.

Kandel, E. R., & Squire, L. R. (2000). Neuroscience: Breaking down barriers to the study of brain and mind. *Science, 290*, 1113-1120.

Kansaku, K., Yamaura, A., & Kitazawa, S. (2000). Sex differences in lateralization revealed in the posterior language areas. *Cerebral Cortex, 10*, 866-872.

Kapur, N. (1997). *Injured brains of medical minds*. Oxford, England: Oxford University Press.

Karacan, I., Goodenough, D. R., Shapiro, A., & Starker, S. (1966). Erection cycle during sleep in relation to dream anxiety. *Archives of General Psychiatry, 15*, 183-189.

Karacan, I., Williams, R. L., Finley, W. W., & Hursch, C. J. (1970). The effects of naps on nocturnal sleep: Influence on the need for stage-1 REM and stage-4 sleep. *Biological Psychiatry, 2*, 391-399.

Karsch, F. J. (1987). Central actions of ovarian steroids in the feedback regulation of pulsatile secretion of luteinizing hormone. *Annual Review of Physiology, 49*, 365-382.

Kasai, H., Matsuzaki, M., Noguchi, J., Yasumatsu, N., & Nakahara, H. (2003). Structure-stability-function relationships of dendritic spines. *Trends in Neurosciences, 26*(7), 360-368.

Kastner, S., De Weerd, P., Desimone, R., & Ungerleider, L. G. (1998). Mechanisms of directed attention in the human extrastriate cortex as revealed by functional MRI. *Science, 282*, 108-112.

Katz, J. L., Ackman, P., Rothwax, Y., Sachar, E. J., Weiner, H., Hellman, L., & Gallagher, T. F. (1970). Psychoendocrine aspects of cancer of the breast. *Psychosomatic Medicine, 32*, 1-18.

Katz, L. C., & Crowley, J. C. (2002). Development of cortical circuits: Lessons from ocular dominance columns. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 34-42.

Katz, L. C., & Shatz, C. J. (1996). Synaptic activity and the construction of cortical circuits. *Science, 274*, 1133-1138.

Kaufman, J., Martin, A., King, R. A., & Charney, D. (2001). Are child-, adolescent-, and adult-onset depression one and the same disorder? *Biological Psychiatry, 49*, 980-1001.

Kaut, K. P., & Bunsey, M. D. (2001). The effects of lesions to the rat hippocampus or rhinal cortex on olfactory and spatial memory: Retrograde and anterograde findings. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, 1*, 270-286.

Kavaliers, M., & Choleris, E. (2001). Antipredator responses and defensive behavior: Ecological and ethological approaches for the neurosciences. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 25*, 577-586.

Kavanagh, G. L., & Kelly, J. B. (1988). Hearing in the ferret (*Mustela putorius*): Effects of primary auditory cortical lesions on thresholds for pure tone detection. *Journal of Neurophysiology, 60*, 879-888.

Kelley, A. E. (2004). Ventral striatal control of appetitive motivation: Role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 27*, 765-776.

Kelley, W. M., Ojemann, J. G., Wetzel, R. D., Derdeyn, C. P., Moran, C. J., Cross, D. T., et al. (2002). Wada testing reveals frontal lateralization for the memorization of words and faces. *Journal of Cognitive Neuroscience, 14*, 116-125.

Keltner, D., Kring, A. M., & Bonanno, G. A. (1999). Fleeting signs of the course of life: Facial expression and personal adjustment. *Current Directions in Psychological Science, 8*, 18-22.

Kempermann, G., & Gage, F. H. (1999, May). New nerve cells for the adult brain. *Scientific American, 282*, 48-53.

Kendler, K. S., & Gruenberg, A. M. (1984). An independent analysis of the Danish adoption study of schizophrenia: VI. The relationship between psychiatric disorders as defined by DSM-III in the relatives and adoptees. *Archives of General Psychiatry, 41*, 555-564.

Kennedy, J. L., Farrer, L. A., Andreasen, N. C., Mayeux, R., & St. George-Hyslop, P. (2003). The genetics of adult-onset neuropsychiatric disease: Complexities and conundra? *Science, 302*, 822-826.

Kenrick, D. T. (2001). Evolutionary psychology, cognitive science, and dynamical systems: Building an integrative paradigm. *Current Directions in Psychological Science, 10*(1), 13-17.

Kentridge, R. W., Heywood, C. A., & Weiskrantz, L. (1997). Residual vision in multiple retinal locations within a scotoma: Implications for blindsight. *Journal of Cognitive Neuroscience, 9*, 191-202.

Kerkoff, G. (2001). Spatial hemineglect in humans. *Progress in Neurobiology, 63*, 1-27.

Kerr, R. A. (1996). New mammal data challenge evolutionary pulse theory. *Science, 273*, 431-432.

Kessels, R. P. C., De Haan, E. H. F., Kappelle, L. J., & Postma, A. (2001). Varieties of human spatial memory: A meta-analysis on the effects of hippocampal lesions. *Brain Research Reviews, 35*, 295-303.

Kessler, R. C. (1997). The effects of stressful life events on depression. *Annual Review of Psychology, 48*, 191-214.

Keys, A., Broz, J., Henschel, A., Mickelsen, O., & Taylor H. L. (1950). *The biology of human starvation*. Minneapolis: The University of Minnesota Press.

Keyvan-Fouladi, N., Li, Y., & Raisman, G. (2002). How do transplanted olfactory ensheathing cells restore function? *Brain Research Review, 40*, 325-327.

Kiecolt-Glaser, J. K., McGuire, L., Robles, T. F., & Glaser, R. (2002). Emotions, morbidity, and mortality: New perspectives from psychoneuroimmunology. *Annual Review of Psychology, 53*, 83-107.

Kiecolt-Glaser, J. K., Page, G. G., Marucha, P. T., MacCallum, R. C., & Glaser, R. (1998). Psychological influences on surgical recovery. *American Psychologist, 53*, 1209-1218.

Kiehl, K. A., Liddle, P. F., Smith, A. M., Mendrek, A., Forster, B. B., & Hare, R. D. (1999). Neural pathways involved in the processing of concrete and abstract words. *Human Brain Mapping, 7*, 225-233.

Killacky, H. P. (1995). Evolution of the human brain: A neuroanatomical perspective. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The cognitive neurosciences*. Cambridge, MA: MIT Press.

Kim, D-S., Duong, T. Q., & Kim, S-G. (2000). High-resolution mapping of iso-orientation columns by fMRI. *Nature, 3*(2), 164-169.

Kim, J. J., & Diamond, D. M. (2002). The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 453-462.

Kim, J. J., & Yoon, K. S. (1998). Stress: Metaplastic effects in the hippocampus. *Trends in Neuroscience, 21*, 505-509.

Kim, S-G., Ashe, J., Hendrich, K., Ellermann, J. M., Merkle, H., Ugurbil, K., & Georgopoulos, A. P. (1993). Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: Hemispheric asymmetry and handedness. *Science, 261*, 615-617.

Kimberg, D. Y., D'Esposito, M., & Farah, M. J. (1998). Cognitive functions in the prefrontal cortex—working memory and executive control. *Current Directions in Psychological Science, 6*, 185-192.

Kimble, G. A. (1989). Psychology from the standpoint of a generalist. *American Psychologist, 44*, 491-499.

Kimura, D. (1961). Some effects of temporal-lobe damage on auditory perception. *Canadian Journal of Psychology, 15*, 156-165.

Kimura, D. (1964). Left-right differences in the perception of melodies. *Quarterly Journal of Experimental Psychology, 16*, 355-358.

Kimura, D. (1973, March). The asymmetry of the human brain. *Scientific American, 228*, 70-78.

Kimura, D. (1979). Neuromotor mechanisms in the evolution of human communication. In H. E. Steklis & M. J. Raleigh (Eds.), *Neurobiology of social communication in primates* (pp. 197-219). New York: Academic Press.

Kimura, D. (1987). Sex differences, human brain organization. In G. Adelman (Ed.), *Encyclopedia of neuroscience* (Vol. II, pp. 1084-1085). Boston: Birkhäuser.

Kimura, D., & Watson, N. (1989). The relation between oral movement control and speech. *Brain and Language, 37*, 565-590.

Kind, P. C., & Neumann, P. E. (2001). Plasticity: Downstream of glumate. *Trends in Neurosciences, 24*, 553-555.

King, A. J., Schnupp, J. W. H., & Thompson, I. D. (1998). Signals from the superficial layers of the superior colliculus enable the development of the auditory space map in the deeper layers. *Journal of Neuroscience, 18*, 9394-9408.

Klawans, H. L. (1990). *Newton's madness: Further tales of clinical neurology*. New York: Harper & Row.

Klein, D. A., & Walsh, T. B. (2004). Eating disorders: Clinical features and pathophysiology. *Physiology and Behavior, 81*, 359-374.

Kleinman, A., & Cohen, A. (1997, March). Psychiatry's global challenge: An evolving crisis in the developing world signals the need for a better understanding of the links between culture and mental disorders. *Scientific American, 276*, 86-89.

Kleitman, N. (1963). *Sleep and wakefulness*. Chicago: University of Chicago Press.

Klivington, K. A. (Ed.). (1992). *Gehirn und Geist*. Heidelberg, Germany: Spektrum Akademischer Verlag.

Kluver, H., & Bucy, P. C. (1939). Preliminary analysis of the temporal lobes in monkeys. *Archives of Neurology and Psychiatry, 42*, 979-1000.

Knowlton, B. J., Mangels, J. A., & Squire, L. R. (1996). A neostriatal habit learning system in humans. *Science, 273*, 1399-1402.

Knudsen, E. I., & Brainard, M. S. (1991). Visual instruction of the neural map of auditory space in the developing optic tectum. *Science, 253*, 85-87.

Koechlin, E., Ody, C., & Kouneiher, F. (2003). The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science, 302*, 1181-1185.

Koekkoek, S. K. E., Hulscher, H. C., Dortland, B. R., Hensbroek, R. A., Elgersma, Y., Ruigrok, T. J. H., & De Zeeuw, C. I. (2003). Cerebellar LTD and learning-dependent timing of conditioned eyelid responses. *Science, 301*, 1736-1739.

Kofman, O. (2002). The role of prenatal stress in the etiology of developmental behavioural disorders. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 26*, 457-470.

Köhling, R. (2002). GABA becomes exciting. *Science, 298*, 1350-1351.

Kokaia, Z., & Lindvall, O. (2003). Neurogenesis after ischaemic brain insults. *Current Opinion in Neurobiology, 13*, 127-132.

Kokkinos, J., & Levine, S. R. (1993). Stroke. *Neurologic Complications of Drug and Alcohol Abuse, 11*, 577-590.

Kolb, B., Gibb, R., & Robinson, T. E. (2003). Brain plasticity and behavior. *Current Directions in Psychological Science, 12*, 1-5.

Kolb, B., & Taylor, L. (1988). Facial expression and the neocortex. *Society for Neuroscience Abstracts, 14*, 219.

Kolb, B., & Taylor, L. (2000). Facial expression, emotion, and hemispheric organization. In R. D. Lane & L. Nadel (Eds.), *Cognitive neuroscience of emotion* (pp. 62-83). New York: Oxford University Press.

Kolb, B., & Whishaw, I. Q. (1990). *Fundamentals of human neuropsychology* (3rd ed.). New York: Freeman.

Kollias, S. S., Alkadhi, H., Jaermann, T., Crelier, G., & Hepp-Reymond, M.-C. (2001). Identification of multiple nonprimary motor cortical areas with simple movements. *Brain Research Reviews, 36*, 185-195.

König, P., & Verschure, P. F. M. J. (2002). Neurons in action. *Science, 296*, 1817-1818.

Konishi, M. (2003). Coding of auditory space. *Annual Review of Neuroscience, 26*, 31-35.

Konradi, C., & Heckers, S. (2003). Molecular aspects of glutamate dysregulation: Implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacology and Therapeutics, 97*, 153-179.

Koob, G. F., & Bloom, F. E. (1988). Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science, 242*, 715-723.

Koolhaas, J. M., Schuurman, T., & Wierpkema, P. R. (1980). The organization of intraspecific agonistic behaviour in the rat. *Progress in Neurobiology, 15*, 247-268.

Koopmans, H. S. (1981). The role of the gastrointestinal tract in the satiation of hunger. In L. A. Cioffi, W. B. T. James, & T. B. Van Italie (Eds.), *The body weight regulatory system: Normal and disturbed mechanisms* (pp. 45-55). New York: Raven Press.

Kopelman, P. G. (2000). Obesity as a medical problem. *Nature, 404*, 635-648.

Korkman, M., Kettunen, S., & Autti-Ramo, I. (2003). Neurocognitive impairment in early adolescence following prenatal alcohol exposure of varying duration. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section C, Child Neuropsychology, 9*, 117-128.

Kornack, D. R., & Rakic, P. (1999). Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey. *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A., 96*, 5768-5773.

Kornack, D. R., & Rakic, P. (2001). Cell proliferation without neurogenesis in adult primate neocortex. *Science, 294*, 2127-2129.

Korte, S. M. (2001). Corticosteroids in relation to fear, anxiety and psychopathology. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 25*, 117-142.

Kosik, K. S. (2003). Beyond phrenology, at last. *Nature Reviews Neuroscience, 4*, 234-239.

Kosslyn, S. M. (1994). *Image and brain: The resolution of the imagery debate*. Cambridge, MA: MIT Press.

Kosslyn, S. M., & Andersen, R. A. (1992). *Frontiers in cognitive neuroscience*. Cambridge, MA: MIT Press.

Kosslyn, S. M., Ganis, G., & Thompson, W. L. (2001). Neural foundations of imagery. *Nature Reviews Neuroscience, 2*, 635-642.

Kourtzi, Z., & Kanwisher, N. (2000). Activation in human MT/MST by static images with implied motion. *Journal of Cognitive Neuroscience 12*, 48-55.

Koutalos, Y., & Yau, K-W. (1993). A rich complexity emerges in phototransduction. *Current Opinion in Neurobiology, 3*, 513-519.

Kozloski, J., Hamzei-Sichani, F., & Yuste, R. (2001). Stereotyped position of local synaptic targets in neocortex. *Science, 293*, 868-870.

Krank, M. D., & Perkins, W. L. (1993). Conditioned withdrawal signs elicited by contextual cues for morphine administration. *Psychobiology, 21*, 113-119.

Krantz, D. S., & McCeney, M. K. (2002). Effects of psychological and social factors on organic disease: A critical assessment of research on coronary heart disease. *Annual Review of Psychology, 53*, 341-369.

Krieglstein, J. (1997). Mechanisms of neuroprotective drug actions. *Clinical Neuroscience, 4*, 184-193.

Kring, A. M. (1999). Emotion in schizophrenia: Old mystery, new understanding. *Current Directions in Psychological Science, 8*, 160-163.

Kripke, D. F. (2004). Do we sleep too much? *Sleep, 27*, 13-14.

Kripke, D. F., Garfinkel, L., Wingard, D. L., Klauber, M. R., & Marler, M. R. (2002). Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Archives of General Psychiatry, 59*, 131-136.

Kruzich, P. J., Congleton, K. M., & See, R. E. (2001). Conditioned reinstatement of drug-seeking behavior with a discrete compound stimulus classically conditioned with intravenous cocaine. *Behavioral Neuroscience, 115*, 1086-1092.

Kuczmarski, R. J. (1992). Prevalence of overweight and weight gain in the United States. *American Journal of Clinical Nutrition, 55*, 495S-502S.

Kurbat, M. A., & Farah, M. J. (1998). Is the category-specific deficit for living things spurious? *Journal of Cognitive Neuroscience, 10*, 355-361.

Kushner, H. I. (1999). *A cursing brain? The histories of Tourette syndrome*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

LaBerge, S., Greenleaf, W., & Kedzierski, B. (1983). Physiological responses to dreamed sexual activity during lucid REM sleep. *Psychophysiology, 20*, 454-455.

Laeng, B., & Caviness, V. S. (2001). Prosopagnosia as a deficit in encoding curved surface. *Journal of Cognitive Neuroscience, 13*, 556-576.

LaFerla, F. M. (2002). Calcium dyshomeostasis and intracellular signalling in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 862-872.

Laine, M., Salmelin, R., Helenius, P., & Marttila, R. (2000). Brain activation during reading in deep dyslexia: An MEG study. *Journal of Cognitive Neuroscience, 12*, 622-634.

Land, E. H. (1977, April). The retinex theory of color vision. *Scientific American, 237*, 108-128.

Lane, M. A., Ingram, D. K., & Roth, G. S. (2002, August). The serious search for an anti-aging pill. *Scientific American, 287*, 36-41.

Lang, A. E. (2001). Update on the treatment of tics. *Advances in Neurology, 85*, 355-362.

Langston, J. W. (1985). MPTP and Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences, 8*, 79-83.

Langston, J. W. (1986). MPTP-induced Parkinsonism: How good a model is it? In S. Fahn, C. P. Marsden, P. Jenner, & P. Teychenne (Eds.), *Recent developments in Parkinson's disease* (pp. 119-126). New York: Raven Press.

Lashley, K. S. (1941). Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Archives of Neurology and Psychiatry, 46*, 331-339.

Latimer, D., & Goldberg, J. (1981). *Flowers in the blood*. New York: Franklin Watts.

Laughlin, S. B., & Sejnowski, T. J. (2003). Communication in some neuronal networks. *Science, 301*, 1870-1874.

Lavie, P. (2001). Sleep-wake as a biological rhythm. *Annual Review of Neuroscience, 52*, 277-303.

Laviolette, S. R., & Van der Kooy, D. (2004). The neurobiology of nicotine addiction: Bridging the gap from molecules to behaviour. *Nature Reviews Neuroscience, 5*, 55-65.

Lawrence, D. G., & Kuypers, H. G. J. M. (1968a). The functional organization of the motor system in the monkey: I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain, 91*, 1-14.

Lawrence, D. G., & Kuypers, H. G. J. M. (1968b). The functional organization of the motor system in the monkey: II. The effects of lesions of the descending brain-stem pathways. *Brain, 91*, 15-36.

Le, W., & Appel, S. H. (2004). Mutant genes responsible for Parkinson's disease. *Current Opinion in Pharmacology, 4*, 79-84.

Leckman, J. F., Peterson, B. S., King, R. A., Scahill, L., & Cohen, D. J. (2001). Phenomenology of tics and natural history of tic disorders. In D. J. Cohen, C. G. Goetz, & J. Jankovic (Eds.), *Tourette syndrome* (pp. 1-14). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Lederhendler, I., & Schulkin, J. (2000). Behavioral neuroscience: Challenges for the era of molecular biology. *Trends in Neurosciences, 23*, 451-453.

LeDoux, J. E. (1994, June). Emotion, memory and the brain. *Scientific American, 270*, 50-57.

LeDoux, J. E. (1995). Emotion: Clues from the brain. *Annual Review of Psychology, 46*, 209-235.

LeDoux, J. E. (2000a). Cognitive-emotional interactions: Listen to the brain. In R. D. Lane & L. Nadel (Eds.), *Cognitive neuroscience of emotion* (pp. 129-155). New York: Oxford University Press.

LeDoux, J. E. (2000b). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience, 23*, 155-184.

Lee, S. H., & Sheng, M. (2000). Development of neuron-neuron synapse. *Current Opinion in Neurobiology, 10*, 125-131.

Lee, V. M. (2001). Tauists and baptists united—well almost! *Science, 293*, 1446-1495.

Leech, C. K., & McIntyre, D. C. (1976). Kindling rates in inbred mice: An analog to learning? *Behavioral Biology, 16*, 439-452.

Leibowitz, S. F., Hammer, N. J., & Chang, K. (1981). Hypothalamic paraventricular nucleus lesions produce overeating and obesity in the rat. *Physiology & Behavior, 27*, 1031-1040.

Leker, R. R., & Shohami, E. (2002). Cerebral ischemia and trauma—different etiologies yet similar mechanisms: Neuroprotective opportunities. *Brain Research Reviews, 39*, 55-73.

Lemke, G. (2001). Glial control of neuronal development. *Annual Review of Neuroscience, 24*, 87-105.

Lennoff, H. M., Wang, P. P., Greenberg, F., & Bellugi, U. (1997, December). Williams syndrome and the brain. *Scientific American, 279*, 68-73.

Lennox, W. G. (1960). *Epilepsy and related disorders*. Boston: Little, Brown.

Leon, M., & Johnson, B. A. (2003). Olfactory coding in the mammalian olfactory bulb. *Brain Research Reviews, 42*, 23-32.

Lerman, C., Caporaso, N. E., Audrain, J., Main, D., Bowman, E. D., Lockshin, B., et al. (1999). Evidence suggesting the role of specific genetic factors in cigarette smoking. *Health Psychology, 18*, 14-20.

Leshner, A. I. (1997). Addiction is a brain disease, and it matters. *Science, 278*, 45-46.

Lester, G. L. L., & Gorzalka, B. B. (1988). Effect of novel and familiar mating partners on the duration of sexual receptivity in the female hamster. *Behavioral and Neural Biology, 49*, 398-405.

Leung, L. S., Ma, J., & McLachlan, R. S. (2000). Behaviors induced or disrupted by complex partial seizures. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 24*, 763-775.

LeVay, S. (1991). A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science, 253*, 1034-1037.

LeVay, S., Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1975). The pattern of ocular dominance columns in macaque visual cortex revealed by a reduced silver stain. *Journal of Comparative Neurology, 159*, 559-576.

Levenson, R. W. (1994). The search for autonomic specificity. In P. Ekman & R. J. Davidson (Eds.), *The nature of emotion: Fundamental questions* (pp. 252-257). New York: Oxford University Press.

Levi-Montalcini, R. (1952). Effects of mouse motor transplantation on the nervous system. *Annals of the New York Academy of Sciences, U.S.A., 55*, 330-344.

Levi-Montalcini, R. (1975). NGF: An uncharted route. In F. G. Worden, J. P. Swazey, & G. Adelman (Eds.), *The neurosciences: Paths of discovery* (pp. 245-265). Cambridge, MA: MIT Press.

Levin, H. S. (1989). Memory deficit after closed-head injury. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 12*, 129-153.

Levin, H. S., Papanicolaou, A., & Eisenberg, H. M. (1984). Observations on amnesia after non-missile head injury. In L. R. Squire & N. Butters (Eds.), *Neuropsychology of memory* (pp. 247-257). New York: Guilford Press.

Levine, J. A., Eberhardt, N. L., & Jensen, M. D. (1999). Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science, 283*, 212-214.

Levitt, J. B. (2001). Function following form. *Science, 292*, 232-234.

Levitt, P. (2004). Sealing cortical cell fate. *Science, 303*, 48-49.

Levy, J. (1969). Possible basis for the evolution of lateral specialization of the human brain. *Nature, 224*, 614-615.

Levy, J., Trevarthen, C., & Sperry, R. W. (1972). Perception of bilateral chimeric figures following hemispheric deconnection. *Brain, 95*, 61-78.

Lewcock, J. W., & Reed, R. R. (2003). ORs rule the roost in the olfactory system. *Science, 302*, 2078-2079.

Lewis, D. A., & Levitt, P. (2002). Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annual Review of Neuroscience, 25*, 409-432.

Lewy, A. J., Ahmed, S., & Sack, R. L. (1996). Phase shifting the human circadian clock using melatonin. *Behavioural Brain Research, 73*, 131-134.

Lezak, M. D. (1997). Principles of neuropsychological assessment. In T. E. Feinberg & M. J. Farah (Eds.), *Behavioral neurology and neuropsychology* (pp. 43-54). New York: McGraw-Hill.

Li, M. O., Sarkisian, M. R., Mehal, W. Z., Rakic, P., & Flavell, R. A. (2003). Phosphatidylserine receptor is required for clearance of apoptotic cells. *Science, 302*, 1560-1562.

Li, Y., Field, P. M., & Raisman, G. (1998). Regeneration of adult rat corticospinal axons induced by transplanted olfactory ensheathing cells. *Journal of Neuroscience, 18*, 10514-10524.

Libby, P. (2002, May). Atherosclerosis: The new view. *Scientific American, 286, 5*, 47-55.

Lin, L., Faraco, J., Li, R., Kadotani, H., Rogers, W., Lin, X., et al. (1999). The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell, 98*, 365-376.

Linden, D. J. (2003). From molecules to memory in the cerebellum. *Science, 301*, 1682-1683.

Lindsay, P. H., & Norman, D. A. (1977). *Human information processing* (2nd ed.). New York: Academic Press.

Lindsey, D. B., Bowden, J., & Magoun, H. W. (1949). Effect upon the EEG of acute injury to the brain stem activating system. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1*, 475-486.

Liou, J. D., Ma, Y. Y., Gibson, L. H., Su, H., Charest, N., Lau, Y. F., & Yang-Feng, T. L. (1997). Cytogenetic and molecular studies of a familial paracentric inversion of Y chromosome present in a patient with ambiguous genitalia. *American Journal of Medical Genetics, 16*(70), 134-137.

Lipert, J., Bauder, H., Miltner, W. H. R., Taub, E., & Weiller, C. (2000). Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke, 31*, 1210-1216.

Lisman, J. (2003). Long-term potentiation: Outstanding questions and attempted synthesis. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, 358*, 829-842.

Lisman, J., Lichtman, J. W., & Sanes, J. R. (2003). LTP: Perils and progress. *Nature Reviews Neuroscience, 4*, 926-929.

Liu, D., Dorio, J., Tannenbaum, B., Caldji, C., Francis, D., Freedman, A., et al. (1997). Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science, 277*, 1659-1662.

Liu, L., Wong, T. P., Pozza, M. F., Lingenhoehl, K., Wang, Y., Sheng, M., et al. (2004). Role of NMDA receptor subtypes in governing the direction of hippocampal synaptic plasticity. *Science, 304*, 1021-1024.

Livingston, E. H., & Guth, P. H. (1992). Peptic ulcer disease: Wounds in the walls of the stomach develop only after elaborate cellular and molecular defensive mechanisms are breached. *American Scientist, 80*, 592-598.

Livingstone, M. S., & Hubel, D. H. (1984). Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex. *Journal of Neuroscience, 4*, 309-356.

Livingstone, M. S., & Hubel, D. S. (1988). Segregation of form, color, movement, and depth: Anatomy, physiology, and perception. *Science, 240*, 740-749.

Livingstone, M. S., & Tsao, D. Y. (1999). Receptive fields of disparity-selective neurons in macaque striate cortex. *Nature Reviews Neuroscience, 2*, 825-832.

Lo, E. H., Dalkara, T., & Moskowitz, M. A. (2003). Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nature Reviews Neuroscience, 4*, 399-415.

Lo, Y-J., & Poo, M-M. (1991). Activity-dependent synaptic competition in vitro: Heterosynaptic suppression of developing synapses. *Science, 254*, 1019-1022.

Logothetis, N. (1998). Object vision and visual awareness. *Current Opinion in Neurobiology, 8*, 536-544.

Logothetis, N. K., & Sheinberg, D. L. (1996). Visual object recognition. *Annual Review of Neuroscience, 19*, 577-621.

Lombardino, A. J., & Nottebohm, F. (2000). Age at deafening affects the stability of learned song in adult male zebra finches. *Journal of Neuroscience, 20*, 5054-5064.

Loomis, A. L., Harvey, E. N., & Hobart, G. (1936). Electrical potentials of the human brain. *Journal of Experimental Psychology, 19*, 249-279.

Losick, R., & Shapiro, L. (1998). Bringing the mountain to Mohammed. *Science, 282*, 1430-1431.

Lotze, M., Montoya, P., Erb, M., Hülsmann, E., Flor, H., Klose, U., et al. (1999). Activation of cortical and cerebellar motor areas during executed and imagined hand movements: An fMRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience, 11*, 491-501.

Louk Vanderschuren, J. M. J., & Everitt, B. J. (2004). Drug seeking becomes compulsive after prolonged cocaine self-administration. *Science, 305*, 1017-1019.

Löw, A., Bentin, S., Rockstroh, B., Silberman, Y., Gomolla, A., Cohen, R., & Elbert, T. (2003). Semantic categorization in the human brain: Spatiotemporal dynamics revealed by magnetoencephalography. *Psychological Science, 14*, 367-372.

Lowe, J., & Carroll, D. (1985). The effects of spinal injury on the intensity of emotional experience. *The British Journal of Clinical Psychology, 24*, 135-136.

Lowe, M. R. (1993). The effects of dieting on eating behavior: A three-factor model. *Psychological Bulletin, 114*, 100-121.

Lowrey, P. L., Shimomura, K., Antoch, M. P., Yamazaki, S., Zemenides, P. D., Ralph, M. R., et al. (2000). Positional syntenic cloning and functional characterization of the mammalian circadian mutation *tau*. *Science, 288*, 483-491.

Lucas F., & Sclafani, A. (1989). Flavor preferences conditioned by intragastric fat infusions in rats. *Physiology & Behavior, 46*, 403-412.

Lucas, R. J., Freedman, M. S., Muñoz, M., Garcia-Fernández, J. M., & Foster, R. G. (1999). Regulation of the mammalian pineal by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science, 284*, 505-507.

Lucas, R. J., Hattar, S., Takao, M., Berson, D. M., Foster, R. G., & Yau, K.-W. (2003). Diminished pupillary light reflex at high irradiances in melanopsin-knockout mice. *Science, 299*, 245-247.

Lucidi, F., Devoto, A., Violani, C., Mastracci, P., & Bertini, M. (1997). Effects of different sleep duration on delta sleep in recovery nights. *Psychophysiology, 34*, 227-233.

Ludwig, M., & Pittman, Q. J. (2003). Talking back: Dendritic neurotransmitter release. *Trends in Neurosciences, 26*, 255-261.

Luo, M., Fee, M. S., & Katz, L. C. (2003). Encoding pheromonal signals in the accessory olfactory bulb of behaving mice. *Science, 299*, 1196-1201.

Lüscher, C., & Frerking, M. (2001). Restless AMPA receptors: Implications for synaptic transmission and plasticity. *Trends in Neurosciences, 24*, 665-670.

Lykken, D. T. (1959). The GSR in the detection of guilt. *Journal of Applied Psychology, 43*, 385-388.

Lynch, M. A. (2004). Long-term potentiation and memory. *Physiological Review, 84*, 87-136.

Macaluso, E., Driver, J., & Frith, C. D. (2003). Multimodal spatial representations engaged in human parietal cortex during both saccadic and manual spatial orienting. *Current Biology, 13*, 990-999.

Maccaferri, G., & Lacaille, J. C. (2003). Hippocampal interneuron classifications—making things as simple as possible, not simpler. *Trends in Neurosciences, 26*(10), 564-571.

Maccari, S., Darnaudery, M., Morley-Fletcher, S., Zuena, A. R., Cinque, C., & Van Reeth, O. (2003). Prenatal stress and long-term consequences: Implications of glucocorticoid hormones. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 27*, 119-127.

Macchi, G. (1989). Anatomical substrate of emotional reactions. In F. Boller & J. Grafman (Eds.), *Handbook of neuropsychology* (Vol. 3, pp. 283-304). New York: Elsevier.

MacCoun, R., & Reuter, P. (1997). Interpreting Dutch cannabis policy: Reasoning by analogy in the legalization debate. *Science, 278*, 47-52.

Macdonald, R. L., & Olsen, R. (1994). $GABA_A$ receptor channels. *Annual Review of Neuroscience, 17*, 569-602.

MacDougall-Shackleton, S. A., & Ball, G. F. (1999). Comparative studies of sex differences in the song-control system of songbirds. *Trends in Neurosciences, 22*(10), 432-436.

Machado, M. G., Oliveira, H. A., Cipolotti, R., Santos, C. A., Oliveira, E. F., Donald, R. M., & Krauss, M. P. (2003). Anatomical and functional abnormalities of central nervous system in autistic disorder: A MRI and SPECT study. *Archives of Neurology, 61*, 957-961.

MacKinnon, D. F., Jamison, K. R., & DePaulo, J. R. (1997). Genetics of manic depressive illness. *Annual Review of Neuroscience, 20*, 355-373.

MacLusky, N. J., & Naftolin, F. (1981). Sexual differentiation of the central nervous system. *Science, 211*, 1294-1302.

Maeder, T. (2003, May). The orphan drug backlash. *Scientific American, 288*, 81-87.

Maguire, A. A., Burgess, N., Donnett, J. G., Frackowiak, R. S. J., Frith, C. D., & O'Keefe, J. (2000). Knowing where and getting there: A human navigation network. *Science, 280*, 921-924.

Maguire, E. A., Frith, C. D., Burgess, N., Donnett, J. G., & O'Keefe, J. (1998). Knowing where things are: Parahippocampal involvement in encoding object locations in virtual large-scale space. *Journal of Cognitive Neuroscience, 19*, 61-76.

Malenka, R. C. (2003). The long-term potential of LTP. *Nature Reviews Neuroscience, 4*, 923-926.

Malissen, B. (1999). Dancing the immunological two-step. *Science, 285*, 207-208.

Malsbury, C. W. (1971). Facilitation of male rat copulatory behavior by electrical stimulation of the medial preoptic area. *Physiology & Behavior, 7*, 797-805.

Manson, J. E., Willett, W. C., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Hunter, D. J., Hankinson, S. E., et al. (1995). Body weight and mortality among women. *New England Journal of Medicine, 333*, 677-685.

Maquet, P. (2001). The role of sleep in learning and memory. *Science, 294*, 1048-1052.

Maratsos, M., & Matheny, L. (1994). Language specificity and elasticity: Brain and clinical syndrome studies. *Annual Review of Psychology, 45*, 487-516.

Maren, S. (1999). Neurotoxic basolateral amygdala lesions impair learning and memory but not the performance of conditional fear in rats. *The Journal of Neuroscience, 19*, 8696-8703.

Maren, S. (2001). Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Annual Review of Neuroscience, 24*, 897-931.

Maries, E., Dass, B., Collier, T. J., Kordower, J. H., & Steece-Collier, K. (2003). The role of -synuclein in Parkinson's disease: Insights from animal models. *Nature Reviews Neuroscience, 4*, 727-738.

Marin, O., & Rubenstein, J. L. R. (2001). A long, remarkable journey: Tangential migration in the telencephalon. *Nature Reviews Neuroscience, 2*, 780-790.

Marin, O., & Rubenstein, J. L. R. (2003). Cell migration in the forebrain. *Annual Review of Neuroscience, 26*, 441-483.

Marin, O., Yaron, A., Bagri, A., Tessier-Lavigne, M., & Rubenstein, J. L. R. (2001). Sorting of striatal and cortical interneurons regulated by semaphoring-neuropilin interactions. *Science, 293*, 872-875.

Mark, V. H., Ervin, F. R., & Yakolev, P. I. (1962). The treatment of pain by stereotaxic methods. First International Symposium on Stereoencephalotomy (Philadelphia, 1961). *Confina Neurologica, 22*, 238-245.

Markus, A., Patel, T. D., & Snider, W. (2002). Neurotrophic factors and axonal growth. *Current Opinion in Neurobiology, 12*, 523-531.

Marlowe, W. B., Mancall, E. L., & Thomas, J. J. (1985). Complete Kluver-Bucy syndrome in man. *Cortex, 11*, 53-59.

Martin, A., Wiggs, C. L., Ungerleider, L. G., & Haxby, J. V. (1996). Neural correlates of category-specific knowledge. *Nature, 379*, 649-652.

Martin, J. B. (1986). Sleep deprivation and exercise. In K. B. Pandolf (Ed.), *Exercise and sport sciences reviews* (pp. 213-229). New York: Macmillan.

Martin, J. B. (1987). Molecular genetics: Applications to the clinical neurosciences. *Science, 238*, 765-772.

Martin, R. C. (2003). Language processing: Functional organization and neuroanatomical basis. *Annual Review of Psychology, 54*, 55-89.

Martin, R. J., White, B. D., & Hulsey, M. G. (1991). The regulation of body weight. *American Scientist, 79*, 528-541.

Martin, R. L., Roberts, W. V., & Clayton, P. J. (1980). Psychiatric status after a one-year prospective follow-up. *Journal of the American Medical Association, 244*, 350-353.

Martinez, L. M., & Alonso, J. M. (2003). Complex receptive fields in primary visual cortex. *The Neuroscientist, 9*, 317-331.

Martin-Soelch, C., Leenders, K. L., Chevalley, A.-F., Missimer, J., Künig, G., Magyar, S., et al. (2001). Reward mechanisms in the brain and their role in dependence: Evidence from neurophysiological and neuroimaging studies. *Brain Research Reviews, 36*, 139-149.

Masland, R. H. (2001). Neuronal diversity in the retina. *Current Opinion in Neurobiology, 11*, 431-436.

Masoro, E. J. (1988). Food restriction in rodents: An evaluation of its role in the study of aging [Minireview]. *Journal of Gerontology, 43*, 59-64.

Masterton, R. B. (1992). Role of the central auditory system in hearing: The new direction. *Trends in Neurosciences, 15*, 280-285.

Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, A. C., & Bonner, T. I. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned DNA. *Nature, 346*, 561-564.

Matzinger, P. (2002). The danger model: A renewed sense of self. *Science, 296*, 301-305.

Mauch, D. H., Nagler, K., Schumacher, S., Goritz, C., Muller, E.-C., Otto, A., & Pfrieger, F. W. (2001). CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol. *Science, 294*, 1354-1357.

Mayr, E. (2000, July). Darwin's influence on modern thought. *Scientific American, 283*, 70-83.

Mazzocchi, F., & Vignolo, L. A. (1979). Localisation of lesions in aphasia: Clinical-CT scan correlations in stroke patients. *Cortex, 15*, 627-654.

McCandliss, B. D., & Noble, K. G. (2003). The development of reading impairment: A cognitive neuroscience model. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews, 9*, 196-204.

McCann, T. S. (1981). Aggression and sexual activity of male southern elephant seals, *Mirounga leonina*. *Journal of Zoology, 195*, 295-310.

McCardle, K., Luebbers, S., Carter, J. D., Croft, R. J., & Stough, C. (2004). Chronic MDMA (Ecstasy) use, cognition and mood. *Psychopharmacology, 173*, 434-439.

McCarthy, M. M., Auger, A. P., & Perrot-Sinal, T. S. (2002). Getting excited about GABA and sex differences in the brain. *Trends in Neurosciences, 25*, 307-313.

McClintock, M. K., & Herdt, G. (1996). Rethinking puberty: The development of sexual attraction. *Current Directions in Psychological Sciences, 5*, 178-183.

McCormick, D. A. (1999). Membrane potential and action potential. In M. J. Zigmond, F. E. Bloom, S. C. Landis, J. L. Roberts, & L. R. Squire (Eds.), *Fundamental neuroscience* (pp. 129-154). New York: Academic Press.

McCrory, P. R., & Berkovic, S. F. (1998). Second impact syndrome. *Neurology, 50*, 677-683.

McDonald, J. W., Liu, X-Z., Qu, Y., Liu, S., Mickey, S. K., Turetsky, D., et al. (1999). Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. *Nature Medicine, 5*, 1410-1412.

McDonald, R. J., & White, N. M. (1993). Triple dissociation of memory systems: Hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. *Behavioral and Neural Biology, 59*, 107-119.

McEwen, B. (1994). Introduction: Stress and the nervous system. *Seminars in the Neurosciences, 6*, 195-196.

McEwen, B. S. (1983). Gonadal steroid influences on brain development and sexual differentiation. In R. O. Greep (Ed.), *Reproductive physiology IV*. Baltimore: University Park Press.

McEwen, B. S. (1987). Sexual differentiation. In G. Adelman (Ed.), *Encydopedia of neuroscience* (Vol. II, pp. 1086-1088). Boston: Birkhäuser.

McEwen, B. S. (2000a). Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biological Psychiatry, 48*, 721-731.

McEwen, B. S. (2000b). The neurobiology of stress: From serendipity to clinical relevance. *Brain Research, 886*, 172-189.

McGaugh, J. L. (2002). Memory consolidation and the amygdala: A systems perspective. *Trends in Neuroscience, 25*, 456-461.

McGlone, J. (1977). Sex differences in the cerebral organization of verbal functions in patients with unilateral brain lesions. *Brain, 100*, 775-793.

McGlone, J. (1980). Sex differences in human brain asymmetry: A critical survey. *Behavioral and Brain Sciences, 3*, 215-263.

McGue, M. (1999). The behavioral genetics of alcoholism. *Current Directions in Psychological Science, 8*, 109-115.

McGuffin, P., Riley, B., & Plomin, R. (2001). Toward behavioral genomics. *Science, 291*, 1232-1249.

McKim, W. A. (1986). *Drugs and behavior: An introduction to behavioral pharmacology*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall.

McLaughlin, T., Hindges, R., & O'Leary, D. D. M. (2003). Regulation of axial patterning of the retina and its topographic mapping in the brain. *Current Opinion in Neurobiology, 13*, 57-69.

McMurray, C. T. (2001). Huntington's disease: New hope for therapeutics. *Trends in Neurosciences, 24*, S32-S38.

McNally, G. P. (1999). Pain facilitatory circuits in the mammalian central nervous system: Their behavioral significance and role in morphine analgesic tolerance. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 23*, 1059-1078.

McNally, R. J. (2003). Progress and controversy in the study of posttraumatic stress disorder. *Annual Review of Psychology, 54*, 229-252.

McNally, R. J., Bryant, R. A., & Ehlers, A. (2003). Does early psychological intervention promote recovery from posttraumatic stress? *Psychological Science in the Public Interest, 4*, 45-79.

Meaney, M. J. (2001). Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annual Review of Neuroscience, 24*, 1161-1192.

Meddis, R. (1977). *The sleep instinct*. London: Routledge & Kegan Paul.

Medina, J. F., Nores, W. L., Ohyama, T., & Mauk, M. D. (2000). Mechanisms of cerebellar learning suggested by eyelid conditioning. *Current Opinion in Neurobiology, 10*, 717-724.

Medina, J. F., Repa, J. C., Mauk, M. D., & LeDoux, J. E. (2002). Parallels between cerebellum- and amygdala-dependent conditioning. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 122-131.

Medzhitov, R., & Janeway, C. A., Jr., (2002). Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. *Science, 296*, 298-301.

Mel, B. W. (2002). What the synapse tells the neuron. *Science, 295*, 1845-1846.

Mello, N. K., & Mendelson, J. H. (1972). Drinking patterns during work-contingent and noncontingent alcohol acquisition. *Psychosomatic Medicine, 34*, 139-165.

Melzack, R. (1992, April). Phantom limbs. *Scientific American, 266*, 120-126.

Melzack, R., & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: A new theory. *Science, 150*, 971-979.

Melzack, R., & Wall, P. D. (1982). *The challenge of pain*. London: Penguin Books.

Mennill, D. J., Ratcliffe, L. M., & Boag, P. T. (2002). Female eavesdropping on male song contests in songbirds. *Science, 296*, 873.

Mercer, J. G., & Speakman, J. R. (2001). Hypothalamic neuropeptide mechanisms for regulating energy balance: From rodent models to human obesity. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 25*, 101-116.

Metcalfe, J., Funnell, M., & Gazzaniga, M. S. (1995). Right hemisphere memory veridicality: Studies of a split-brain patient. *Psychological Science, 6*, 157-165.

Meunier, C., & Segev, I. (2002). Playing the devil's advocate: Is the Hodgkin-Huxley model useful? *Trends in Neurosciences, 25*(11), 558-563.

Meurnier, M., Murray, E. A., Bachevalier, J., & Mishkin, M. (1990). Effects of perirhinal cortical lesions on visual recognition memory in rhesus monkeys. *Society for Neuroscience Abstracts, 17*, 337.

Meyer, R. G., & Salmon, P. (1988). *Abnormal psychology* (2nd ed.). Boston: Allyn & Bacon.

Mieda, M., & Yanagisawa, M. (2002). Sleep, feeding, and neuropeptides: Roles of orexins and orexin receptors. *Current Opinion in Neurobiology, 12*, 339-345.

Miller, G. L., & Knudsen, E. I. (1999). Early visual experience shapes the representation of auditory space in the forebrain gaze fields of the barn owl. *Journal of Neuroscience, 19*, 2326-2336.

Miller, N. E., Bailey, C. J., & Stevenson, J. A. F. (1950). Decreased «hunger» but increased food intake resulting from hypothalamic lesions. *Science, 112*, 256-259.

Miller, N. S., Summers, G. L., & Gold, M. S. (1993). Cocaine dependence: Alcohol and other drug dependence and withdrawal characteristics. *Journal of Addictive Diseases, 12*, 25-35.

Milner, B. (1965). Memory disturbances after bilateral hippocampal lesions. In P. Milner & S. Glickman (Eds.), *Cognitive processes and the brain* (pp. 104-105). Princeton, NJ: D. Van Nostrand.

Milner, B. (1971). Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *British Medical Bulletin, 27*, 272-277.

Milner, B. (1974). Hemispheric specialization: Scope and limits. In F. O. Schmitt & F. G. Worden (Eds.), *The neurosciences: Third study program* (pp. 75-89). Cambridge, MA: MIT Press.

Milner, B., Corkin, S., & Teuber, H. L. (1968). Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of H.M. *Neuropsychologia, 6*, 317-338.

Milner, D., & Goodale, M. A. (1993). Visual pathways to perception and action. *Progress in Brain Research, 95*, 317-337.

Milner, P. M. (1993, January). The mind and Donald O. Hebb. *Scientific American, 268*, 124-129.

Milner, P. M., & White, N. M. (1987). What is physiological psychology? *Psychobiology, 15*, 2-6.

Mishkin, M., & Appenzeller, T. (1987, June). The anatomy of memory. *Scientific American, 256*, 80-89.

Mishkin, M., & Delacour, J. (1975). An analysis of short-term visual memory in the monkey. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes, 1*, 326-334.

Mistlberger, R. E. (1994). Circadian food-anticipatory activity: Formal models and physiological mechanisms. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 18*, 171-195.

Mistlberger, R. E., de Groot, M. H. M., Bossert, J. M., & Marchant, E. G. (1996). Discrimination of circadian phase in intact and suprachiasmatic nuclei-ablated rats. *Brain Research, 739*, 12-18.

Mitchell, J. M., Basbaum, A. I., & Fields, H. L. (2000). A locus and mechanism of action for associative morphine tolerance. *Nature Neuroscience, 3*, 47-53.

Moghaddam, B. (2003). Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron, 40*, 881-884.

Mogil, J. S., Yu, L. & Basbaum, A. I. (2000). Pain genes? Natural variation and transgenic mutants. *Annual Review of Neuroscience, 23*, 777-811.

Mohr, J. P. (1976). Broca's area and Broca's aphasia. In H. Whitaker & H. A. Whitaker (Eds.), *Studies in neurolinguistics* (Vol. 1, pp. 201-235). New York: Academic Press.

Molday, R. S., & Hsu, Y-T. (1995). The cGMP-gated channel of photoreceptor cells: Its structural properties and role in phototransduction. *Behavioral and Brain Sciences, 18*, 441-451.

Momma, S., Johansson, C. B., & Frisén, J. (2000). Get to know your stem cells. *Current Opinion in Neurobiology, 10*, 45-49.

Money, J. (1975). Ablatio penis: Normal male infant sex-reassigned as a girl. *Archives of Sexual Behavior, 4*(1), 65-71.

Money, J., & Ehrhardt, A. A. (1972). *Man & woman, boy & girl*. Baltimore: Johns Hopkins University Press.

Monsonego, A., & Weiner, H. L. (2003). Immunotherapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Science, 302*, 834-838.

Montmayeur, J. P., & Matsunami, H. (2002). Receptors for bitter and sweet taste. *Current Opinion in Neurobiology, 12*, 366-371.

Mooney, R. (1999). Sensitive periods and circuits for learned birdsong. *Current Opinion in Neurobiology, 9*, 121-127.

Moore, R. Y. (1996). Neural control of the pineal gland. *Behavioural Brain Research, 73*, 125-130.

Moran, J., & Desimone, R. (1985). Selective attention gates visual processing in the extrastriate cortex. *Science, 229*, 782-784.

Moran, M. H. (2004). Gut peptides in the control of food intake: 30 years of ideas. *Physiology and Behavior, 82*, 175-180.

Morgan, T. H., Sturtevant, A. H., Muller, H. J., & Bridges, C. B. (1915). *The mechanism of Mendelian heredity.* New York: Henry Holt.

Mori, N., & Wada, J. A. (1990). Does electrical and excitatory amino acid kindling share a common neurobiological mechanism? In J. A. Wada, (Ed.), *Kindling 4* (pp. 209-222). New York: Plenum Press.

Morin, C. M., Kowatch, R. A, & O'Shanick, G. (1990). Sleep restriction for the inpatient treatment of insomnia. *Sleep, 13*, 183-186.

Morris, M. K., Bowers, D., Chatterjee, A., & Heilman, K. M. (1992). Amnesia following a discrete basal forebrain lesion. *Brain, 115*, 1827-1847.

Morris, N. M., Udry, J. R., Khan-Dawood, F., & Dawood, M. Y. (1987). Marital sex frequency and midcycle female testosterone. *Archives of Sexual Behavior, 16*, 27-37.

Morris, R. G. M. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation, 12*, 239-260.

Morris, R. G. M., Moser, E. I., Riedel, G., Martin, S. J., Sandin, J., Day, M., & O'Carroll, C. O. (2003). Elements of a neurobiological theory of the hippocampus: The role of activity-dependent synaptic plasticity in memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, 358*, 773-786.

Morse, D., & Sassone-Corsi, P. (2002). Time after time: Inputs to and outputs from the mammalian circadian oscillators. *Trends in Neurosciences, 25*, 632-637.

Morshead, C. M., & van der Kooy, D. (2001). A new «spin» on neural stem cells? *Current Opinion in Neurobiology, 11*, 59-65.

Mort, D. J., Malhotra, P., Mannan, S. K., Rorden, C., Pambakian, A., Kennard, C., & Husain, M. (2003). The anatomy of visual neglect. *Brain, 126*, 1986-1997.

Moruzzi, G., & Magoun, H. W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1*, 455-473.

Moser, E. I., & Paulsen, O. (2001). New excitement in cognitive space: Between place cells and spatial memory. *Current Opinion in Neurobiology, 11*, 745-751.

Mott, D. D., & Dingledine, R. (2003). Interneuron research—challenges and strategies. *Trends in Neurosciences, 26*(9), 484-488.

Mountcastle, V. B., & Powell, T. P. S. (1959). Neural mechanisms subserving cutaneous sensibility with special references to the role of afferent inhibition in sensory perception and discrimination. *Bulletin of Johns Hopkins Hospital, 105*, 201-232.

Mrosovsky, N., & Salmon, P. A. (1987). A behavioral method for accelerating re-entrainment of rhythms to new light-dark cycles. *Nature, 330*, 372-373.

Mudher, A., & Lovestone, S. (2002). Alzheimer's disease—do tauists and baptists finally shake hands? *Trends in Neurosciences, 25*, 22-26.

Mühlnickel, W., Elbert, T., Taub, E., & Flor, H. (1998). Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A., 95*, 10340-10343.

Mullaney, D. J., Johnson, L. C., Naitoh, P., Friedman, J. K., & Globus, G. G. (1977). Sleep during and after gradual sleep reduction. *Psychophysiology, 14*, 237-244.

Müller, N. G., Machado, L., & Knight, R. T. (2002). Contributions of subregions of the prefrontal cortex to working memory: Evidence from brain lesions in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience, 14*, 673-686.

Müller, R-A., Kleinhans, N., Kemmotsu, N., Pierce, K., & Courchesne, E. (2003). Abnormal variability and distribution of functional maps in autism: An fMRI study of visuomotor learning. *The American Journal of Psychiatry, 160*, 1847-1862.

Müller, R-A., Pierce, K., Ambrose, J. B., Allen, G., & Courchesne, E. (2001). Atypical patterns of cerebral motor activation in autism: A functional magnetic resonance study. *Biological Psychiatry, 49*, 665-676.

Mumby, D. G. (2001). Perspectives on object-recognition memory following hippocampal damage: Lessons from studies in rats. *Behavioral Brain Research, 14*, 159-181.

Mumby, D. G., Cameli, L., & Glenn, M. J. (1999). Impaired allocentric spatial working memory and intact retrograde memory after thalamic damage caused by thiamine deficiency in rats. *Behavioral Neuroscience, 113*, 42-50.

Mumby, D. G., & Pinel, J. P. J. (1994). Rhinal cortex lesions impair object recognition in rats. *Behavioral Neuroscience, 108*, 11-18.

Mumby, D. G., Pinel, J. P. J., & Wood, E. R. (1989). Nonrecurring items delayed nonmatching-to-sample in rats: A new paradigm for testing nonspatial working memory. *Psychobiology, 18*, 321-326.

Mumby, D. G., Wood, E. R., Duva, C. A., Kornecook, T. J., Pinel, J. P. J., & Phillips, A. G. (1996). Ischemia-induced object-recognition deficits in rats are attenuated by hippocampal ablation before or soon after ischemia. *Behavioral Neuroscience, 110*(2), 266-281.

Mumby, D. G., Wood, E. R., & Pinel, J. P. J. (1992). Object-recognition memory is only mildly impaired in rats with lesions of the hippocampus and amygdala. *Psychobiology, 20*, 18-27.

Muñoz-Sanjuán, I., & Brivanlou, A. H. (2002). Neural induction, the default model and embryonic stem cells. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 271-280.

Münte, T. F., Altenmüller, E., & Jänke, L. (2002). The musician's brain as a model of neuroplasticity. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 473-478.

Murphy, M. R., & Schneider, G. E. (1970). Olfactory bulb removal eliminates mating behavior in the male golden hamster. *Science, 157*, 302-304.

Murray, E. A. (1996). What have ablation studies told us about the neural substrates of stimulus memory? *Seminars in the Neurosciences, 8*, 13-22.

Murray, E. A., & Richmond, B. J. (2001). Role of perirhinal cortex in object perception, memory, and associations. *Current Opinion in Neurobiology, 11*, 188-193.

Myers, R. E., & Sperry, R. W. (1953). Interocular transfer of a visual form discrimination habit in cats after section of the optic chiasma and corpus callosum. In *Abstracts of Papers from Platform* (p. 351), American Association of Anatomists.

Nadarajah, B., & Parnavelas, J. G. (2002). Modes of neuronal migration in the developing cerebral cortex. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 423-432.

Nadel, L., & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology, 7*, 217-227.

Nadelmann, E. A. (1989). Drug prohibition in the United States: Costs, consequences, and alternatives. *Science, 245*, 939-947.

Nader, K., Schafe, G. E., & LeDoux, J. E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature, 406*, 722-726.

Naeser, M. A., Alexander M. P., Helm-Estabrooks, N., Levine, H. L., Laughlin, S. A., & Geschwind, N. (1982). Aphasia with predominantly subcortical lesion sites. *Archives of Neurolinguistics, 39*, 2-14.

Naeser, M. A., Hayward, R. W., Laughlin, S. A., & Zatz, L. M. (1981). Quantitative CT scan studies in aphasia. *Brain and Language, 12*, 140-164.

Naitoh, P. (1992). Minimal sleep to maintain performance: The search for sleep quantum in sustained operations. In C. Stampi (Ed.), *Why*

we nap: Evolution, chronobiology, and functions of polyphasic and ultrashort sleep. Boston: Birkhaüser.

Nakahara, K., Hayashi, T., Konishi, S., & Miyashita, Y. (2002). Functional MRI of macaque monkeys performing a cognitive set-shifting task. *Science, 295*, 1532-1536.

Natelson, B. H. (2004). Stress, hormones and disease. *Physiology and Behavior, 82*, 139-143.

National Commission on Marijuana and Drug Abuse. (1972). *Marijuana: A signal of misunderstanding*. New York: New American Library.

Nau, R., & Brück, W. (2002). Neuronal injury in bacterial meningitis: Mechanisms and implications for therapy. *Trends in Neurosciences, 25*, 38-45.

Naya, Y., Yoshida, M., & Miyashita, Y. (2001). Backward spreading of memory-retrieval signal in the primate temporal cortex. *Science, 291*, 661-664.

Nemeroff, C. B. (1998, June). The neurobiology of depression. *Scientific American, 278*, 42-49.

Nesse, R. M., & Berridge, K. C. (1997). Psychoactive drug use in evolutionary perspective. *Science, 278*, 63-66.

Nesse, R. M., & Williams, G. C. (1998, November). Evolution and the origins of disease. *Scientific American, 278*, 86-93.

Nestle, M. (2003). The ironic politics of obesity. *Science, 299*, 781.

Nestler, E. J., & Malenka, R. C. (2004, March). The addicted brain. *Scientific American, 290*, 78-85.

Netter, F. H. (1962). *The CIBA collection of medical illustrations. Vol. 1, The nervous system*. New York: CIBA.

Neve, R. L., & Robakis, N. K. (1998). Alzheimer's disease: A re-examination of the amyloid hypothesis. *Trends in Neurosciences, 21*, 15-19.

Neves, S. R., Ram, P. T., & Iyengar, R. (2002). G protein pathways. *Science, 296*, 1636-1639.

Neville, H., & Bavelier, D. (1998). Neural organization and plasticity of language. *Current Opinion in Neurobiology, 8*, 254-258.

Newcombe, N., & Fox, N. (1994). Infantile amnesia: Through a glass darkly. *Child Development, 65*, 31-40.

Newcombe, N. S. (2002). The nativist-empiricist controversy in the context of recent research on spatial and quantitative development. *Psychological Science, 13*(5), 395-400.

Newcombe, N. S., Drummey, A. B., Fox, N. A., Lie, E., & Ottinger-Alberts, W. (2000). Remembering early childhood: How much, how, and why (or why not). *Current Directions in Psychological Science, 9*, 55-58.

Newman, E. A. (2003). New roles for astrocytes: Regulation of synaptic transmission. *Trends in Neurosciences, 26*, 536-542.

Newport, D. J., & Nemeroff, C. B. (2000). Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *Current Opinion in Neurobiology, 10*, 211-218.

Newsom-Davis, J., & Vincent, A. (1991). Antibody-mediated neurological disease. *Current Opinion in Neurobiology, 1*, 430-435.

Nicolesis, M. A. L., & Chapin, J. K. (October, 2002). People with nerve or limb injuries may one day be able to command wheelchairs, prosthetics and evern paralyzed arms and legs by «thinking them through» the motions. *Scientific American, 287*, 47-53.

Nicolson, I. R., Fawcett, A. J., & Dean, P. (2001). Developmental dyslexia: The cerebellar deficit hypothesis. *Trends in Neurosciences, 24*, 508-516.

Nieder, A., Freedman, D. J., & Miller, E. K. (2002). Representation of the quantity of visual items in the primate prefrontal cortex. *Science, 297*, 1708-1711.

Nielsen, J. B. (2002). Motoneuronal drive during human walking. *Brain Research Reviews, 40*, 192-201.

Nijhawan, D., Honarpour, N., & Wang, X. (2000). Apoptosis in neural development and disease. *Annual Review of Neuroscience, 23*, 73-89.

Nobre, A. C., & Plunkett, K. (1997). The neural system of language: Structure and development. *Current Opinion in Neurobiology, 7*, 262-268.

Noebels, J. L. (2003). The biology of epilepsy genes. *Annual Review of Neuroscience, 26*, 599-625.

Nopoulis, P. C., Ceilley, J. W., Gailis, E. A., & Andreasen, N. C. (2001). An MRI study of midbrain morphology in patients with schizophrenia: Relationship to psychosis, neuroleptics, and cerebellar neural circuitry. *Biological Psychiatry, 49*, 13-19.

Northcutt, R. G., & Kaas, J. H. (1995). The emergence and evolution of mammalian neocortex. *Trends in Neurosciences, 18*(9), 373-418.

Northoff, G., Richter, A., Gessner, M., Schlagenhauf, F., Fell, J., Baumgart, F., et al. (2000). Functional dissociation between medial and lateral prefrontal cortical spatiotemporal activation in negative and positive emotions: A combined fMRI/MEG study. *Cerebral Cortex, 10*, 93-107.

Noselli, S., & Perrimon, N. (2000). Are there close encounters between signaling pathways? *Science, 290*, 68-69.

Nudo, R. J., Jenkins, W. M., & Merzenich, M. M. (1996). Repetitive microstimulation alters the cortical representation of movements in adult rats. *Somatosensory Motor Research, 7*, 463-483.

Nyberg, L., Habib, R., McIntosh, A. R., & Tulving, E. (2000). Reactivation of encoding-related brain activity during memory retrieval. *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A., 97*, 11120-11124.

Nykamp, K., Rosenthal, L., Folkerts, M., Roehrs, T., Guido, P., & Roth, T. (1998). The effects of REM sleep deprivation on the level of sleepiness/alertness. *Sleep, 21*, 609-614.

O'Callaghan, M. A. J., & Carroll, D. (1982). *Psychosurgery: A scientific analysis*. Ridgewood, NJ: George A. Bogdaen & Son.

Ochsner, K. O., & Lieberman, M. D. (2001). The emergence of social cognitive neuroscience. *American Psychologist, 56*(9), 717-734.

Ohbayashi, M., Ohki, K., & Miyashita, Y. (2003). Conversion of working memory to motor sequence in the monkey premotor cortex. *Science, 301*, 233-236.

Ohman, A. (2002). Automaticity and the amygdala: Nonconscious responses to emotional faces. *Current Directions in Psychological Science, 11*, 62-66.

Ohtaki, H., Mori, S., Nakamachi, T., Dohi, K., Yin, L., Endo, S., et al. (2003). Evaluation of neuronal cell death after a new global ischemia model in infant mice. *Acta Neurochirurgica Suppl., 86*, 97-100.

Ohyama, T., Nores, W. L., Murphy, M., & Mauk, M. D. (2003). What the cerebellum computes. *Trends in Neurosciences, 26*, 222-227.

Ohzawa, I. (1998). Mechanisms of stereoscopic vision: The disparity energy model. *Current Opinion in Neurobiology, 8*, 509-515.

Ojemann, G. A. (1979). Individual variability in cortical localization of language. *Journal of Neurosurgery, 50*, 164-169.

Ojemann, G. A. (1983). Brain organization for language from the perspective of electrical stimulation mapping. *Behavioral and Brain Sciences, 2*, 189-230.

O'Keefe, J. (1993). Hippocampus, theta, and spatial memory. *Current Opinion in Neurobiology, 3*, 917-924.

O'Keefe, J., & Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford, England: Clarendon Press.

O'Keefe, J., & Speakman, A. (1987). Single unit activity in the rat hippocampus during a spatial memory task. *Experimental Brain Research, 68*, 1-27.

Olds, J., & Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology, 47*, 419-427.

O'Leary, C. M. (2004). Fetal alcohol syndrome: Diagnosis, epidemiology, and developmental outcomes. *Journal of Paediatrics and Child Health, 40*, 2-7.

O'Leary, D. D. M., Ruff, N. L., & Dyck, R. H. (1994). Development, critical period plasticity, and adult reorganization of mammalian somatosensory systems. *Current Opinion in Neurobiology, 4*, 535-544.

Oliet, S. H. R., Piet, R., & Poulain, A. (2001). Control of glutamate clearance and synaptic efficacy by glial coverage of neurons. *Science, 292*, 923-925.

Olson, C. R. (2003). Brain representations of object-centered space in monkeys and humans. *Annual Review of Neuroscience, 26*, 331-354.

Olton, D. S., & Samuelson, R. J. (1976). Remembrance of places: Spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes, 2*, 97-116.

O'Neill, L., Murphy, M., & Gallager, R. B. (1994). What are we? Where did we come from? Where are we going? *Science, 263*, 181-184.

Ormerod, B. K., Falconer, E. M., & Galea, L. A. M. (2003). *N*-methyl-D-aspartate receptor activity and estradiol: Separate regulation of cell proliferation in the dentate gyrus of adult female meadow vole. *Journal of Endocrinology, 179*, 155-163.

Ormerod, B. K., & Galea, L. A. M. (2001a). Mechanism and function of adult neurogenesis. In C. A. Shaw & J. C. McEachern (Eds.), *Towards a theory of neuroplasticity* (pp. 85-100). Philadelphia: Taylor & Francis.

Ormerod, B. K., & Galea, L. A. M. (2001b). Reproductive status influences cell proliferation and cell survival in the dentate gyrus of adult female meadow voles: A possible regulatory role for estradiol. *Neuroscience, 102*, 369-379.

Ormerod, B. K., Lee, T. T.-Y., & Galea, L. A. M. (2001). Estradiol initially enhances but subsequently suppresses (via adrenal steroids) granule cell proliferation within the dentate gyrus of adult female rats. *Journal of Neurobiology, 55*, 247-260.

Overmier, J. B., & Murison, R. (1997). Animal models reveal the «psych» in the psychosomatics of peptic ulcers. *Current Directions in Psychological Science, 6*, 180-184.

Owens, D. F., & Kriegstein, A. R. (2002). Is there more to GABA than synaptic inhibition? *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 715-727.

Owren, M. J. (1990). Acoustic classification of alarm calls by vervet monkeys (*Cercopithecus aethiops*) and humans (*Homo sapiens*): II. Synthetic calls. *Journal of Comparative Psychology, 104*, 29-40.

Pääbo, S. (1995). The Y chromosome and the origin of all of us (men). *Science, 268*, 1141-1142.

Pääbo, S. (2001). The human genome and our view of ourselves. *Science, 291*, 1219-1220.

Pace-Schott, E. F., & Hobson, J. A. (2002). The neurobiology of sleep: Genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 591-605.

Packard, M. G., & Knowlton, B. J. (2002). Learning and memory functions of the basal ganglia. *Annual Review of Neuroscience, 25*, 563-593.

Pallas, S. P. (2001). Intrinsic and extrinsic factors that shape neocortical specification. *Trends in Neurosciences, 24*, 417-423.

Palovskaya, M., Ring, H., Groswasser, Z., & Hochstein, S. (2002). Searching with unilateral neglect. *Journal of Cognitive Neuroscience, 14*, 745-756.

Panksepp, J. (2003). Feeling the pain of social loss. *Science, 302*, 237-239.

Panksepp, J., & Trowill, J. A. (1967). Intraoral self-injection: II. The simulation of self-stimulation phenomena with a conventional reward. *Psychonomic Science, 9*, 407-408.

Papez, J. W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology and Psychiatry, 38*, 725-743.

Paredes, R. G. (2003). Medial preoptic area/anterior hypothalamus and sexual motivation. *Scandinavian Journal of Psychology, 44*, 203-212.

Parker, S. T., Mitchell, R. W., & Boccia, M. L. (1994). *Self-awareness in animals and humans: Developmental perspectives*. New York: Cambridge University Press.

Parnas, H., Segel, L., Dudel, J., & Parnas, I. (2000). Autoreceptors, membrane potential and the regulation of transmitter release. *Trends in Neurosciences, 23*, 60-68.

Parrott, A. C. (1999). Does cigarette smoking *cause* stress? *American Psychologist, 54*, 817-820.

Parsons, L. M., Fox, P. T., Downs, J. H., Glass, T., Hirsch, T. B., Martin, C. C., et al. (1995). Use of implicit motor imagery for visual shape discrimination as revealed by PET. *Nature, 375*, 54-58.

Pascual-Leone, A., Walsh, V., & Rothwell, J. (2000). Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience—virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Current Opinion in Neurobiology, 10*, 232-237.

Passingham, R. E., Stephan, K. E., & Kotter, R. (2002). The anatomical basis of functional localization in the cortex. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 606-616.

Patel, S. R., Ayas, N. T., White, D. P., Speizer, F. E., Stampfer, M. J., & Hu, F. B. (2003). A prospective study of sleep duration and mortality risk in women. *Sleep, 26*, A184.

Paterson, S. J., Brown, J. H., Gsödl, M. K., Johnson, M. H., & Karmiloff-Smith, A. (1999). Cognitive modularity and genetic disorders. *Science, 286*, 2355-2358.

Patterson, K., & Ralph, M. A. L. (1999). Selective disorders of reading? *Current Opinion in Neurobiology, 9*, 235-239.

Patterson, K., Vargha-Khadem, F., & Polkey, C. E. (1989). Reading with one hemisphere. *Brain, 112*, 39-63.

Patton, G. C. (1988). The spectrum of eating disorders in adolescence. *Journal of Psychosomatic Research, 32*, 579-584.

Paulesu, E., Démonet, J.-F., Fazio, F., McCrory, E., Chanoine, V., Brunswick, N., et al. (2001). Dyslexia: Cultural diversity and biological unity. *Science, 291*, 2165-2167.

Paulesu, E., McCrory, E., Fazio, F., Menoncello, L., Brunswick, N., Cappa, S. F., et al. (2000). A cultural effect on brain function. *Nature Neuroscience, 3*, 91-96.

Pauls, D. L. (2001). Update on the genetics of Tourette syndrome. In D. J. Cohen, C. G. Goetz, & J. Jankovic (Eds.) *Tourette syndrome* (pp. 281-293). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Payne, B. R., & Lomber, S. G. (2001). Reconstructing functional systems after lesions of cerebral cortex. *Nature Reviews Neuroscience, 2*, 911-919.

Pellis, S. M., O'Brien, D. P., Pellis, V. C., Teitelbaum, P., Wolgin, D. L., & Kennedy, S. (1988). Escalation of feline predation along a gradient from avoidance through «play» to killing. *Behavioral Neuroscience, 102*, 760-777.

Pellow, S., Chopin, P., File, S. E., & Briley, M. (1985). Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods, 14*, 149-167.

Penfield, W., & Boldrey, E. (1937). Somatic motor and sensory representations in cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain, 60*, 389-443.

Penfield, W., & Evans, J. (1935). The frontal lobe in man: A clinical study of maximum removals. *Brain, 58*, 115-133.

Penfield, W., & Rasmussen, T. (1950). *The cerebral cortex of man: A clinical study of the localization of function*. New York: Macmillan.

Penfield, W., & Roberts, L. (1959). *Speech and brain mechanisms*. Princeton, NJ: Princeton University Press.

Peoples, L. L. (2002). Will, anterior cingulated cortex, and addiction. *Science, 296*, 1623-1624.

Peralta, V., & Cuesta, M. J. (2000). Clinical models of schizophrenia: A critical approach to competing conceptions. *Psychopathology, 33*, 252-258.

Percival, J. E., Horne, J. A, & Tilley, A. J. (1983). Effects of sleep deprivation on tests of higher cerebral functioning. In *Sleep 1982* (pp. 390-391). Sixth European Congress on Sleep Research, Zurich. Basel, Switzerland: Karger.

Perkel, D. J., & Farries, M. A. (2000). Complementary «bottom-up» and «top-down» approaches to basal ganglia function. *Current Opinion in Neurobiology, 10*, 725-731.

Peterhans, E., & von der Heydt, R. (1991). Subjective contours—bridging the gap between psychophysics and physiology. *Trends in Neurosciences, 14*, 112-119.

Peters, M., & Brooke, J. (1998). Conduction velocity in muscle and cutaneous afferents in humans. *Journal of Motor Behavior, 30*, 285-287.

Petersen, S. E., Fox, P. T., Posner, M. I., Mintun, M., & Raichle, M. E. (1988). Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature, 331*, 585-589.

Peterson, A. T., Soberón, J., & Sánchez-Cordero, V. (1999). Conservatism of ecological niches in evolutionary time. *Science, 285*, 1265-1267.

Peterson, B. S. (2001). Neuroimaging studies of Tourette syndrome: A decade of progress. In D. J. Cohen, C. G. Goetz, & J. Jankovic (Eds.), *Tourette syndrome* (pp. 179-196). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Petrides, M. (1996). Lateral frontal cortical contribution to memory. *Seminars in the Neurosciences, 8*, 57-63.

Petrides, M. (2000). Dissociable roles of mid-dorsolateral prefrontal and anterior inferotemporal cortex in visual working memory. *Journal of Neuroscience, 20*, 7496-7503.

Pfeiffer, C. A. (1936). Sexual differences of the hypophyses and their determination by the gonads. *American Journal of Anatomy, 58*, 195-225.

Pfreiger, F. W. (2002). Role of glia in synapse development. *Current Opinion in Neurobiology, 12*, 486-490.

Phelps, M. E., & Mazziotta, J. (1985). Positron tomography: Human brain function and biochemistry. *Science, 228*, 804.

Phillips, A. G., Coury, A., Fiorino, D., LePiane, F. G., Brown, E., & Fibiger, H. C. (1992). Self-stimulation of the ventral tegmental area enhances dopamine release in the nucleus accumbens: A microdialysis study. *Annals of the New York Academy of Sciences, 654*, 199-206.

Phillips, T., & Belknap, J. K. (2002). Complex-trait genetics: Emergence of multivariate strategies. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 478-485.

Phoenix, C. H., Goy, R. W., Gerall, A. A., & Young, W. C. (1959). Organizing action of prenatally administered testosterone proprionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. *Endocrinology, 65*, 369-382.

Picard, N., & Strick, P. L. (2001). Imaging the premotor areas. *Current Opinion in Neurobiology, 11*, 663-672.

Pierce, K., & Courchesne, E. (2001). Evidence for a cerebellar role in reduced exploration and stereotyped behavior in autism. *Biological Psychiatry, 49*, 655-664.

Pietrobon, D., & Striessnig, J. (2003). Neurobiology of migraine. *Nature Reviews Neuroscience, 4*, 386-398.

Pinel, J. P. J. (1969). A short gradient of ECS-produced amnesia in a one-trial appetitive learning situation. *Journal of Comparative and Physiological Psychology, 68*, 650-655.

Pinel, J. P. J. (1981). Spontaneous kindled motor seizures in rats. In J. A. Wada (Ed.), *Kindling* 2 (pp. 179-192). New York: Raven Press.

Pinel, J. P. J., Assanand, S., & Lehman, D. R. (2000). Hunger, eating, and ill health. *American Psychologist, 55*, 1105-1116.

Pinel, J. P. J., & Mana, M. J. (1989). Adaptive interactions of rats with dangerous inanimate objects: Support for a cognitive theory of defensive behavior. In R. J. Blanchard, P. F. Brain, D. C. Blanchard, & S. Parmigiani (Eds.), *Ethoexperimental approaches to the study of behavior* (pp. 137-150). Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers.

Pinel, J. P. J., Mana, M. J., & Kim, C. K. (1989). Effect-dependent tolerance to ethanol's anticonvulsant effect on kindled seizures. In R. J. Porter, R. H. Mattson, J. A. Cramer, & I. Diamond (Eds.), *Alcohol and seizures: Basic mechanisms and clinical implications* (pp. 115-125). Philadelphia: F. A. Davis.

Pinel, J. P. J., & Treit, D. (1978). Burying as a defensive response in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology, 92*, 708-712.

Piomelli, D. (2003). The molecular logic of endocannabinoid signaling. *Nature Reviews Neuroscience, 4*, 873-884.

Pleim, E. T., & Barfield, R. J. (1988). Progesterone versus estrogen facilitation of female sexual behavior by intracranial administration to female rats. *Hormones and Behavior, 22*, 150-159.

Ploegh, H. L. (1998). Viral strategies of immune evasion. *Science, 280*, 248-252.

Plomin, R., & DeFries, J. C. (1998, May). The genetics of cognitive abilities and disabilities. *Scientific American, 278*, 62-69.

Plomin, R., DeFries, J. C., McGuffin, P., & Craig, I. W. (2002). *Behavioral genetics in the postgenomic era*. Washington, DC: American Psychological Association.

Plomin, R., Fulker, D. W., Corley, R., & DeFries, J. C. (1997). Nature, nurture, and cognitive development from 1 to 16 years: A parent-offspring adoption study. *Psychological Science, 8*(6), 442-447.

Plomin, R., & McGuffin, P. (2003). Psychopathology in the postgenomic era. *Annual Review of Psychology, 54*, 205-228.

Plomin, R., & Neiderhiser, J. M. (1992). Genetics and experience. *Current Directions in Psychological Science, 1*, 160-163.

Polivy, J., & Herman, P. C. (2002). Causes of eating disorders. *Annual Review of Neuroscience, 53*, 187-213.

Pons, T. P., Garraghty, P. E., Ommaya, A. K., Kaas, J. H., Taub, E., & Mishkin, M. (1991). Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science, 252*, 1857-1860.

Pope, H. G., Gruber, A. J., Hudson, J. I., Huestis, M. A., & Yurgelun-Todd, D. (2001). Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Archives of General Psychiatry, 58*, 909-915.

Pope, H. G., Gruber, A. J., & Yurgelun-Todd, D. (1995). The residual neuropsychological effects of cannabis: The current status of research. *Drug and Alcohol Dependence, 38*, 25-34.

Pope, H. G., & Katz, D. L. (1987). Bodybuilder's psychosis. *Lancet, 1*(8537), 863.

Pope, H. G., Jr., Kouri, E. M., & Hudson, J. I. (2000). Effects of supraphysiologic doses of testosterone on mood and aggression in normal men. *Archives of General Psychiatry, 57*, 133-140.

Poppele, R., & Bosco, G. (2003). Sophisticated spinal contributions to motor control. *Trends in Neurosciences, 26*, 269-276.

Porter, R., & Lemon, R. N. (1993). Corticospinal function and voluntary movement. *Monographs of the Physiological Society, No. 45*. Oxford University Press.

Posner, M. I., & Raichle, M. E. (1994). *Images of the mind*. New York: Scientific American Library.

Post, R. M., Weiss, S. R. B., Clark, M., Nakajima, T., & Pert, A. (1990). Amygdala versus local anesthetic kindling: Differential anatomy, pharmacology, and clinical implications. In J. A. Wada (Ed.), *Kindling 4* (pp. 357-369). New York: Plenum Press.

Postle, B. R., Corkin, S., & Growdon, J. H. (1996). Intact implicit memory for novel patterns in Alzheimer's disease. *Learning & Memory, 3*, 305-312.

Pouget, A., & Driver, J. (2000). Relating unilateral neglect to the neural coding of space. *Current Opinion in Neurobiology, 10*, 242-249.

Poulos, C. X., & Cappell, H. (1991). Homeostatic theory of drug tolerance: A general model of physiological adaptation. *Psychological Review, 98*, 390-408.

Powley, T. L., Opsahl, C. A., Cox, J. E., & Weingarten, H. P. (1980). The role of the hypothalamus in energy homeostasis. In P. J. Morgane & J. Panksepp (Eds.), *Handbook of the hypothalamus, 3A: Behavioral studies of the hypothalamus* (pp. 211-298). New York: Marcel Dekker.

Price, C. J., Howard, D., Patterson, K., Warburton, E. A., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. J. (1998). A functional neuroimaging description of two deep dyslexic patients. *Journal of Cognitive Neuroscience, 10*, 303-315.

Price, C. J., Mummery, C. J., Moore, C. J., Frackowiak, R. S. J., & Friston, K. J. (1999). Delineating necessary and sufficent neural systems with functional imaging studies of neuropsychological patients. *Journal of Cognitive Neuroscience, 11*, 371-382.

Price, D. D. (2000). Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science, 288*, 1769-1772.

Price, J., & Williams, B. P. (2001). Neural stem cells. *Current Opinion in Neurobiology, 11*, 564-567.

Price, R. A., & Gottesman, I. I. (1991). Body fat in identical twins reared apart: Roles for genes and environment. *Behavioral Genetics, 21*, 1-7.

Primakoff, P., & Myles, D. G. (2002). Penetration, adhesion, and fusion in mammalian sperm-egg interaction. *Science, 296*, 2183-2185.

Pritchard, R. M. (1961, June). Stabilized images on the retina. *Scientific American, 204*, 72-78.

Prolla, T. A., & Mattson, M. P. (2001). Molecular mechanisms of brain aging and neurodegenerative disorders: Lessons from dietary restriction. *Trends in Neurosciences, 24*, S21-S31.

Pryce, C. R., & Feldon, J. (2003). Long-term neurobehavioural impact of the postnatal environment in rats: Manipulations, effects, and mediating mechanisms. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 27*, 57-71.

Pusey, A., Williams, J., & Goodall, J. (1997). The influence of dominance rank on the reproductive success of female chimpanzees. *Science, 277*, 828-830.

Putnam, S. K., Sato, S., & Hull, E. M. (2003). Effects of testosterone metabolites on copulation and medial preoptic dopamine release in castrated male rats. *Hormones and Behavior, 44*, 419-426.

Qi, Y., Stapp, D., & Qiu, M. (2002). Origin and molecular specification of oligodendrocytes in the telencephalon. *Trends in Neurosciences, 25*, 223-225.

Quan, N., Avitsur, R., Stark, J. L., He, L., Shah, M., & Caligiuri, M., (2001). Social stress increases the susceptibility to endotoxic shock. *Journal of Neuroimmunology, 115*, 36-45.

Quinsey, V. L. (2003). The etiology of anomalous sexual preferences in men. *Annals of the New York Academy of Sciences, 989*, 105-117.

Racine, R. J., & Burnham, W. M. (1984). The kindling model. In P. A. Schwartzkroin & H. Wheal (Eds.), *Electrophysiology of epilepsy* (pp. 153-171). London: Academic Press.

Racine, R. J., Burnham, W. M., Gartner, J. G., & Levitan, D. (1973). Rates of motor seizure development in rats subjected to electrical brain stimulation: Strain and interstimulation interval effects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 35*, 553-556.

Raff, M. C., Whitmore, A. V., & Finn, J. T. (2002). Axonal self-destruction and neurodegeneration. *Science, 296*, 868-871.

Rainville, P. (2002). Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Current Opinion in Neurobiology, 12*, 195-204.

Raisman, G. (1997). An urge to explain the incomprehensible: Geoffrey Harris and the discovery of the neural control of the pituitary gland. *Annual Review of Neuroscience, 20*, 533-566.

Raisman, G., & Field, P. M. (1971). Sexual dimorphism in the neuropil of the preoptic area of the rat and its dependence on neonatal androgens. *Brain Research, 54*, 1-29.

Rajaratnam, S. M., Dijk, D. J., Middleton, B., Stone, B. M., & Arendt, J. (2003). Melatonin phase-shifts human circadian rhythms with no evidence of changes in the duration of endogenous melatonin secretion or the 24-hour production of reproductive hormones. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 88*, 4303-4309.

Rakic, P. (1979). Genetic and epigenetic determinants of local neuronal circuits in the mammalian central nervous system. In F. O. Schmitt & F. G. Worden (Eds.), *The neurosciences: Fourth study program*. Cambridge, MA: MIT Press.

Ralph, M. R., Foster, T. G., Davis, F. C., & Menaker, M. (1990). Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science, 247*, 975-978.

Ralph, M. R., & Menaker, M. (1988). A mutation of the circadian system in golden hamsters. *Science, 241*, 1225-1227.

Rämä, P., Sala, J. B., Gillen, J. S., Pekar, J. J., & Courtney, S. M. (2001). Dissociation of the neural systems for working memory maintenance of verbal and nonspatial visual information. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, 1*, 161-171.

Ramachandran, V. S. (1992, May). Blind spots. *Scientific American, 260*, 86-91.

Ramachandran, V. S., & Blackeslee, S. (1998). *Phantoms in the brain*. New York: William Morrow.

Ramachandran, V. S., & Rogers-Ramachandran, D. (2000). Phantom limbs and neuronal plasticity. *Archives of Neurology, 57*, 317-320.

Ramnani, N., & Passingham, R. E. (2001). Changes in the human brain during rhythm learning. *Journal of Cognitive Neuroscience, 13*, 952-966.

Rampon, C., Jiang, C. H., Dong, H., Tang, Y. P., Lockhart, D. J., Schultz, P. G., et al. (2000). Effects of environmental enrichment on gene expression in the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A., 97*(23), 12880-12884.

Ramsay, D. S., & Woods, S. C. (1997). Biological consequences of drug administration: Implications for acute and chronic tolerance. *Psychological Review, 104*(1), 170-193.

Ramus, F. (2003). Developmental dyslexia: Specific phonological deficit or general sensorimotor dysfunction? *Current Opinion in Neurobiology, 13*, 212-218.

Ransom, B., Behar, T., & Nedergaard, M. (2003). New roles for astrocytes (stars at last). *Trends in Neurosciences, 26*, 520-530.

Rao, S. C., Rainer, G., & Miller, E. K. (1997). Integration of what and where in the primate prefrontal cortex. *Science, 276*, 821-824.

Rasmussen, T., & Milner, B. (1975). Clinical and surgical studies of the cerebral speech areas in man. In K. J. Zulch, O. Creutzfeldt, & G. C. Galbraith (Eds.), *Cerebral localization* (pp. 238-257). New York: Springer-Verlag.

Ratliff, F. (1972, June). Contour and contrast. *Scientific American, 226*, 90-101.

Rattenborg, N. C., Amlaner, C. J., & Lima, S. L. (2000). Behavioral, neurophysiological and evolutionary perspectives on unihemispheric sleep. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 24*, 817-842.

Rauschecker, J. P., Tian, B., & Hauser, M. (1995). Processing of complex sounds in the macaque nonprimary auditory cortex. *Science, 268*, 111-114.

Ravizza, S. M., & Ivry, R. B. (2001). Comparison of the basal ganglia and cerebellum in shifting attention. *Journal of Cognitive Neuroscience, 13*, 285-297.

Ravussin, E., & Danforth, E., Jr. (1999). Beyond sloth—physical activity and weight gain. *Science, 283*, 184-185.

Raynor, H. A., & Epstein, L. H. (2001). Dietary variety, energy regulation, and obesity. *Psychological Bulletin, 127*, 325-341.

Reame, N., Sauder, S. E., Kelch, R. P., & Marshall, J. C. (1984). Pulsatile gonadotropin secretion during the human menstrual cycle: Evidence for altered frequency of gonadotropin releasing hormone secretion. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 59*, 328.

Reber, P. J., Knowlton, B. J., & Squire, L. R. (1996). Dissociable properties of memory system: Differences in the flexibility of declarative and nondeclarative knowledge. *Behavioral Neuroscience, 110*(5), 861-871.

Rechtschaffen, A. (1998). Current perspectives on the function of sleep. *Perspectives in Biology and Medicine, 41*(3), 359-390.

Rechtschaffen, A., & Bergmann, B. M. (1995). Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method. *Behavioural Brain Research, 69*, 55-63.

Rechtschaffen, A., Gilliland, M. A., Bergmann, B. M., & Winter, J. B. (1993). Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats. *Science, 221*, 182-184.

Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects*. Washington, DC: U.S. Government Printing Office.

Redd, M., & de Castro, J. M. (1992). Social facilitation of eating: Effects of social instruction on food intake. *Physiology & Behavior, 52*, 749-754.

Rees, G., Kreiman, G., & Koch, C. (2002). Neural correlates of consciousness in humans. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 261-270.

Rees, G., Russell, C., Frith, C. D., & Driver, J. (1999). Inattentional blindness versus inattentional amnesia for fixated but ignored words. *Science, 286*, 2504-2507.

Rehm, J., Gschwend, P., Steffen, T., Gutzwiller, F., Dobler-Mikola, A., & Uchtenhagen, A. (2001). Feasibility, safety, and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: A follow-up study. *Lancet, 358*, 1417-1423.

Reid, R. C., & Alonso, J-M. (1996). The processing and encoding of information in the visual cortex. *Current Opinion in Neurobiology, 6*, 475-480.

Reiman, E. M., Lane, R. D., Ahern, G. L., Schwartz, G. E., & Davidson, R. J. (2000). Positron emission tomography in the study of emotion, anxiety, and anxiety disorders. In R. D. Lane & L. Nadel (Eds.), *Cognitive neuroscience of emotion* (pp. 389-406). New York: Oxford University Press.

Reinarman, C., Cohen, P. D., & Kaal, H. L. (2004). The limited relevance of drug policy: Cannabis in Amsterdam and in San Francisco. *American Journal of Public Health, 94*, 836-842.

Reiner, W. (1997). To be male or female—that is the question. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine, 151*, 224-225.

Remple, M. S., Bruneau, R. M., VandenBerg, P. M., Goertzen, C., & Kleim, J. A. (2001). Sensitivity of cortical movement representations to motor experience: Evidence that skill learning but not strength training induces cortical reorganization. *Behavioral Brain Research, 123*, 133-141.

Rensberger, B. (2000). The nature of evidence. *Science, 289*, 61.

Rensink, R. A. (2002). Change detection. *Annual Review of Psychology, 53*, 245-277.

Renvall, R., & Hari, R. (2002). Auditory cortical responses to speech-like stimuli in dyslexic adults. *Journal of Cognitive Neuroscience, 14*, 757-768.

Rettig, J., & Neher, E. (2002). Emerging roles of presynaptic proteins in calcium-triggered exocytosis. *Science, 298*, 781-785.

Reuter-Lorenz, P. A., & Miller, A. C. (1998). The cognitive neuroscience of human laterality: Lessons from the bisected brain. *Current Directions in Psychological Science, 7*, 15-20.

Revusky, S. H., & Garcia, J. (1970). Learned associations over long delays. In G. H. Bower & J. T. Spence (Eds.), *The psychology of learning and motivation* (Vol. 4, pp. 1-85). New York: Academic Press.

Reynolds, D. V. (1969). Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science, 164*, 444-445.

Rhees, R. W., Lephart, E. D., & Eliason, D. (2001). Effects of maternal separation during early postnatal development on male sexual behavior and female reproductive function. *Behavioural Brain Research, 123*, 1-10.

Rhodes, J. S., Van Praag, H., Jeffrey, S., Girard, I., Mitchell, G. S., Garland, T., Jr., & Gage, F. H. (2002). Exercise increases hippocampal neurogenesis to high levels but does not improve spatial learning in mice bred for increased voluntary wheel running. *Behavioral Neuroscience, 117*, 1006-1016.

Ricaurte, G. A., Yuan, J., Hatzidimitriou, G., Cord, B. J., & McCann, U. D. (2002). Severe dopaminergic neurotoxicity in primates after a common recreational dose regimen of MDMA («Ecstasy»). *Science, 297*, 2260-2263.

Riccio, D. C., Millin, P. M., & Gisquet-Verrier, P. (2003). Retrograde amnesia: Forgetting back. *Current Directions in Psychological Science, 12*, 41-44.

Richards, W. (1971, May). The fortification illusions of migraines. *Scientific American, 224*, 89-97.

Richter, C. P. (1967). Sleep and activity: Their relation to the 24-hour clock. *Proceedings of the Association for Research on Nervous and Mental Disorders, 45*, 8-27.

Richter, C. P. (1971). Inborn nature of the rat's 24-hour clock. *Journal of Comparative and Physiological Psychology, 75*, 1-14.

Riddle, M. A., & Carlson, J. (2001). Clinical psychopharmacology for Tourette syndrome and associated disorders. In D. J. Cohen, C. G. Goetz, & J. Jancovic (Eds), *Tourette syndrome*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Ridley, A. J., Schwartz, M. A., Burridge, K., Firtel, R. A., Ginsberg, M. H., Borisy, G., et al. (2003). Cell migration: Integrating signals from front to back. *Science, 302*, 1704-1711.

Rijntjes, M., Dettmers, C., Büchel, C., Kiebel, S., Frackowiak, R. S. J., & Weiller, C. (1999). A blueprint for movement: Functional and anatomical representations in the human motor system. *Journal of Neuroscience, 19*, 8043-8048.

Ritter, R. C. (2004). Gastrointestinal mechanisms of satiation for food. *Physiology and Behavior, 81*, 249-273.

Rizzolatti, G., Fogassi, L., & Gallese, V. (2002). Motor and cognitive functions of the ventral premotor cortex. *Current Opinion in Neurobiology, 12*, 149-154.

Robinson, T. E. (1991). Persistent sensitizing effects of drugs on brain dopamine systems and behavior: Implications for addiction and relapse. In J. Barchas & S. Korenman (Eds.), *The biological basis of substance abuse and its therapy*. New York: Oxford University Press.

Robinson, T. E. (2004). Addicted rats. *Science, 305*, 951-953.

Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews, 18*, 247-291.

Robinson, T. E., & Justice, J. B. (Eds.). (1991). *Microdialysis in the neurosciences. Vol. 7, Techniques in the neural and behavioral sciences*. Amsterdam: Elsevier.

Rockstroh, B., Clementz, B. A., Pantev, C., Blumenfeld, L. D., Sterr, A., & Elbert, T. (1998). Failure of dominant left-hemispheric activation to right-ear stimulation in schizophrenia. *Neuroreport, 9*, 3819-3822.

Rockstroh, B., Kissler, J., Mohr, B., Eulitz, C., Lommen, U., Wienbruch, C., et al. (2001). Altered hemispheric asymmetry of auditory magnetic fields to tones and syllables in schizophrenia. *Biological Psychiatry, 49*, 694-703.

Rodgers, R. J., Halford, J. C. G., Nunes de Souza, R. L., Canto de Souza, A. L., Piper, D. C., Arch, J. R. S., et al. (2001). SB-334867, a selective orexin-1 receptor antagonist, enhances behavioural satiety and blocks the hyperphagic effect of orexin-A in rats. *European Journal of Neuroscience, 13*, 1444-1452.

Rodier, P. M. (2000, February). The early origins of autism. *Scientific American, 284*, 56-63.

Rodin, J. (1985). Insulin levels, hunger, and food intake: An example of feedback loops in body weight regulation. *Health Psychology, 4*, 1-24.

Rodríguez-Manzo, G., Pellicer, F., Larsson, K., & Fernández-Guasti, A. (2000). Stimulation of the medial preoptic area facilitates sexual behavior but does not reverse sexual satiation. *Behavioral Neuroscience, 114*, 553-560.

Roe, A. W., Pallas, S. L., Hahm, J-O., & Sur, M. (1990). A map of visual space induced in primary auditory cortex. *Science, 250*, 818-820.

Rogers, P. J., & Blundell, J. E. (1980). Investigation of food selection and meal parameters during the development of dietary induced obesity. *Appetite, 1*, 85-88.

Rogers, R. D., & Robbins, T. W. (2001). Investigating the neurocognitive deficits associated with chronic drug misuse. *Current Opinion in Neurobiology, 11*, 250-257.

Roland, P., Svensson, G., Lindeberg, T., Risch, T., Baumann, P., Dehmel, A., et al. (2001). A database generator for human brain imaging. *Trends in Neurosciences, 24*, 562-564.

Rolls, B. J. (1986). Sensory-specific satiety. *Nutrition Reviews, 44*, 93-101.

Rolls, B. J. (1990). The role of sensory-specific satiety in food intake and food selection. In E. D. Capaldi & T. L. Powley (Eds.), *Taste, experience, and feeding* (pp. 28-42). Washington, DC: American Psychological Association.

Rolls, B. J., Rolls, E. T., Rowe, E. A., & Sweeney, K. (1981). Sensory specific satiety in man. *Physiology & Behavior, 27*, 137-142.

Rolls, E. T. (1981). Central nervous mechanisms related to feeding and appetite. *British Medical Bulletin, 37*, 131-134.

Rolls, E. T., Robertson, R. G., & Georges-François, P. (1995). The representation of space in the primate hippocampus. *Society for Neuroscience Abstracts, 21*, 1492.

Romanski, L. M., & LeDoux, J. E. (1992). Equipotentiality of thalamo-cortico-amygdala projections as auditory conditioned stimulus pathways. *Journal of Neuroscience, 12*, 4501-4509.

Rosa, M. G. P., Tweedale, R., & Elston, G. N. (2000). Visual responses of neurons in the middle temporal area of New World monkeys after lesions of striate cortex. *Journal of Neuroscience, 20*, 5552-5563.

Rosenthal, D., Wender, P. H., Kety, S. S., Welner, J., & Schulsinger, F. (1980). The adopted-away offspring of schizophrenics. *American Journal of Psychiatry, 128*, 87-91.

Roser, M., & Gazzaniga, M. S. (2004). Automatic brains—interpretive minds. *Current Directions in Psychological Science, 13*, 56-59.

Rossi, F., & Cattaneo, E. (2002). Neural stem cell therapy for neurological diseases: Dreams and reality. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 401-409.

Rossignol, S. (2000). Locomotion and its recovery after spinal injury. *Current Opinion in Neurobiology, 10*, 708-716.

Rossion, B., Schiltz, C., Robaye, L., Pirenne, D., & Crommelinck, M. (2001). How does the brain discriminate familiar and unfamiliar faces? A PET study of face categorical perception. *Journal of Cognitive Neuroscience, 13*, 1019-1034.

Rothwell, J. C., Traub, M. M., Day, B. L., Obeso, J. A., Thomas, P. K., & Marsden, C. D. (1982). Manual motor performance in a deafferented man. *Brain, 105*, 515-542.

Rothwell, N. J., & Stock, M. J. (1982). Energy expenditure derived from measurements of oxygen consumption and energy balance in hyperphagic, «cafeteria»-fed rats. *Journal of Physiology, 324*, 59-60.

Rourke, B. P., Ahmad, S. A., Collins, D. W., Hayman-Abello, B. A., Hayman-Abello, S. E., & Warriner, E. M. (2002). Child clinical/pediatric neuropsychology: Some recent advances. *Annual Review of Psychology, 53*, 309-339.

Rowe, J. B., Toni, I., Josephs, O., Frackowiak, R. S., & Pasingham, R. E. (2000). The prefrontal cortex: Response selection or maintenance within working memory? *Science, 288*, 1656-1660.

Rowland, N. (1981). Glucoregulatory feeding in cats. *Physiology & Behavior, 26*, 901-903.

Rowland, N. E. (1990). Sodium appetite. In E. D. Capaldi & T. L. Powley (Eds.), *Taste, experience, and feeding* (pp. 94-104). Washington, DC: American Psychological Association.

Rozin, P., Dow, S., Moscovitch, M., & Rajaram, S. (1998). What causes humans to begin and end a meal? A role for memory for what has been eaten, as evidenced by a study of multiple meal eating in amnesic patients. *Psychological Science, 9*, 392-396.

Rozin, P. N., & Schulkin, J. (1990). Food selection. In E. M. Stricker (Ed.), *Handbook of behavioral neurobiology* (pp. 297-328). New York: Plenum Press.

Rudy, J. W., & Sutherland, R. J. (1992). Configural and elemental associations and the memory coherence problem. *Journal of Cognitive Neuroscience, 4*, 208-216.

Rushworth, M. F., Johansen-Berg, H., Gobel, S. M., & Devlin, J. T. (2003). The left parietal and premotor cortices: Motor attention and selection. *Neuroimage, 20*, 89-100.

Rushworth, M. F. S. (2000). Anatomical and functional subdivision within the primate lateral prefrontal cortex. *Psychobiology, 28*, 187-196.

Russell, J. A., Bachorowski, J.-A., & Fernandez-Dols, J.-M. (2003). Facial and vocal expressions of emotion. *Annual Review of Psychology, 54*, 329-349.

Russell, W. R., & Espir, M. I. E. (1961). *Traumatic aphasia—a study of aphasia in war wounds of the brain*. London: Oxford University Press.

Rutledge, L. L., & Hupka, R. B. (1985). The facial feedback hypothesis: Methodological concerns and new supporting evidence. *Motivation and Emotion, 9*, 219-240.

Rutter, M. L. (1997). Nature-nurture integration: The example of antisocial behavior. *American Psychologist, 52*, 390-398.

Rutter, M., & Silberg, J. (2002). Gene-environment interplay in relation to emotional and behavioral disturbance. *Annual Review of Psychology, 53*, 463-490.

Rymer, R. (1993). *Genie*. New York: HarperCollins

Sack, R. L., & Lewy, A. J. (2001). Circadian rhythm sleep disorders: Lessons from the blind. *Sleep Medicine Reviews, 5*, 189-206.

Sacks, O. (1985). *The man who mistook his wife for a hat and other clinical tales*. New York: Summit Books.

Saffran, E. M. (1997). Aphasia: Cognitive neuropsychological aspects. In T. E. Feinberg & M. J. Farah (Eds.), *Behavioral neurology and neuropsychology* (pp. 151-166). New York: McGraw-Hill.

Sakuma, Y., & Pfaff, D. W. (1979). Mesencephalic mechanisms for the integration of female reproductive behavior in the rat. *American Journal of Physiology, 237*, 285-290.

Salamone, J. D. (2000). A critique of recent studies on placebo effects of antidepressants: Importance of research on active placebos. *Psychopharmacology, 152*, 1-6.

Salovey, P., Rothman, A. J., Detweiler, J. B., & Steward, W. T. (2000). Emotional states and physical health. *American Psychologist, 55*, 110-121.

Salzer, J. L. (2002). Nodes of Ranvier come of age. *Trends in Neurosciences, 25*(1), 2-5.

Salzet, M., Vieau, D., & Day, R. (2000). Crosstalk between nervous and immune systems through the animal kingdom: Focus on opioids. *Trends in Neuroscience, 23*, 550-555.

Sanders, D., & Bancroft, J. (1982). Hormones and the sexuality of women—the menstrual cycle. *Clinics in Endocrinology and Metabolism, 11*, 639-659.

Sanes, J. N. (2003). Neocortical mechanisms in motor learning. *Current Opinion in Neurobiology, 13*, 225-231.

Sanes, J. N., & Donoghue, J. P. (2000). Plasticity and primary motor cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 393-415.

Sanes, J. N., Donoghue, J. P., Thangaraj, V., Edelman, R. R., & Warach, S. (1995). Shared neural substrates controlling hand movements in human motor cortex. *Science, 268*, 1775-1777.

Sanes, J. N., Suner, S., & Donoghue, J. P. (1990). Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. I. Long-term patterns of reorganization following motor or mixed peripheral nerve lesions. *Experimental Brain Research, 79*, 479-491.

Saper, C. B., Chou, T. C., & Scammell, T. E. (2001). The sleep switch: Hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in Neurosciences, 24*, 726-731.

Sapolsky, R. M. (1997). The importance of a well-groomed child. *Science, 277*, 1620-1622.

Savic, I. (2002). Imaging of brain activation by odorants in humans. *Current Opinion in Neurobiology, 12*, 455-461.

Savill, J., Gregory, C., & Haslett, C. (2003). Eat me or die. *Science, 302*, 1516-1517.

Sawa, A., & Snyder, S. H. (2002). Schizophrenia: Diverse approaches to a complex disease. *Science, 296*, 692-695.

Sawada, H., & Shimohama, S. (2000). Neuroprotective effects of estradiol in mesencephalic dopaminergic neurons. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 24*, 143-147.

Sawle, G. V., & Myers, R. (1993) The role of positron emission tomography in the assessment of human neurotransplantation. *Trends in Neurosciences, 16*, 172-176.

Saxena, A. (2003). Issues in newborn screening. *Genetic Testing, 7*, 131-134.

Sbragia, G. (1992). Leonardo da Vinci and ultrashort sleep: Personal experience of an eclectic artist. In C. Stampi (Ed.), *Why we nap: Evolution, chronobiology, and functions of polyphasic and ultrashort sleep*. Boston: Birkhaüser.

Schally, A. V., Kastin, A. J., & Arimura, A. (1971). Hypothalamic follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH)-regula-

ting hormone: Structure, physiology, and clinical studies. *Fertility and Sterility, 22*, 703-721.

Schärli, H., Harman, A. M., & Hogben, J. H. (1999a). Blindsight in subjects with homonymous visual field defects. *Journal of Cognitive Neuroscience, 11*, 52-66.

Schärli, H., Harman, A. M., & Hogben, J. H. (1999b). Residual vision in a subject with damaged visual cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience, 11*, 502-510.

Schatzman, M., Worsley, A., & Fenwich, P. (1988). Correspondence during lucid dreams between dreamed and actual events. In J. Gackenbach & S. LaBerge (Eds.), *Conscious mind, sleeping brain* (pp. 67-103). New York: Plenum.

Scheiber, M. H. (1999). Somatotopic gradients in the distributed organization of the human primary motor cortex hand area: Evidence from small infarcts. *Experimental Brain Research, 128*, 139-148.

Scheiber, M. H., & Poliakov, A. V. (1998). Partial inactivation of the primary motor cortex hand area: Effects on individuated finger movements. *Journal of Neuroscience, 18*, 9038-9054.

Scheiffele, P. (2003). Cell-cell signaling during synapse formation in the CNS. *Annual Review of Neuroscience, 26*, 485-508.

Schelling, T. C. (1992). Addictive drugs: The cigarette experience. *Science, 255*, 430-433.

Schenck, C. H., Bundlie, S. R., Ettinger, M. G., & Mahowald, M. W. (1986). Chronic behavioral disorders of human REM sleep: A new category of parasomnia. *Sleep, 9*, 293-308.

Schenk, D. (2002). Amyloid- immunotherapy for Alzheimer's disease: The end of the beginning. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 824-828.

Schettino, L. F., & Otto, T. (2001). Patterns of expression in the amygdala and ventral perirhinal cortex induced by training in an olfactory fear conditioning paradigm. *Behavioral Neuroscience, 115*, 1257-1272.

Schieber, M. H., & Hibbard, L. S. (1993). How somatotopic is the motor cortex hand area? *Science, 261*, 489-492.

Schiffman, S. S., & Erickson, R. P. (1980). The issue of primary tastes versus a taste continuum. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 4*, 109-117.

Schlag, J., & Schlag-Rey, M. (2002). Through the eye, slowly: Delays and localization errors in the visual system. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 191-200.

Schlaug, G., Jäncke, L., Huang, Y., & Steinmetz, H. (1995). *In vivo* evidence of structural brain asymmetry in musicians. *Science, 267*, 699-701.

Schreiner, C. E. (1992). Functional organization of the auditory cortex: Maps and mechanisms. *Current Opinion in Neurobiology, 2*, 516-521.

Schreiner, C. E., Read, H. L., & Sutter, M. L. (2000). Modular organization of frequency integration in primary auditory cortex. *Annual Review of Neuroscience, 23*, 501-529.

Schultz, W. (1997). Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Current Opinion in Neurobiology, 7*, 191-197.

Schultz, W., Tremblay, L., & Hollermar, J. R. (2003). Changes in behavior-related neuronal activity in the striatum during learning. *Trends in Neurosciences, 26*, 321-328.

Schwartz, G. J., & Azzara, A. V. (2004). Sensory neurobiological analysis of neuropeptide modulation of meal size. *Physiology and Behavior, 82*, 81-87.

Schwartz, M. W. (2000). Staying slim with insulin in mind. *Science, 289*, 2066-2067.

Schwartz, M. W., Peskind, E., Raskind, M., Nicolson, M., Moore, J., Morawiecki, A., et al. (1996a). Cerebrospinal fluid leptin levels: Relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nature Medicine, 2*, 589-593.

Schwartz, M. W., Seeley, R. J., Campfield, L. A., Burn, P., & Baskin, D. G. (1996b). Identification of hypothalamic targets of leptin action. *Journal of Clinical Investigation, 98*, 1101-1106.

Sclafani, A. (1990). Nutritionally based learned flavor preferences in rats. In E. D. Capaldi & T. L. Powley (Eds.), *Taste, experience, and feeding* (pp. 139-156). Washington, DC: American Psychological Association.

Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 20*, 11-21.

Seaberg, R. M, & van der Kooy, D. (2003). Stem and progenitor cells: The premature desertion of rigorous definitions. *Trends in Neurosciences, 26*, 125-131.

Searle, J. R. (2000). Consciousness. *Annual Review of Neuroscience, 23*, 557-578.

Searle, L. V. (1949). The organization of hereditary maze-brightness and maze-dullness. *Genetic Psychology Monographs, 39*, 279-325.

Seeley, R. J., & Schwartz, M. W. (1997). The regulation of energy balance: Peripheral hormonal signals and hypothalamic neuropeptides. *Current Directions in Psychological Science, 6*, 39-44.

Seeley, R. J., van Dijk, G., Campfield, L. A., Smith, F. J., Nelligan, J. A., Bell, S. M., et al. (1996). The effect of intraventricular administration of leptin (Ob protein) on food intake and body weight in the rat. *Hormone and Metabolic Research, 28*, 664-668.

Segal, M. (2001). Rapid plasticity of dendritic spine: Hints to possible functions? *Progress in Neurobiology, 63*, 61-70.

Segerstrom, S. C., & Miller, G. E. (2004). Psychological stress and the human immune system: A meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological Bulletin, 130*, 601-630.

Segovia, S. y Guillamón, A. (1993). «Sexual dimorphism in the vomeronasal pathway and sex differences in reproductive behaviors.» *Brain research reviews. 18*, 51-74.

Seitz, R. J., Roland, P. E., Bohm, C., Greitz, T., & Stone-Elanders, S. (1990). Motor learning in man: A positron emission tomographic study. *NeuroReport, 1*, 17-20.

Selkoe, D. J. (1991, November). Amyloid protein and Alzheimer's. *Scientific American, 265*, 68-78.

Selkoe, D. J. (2002). Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science, 298*, 789-791.

Semple, M. N., & Scott, B. H. (2003). Cortical mechanisms in hearing. *Current Opinion in Neurobiology, 13*, 167-173.

Sener, R. N. (2003). Phenylkenonuria: Diffusion magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. *Computer Assisted Tomography, 27*, 541-543.

Serfaty, M., Kennell-Webb, S., Warner, J., Blizard, R., & Raven, P. (2002). Double blind randomized placebo controlled trial of low dose melatonin for sleep disorders in dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 17*, 1120-1127.

Serizawa, S, Miyamichi, K., Nakatani, H., Suzuki, M., Saito, M., Yoshihara, Y., & Sakano, H. (2003). Negative feedback regulation ensures the one receptor—one olfactory neuron rule in mouse. *Science, 302*, 2088-2094.

Servos, P., Engel, S. A., Gati, J., & Menon, R. (1999). fMRI evidence for an inverted face representation in human somatosensory cortex. *Neuroreport, 10*(7), 1393-1395.

Sewards, T. V., & Sewards, M. A. (2001). Cortical association areas in the gustatory system. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 25*, 395-407.

Shapely, R., & Hawken, M. (2002). Neural mechanisms for color perception in the primary visual cortex. *Current Opinion in Neurobiology, 12*, 426-432.

Shapiro, B. H., Levine, D. C., & Adler, N. T. (1980). The testicular feminized rat: A naturally occurring model of androgen independent brain masculinization. *Science, 209*, 418-420.

Shapleske, J., Rossell, S. L., Simmons, A., David, A. S., & Woodruff, P. W. R. (2001). Are auditory hallucinations the consequence of abnormal cerebral lateralization? A morphometric MRI study of the sylvian fissure and planum temporale. *Biological Psychiatry, 49*, 685-693.

Shaw, P. J., Cirelli, C., Greenspan, R. J., & Tononi, G. (2000). Correlates of sleep and waking in *Drosophila melanogaster*. *Science, 287*, 1834-1837.

Shaywitz, S. E. (1996, November). Dyslexia. *Scientific American, 275*, 98-104.

Sheng, M., & Kim, M. J. (2002). Postsynaptic signaling and plasticity mechanisms. *Science, 298*, 776-780.

Shepherd, G. M., & Erulkar, S. D. (1997). Centenary of the synapse: From Sherrington to the molecular biology of the synapse and beyond. *Trends in Neurosciences, 20*, 385-392.

Sheppard, D. M., Bradshaw, J. L., Purcell, R., & Pantelis, C. (1999). Tourette's and comorbid syndromes: Obsessive compulsive and attention deficit hyperactivity disorder. A common etiology? *Clinical Psychology Review, 19*, 531-552.

Sherry, D. F., & Vaccarino, A. L. (1989). Hippocampus and memory for food caches in black-capped chickadees. *Behavioral Neuroscience, 103*, 308-318.

Sherwin, B. B. (1985). Changes in sexual behavior as a function of plasma sex steroid levels in post-menopausal women. *Maturitas, 7*, 225-233.

Sherwin, B. B. (1988). A comparative analysis of the role of androgen in human male and female sexual behavior: Behavioral specificity, critical thresholds, and sensitivity. *Psychobiology, 16*, 416-425.

Sherwin, B. B. (2003). Estrogen and cognitive functioning in women. *Endocrine Reviews, 24*, 133-151.

Sherwin, B. B., Gelfand, M. M., & Brender, W. (1985). Androgen enhances sexual motivation in females: A prospective cross-over study of sex steroid administration in the surgical menopause. *Psychosomatic Medicine, 47*, 339-351.

Sheth, B. R., Sharma, J., Chenchal Rao, S., & Sur, M. (1996). Orientation maps of subjective contours in visual cortex. *Science, 274*, 2110-2115.

Shimura, T., & Shimokochi, M. (1990). Involvement of the lateral mesencephalic tegmentum in copulatory behavior of male rats: Neuron activity in freely moving animals. *Neuroscience Research, 9*, 173-183.

Shin, J. C., & Ivry, R. B. (2003). Spatial and temporal sequence learning in patients with Parkinson's disease or cerebellar lesions. *Journal of Cognitive Neuroscience, 15*, 1232-1243.

Shouse, M. N., King, A., Langer, J., Vreeken, T., King, K., & Richkind, M. (1990). The ontogeny of feline temporal lobe epilepsy: Kindling a spontaneous seizure disorder in kittens. *Brain Research, 525*, 215-224.

Siegel, J. M. (1983). A behavioral approach to the analysis of reticular formation unit activity. In T. E. Robinson (Ed.), *Behavioral approaches to brain research* (pp. 94-116). New York: Oxford University Press.

Siegel, J. M. (2000, January). Narcolepsy. *Scientific American, 282*, 77-81.

Siegel, J. M. (2001). The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science, 294*, 1058-1063.

Siegel, S. (2004). Intra-administration associations and withdrawal symptoms: Morphine-elicited morphine withdrawal. *Experimental and Clinical Psychopharmacology, 10*, 162-183.

Siegel, S., Hinson, R. E., Krank, M. D., & McCully, J. (1982). Heroin «overdose» death: Contribution of drug-associated environmental cues. *Science, 216*, 436-437.

Silberberg, G., Gupta, A., & Markram, H. (2002). Stereotypy in neocortical microcircuits. *Trends in Neurosciences, 25*(5), 227-230.

Silk, J. B., Alberts, S. C., & Altmann, J. (2003). Social bonds of female baboons enhance infant survival. *Science, 302*, 1231-1233.

Simerly, R. B. (2002). Wired for reproduction: Organization and development of sexually dimorphic circuits in the mammalian forebrain. *Annual Review of Neuroscience, 25*, 507-536.

Sinclair, S. V., & Mistlberger, R. E. (1997). Scheduled activity reorganizes circadian phase of Syrian hamsters under full and skeleton photoperiods. *Behavioural Brain Research, 87*, 127-137.

Singer, J. (1968). Hypothalamic control of male and female sexual behavior. *Journal of Comparative and Physiological Psychology, 66*, 738-742.

Singer, L. T., Arendt, R., Minnes, S., Farkas, K., Salvator, A., Kirchner, K. L., & Kliegman, R. (2002). Cognitive and motor outcomes of cocaine-exposed infants. *Journal of the American Medical Association, 287*, 1952-1960.

Sirigu, A., & Duhamel, J. R. (2001). Motor and visual imagery as two complementary but neurally dissociable mental processes. *Journal of Cognitive Neuroscience, 13*, 910-919.

Sladek, J. R., Jr., Redmond, D. E., Jr., Collier, T. J., Haber, S. N., Elsworth, J. D., Deutch, A. Y., & Roth, R. H. (1987). Transplantation of fetal dopamine neurons in primate brain reverses MPTP induced Parkinsonism. In F. J. Seil, E. Herbert, & B. M. Carlson (Eds.), *Progress in brain research* (Vol. 71, pp. 309-323). New York: Elsevier.

Slezak, M., & Pfrieger, F. W. (2003). New roles for astrocytes: Regulation of CNS synaptogenesis. *Trends in Neurosciences, 26*, 531-535.

Sluder, G., & McCollum, D. (2000). The mad ways of meiosis. *Science, 289*, 254-255.

Small, M. F. (1992). Female choice in mating. *American Scientist, 80*, 142-151.

Smith, D. V., & Margolskee, R. F. (March, 2001). Making sense of taste. *Scientific American, 284*, 32-39.

Smith, E. E. (2000). Neural bases of human working memory. *Current Directions in Psychological Science, 9*, 45-49.

Smith, F. J., & Campfield, L. A. (1993). Meal initiation occurs after experimental induction of transient declines in blood glucose. *American Journal of Physiology, 265*, 1423-1429.

Snyder, S. H. (1978). Neuroleptic drugs and neurotransmitter receptors. *Journal of Clinical and Experimental Psychiatry, 133*, 21-31.

Sofroniew, M. V., Howe, C. L., & Mobley, W. C. (2001). Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair. *Annual Review of Neuroscience, 24*, 1217-1281.

Soloman, S. M., & Kirby, D. F. (1990). The refeeding syndrome: A review. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 14*, 90-97.

Sommer, M. A., & Wurtz, R. H. (2002). A pathway in primate brain for internal monitoring of movements. *Science, 296*, 1480-1482.

Spanagel, R., & Weiss, F. (1999). The dopamine hypothesis of reward: Past and current status. *Trends in Neurosciences, 22*, 521-527.

Spear, L. P. (2000). Neurobehavioral changes in adolescence. *Current Directions in Psychological Science, 9*, 111-114.

Spencer, R. M. C., Zelaznik, H. N., Diedrichsen, J., & Ivry, R. B. (2003). Disrupted timing of discontinuous but not continuous movements by cerebellar lesions. *Science, 300*, 1437-1440.

Sperry, R. W. (1943). Effect of 180° rotation of the retinal field on visuomotor coordination. *Journal of Experimental Zoology, 92*, 263-279.

Sperry, R. W. (1963). Chemoaffinity in the orderly growth of nerve fiber patterns and connections. *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A., 50*, 703-710.

Sperry, R. W. (1964, January). The great cerebral commissure. *Scientific American, 210*, 42-52.

Sperry, R. W., Zaidel, E., & Zaidel, D. (1979). Self recognition and social awareness in the deconnected minor hemisphere. *Neuropsychologia, 17*, 153-166.

Spielman, A. J., Saskin, P., & Thorpy, M. J. (1987). Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed. *Sleep, 10*, 45-56.

Spillman, L., & Werner, J. S. (1996). Long-range interactions in visual perception. *Trends in Neurosciences, 19*, 428-434.

Spitzer, R. L., Skodol, A. E., Gibbon, M., & Williams, J. B. W. (1983). *Psychopathology: A case book*. New York: McGraw-Hill.

Squire, L. R. (1987). *Memory and brain*. New York: Oxford University Press.

Squire, L. R., Amaral, D. G., Zola-Morgan, S., Kritchevsky, M., & Press, G. (1989). Description of brain injury in the amnesic patient N.A. based on magnetic resonance imaging. *Experimental Neurology, 105*, 23-35.

Squire, L. R., Clark, R. E., & Knowlton, B. J. (2001). Retrograde amnesia. *Hippocampus, 11*, 50-55.

Squire, L. R., Slater, P. C., & Chace, P. M. (1975). Retrograde amnesia: Temporal gradient in very long term memory following electroconvulsive therapy. *Science, 187*, 77-79.

Squire, L. R., & Spanis, C. W. (1984). Long gradient of retrograde amnesia in mice: Continuity with the findings in humans. *Behavioral Neuroscience, 98*, 345-348.

Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1985). The neuropsychology of memory: New links between humans and experimental animals. *Annals of the New York Academy of Sciences, 444*, 137-149.

Squire, L. R. & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science, 253*, 1380-1386.

St. George-Hyslop, P. H. (2000, December). Piecing together Alzheimer's. *Scientific American, 283*, 76-83.

Stampi, C. (1992a). Evolution, chronobiology, and functions of polyphasic and ultrashort sleep: Main issues. In C. Stampi (Ed.), *Why we nap: Evolution, chronobiology, and functions of polyphasic and ultrashort sleep*. Boston: Birkhaüser.

Stampi, C. (Ed.). (1992b). *Why we nap: Evolution, chronobiology, and functions of polyphasic and ultrashort sleep*. Boston: Birkhaüser.

Stanford, S. C., & Salmon, P. (1993). *Stress: From synapse to syndrome*. London: Academic Press.

Stefano, G. B., Goumon, Y., Casares, F., Cadet, P., Fricchione, G. L., Rialas, C., et al. (2000). Endogenous morphine. *Trends in Neurosciences, 23*, 436-442.

Stein, D. G. (2001). Brain damage, sex hormones and recovery: A new role for progesterone and estrogen? *Trends in Neurosciences, 24*, 386-391.

Stein, D. G., & Hoffman, S. W. (2003). Estrogen and progesterone as neuroprotective agents in the treatments of acute brain injuries. *Pediatric Rehabilitation, 6*, 13-22.

Steinman, L., Martin, R., Bernard, C., Conlon, P., & Oksenberg, J. R. (2002). Multiple sclerosis: Deeper understanding of its pathogenesis reveals new targets for therapy. *Annual Review of Neuroscience, 25*, 491-505.

Stepanski, E., Lamphere, J., Badia, P., Zorick, F., & Roth, T. (1984). Sleep fragmentation and daytime sleepiness. *Sleep, 7*, 18-26.

Stepanski, E., Lamphere, J., Roehrs, T., Zorick, F., & Roth, T. (1987). Experimental sleep fragmentation in normal subjects. *International Journal of Neuroscience, 33*, 207-214.

Stiles, J. (1998). The effects of early focal brain injury on lateralization of cognitive function. *Current Directions in Psychological Science, 7*, 21-26.

Stone, T. W. (1996). *CNS neurotransmitters and neuromodulators. Neuroactive steroids*. Boca Raton, FL: CRC Press.

Strickland, D., & Bertoni, J. M. (2004). Parkinson's prevalence estimated by a state registry. *Movement Disorders, 19*, 318-323.

Strömland, K., Nordin, V., Miller, M., Åkerström, B., & Gillberg, C. (1994). Autism in thalidomide embryopathy: A population study. *Developmental Medicine and Child Neurology, 36*, 351-356.

Strub, R. L., & Black, F. W. (1997). The mental status exam. In T. E. Feinberg & M. J. Farah (Eds.), *Behavioral neurology and neuropsychology* (pp. 25-42). New York: McGraw-Hill.

Strubbe, J. H., & Steffens, A. B. (1997). Blood glucose levels in portal and peripheral circulation and their relation to food intake in the rat. *Physiology & Behavior, 19*, 303-307.

Strubbe, J. H., & Van Dijk, G. (2002). The temporal organization of ingestive behaviour and its interaction with regulation of energy balance. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 26*, 485-498.

Stuss, D. T., & Levine, B. (2002). Adult clinical neuropsychology: Lessons from studies of the frontal lobes. *Annual Review of Psychology, 53*, 401-433.

Sucliffe, J. G., & De Lecea, L. (2002). The hypocretins: Setting the arousal threshold. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 339-349.

Sullivan, E. V., & Marsh, L. (2003). Hippocampal volume deficits in alcoholic Korsakoff's syndrome. *Neurology, 61*, 1716-1719.

Sunday, S. R., & Halmi, K. A. (1990). Taste perceptions and hedonicas in eating disorders. *Physiology and Behavior, 48*, 587-594.

Suzuki, W. A., & Clayton, N. S. (2000). The hippocampus and memory: A comparative and ethological perspective. *Current Opinion in Neurobiology, 10*, 768-773.

Swaab, D. F., & Fliers, E. (1985). A sexually dimorphic nucleus in the human brain. *Science, 188*, 1112-1115.

Swaab, D. F., & Hofman, M. A. (1995). Sexual differentiation of the human hypothalamus in relation to gender and sexual orientation. *Trends in Neuroscience, 18*, 264-270.

Swaab, D. F., Zhou, J. N., Ehlhart, T., & Hofman, M. A. (1994). Development of vasoactive intestinal polypeptide neurons in the human suprachiasmatic nucleus in relation to birth and sex. *Developmental Brain Research, 79*, 249-259.

Swanson, L. W. (2000). What is the brain? *Trends in Neurosciences, 23*, 519-527.

Swanson, L. W., & Petrovich, G. D. (1998). What is the amygdala? *Trends in Neurosciences, 21*, 323-331.

Sweeney, M. E., Hill, P. A., Baney, R., & DiGirolamo, M. (1993). Severe vs. moderate energy restriction with and without exercise in the treatment of obesity: Efficiency of weight loss. *American Journal of Clinical Nutrition, 57*, 127-134.

Swerdlow, N. R., & Young, A. B. (2001). Neuropathology in Tourette syndrome: An update. In D. J. Cohen, C. G. Goetz, & J. Jankovic (Eds.), *Tourette syndrome* (pp. 151-161). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Swinnen, S. P. (2002). Intermanual coordination: From behavioral principles to neural-network interactions. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 350-361.

Syntichaki, P., & Tavernarakis, N. (2003). The biochemistry of neuronal necrosis: Rogue biology? *Nature Reviews Neuroscience, 4*, 672-684.

Szameitat, A. J., Schubert, T., Muller, K., & Von Cramon, D. Y. (2002). Localization of executive functions in dual-task performance with fMRI. *Journal of Cognitive Neuroscience, 14*, 1184-1199.

Taheri, S., Zeitzer, J. M., & Mignot, E. (2002). The role of hypocretins (orexins) in sleep regulation and narcolepsy. *Annual Review of Neuroscience, 25*, 283-313.

Takahashi, J. S. (1999). Narcolepsy genes wake up the sleep field. *Science, 285*, 2076-2077.

Tallman, J. F. (2000). Development of novel antipsychotic drugs. *Brain Research Interactive, 31*, 385-390.

Tamakoshi, A., & Ohno, Y. (2004). Self-reported sleep duration as a predictor of all-cause mortality: Results from the JACC study, Japan. *Sleep, 27*, 51-54.

Tanaka, A. (1972). A progressive change of behavioral and electroencephalographic response to daily amygdaloid stimulations in rabbits. *Fukuoka Acta Medica, 63*, 152-163.

Tanapat, P., Hastings, N. B., Rydel, T. A., Galea, L. A. M., & Gould, E. (2001). Exposure to fox odor inhibits cell proliferation in the hippocampus of adult rats via an adrenal hormone-dependent mechanism. *The Journal of Comparative Neurology, 437*, 496-504.

Tanji, J., & Hoshi, E. (2001). Behavioral planning in the prefrontal cortex. *Current Opinion in Neurobiology, 11*, 164-170.

Tank, D. W., Sugimori, M., Connoer, J. A., & Llinás, R. R. (1998). Spatially resolved calcium dynamics of mammalian Purkinje cells in cerebellar slice. *Science, 242*, 7733-7777.

Tassinary, L. G., & Cacioppo, J. T. (1992). Unobservable facial actions and emotion. *Psychological Science, 3*, 28-33.

Tattersall, I., & Matternes, J. H. (2000, January). Once we were not alone. *Scientific American, 282*, 56-62.

Tattersall, J. (2001, December). How we came to be human. *Scientific American, 285*, 56-63.

Taub, E., Uswatte, G., & Elbert, T. (2002). New treatments in neurorehabilitation founded on basic research. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 228-236.

Taub, J. M., & Berger, R. J. (1973). Performance and mood following variations in the length and timing of sleep. *Psychophysiology, 10*, 559-570.

Taylor, D. M., Tillery, S. I. H., & Schwartz, A. B. (2002). Direct cortical control of 3D neuroprosthetic devices. *Science, 296*, 1829-1832.

Taylor, J. R., Elsworth, J. D., Roth, J. R., Sladek, J. R., Jr., & Redmond, D. E., Jr. (1990). Cognitive and motor deficits in the acquisition of an object retrieval/detour task in MPTP-treated monkeys. *Brain, 113*, 617-637.

Teicher, M. H. (2002, March). Scars that won't heal: The neurobiology of child abuse. *Scientific American, 286*, 68-75.

Teicher, M. H., Andersen, S. L., Polcari, A., Anderson, C. M., Navalta, C. P., & Kim, D. M. (2003). The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 27*, 33-44.

Teitelbaum, P. (1957). Random and food-directed activity in hyperphagic and normal rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology, 50*, 486-490.

Teitelbaum, P. (1961). Disturbances in feeding and drinking behavior after hypothalamic lesions. In M. R. Jones (Ed.), *Nebraska Symposium on Motivation* (pp. 39-69). Lincoln: University of Nebraska Press.

Teitelbaum, P., & Epstein, A. N. (1962). The lateral hypothalamic syndrome: Recovery of feeding and drinking after lateral hypothalamic lesions. *Psychological Review, 69*, 74-90.

Temple, S. (2001). Stem cell plasticity—building the brain of our dreams. *Nature Reviews Neuroscience, 2*, 513-520.

Tetrud, J. W., & Langston, J. W. (1989). The effect of deprenyl (Selegiline) on the natural history of Parkinson's disease. *Science, 245*, 519-522.

Teuber, H.-L. (1975). Recovery of function after brain injury in man. In *Outcomes of severe damage to the nervous system. Ciba Foundation Symposium 34*. Amsterdam: Elsevier North-Holland.

Teuber, H.-L., Battersby, W. S., & Bender, M. B. (1960). Recovery of function after brain injury in man. In *Outcome of severe damage to the nervous system. Ciba Foundation Symposium 34*. Amsterdam: Elsevier North-Holland.

Teuber, H.-L., Milner, B., & Vaughan, H. G., Jr. (1968). Persistent anterograde amnesia after stab wound of the basal brain. *Neuropsychologia, 6*, 267-282.

Thach, W. T., & Bastian, A. J. (2004). Role of the cerebellum in the control and adaptation of gait in health and disease. *Progress in Brain Research, 143*, 353-366.

Thiele, A., Henning, P., Kubischik, M., & Hoffmann, K. P. (2002). Neural mechanisms of saccadic suppression. *Science, 295*, 2460-2462.

Thoenen, H. (1995). Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science, 270*, 593-598.

Thomson, A. D. (2000). Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol and Alcoholism Supplement, 35*, 2-7.

Tinklenberg, J. R. (1974). Marijuana and human aggression. In L. L. Miller (Ed.), *Marijuana, effects on human behavior* (pp. 339-358). New York: Academic Press.

Toates, F. M. (1981). The control of ingestive behaviour by internal and external stimuli—a theoretical review. *Appetite, 2*, 35-50.

Tompkins, C. A., & Mateer, C. A. (1985). Right hemisphere appreciation of intonational and linguistic indications of affect. *Brain and Language, 24*, 185-203.

Tong, F. (2003). Primary visual cortex and visual awareness. *Nature Reviews Neuroscience, 4*, 219-229.

Tonge, D. A., & Golding, J. P. (1993). Regeneration and repair of the peripheral nervous system. *Seminars in the Neurosciences, 5*, 385-390.

Tootell, R. B. H., Dale, A. M., Sereno, M. I., & Malach, R. (1996). New images from human visual cortex. *Trends in Neurosciences, 19*, 481-489.

Torrey, E. F., & Yoken, R. H. (2002). Familial and genetic mechanisms in schizophrenia. *Brain Research Interactive, 31*, 113-117.

Townsend, J., Courchesne, E., Covington, J., Westerfield, M., Singer Harris, N., Lyden, P., et al. (1999). Spatial attention deficits in patients with acquired or developmental cerebellar abnormality. *Journal of Neuroscience, 19*, 5632-5643.

Tracy, J. L., & Robbins, R. W. (2004). Show your pride. Evidence for a discrete emotion expression. *Psychological Science, 15*, 194-197.

Tramontin, A. D., & Brenowitz, E. A. (2000). Seasonal plasticity in the adult brain. *Trends in Neurosciences, 23*(6), 251-258.

Tramontin, A. D., Hartman, V. N., & Brenowitz, E. A. (2000). Breeding conditions induce rapid and sequential growth in adult avian song control circuits: A model of seasonal plasticity in the brain. *Journal of Neuroscience, 20*(2), 854-861.

Tranel, D., & Damasio, A. R. (1985). Knowledge without awareness: An autonomic index of facial recognition by prosopagnosics. *Science, 228*, 1453-1454.

Treffert, D. A., & Wallace, G. L. (2002, June). Islands of genius. *Scientific American, 286*, 76-85.

Treit, D. (1985). Animal models for the study of anti-anxiety agents: A review. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 9*, 203-222.

Treit, D. (1987). RO 15-1788, CGS 8216, picrotoxin, pentylenetetrazol: Do they antagonize anxiolytic drug effects through an anxiogenic action? *Brain Research Bulletin, 19*, 401-405.

Treit, D., Robinson, A., Rotzinger, S., & Pesold, C. (1993). Anxiolytic effects of serotonergic interventions in the shock-probe burying test and the elevated plus-maze test. *Behavioural Brain Research, 54*, 23-34.

Tresch, M. C., Saltiel, P., d'Avella, A., & Bizzi, E. (2002). Coordination and localization in spinal motor systems. *Brain Research Reviews, 40*, 66-79.

Treue, S. (2003). Visual attention: The where, what, how and why of saliency. *Current Opinion in Neurobiology, 13*, 428-432.

Trivers, R. L. (1972). Parental investment and sexual selection. In B. Campbell (Ed.), *Sexual selection and the descent of man* (pp. 136-179). Chicago: Aldine.

Trottier, G., Srivastava, L., & Walker, C. D. (1999). Etiology of infantile autism: A review of recent advances in genetic and neurobiological research. *Journal of Psychiatry and Neuroscience, 24*, 103-115.

Troyer, T. W., & Bottjer, S. W. (2001). Birdsong: Models and mechanisms. *Current Opinion in Neurobiology, 11*, 721-726.

True, W. R., Xian, H., Scherrer, J. F., Madden, P. A. F., Bucholz, K. K., Heath, A. C., et al. (1999). Common genetic vulnerability for nicotine and alcohol dependence in men. *Archives of General Psychiatry, 56*, 655-661.

Tryon, R. C. (1934). Individual differences. In F. A. Moss (Ed.), *Comparative psychology* (pp. 409-448). New York: Prentice-Hall.

Tsien, J. Z. (2000, April). Building a brainier mouse. *Scientific American, 282*, 62-68.

Tsodyks, M., Kenet, T., Grinvald, A., & Arieli, A. (1999). Linking spontaneous activity of single cortical neurons and the underlying functional architecture. *Science, 286*, 1943-1946.

Tulving, E. (2002). Episodic memory: From mind to brain. *Annual Review of Neuroscience, 53*, 1-25.

Turkenburg, J. L., Swaab, D. F., Endert, E., Louwerse, A. L., & van de Poll, N. E. (1988). Effects of lesions of the sexually dimorphic nucleus on sexual behavior of testosterone-treated female Wistar rats. *Brain Research Bulletin, 329*, 195-203.

Turkheimer, E. (2000). Three laws of behavior genetics and what they mean. *Current Directions in Psychological Science, 9*(5), 160-164.

Turkheimer, E., Haley, A., Waldron, M., D'Onofrio, B., & Gottesman, I. (2003). Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children. *Psychological Science, 14*(6), 623-628.

Ulrich, R. E. (1991). Commentary: Animal rights, animal wrongs and the question of balance. *Psychological Science, 2*, 197-201.

Ungerleider, L. G., & Haxby, J. V. (1994). «What» and «where» in the human brain. *Current Opinion in Neurobiology, 4*, 157-165.

Ungerleider, L. G., & Mishkin, M. (1982). Two cortical visual systems. In D. J. Ingle, M. A. Goodale, & R. J. W. Mansfield (Eds.), *Analysis of visual behavior* (pp. 549-586). Cambridge, MA: MIT Press.

Valenstein, E. S. (1973). *Brain control.* New York: John Wiley & Sons.

Valenstein, E. S. (1980). *The psychosurgery debate: Scientific, legal, and ethical perspectives.* San Francisco: W. H. Freeman.

Valenstein, E. S. (1986). *Great and desperate cures: The rise and decline of psychosurgery and other radical treatments for mental illness.* New York: Basic Books.

Vanduffel, W., Fize, D., Peuskens, H., Denys, K., Sunaert, S., Todd, J. T., & Orban, G. A. (2002). Extracting 3D from motion: Differences in human and monkey intraparietal cortex. *Science, 298*, 413-415.

Van Essen, D. C., Anderson, C. H., & Felleman, D. J. (1992). Information processing in the primate visual system: An integrated systems perspective. *Science, 255*, 419-423.

Van Essevelt, L. E., Lehman, M. N., & Boer, G. J. (2000). The suprachiasmatic nucleus and the circadian time-keeping system revisited. *Brain Research Review, 33*, 34-77.

Van Gelder, R. N., Wee, R., Lee, J. A., & Tu, D. C. (2003). Reduced pupillary light responses in mice lacking cryptochromes. *Science, 299*, 222.

Van Goozen, S. H. M., Slabbekoorn, D., Gooren, L. J. G., Sanders, G., & Cohen-Kettenis, P. T. (2002). Organizing and activating effects of sex hormones in homosexual transsexuals. *Behavioral Neuroscience, 116*, 982-988.

VanHelder, T., & Radomski, M. W. (1989). Sleep deprivation and the effect on exercise performance. *Sports Medicine, 7*, 235-247.

Van Horn, J. D., & Gazzaniga, M. S. (2002). Databasing fMRI studies—towards a 'discovery science' of brain function. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 314-318.

Van Lancker, D., & Cummings, J. L. (1999). Expletives: Neurolinguistic and neurobehavioral perspectives on swearing. *Brain Research Reviews, 31*, 83-104.

Vann, S. D., & Aggleton, J. P. (2004). The mammillary bodies: Two memory systems in one? *Nature Reviews Neuroscience, 5*, 35-43.

Van Praag, H., Christie, B. R., Sejnowski, T. J., & Gage, F. H. (1999). Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A., 19*, 13427-13431.

Van Praag, H., Schinder, A. F., Christie, B. R., Toni, N., Palmer, T. D., & Gage, F. H. (2002). Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature, 415*, 1030-1034.

van Vactor, D. (1998). Adhesion and signaling in axonal fasciculation. *Current Opinion in Neurobiology, 8*, 80-86.

Vargha-Khadem, F., Gadian, D. G., Watkins, K. E., Connelly, A., van Paesschen, W., & Mishkin, M. (1997). Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science, 277*, 376-380.

Vekua, A., Lordkipanidze, D., Rightmire, G. P., Agusti, J., Ferring, R., Maisuradze, G., et al. (2002). A new skull of early *Homo* from Dmanisi, Georgia. *Science, 297*, 85-89.

Vermeij, G. J. (1996). Animal origins. *Science, 274*, 525-526.

Vermeire, B. A., Hamilton, C. R., & Erdmann, A. L. (1998). Right-hemisphere superiority in split-brain monkeys for learning and remembering facial discriminations. *Behavioral Neuroscience, 112*, 1048-1061.

Vertes, R. P. (1983). Brainstem control of the events of REM sleep. *Progress in Neurobiology, 22*, 241-288.

Vicario, D. S. (1991). Neural mechanisms of vocal production in songbirds. *Current Opinion in Neurobiology, 1*, 595-600.

Vicario-Abejón, C., Owens, D., McKay, R., & Segal, M. (2002). Role of neurotrophins in central synapse formation and stabilization. *Nature Reviews Neuroscience, 3*, 965-974.

Vila, M., Wu, D. C., & Przedborski, S. (2001). Engineered modeling and the secrets of Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences, 24*, S49-S55.

Vogel, J. J., Bowers, C. A., & Vogel, D. S. (2003). Cerebral lateralization of spatial abilities: A meta-analysis. *Brain and Cognition, 52*, 197-204.

Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., & Swanson, J. M. (2004). Dopamine in drug abuse and addiction: Results from imaging studies and treatment implications. *Molecular Psychiatry, 9*, 557-569.

Volkow, N. D., Wang, G. J., Fischman, M. W., Foltin, R. W., Fowler, J. S., Abumrad, N. N., et al. (1997). Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature, 386*, 827-830.

Voogd, J., & Glickstein, M. (1998). The anatomy of the cerebellum. *Trends in Neurosciences, 21*, 370-374.

Vuilleumier, P., Schwartz, S., Clarke, K., Husain, M., & Driver, J. (2002). Testing memory for unseen visual stimuli in patients with extinction and spatial neglect. *Journal of Cognitive Neuroscience, 14*, 875-886.

Wada, J. A. (1949). A new method for the determination of the side of cerebral speech dominance. *Igaku to Seibutsugaku, 14*, 221-222.

Wada, J. A. (1990a). Erosion of kindled epileptogenesis and kindling-induced long-term seizure suppressive effect in primates. In J. A. Wada (Ed.), *Kindling 4* (pp. 382-394). New York: Plenum Press.

Wada, J. A. (Ed.). (1990b). *Kindling 4.* New York: Plenum Press.

Wada, J. A., Clarke, R., & Hamm, A. (1975). Cerebral hemispheric asymmetry in humans. *Archives of Neurology, 32*, 239-246.

Wada, J. A., & Sato, M. (1974). Generalized convulsive seizures induced by daily electrical stimulation of the amygdala in cats: Correlative electrographic and behavioral features. *Neurology, 24*, 565-574.

Wada, J. A., Sato, M., & Corcoran, M. E. (1974). Persistent seizure susceptibility and recurrent spontaneous seizures in kindled cats. *Epilepsia, 15*, 465-478.

Wagers, A. J., Sherwood, R. I., Christensen, J. L., & Weissman, I. L. (2002). Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science, 297*, 2256-2267.

Wahlgren, N. G., & Ahmed, N. (2004). Neuroprotection in cerebral ischaemia: Facts and fancies—the need for new approaches. *Cerebrovascular Diseases, 17*, 153-166.

Wakayama, T., Tabar, V., Rodriguez, I., Perry, A. C. F., Studer, L., & Mombaerts, P. (2001). Differentiation of embryonic stem cell lines generated from adult somatic cells by nuclear transfer. *Science, 292*, 740-743.

Wald, G. (1964). The receptors of human color vision. *Science, 145*, 1007-1016.

Walford, R. L., & Walford, L. (1994) *The anti-aging plan.* New York: Four Walls Eight Windows.

Wall, J. T., Xu, J., & Wang, X. (2002). Human brain plasticity: An emerging view of the multiple substrates and mechanisms that cause cortical changes and related sensory dysfunctions after injuries of sensory inputs from the body. *Brain Research Review, 39*, 181-215.

Wall, T. C., Brumfield, C. G., Cliver, S. P., Hou, J., Ashworth, C. S., & Norris, M. J. (2003). Does early discharge with nurse home visits affect adequacy of newborn metabolic screening? *The Journal of Pediatrics, 143*, 213-218.

Wallace, D. C. (1997, August). Mitochondrial DNA in aging and disease. *Scientific American, 277*, 40-47.

Walmsley, B., Alvarez, F. J., & Fyffe, E. W. (1998). Diversity of structure and function at mammalian central synapses. *Trends in Neurosciences, 21*, 81-88.

Wan, H., Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (1999). Different contributions of the hippocampus and perirhinal cortex to recognition memory. *Journal of Neuroscience, 19*, 1142-1148.

Wang, W., Meadows, L. R., den Haan, J. M. M., Sherman, N. E., Chen, Y., Blokland, E., et al. (1995). Human H-Y: A male-specific histocompatibility antigen derived from the SMCY protein. *Science, 269*, 1588-1590.

Wang, X., Wu, Y.-C., Fadok, V. A., Lee, M.-C., Gengyo-Ando, K., Cheng, L.-C., et al. (2003). Cell corpse engulfment mediated by *C. elegans* phosphatidylserine receptor through CED-5 and CED-12. *Science, 302*, 1563-1566.

Watson, J. B. (1930). *Behaviorism.* New York: W.W. Norton.

Wauquier, A., Ashton, D., & Melis, W. (1979). Behavioral analysis of amygdaloid kindling in beagle dogs and the effects of clonazepam, diazepam, phenobarbital, diphenylhydantoin, and flunarizine on seizure manifestation. *Experimental Neurology, 64,* 579-586.

Waxham, M. N. (1999). Neurotransmitter receptors. In M. J. Zigmond, F. E. Bloom, S. C. Landis, J. L. Roberts, & L. R. Squire (Eds.), *Fundamental neuroscience* (pp. 235-268). New York: Academic Press.

Webb, W. B. (1973). Selective and partial deprivation of sleep. In W. P. Koella & P. Levin (Eds.), *Sleep: Physiology, biochemistry, psychology, pharmacology, clinical implications* (pp. 176-204). Basel, Switzerland: Karger.

Webb, W. B., & Agnew, H. W. (1967). Sleep cycling within the twenty-four hour period. *Journal of Experimental Psychology, 74,* 167-169.

Webb, W. B., & Agnew, H. W. (1970). Sleep stage characteristics of long and short sleepers. *Science, 163,* 146-147.

Webb, W. B., & Agnew, H. W. (1974). The effects of a chronic limitation of sleep length. *Psychophysiology, 11,* 265-274.

Webb, W. B., & Agnew, H. W. (1975). The effects on subsequent sleep of an acute restriction of sleep length. *Psychophysiology, 12,* 367-370.

Wechsler-Reya, R., & Scott, M. P. (2001). The developmental biology of brain tumors. *Annual Review of Neuroscience, 24,* 385-428.

Weiller, C., & Rijntjes, M. (1999). Learning, plasticity, and recovery in the central nervous system. *Experimental Brain Research, 128,* 134-138.

Weindruch, R. (1996, January). Caloric restriction and aging. *Scientific American, 274,* 46-52.

Weindruch, R., & Walford, R. L. (1988). *The retardation of aging and disease by dietary restriction.* Springfield, IL: Charles C. Thomas.

Weindruch, R., Walford, R. L., Fligiel, S., & Guthrie, D. (1986). The retardation of aging in mice by dietary restriction: Longevity, cancer, immunity, and lifetime energy intake. *Journal of Nutrition, 116,* 641-654.

Weingarten, H. P. (1983). Conditioned cues elicit feeding in sated rats: A role for learning in meal initiation. *Science, 220,* 431-433.

Weingarten, H. P. (1984). Meal initiation controlled by learned cues: Basic behavioral properties. *Appetite, 5,* 147-158.

Weingarten, H. P. (1985). Stimulus control of eating: Implications for a two-factor theory of hunger. *Appetite, 6,* 387-401.

Weingarten, H. P. (1990). Learning, homeostasis, and the control of feeding behavior. In E. D. Capaldi & T. L. Powley (Eds.), *Taste, experience, and feeding* (pp. 14-27). Washington, DC: American Psychological Association.

Weingarten, H. P., Chang, P. K., & Jarvie, K. R. (1983). Reactivity of normal and VMH-lesion rats to quinine-adulterated foods: Negative evidence for negative finickiness. *Behavioral Neuroscience, 97,* 221-233.

Weingarten H. P., & Kulikovsky, O. T. (1989). Taste-to-postingestive consequence conditioning: Is the rise in sham feeding with repeated experience a learning phenomenon? *Physiology & Behavior, 45,* 471-476.

Weise-Kelley, L., & Siegel, S. (2001). Self-administration cues as signals: Drug self-administration and tolerance. *Journal of Experimental Psychology, 27,* 125-136.

Weiskrantz, L. (2004). Roots of blindsight. *Progress in Brain Research, 144,* 229-241.

Weiskrantz, L., Warrington, E. K., Sanders, M. D., & Marshall, J. (1974). Visual capacity in the hemianopic field following a restricted occipital ablation. *Brain, 97,* 709-728.

Weiss, F., Maldonado-Vlaar, C. S., Parsons, L. H., Kerr, T. M., Smith, D. L., & Ben-Shahar, O. (2000). Control of cocaine-seeking behavior by drug-associated stimuli in rats: Effects on recovery of extinguished operant-responding and extracellular dopamine levels in amygdala and nucleus accumbens. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A., 97,* 4321-4326.

Weissman, M. M., & Olfson, M. (1995). Depression in women: Implications for health care research. *Science, 269,* 799-801.

Weliky, M., & Katz, C. (1997). Disruption of orientation tuning in visual cortex by artificially correlated neuronal activity. *Nature, 386,* 680-685.

Wenning, A. (1999). Sensing effectors make sense. *Trends in Neurosciences, 22,* 550-555.

Wessinger, C. M., VanMeter, J., Tian, B., Van Lare, J., Pekar, J., & Rauschecker, J. P. (2001). Hierarchical organization of the human auditory cortex revealed by functional magnetic resonance imaging. *Journal of Cognitive Neuroscience, 13,* 1-7.

West, M. J., Slomianka, L., & Gunderson, H. J. G. (1991). Unbiased stereological estimation of the total number of neurons in the subdivisions of the rat hippocampus using the optical fractionator. *Anatomical Record, 231,* 482-497.

Wever, R. A. (1979). *The circadian system of man.* Seewiesen-Andechs, Germany: Max-Planck-Institut für Verhaltensphysiologie.

Wexler, E., & Palmer, T. (2002). Where, oh where, have my stem cells gone? *Trends in Neurosciences, 25,* 225-227.

Whalen, P. J. (1998). Fear, vigilance, and ambiguity: Initial neuroimaging studies of the human amygdala. *Current Directions in Psychological Science, 7,* 177-188.

Wheeler, M. E., Petersen, S. E., & Buckner, R. L. (2000). Memory's echo: Vivid remembering reactivates sensory-specific cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A., 97,* 11125-11129.

White, N. M. (1997). Mnemonic functions of the basal ganglia. *Current Opinion in Neurobiology, 7,* 164-169.

Whiten, A., & Boesch, C. (2001, January). The cultures of chimpanzees. *Scientific American, 284,* 61-67.

Wickelgren, W. A. (1968). Sparing of short-term memory in an amnesic patient: Implications for strength theory of memory. *Neuropsychologia, 6,* 31-45.

Wieskrantz, L. (2002). Prime-sight and blindsight. *Consciousness and Cognition, 11,* 568-581.

Willett, W. C. (1994). Diet and health: What should we eat? *Science, 264,* 532-537.

Willet, W. C., Skerrett, P. J., & Giovannucci, E. L. (2001). *Eat, drink, and be healthy: The Harvard Medical School guide to healthy eating.* New York: Simon & Schuster.

Willett, W. C., & Stampfer, M. J. (2003, January). Rebuild the food pyramid. *Scientific American, 288,* 65-71.

Williams, G., Cai, X. J., Elliot, J. C., & Harrold, J. A. (2004). Anabolic neuropeptides. *Physiology and Behavior, 81,* 211-222.

Williams, J., Merritt, J., Rittenhouse, C., & Hobson, J. A. (1992). Bizarreness in dreams and fantasies: Implications for the activation-synthesis hypothesis. *Consciousness and Cognition, 1,* 172-185.

Williams, J. H. G., Whiten, A., Suddendorf, T., & Perret, D. I. (2001). Imitation, mirror neurons and autism. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 25,* 287-295.

Williams, M. (1970). *Brain damage and the mind.* Baltimore: Penguin Books.

Williams, S. R., & Stuart, G. J. (2002). Dependence of EPSP efficacy on synapse location in neocortical pyramidal neurons. *Science, 295,* 1907-1910.

Williams, S. R., & Stuart, G. J. (2003). Role of dendritic synapse location in the control of action potential output. *Trends in Neurosciences, 26*(3), 147-154.

Willingham, D. B. (1999). The neural basis of motor-skill learning. *Current Directions in Psychological Science, 8,* 178-182.

Wilmer, J. B., Richardson, A. J., Chen, Y., & Stein, J. F. (2004). Two visual motion processing deficits in developmental dyslexia associated with different reading skills deficits. *Journal of Cognitive Neuroscience, 16,* 528-540.

Wilson, B. A. (1998). Recovery of cognitive functions following non-progressive brain injury. *Current Opinion in Neurobiology, 8,* 281-287.

Wilson, G. T., Heffernan, K., & Black, C. M. D. (1996). Eating disorders. In E. J. Mash & R. A. Barkley (Eds.), *Child psychopathology* (pp. 541-571). New York: Guilford Press.

Wilson, M. A., & McNaughton, B. L. (1993). Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science, 261*, 1055-1058.

Wilson, R. I., & Nicoll, R. A. (2002). Endocannabinoid signaling in the brain. *Science, 296*, 678-682.

Wiltstein, S. (1995, October 26). Quarry KO'd by dementia. *The Vancouver Sun*, 135.

Winocur, G., Oxbury, S., Roberts, R., Agnetti, V., & Davis, C. (1984). Amnesia in a patient with bilateral lesions to the thalamus. *Neuropsychologia, 22*, 123-143.

Winson, J. (1993). The biology and function of rapid eye movement sleep. *Current Opinion in Neurobiology, 3*, 243-248.

Wintink, A. J., Young, N. A., Davis, A. C., Gregus, A., & Kalynchuck, L. E. (2003). Kindling-induced emotional behavior in male and female rats. *Behavioral Neuroscience, 117*, 632-640.

Wirtshafter, D., & Davis, J. D. (1977). Set points, settling points, and the control of body weight. *Physiology & Behavior, 19*, 75-78.

Wise, P. M., Dubal, D. B., Wilson, M. E., Shane, W. R, Böttner, M., & Rosewell, K. L. (2001). Estradiol is a protective factor in the adult and aging brain: Understanding of mechanisms derived from *in vivo* and *in vitro* studies. *Brain Research Review, 37*, 313-319.

Wise, R. A. (2004). Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews Neuroscience, 5*, 483-493.

Witelson, S. F. (1991). Neural sexual mosaicism: Sexual differentiation of the human temporo-parietal region for functional asymmetry. *Psychoneuroendocrinology, 16*, 133-153.

Wolff, P. H., Michel, G. F., Ovrut, M., & Drake, C. (1990). Rate and timing precision of motor coordination in developmental dyslexia. *Developmental Psychology, 26*, 349-359.

Wolgin, D. L., & Jakubow, J. J. (2003). Tolerance to amphetamine hypophagia: A microstructural analysis of licking behavior in the rat. *Behavioral Neuroscience, 117*, 95-104.

Wolpaw, J. R., & Tennissen, A. (2001). Activity-dependent spinal cord plasticity in health and disease. *Annual Review of Neuroscience, 24*, 807-843.

Wong, A. H., Buckle, C. E., & Van Tol, H. H. (2000). Dopamine receptor gene transfer into rat striatum using a recombinant adenoviral vector: Rotational behaviour. *Neuroscience Letters, 291*, 135-138.

Wong, A. H. C., & Van Tol, H. H. M. (2003). Schizophrenia: From phenomenology to neurobiology. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 27*, 269-306.

Wong, K. (2003, January). An ancestor to call our own. *Scientific American, 288*, 54-63.

Wood, B., & Collard, M. (1999). The human genus. *Science, 284*, 65-71.

Wood, E. R., Mumby, D. G., Pinel, J. P. J., & Phillips, A. G. (1993). Impaired object recognition memory in rats following ischemia-induced damage to the hippocampus. *Behavioral Neuroscience, 107*, 51-62.

Woodruff-Pak, D. S. (1993). Eyeblink classical conditioning in H.M.: Delay and trace paradigms. *Behavioral Neuroscience, 107*, 911-925.

Woods, S. C. (1991). The eating paradox: How we tolerate food. *Psychological Review, 98*, 488-505.

Woods, S. C. (2004). Lessons in the interactions of hormones and ingestive behavior. *Physiology & Behavior, 82*(1), 187-190.

Woods, S. C., Lotter, E. C., McKay, L. D., & Porte, D., Jr. (1979). Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature, 282*, 503-505.

Woods, S. C., & Ramsay, D. S. (2000). Pavlovian influences over food and drug intake. *Behavioural Brain Research, 110*, 175-182.

Woods, S. C., Schwartz, M. W., Baskin, D. G., & Seeley, R. J. (2000). Food intake and the regulation of body weight. *Annual Review of Neuroscience, 51*, 255-277.

Woods, S. W., Stolar, M., Sernyak, M. J., & Charney, D. S. (2001). Consistency of atypical antipsychotic superiority to placebo in recent clinical trials. *Biological Psychiatry, 49*, 64-70.

Woods, S. C., & Strubbe, J. H. (1994). The psychology of meals. *Psychonomic Bulletin & Review, 1*, 141-155.

Woodson, J. C. (2002). Including «learned sexuality» in the organization of sexual behavior. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 26*, 69-80.

Woodson, J. C., & Balleine, B. W. (2002). An assessment of factors contributing to instrumental performance for sexual reward in the rat. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology, 55(B)*, 75-88.

Woodson, J. C., Balleine, B. W., & Gorski, R. A. (2002). Sexual experience interacts with steroid exposure to shape the partner preferences of rats. *Hormones and Behavior, 42*, 148-157.

Woodson, J. C., & Gorski, R. A. (2000). Structural sex differences in the mammalian brain: Reconsidering the male/female dichotomy. In A. Matsumoto (Ed.), *Sexual differentiation of the brain* (pp. 229-255). Boca Raton, FL: CRC Press.

Wooten, G. F., Currie, L. J., Bovbjerg, V. E., Lee, J. K., & Patrie, J. (2004). Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 75*, 637-639.

Wu, L-G., & Saggau, P. (1997). Presynaptic inhibition of elicited neurotransmitter release. *Trends in Neurosciences, 20*, 204-212.

Wüst, S., Kasten, E., & Sabel, A. (2002). Blindsight after optic nerve injury indicates functionality of spared fibers. *Journal of Cognitive Neuroscience, 14*, 243-253.

Xu, D., Bureau, Y., McIntyre, D. C., Nicholson, D. W., Liston, P., Zhu, Y., et al. (1999). Attenuation of ischemia-induced cellular and behavioral deficits by X chromosome-linked inhibitor of apoptosis protein overexpression in the rat hippocampus. *Journal of Neuroscience, 19*, 5026-5033.

Yabuta, N. H., & Callaway, E. M. (1998). Functional streams and local connections of layer 4 neurons in primary visual cortex of the macaque monkey. *Journal of Neuroscience, 18*(22), 9489-9499.

Yabuta, N. H., Sawatari, A., & Callaway, E. M. (2001). Two functional channels from primary visual cortex to dorsal visual cortical areas. *Science, 292*, 297-301.

Yamaguchi, S., Isejima, H., Matsuo, T., Okura, R., Yagita, K., Kobayashi, M., & Okamura, H. (2003). Synchronization of cellular clocks in the suprachiasmatic nucleus. *Science, 302*, 1408-1412.

Yang, S. H., Liu, R., Wu, S. S., & Simpkins, J. W. (2003). The use of estrogens and related compounds in the treatment of damage from cerebral ischemia. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1007*, 101-107.

Yesalis, C. E., & Bahrke, M. S. (1995). Anabolic-androgenic steroids: Current issues. *Sports Medicine, 19*, 326-340.

Young, E. A., Lopez, J. F., Murphy-Weinberg, V., Watson, S. J., & Akil, H. (2000). Hormonal evidence for altered responsiveness to social stress in major depression. *Neuropsychopharmacology, 23*, 411-418.

Yuste, R., & Bonhoeffer, T. (2001). Morphological changes in dendritic spines associated with long-term synaptic plasticity. *Annual Review of Neuroscience, 24*, 1071-1089.

Yuste, R., & Bonhoeffer, T. (2004). Genesis of dendritic spines: Insights from ultrastructural and imaging studies. *Nature Reviews Neuroscience, 5*, 24-34.

Yuste, R., Majewska, A., & Holthoff, K. (2000). From form to function: Calcium compartmentalization in dendritic spines. *Nature, 3*(7), 653-659.

Zahm, D. S. (2000). An integrative neuroanatomical perspective on some subcortical substrates of adaptive responding with emphasis on the nucleus accumbens. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 24*, 85-105.

Zaidel, E. (1975). A technique for presenting lateralized visual input with prolonged exposure. *Vision Research, 15*, 283-289.

Zaidel, E. (1987). Language in the disconnected right hemisphere. In G. Adelman (Ed.), *Encyclopedia of neuroscience* (pp. 563-564). Cambridge, MA: Birkhäuser.

Zald, D. H. (2003). The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Research Reviews, 41*, 88-123.

Zangwill, O. L. (1975). Excision of Broca's area without persistent aphasia. In K. J. Zulch, O. Creutzfeldt, & G. C. Galbraith (Eds.), *Cerebral localization* (pp. 258-263). New York: Springer-Verlag.

Zeki, S. M. (1993a). *A vision of the brain*. Oxford: Blackwell Scientific.

Zeki, S. M. (1993b). The visual association cortex. *Current Opinion in Neurobiology, 3*, 155-159.

Zeman, A. (2004). Theories of visual awareness. *Progress in Brain Research, 144*, 321-329.

Zhang, L., Nair, A., Krady, K., Corpe, C., Bonneau, R. H., Simpson, I. A., & Vannucci, S. J. (2004). Estrogen stimulates microglia and brain recovery from hypoxia-ischemia in normoglycemic but not diabetic female mice. *Journal of Clinical Investigations, 113*, 85-95.

Zhang, Y., Proenca, R., Maffie, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature, 372*, 425-432.

Zimitat, C., Kril, J., Harper, C. G., & Nixon, P. F. (1990). Progression of neurological disease in thiamin-deficient rats is enhanced by ethanol. *Alcohol, 7*, 493-501.

Zimmer, L., & Morgan, J. P. (1997). *Marijuana myths, marijuana facts: A review of the scientific evidence*. New York: Lindesmith Center.

Zivin, J. A. (2000, April). Understanding clinical trials. *Scientific American, 282*, 69-75.

Zoghbi, H. Y. (2003). Postnatal neurodevelopmental disorders: Meeting at the synapse? *Science, 302*, 826-830.

Zoghbi, H. Y., Gage, F. H., & Choi, D. W. (2000). Neurobiology of disease. *Current Opinion in Neurobiology, 10*, 655-660.

Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Amaral, D. G. (1986). Human amnesia and the medial temporal region: Enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *Journal of Neuroscience, 6*, 2950-2967.

Zola-Morgan, S. M., Squire, L. R., Amaral, D. G., & Suzuki, W. A. (1989). Lesions of perirhinal and parahippocampal cortex that spare the amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. *Journal of Neuroscience, 9*, 4355-4370.

Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Mishkin, M. (1982). The neuroanatomy of amnesia: Amygdala-hippocampus versus temporal stem. *Science, 218*, 1337-1339.

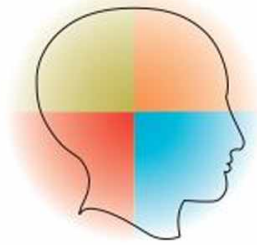
Zola-Morgan, S., Squire, L. R., Rempel, N. L., Clower, R. P., & Amaral, D. G. (1992). Enduring memory impairment in monkeys after ischemic damage to the hippocampus. *Journal of Neuroscience, 12*, 2582-2596.

Zucker, K. J., Bradley, S. J., Oliver, G., Blake, J., Fleming, S., & Hood, J. (1996). Psychosexual development of women with congenital adrenal hyperplasia. *Hormones and Behavior, 30*, 300-318.

Zucker, R. S., Kullman, D. M., & Bennett, M. (1999). Release of neurotransmitters. In M. J. Zigmond, F. E. Bloom, S. C. Landis, J. L. Roberts, & L. R. Squire (Eds.), *Fundamental neuroscience* (pp. 155-192). New York: Academic Press.

Zur, D., & Ullman, S. (2003). Filling-in of retinal scotomas. *Vision Research, 43*, 971-982.

Créditos



Créditos de las fotos

p. 1, © Chris Falkenstein/Photodisc Green/Getty Images. **Fig. 1.1,** © Med. Ills. SBHA/Getty Images/Stone. **Fig. 1.2,** © Bettmann/CORBIS. **Fig. 1.5,** Courtesy of Todd Handy, Department of Psychology, University of British Columbia. **p. 19,** © Seth Kuschner/Getty Images/Stone. **Fig. 2.2,** Photograph by Donna Bierschwale, Courtesy of the New Iberia Research Center. **Fig. 2.5,** © Dale and Marion Zimmerman/Animals, Animals. **Fig. 2.6, arriba a la izquierda,** © Kevin Shafer/Peter Arnold, Inc.; **arriba a la derecha,** © PhotoDisc; **abajo a la izquierda y en el centro,** © Erwin & Peggy Bauer/Bruce Coleman, Inc.; **bottom right,** © A. Comoost/Peter Arnold, Inc. **Fig. 2.8,** © Ken Fisher/Getty Images/Stone. **Fig. 2.9,** © John Reader/Photo Researchers, Inc. **Fig. 2.12,** © Eastcott/Momatiuk/Getty Images/Stone. **Fig. 2.14,** © David Phillips/Photo Researchers, Inc. **Fig. 2.23,** Original photograph by Arturo Alvarez-Buylla; illustration kindly provided by *Trends in Neuroscience*. **p. 47,** © K. Wanstall/The Image Works. **p. 50,** © Stephen Wilkes/Getty Images/The Image Bank. **Fig. 3.10, izquierda,** Courtesy of T. Chan-Ling. **Fig. 3.11,** © Ed Reschke/Peter Arnold, Inc. **Fig. 3.12,** Courtesy of Carl Ernst and Brian Christie, Department of Psychology, University of British Columbia. **Fig. 3.13,** Courtesy of Jerold J. M. Chun, M.D., Ph.D. **p. 72,** © Manfred Kage/Peter Arnold, Inc. **Fig. 3.31,** Courtesy of Miles Herkenham, Unit of Functional Neuroanatomy, N.I.M.H., Bethesda, MD. **p. 76,** © Keith Brofky/Photodisc Green/Getty Images. **Fig. 4.10, arriba a la izquierda,** photoicrograph from J. E. Heuser et al., *Journal of Cell Biology*, 1979, *81*, 275–300 by copyright permission of The Rockefeller University Press. **Fig. 4.13,** Courtesy of Floyd E. Bloom, M.D., The Scripps Research Institute, La Jolla, California. **p. 100,** © S. Fraser/Photo Researchers, Inc. **Fig. 5.1,** © Science Photo Library/Photo Researchers, Inc. **Fig. 5.3,** © Scott Camazine/Photo Researchers, Inc. **Fig. 5.4,** Courtesy of Bruce Foster and Robert Hare, University of British Columbia. **Fig. 5.5,** Courtesy of Neil Roberts, University of Liverpool. **Fig. 5.6,** Courtesy of Drs. Michael E. Phelps and John Mazziotta, UCLA School of Medicine. **Fig. 5.7,** Courtesy of Peter Liddle, Department of Psychiatry, University of British Columbia. **Fig. 5.11,** Alan Gevins, EEG Systems Laboratory & SAM Technology, San Francisco. **Fig. 5.18,** Courtesy of Rod Cooper, Department of Psychology, University of Calgary. **Fig. 5.19,** Courtesy of Mark Klitenick and Chris Fibiger, Department of Psychiatry, University of British Columbia. **Fig. 5.20,** Courtesy of Ningning Guo and Chris Fibiger, Department of Psychiatry, University of British Columbia. **Fig. 5.22,** PET scans courtesy of Marcus Raichle, Mallinckrodt Institute of Radiology, Washington University Medical Center. **Fig. 5.24,** Photographs by Jack Wong. **p. 128,** © Coneyl Jay/Getty Images/The Image Bank. **Fig. 6.3,** © Oscar Burriel/Science Photo Library/Photo Researchers, Inc. **Fig. 6.6,** © Science Photo Library/Photo Researchers, Inc. **Fig. 6.7,** © Ralph C. Eagle/Photo Researchers, Inc. **Fig. 6.20,** From "Brain Mechanisms of Vision" by D.H. Hubel and T.N. Wiesel. Reprinted by permission of *Scientific American*, vol. 241, p 151. ©1979 by Scientific American, Inc. **Fig. 6.21,** From "Orientation Columns in Macaque Monkey Visual Cortex Demonstrated by the 2-Deoxyglucose Autoradiographic Technique" by D. H. Hubel, T. N. Wiesel, and M. P. Stryker. Reprinted by permission from *Nature*, vol. 269, p. 329. Copyright ©1977 by Macmillan Magazines Ltd. **Fig. 6.24, izquierda,** © M. Bruce/Index Stock Imagery. **p. 155,** © Michael Kelley/Getty Images. **Fig. 7.24,** top, © Omikron/Photo Researchers, Inc. **Fig. 7.26,** Both photographs prepared by James Enns, Department of Psychology, University of British Columbia. **p. 185,** © Peter Adams/ Getty Images. **Fig. 8.9,** © Science Photo Library/Photo Researchers, Inc. **p. 211,** © Dr. Y. Nikas/PhotoTake. **Fig. 9.4,** Courtesy of Naweed I. Syed, Ph.D., Departments of Anatomy and Medical Physiology, the University of Calgary. **Fig. 9.10,** Courtesy of Carl Ernst and Brian Christie, Department of Psychology, University of British Columbia. **Fig. 9.11,** AP/Wide World Photos. **Fig. 9.13,** Courtesy of the Williams Syndrome Association, Inc. **p. 231,** © Klaus Guldbrandsen/Photo Researchers, Inc. **Fig. 10.1,** Courtesy of Kenneth Berry, Head of Neuropathology, Vancouver General Hospital. **Fig. 10.2,** © CMSP/Custom Medical Stock. **Fig. 10.3,** Courtesy of Dr. John P. J. Pinel. **Fig. 10.4,** © Volker Steger/Peter Arnold, Inc. **Fig. 10.6,** ©1996 Scott Camazine. **Fig. 10.7,** Courtesy of Kenneth E. Salyer, Director, International Craniofacial Institute. **Fig. 10.8,** © Dr. David Rosenbaum/ PhotoTake. **Fig. 10.11,** © James Stevens/Science Photo Library/Photo Researchers, Inc. **Fig. 10.12,** © Cecil Fox/Photo Researchers, Inc. **Fig. 10.21,** Courtesy of Carl Ernst and Brian Christie, Department of Psychology, University of British Columbia. **p. 260,** Photolibrary.com. **Fig. 11.8, arriba a la izquierda,** © Kevin R. Morris/CORBIS. **Fig. 11.19,** Both images courtesy of Tank et al., 1988. **p. 288,** © Rhydian Lewis/Getty Images/Stone. **Fig. 12.2,** photo of David © Richard Reinauer/Color-Pic, Inc. **Fig. 12.16,** The Jackson Lab, Bar Harbor, ME. **p. 314,** © Photodisc Blue/Getty Images. **Fig. 13.11,** © Gabo/Focus/Trivel/Woodfin Camp & Associates. **p. 341,** © Dana Edmunds/Getty Images/Taxi. **Fig. 14.1,** © Hank Morgan/Photo Researchers, Inc. **Fig. 14.4,** © Animals/Animals. **p. 369,** © James Darrell/Getty Images/Stone. **p. 376,** © Skjold Photographs/The Image Works. **p. 377,** © Royalty-Free/CORBIS. **p. 378,** © Jeffrey L. Rotman/CORBIS. **p. 380,** © The Cover Story/CORBIS. **p. 381,** © Mark Peterson/CORBIS. **p. 384,** Courtesy of Maggie Edwards. **p. 395,** © Robin Sachs/PhotoEdit. **p. 425,** © David Madison/CORBIS. **Fig. 17.1,** From Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR: The return of Phineas Gage: Clues about the brain from a famous patient. *Science*, 264:1102-1105, 1994. Department of Neurology and Image Analysis Facility, University of Iowa. **Fig. 17.5,** Reprinted by permission of the Human Interaction Laboratory/Dr. Ekman and Dr. Frie-sen (1975). **Fig. 17.9,** Lennert Nillson/Bonnierforlagen AB. **p. 448,** © Color Day Production/Getty Images/The Image Bank. **p. 450,** © Jan Halaska/Photo Researchers, Inc. **p. 455,** © SIU School of Medicine/Bruce Coleman, Inc. **p. 459,** © Will Hart. **p. 461,** © Paul J. Sutton/ CORBIS.

Créditos de las ilustraciones

Figs. 1.3, 2.3, 2.4, 2.10, 2.11, 2.13, 2.15, 2.16, 2.21, 2.22, 2.24, 3.2, 3.4, 3.5, 3.7, 3.15, 3.17, 3.20, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.14, 5.8, 5.9, 5.10, 5.15, 5.17, 5.24, 6.2, 6.9, 6.12, 6.13, 6.14, 6.15, 6.16, 6.17, 6.18, 6.19, 6.23, 6.24, 6.25, 7.7, 7.17, 7.18, 7.22, 8.7, 8.8, 8.15, 9.6, 10.13, 10.14, 10.19, 10.20, 11.4, 11.6, 11.7, 11.8, 11.10, 11.13, 11.14, 11.15, 11.16, 11.17, 11.18, 12.2, 12.3, 12.4, 12.5, 12.6, 12.7, 12.9, 12.13, 12.15, 13.1, 13.7, 13.10, 13.13, 14.2, 14.6, 14.8, 14.10. 14.11, 14.14, 15.1, 15.2, 15.3, 15.4, 15.5, 15.6, 15.9, 16.8, 16.12, 16.14, 16.15, 17.2, 17.3, 17.6, 17.8, 17.10, 17.12, 18.2, Schneck-DePippo Graphics.

Figs. 1.4, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.1, 2.17, 2.18, 2.19, 3.1, 3.3, 3.14, 3.23, 3.28, 3.29, 4.8, 4.9, 4.11, 4.12, 4.16, 4.17, 5.2, 5.13, 5.14, 5.16, 5.21, 5.23, 7.8, 7.9, 7.10, 7.14, 7.20, 7.23, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.10, 8.11, 8.12, 8.13, 8.14, 8.16, 8.17, 9.2, 9.3, 9.12, 10.22, 11.2, 11.3, 11.9, 11.12, 12.12, 13.8, 14.7, 14.9, 14.12, 15.7, 15.8, 15.10, 16.1, 16.3, 16.4, 16.5, 16.6, 16.10, 16.16, 17.7, 17.13, Appendix I, Frank Forney.

Figs. 2.7, 7.1, 7.2, 7.4, 8.1, Leo Harrington.

p. 47, Figs. 2.25, 3.30, 4.15, 6.1, 9.7, 13.5, 14.15, Omegatype Typography, Inc.

Figs. 3.6, 3.8, 3.9, 3.10, 4.10, 4.18, 10.5, 18.1, 18.3, Mark Leftowitz.

Figs. 3.16, 3.18, 3.21, 3.22, 3.24, 3.25, 3.26, 7.3, 7.19, 7.21, 7.25, 8.6, 13.2, 16.2, 16.9, 16.11, 17.4, William C. Ober and Claire W. Garrison.

Figs. 4.1, 7.6, 7.11, 7.13, 7.16, 7.24, 9.1, 9.5, 9.8, 9.9, 10.15, 10.16, 10.17, 11.1, 11.5, 13.6, 13.12, 14.3, 14.5, 14.13, 16.7, 17.11, Illustrious Interactive.

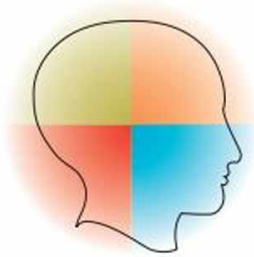
Figs. 6.5, 6.8, 6.10, 6.11, 6.22, 6.26, 6.27, 6.28, Celadon Digital Studios.

Figs. 7.5, 10.18, 12.8, 12.10, 12.11, Academy Artworks.

Figs. 7.12, 7.15, 13.3, 13.4, Adrienne Lehmann.

Figs. 12.1, 13.9, Gale Mueller.

Índice analítico



Ablación del pene, 368-369
Abscesos cerebrales, 263
Accidentes cerebrovasculares, 259, 261-263, 280, 285, 446, 459
Aceite de hachís, 423
Acetilcolina, 100, 101, 104, 221, 273, 297
Acetilcolinesterasa, 100, 103
Ácido γ-aminobutírico (GABA), 101, 105-107
  alcohol y, 423
  caínico, 125
  clorhídrico, 323
  desoxirribonucleico (ADN), 41-45
  esquizofrenia y, 506-507
  fenilpirúvico, 48
  iboténico, 125
  ribonucleico (ARN), 43, 126-127, 128
Ácidos grasos libres, 325
Acomodación, 144
ACTH, 36, 487, 512. *Véase* Corticotropina
Actividad
  cardiovascular, 119-120
  electrodermal, 119
Acueducto cerebral, 58-59, 71
Acúfenos, 251
Adenina, 41-42, 43
Adicción. *Véase* Drogadicción
Adicto(s), droga, 416
  desintoxicados, 432
  en la enfermedad de Parkinson, 275
  Freud como, 440
  recaída en, 433
Adipsia, 335
ADN, 41-45
Adrenalina, 101, 487, 490
Afagia, 334
Afasia, 445, 446, 459, 460-468
  de Broca, 461
  de conducción, 461
  de Wernicke, 461
  global, 466
Afecto inadecuado, 503
Ageusia, 200
Agnosia, 181
  de objetos, 181
  del movimiento, 181
  visual, 181
Agonistas, 104, 106
  de la serotonina, 514
  serotonina, 514
Agorafobia, 513
Agrafia, 461
Agresión
  depredadora, 485, 486
  septal, 486
  social, 484, 485
Agrupamiento, 214
Agudeza, 144
Alcohol, 422-423, 429-430, 433
  efecto anticonvulsivo de, 418
  efectos hipotérmicos de, 418-419
Alcoholismo, 7-8
  síndrome de Korsakoff y, 13-14
Alelos, 38-41
Alexia, 461
Alfa fetoproteína, 363
Alquitrán, 421
Alteraciones
  de la memoria anterógrada, 131
  de la memoria retrógrada, 131
Alucinaciones, 407, 503
  hipnagógicas, 407
Amenorrea, 372
Amígdala, 76, 122, 272, 478, 480
  ansiedad y, 515
  depresión y, 512
  expresiones faciales y, 497-498
  extirpación de, 290-294
  lesiones de, 122
  memoria y, 302-303, 304-305, 307, 308
  miedo condicionado y, 493-495
Aminoácidos, 43, 101, 104, 324, 352. *Véanse también* Ácido γ-aminobutírico; Glutamato
Amnesia
  anterógrada, 291-294, 295, 298, 302
  de reconocimiento de objetos, 302-303, 304-305, 307
  de recuerdos explícitos a largo plazo, 322
  del lóbulo temporal medial, 294-296, 302-308, 311-312
  diencefálica medial, 297
  en el síndrome de Korsakoff, 295-297
  en la enfermedad de Alzheimer, 292-298
  global, 292
  infantil, 317-318
  lóbulos temporales mediales bilaterales y, 271, 290-295, 296, 302-308, 311
  postraumática (APT), 298
  producida por isquemia, 306-307
  retrógrada, 291, 295, 298-302
  tras conmoción cerebral, 298-302
Amplitud, 183
Amputados, adiestramiento mediante rehabilitación de, 285-287
Analgesia, 103
Analgésicos, 227
Análisis
  de Fourier, 162-164, 184
  fonológico, 468
  gramatical, 468
  semántico, 468
Análogas, 34
Anandamida, 425
Andar, 227-228
  dormido, 386
Andrógenos, 354, 358, 359, 363, 364-367, 369-371, 376. *Véase también* Testosterona
Androstenediona, 365
Aneurisma, 260
  congénito, 260
Anfetamina,419
Anfibios, evolución de, 30
Angiografía cerebral, 111
Angiograma, 261
Anhedonia, 512
Animales
  como sujetos de investigación, 5-6, 120-124, 437-438
  neofóbicos, 130
  nocturnos, 389
Anisomicina, 301
Ano, 323, 362
Anorexia nerviosa, 322, 348-349
Anosmia, 200
Anosognosia, 194
Ansiedad, 137, 405-406, 512-515
Ansiolíticos, 105, 135, 406
Antagonistas, 104, 106
Anterior, 66
Anticonvulsivos, 105, 514
Anticuerpos, 126, 488-489
Antidepresivos, 396, 508, 510-512
  tricíclicos, 396, 404, 510
Antígeno H-Y, 360
Antígenos, 126, 488-489
Antítesis, principio de, 477
Aparato de Golgi, 61, 95
Apetecible, 332
Apnea del sueño, 406
Apraxia, 210, 445
Aprendices
  con límite de edad, 49
  del canto de las aves, 49-50
  sin plazo definido, 49
Aprendizaje, 290. *Véase también* Condicionamiento
  dislexia y, 132, 471-473
  ingesta de alimentos y, 327
  neuroplasticidad y, 312-317
  núcleos basales y, 230-231
  postulado de Hebb, 312
  sensitivo, 207-208, 230
  sensitivomotor, 207, 208, 230-231
  tolerancia a las drogas/abstinencia y, 417-421
Aproximación inmunoterapeútica, 273
APT, 298
Aptitud, 27
Archivos
  de imágenes cerebrales, 114
  de neuroimagen cerebral, 114
Ardilla, de campo *Richardson*, actividad cerebral en, 125

Área
de Broca, 445, 461-468
de Wernicke, 457, 458, 461, 462
fusiforme de la cara, 182
motora suplementaria, 212-213
preóptica medial, 374, 376
tegmental ventral, 435, 438
Áreas motoras cinguladas, 213
ARN, 43, 126, 127, 128
de transferencia, 43
mensajero, 126, 128
Aromatización, 366
Arteria carótida, 113, 261
Arterioesclerosis, 261
Asimetría cerebral, 457-459
Asma, 425
Aspartato, 101
Aspectos éticos, en investigación biopsicológica, 5, 6-7, 8
Aspiración, 120, 304
Astas
dorsales, 68, 69
ventrales, 68-69
Astrocitos, 64, 100, 243
Ataque lateral, 484
Ataxia, 269
Atención
endógena, 201
exógena, 201
manifiesta frente a oculta, 203
manifiesta, 203
oculta, 203
selectiva, 176, 201-204
Atlas estereotáxico, 120, 121, 122
Atonía, 406, 408
Atracones, 426-427, 432
Atractivo sexual, 371
Atrofia testicular, 372
Atropina, 106
Audición, 183-188, 248, 452-454
Aumento del contraste, 155-157
Auras epilépticas, 266
Ausencia típica (crisis de «*petit mal*»), 267
Australopithecus, 30-32
Autismo, 251-254
Autoestimulación cerebral, 433-436
Automatismos, 267
Autorradiografía, 125, 161
Autorreceptores, 99-100, 105, 106
Autotransplante, de médula suprarrenal, 284
Avances/retrasos de fase, 391
Aversión
al gusto, 136, 329, 338, 349
condicionada, 136, 197, 329, 338, 349
Axón(es), 60, 62, 76, 240-243
Axones mielinizados, 93, 246, 269
Axotomía, 276, 277

Bandas de Mach, 155
Barrera
hematoencefálica, 59, 84, 415
placentaria, 363
reproductora, 29
Bases nucleótidas, 41, 42, 43
Bastones, 147-153, 402
Batería de pruebas neuropsicológicas *Halstead-Reitan*, 129
Beber
antes de la comida, 327, 332
cese, 335
Bebés, desarrollo cerebral en, 245-247
Belladona, 107
Benzodiacepinas, 105, 403, 514-515
Bíceps, 222, 223, 227
Bilis, 323
Binocular, 159
Biología comportamental. *Véase también* Biopsicología, 4
Biopsicología, 4
deducción científica y, 14
divisiones de, 9-13
investigación en, 5-8. *Véase también* Métodos de investigación
operaciones convergentes y, 13-14
Bisexual, 377
Bloqueantes del receptor, 104, 505-506. *Véase también* Antagonistas
Bloqueo
de la despolarización de las células dopaminérgicas, 507
por frío, 121
Bombas de sodio-potasio, 87, 92
Botón, terminal, 60, 66, 100, 106
Botones
gustativos, 198-200
terminales, 60, 66, 100, 106
Botox, 107
Bregma, 120
Bronquitis, 422
Brotes colaterales, 279
Bulbos olfativos, 197-198, 290, 478, 480
Bulimia nerviosa, 347
Buprenorfina, 429
Buspirona, 514
Butirofenonas, 506

Caballito de mar, apareamiento, 36
Caballos, apareamiento en, 36
Cafeína, 425
Caja de Mumby, 304, 306
Cálculo de heredabilidad, 52
Calorías, 336, 339-340, 349
Cambio
de localización en el soma, 239
de turno de trabajo, 391
Campo
ocular frontal, 209, 212
tegmental lateral, 376
Campos de lugar, 308
Campos receptores
de neuronas somatosensitivas, 193
de neuronas visuales, 157-164
Canabinoides, 423
Canal
M, 154
P, 154
Canales iónicos, 86-87, 90-92, 96, 97, 423
controlados por voltaje, 90-92, 96
Canarios, canto de los, 49, 460
Cáncer bucal, 440
Cangrejo herradura, aumento del contraste en, 155-156
Cannabis sativa, 421, 423-425, 429-433
Canon de Morgan, 17
Cántico de alabanza, 443
Canto de las aves, 49-50, 249
Cánula, 124, 436
Capa de células piramidales, 295-296
Capacidad
de generalización, 8
musical, 456
Capas
magnocelulares, 155
parvocelulares, 154
Capuchón del clítoris, 362
Caracteres sexuales secundarios, 364-365, 367-368
Carbohidratos, 324
Carminativo de Dalby, 427
Castigo, 135
Castración. *Véase* Gonadectomía
Cataplejía, 407
Catatonía, 503
Catecolaminas, 101-102, 104, 426. *Véase también* Dopamina; Adrenalina; Noradrenalina
Caudado, 76-79
Caudal, 66
CCK, 337. *Véase* Pancreocimina
Ceguera. *Véase también* Escotoma, 176
al cambio, 201-203
daltonismo, 41
melatonina, 404
Células
amacrinas, 145
B, 488-489, 490
binoculares, 159-160
bipolares, 145
ciliadas, 184, 185
complejas, 159-160
con centro «*off*», 157-158
con centro «*on*», 157, 159
de Betz, 218
de color doble- oponentes, 167-168
de la vaina olfativa, 283
de lugar, 308-309
de Renshaw, 227
de Schwann, 62, 277-278
estrelladas, 75, 70
ganglionares retinianas, 145, 146, 148, 240-241, 402
granulares, 493
horizontales, 145
madre (hemocitoblastos), 237, 284-285
madre neurales, 237
madre neurogliales, 237
neurosecretoras, 355-356
piramidales, 75, 76, 80, 493
simples, 158-159
T, 488-490
Centros de placer, 135, 433-435
Cerdos, tiroliberina y, 356-357
Cerebelo, 71, 75, 216
aprendizaje y, 230
memoria y, 312
Cerebro (encéfalo), 256-259. *Véase también* Daño cerebral; Neuroimagen
asimetrías de, 457-460
desarrollo posnatal de, 245-247
determinación de actividad química en, 125
diferencias sexuales en, 361-363
evolución de, 5, 34
infecciones de, 263-264
localización de neurotransmisores y receptores en, 126-127
orientación sexual y, 377-379
principales divisiones de, 69
principales estructuras de, 70-79
sección frontal de, 67
tumores de, 110, 259
Cerebro, 459. *Véase también* Hemisferios cerebrales
desarrollo posnatal de, 245-247
evolución de, 34, 35
medio, 69, 70, 323. *Véase también* Mesencéfalo
Chimpancés, 30, 32
conciencia de sí mismo en, 24
lobulotomía prefrontal en, 17

preferencia manual de, 460
Choque electroconvulsivo [o terapia electroconvulsiva (TEC)], 299-300
CI, 51-53, 124
Ciclo
de estro, 371
luz-oscuridad, 389, 391, 401-402
menstrual, 354-355
vigilia-sueño, 389-390, 401-402
Ciclos
de sueño monofásicos, 409
de sueño polifásicos, 409
Cigarrillos, 421-422. *Véase también* Tabaco
Cigomático mayor, 482-484
Cigoto, Cintillas ópticas, 402
Circuito
de analgesia, descendente, 196
de retroalimentación del huso muscular, 223, 225
Circuitos espinales sensitivomotores, 221-228
Circunvolución(es), 35, 74, 79
angular, 461, 462
cingulada, 76, 79, 478, 480
de Heschl, 457
poscentral, 74, 75, 79, 192, 461
precentral, 74, 75, 79
temporal superior, 74, 75, 79
Cirrosis, 423
Cirugía estereotáxica, 120, 121
Cisura
central, 74, 75
lateral, 74, 75, 186, 187
longitudinal, 74, 75
Cisuras, 74, 75, 79, 186-188
Citocinas, 490
Citocromo oxidasa, 167
Citoplasma, 43, 60, 101
Citosina, 41, 42
Clínico, 3
Clítoris, 361, 362, 372, 385
Clono, 266, 267
Clordiacepóxido, 105, 514
Clorhidrato de cocaína, 425-426
Clorpromacina, 504-506
Clozapina, 507
Cobayas
conducta sexual en, 363-364, 371
litio y, 510
Coca-Cola, 425
Cocaína, 104-105, 421, 425-427, 429-432, 439
Cociente
de inteligencia (CI), 51-53, 130
de lordosis, 135
Cóclea, 184
Co-contracción, 226
Codeína, 427
Código genético, 42-43
Codón, 43
Coexistencia, 96
Cognición, 133, 468. *Véase también* Consciencia; Aprendizaje; Memoria
espacial, 255, 454, 457
estradiol y, 373
lateralización cerebral y, 456-457
privación de sueño y, 394
Cognición espacial,
lateralización cerebral y, 454-458
síndrome de Williams y, 254-255
Coincidencia, del disparo neuronal, 312
Colesterol
en el desarrollo neural, 243
hormonas esteroides y, 353, 363
Colon, 323
Color, 144, 164-168, 179, 181
Colores
acromáticos, 164
complementarios, 165
cromáticos,162-163
Columnas
de predominio ocular, 160
funcionales, 160-162
Coma, 298
Comer a voluntad, 339
Comidas, 320-349
Comisuras cerebrales, 74, 79, 444, 447
Comisurotomía, 444
Como le hizo la naturaleza, 369
Compañía farmacéutica Bayer, 428
Compartimentación, 94
Compartimento
de control, 437
de droga, 437
Complejo
amigdalino, 494-495
K, 384
Compulsiones, 513
Comunicación lateral, 145
Concepto de zona objetivo, 485
Conclusión
en el sistema visual, 146, 176-178
visual, 452
Condicionamiento
del hambre, 330
del miedo, 495, 496
modelos de, 135-138
pavloviano, 136, 294, 311, 330, 421
Conducción
antidrómica, 93
axónica, 90-94
del potencial de acción, 94-95
del potencial postsináptico, 88
no decreciente, 92-93
ortodrómica, 93
saltatoria, 93
Conducta. *Véase también* Conducta sexual, 135, 373, 477, 478
agresiva, 484-486
biología de, 22-27
de cortejo, 29
desarrollo ontogénico de, 46-50
entre crisis, 274
evolución y, 27-30
hormonas perinatales y, 364
instintiva, 23
lateralización cerebral y. *Véase* lateralización de la función
modelos animales, 134-138
Conducta sexual, 7, 328, 364, 369-372
cuantificación de, 135
mecanismos neurales de, 374-376
Conductas agresivas, 134-135, 477, 478, 484
control de, 16-17
esteroides anabolizantes y, 372-373, 486
Conductas defensivas, 134, 137, 484-486, 493, 514
maternales, 486
Conductas instintivas, 12-13, 23
Conductas proceptivas, 364, 371
Conductas típicas de especie, 134
Conductismo, 22
Conducto
auditivo, 184
central del epéndimo, 57
deferente, 360-361
raquídeo, 237
Conductos semicirculares, 185
Conejos, respuesta de parpadeo de, 311
Congéneres, 29, 197
estrés y, 487
ingesta de alimentos y, 328-329
Congénito, 260
Conjunto motor, 221
Conmoción cerebral, 262-263, 298-299
Cono axónico, 60, 88
Conos, 149-153, 164-165, 166, 240-241
de crecimiento, 240, 241
Consciencia de sí mismo, en chimpancés, 24
Consciencia (percepción consciente), 174, 177
Consolidación de memoria, 294, 299-302
Constancia del color, 165-168
Contextos. *Véase* Factores ambientales
Contornos subjetivos, 177
Contracción
dinámica, 222-226
isométrica, 222-226
Contralateral, 74
Contusiones, 261
Convergencia, 144, 145, 147, 148
Convulsión tónicoclónica, 267
Convulsiones, 265-268, 449
Coordenadas de dirección, de la anatomía de los vertebrados, 66-67
Coprolalia, 516
Cópula, 353, 364, 369, 375, 376
Cordados, 29
Cordial de Godfrey, 427
Cordón dorsal, 189-190
del sistema del lemnisco medial, 189-190
Corpúsculos de Pacini, 188
Corriente
de radiofrecuencia, 120
dorsal, 179-182, 202
ventral, 179-181
Cortes con bisturí, 121, 122
Corteza auditiva, 248
primaria, 185-188, 461-462
Corteza cerebral, 10, 13, 74-75, 79, 132
experiencia y, 250-251
extirpación de, 478
lenguaje y, 445, 460-468
síndrome de Gilles de la Tourette y, 517
Corteza cingulada, 76, 195
anterior, 195
Corteza de asociación, 172, 173, 175, 178-181, 193, 230
prefrontal dorsolateral, 209, 212, 230-232
sensitivomotora, 209-212
Corteza entorrinal, 271
Corteza estriada, 153. *Véase también* Corteza visual primaria
Corteza gustativa
primaria, 189-194, 230-231
secundaria, 199
Corteza inferotemporal, 175, 272, 310
Corteza motora
primaria, 153-155, 212, 214-216, 230, 231, 461-462
reorganización neural y, 279, 280
secundaria, 208, 209, 212-214, 230
Corteza orbitofrontal, 198
Corteza parietal, 35
posterior (de asociación), 175, 209-212, 230, 271
Corteza piriforme, 198
Corteza preestriada, 175
Corteza prefrontal inferior, 445, 461-468
Corteza premotora, 212-214, 231

Corteza rinal, 303-304, 307, 309
Corteza sensitiva, 172, 173, 175, 310
Corteza somatosensitiva
primaria, 153-155, 461-462
secundaria (SII), 189-190, 192, 230
Corteza suprarrenal, 354, 466, 487
Corteza visual, 175-183
Corteza visual primaria, 153-155, 461-462
lesión de, 175-178
organización de, 160, 162, 167-168
vías desde, 177-183
Corteza visual secundaria, 175
áreas funcionales de, 178-183
lesión de, 184-185
Corteza, de las gónadas primordiales, 360
Corteza, prefrontal,
depresión y, 512
desarrollo de, 245-247
lenguaje y, 445
memoria y, 271, 311
Corticoesteroides, 493
Corticoliberina, 512
Corticotropina (ACTH), 365
Cortisol, 367, 368
Crack, 426
Cresta neural, 240
Crianza selectiva, 28
Criosonda, 121
Crisis,
generalizadas, 267-268, 290
jacksonianas, 266
mariguana y, 425
parciales, 266
tonicoclónica convulsiva (crisis de «*grand mal*»), 267
Crisis parciales complejas, 267
Crisis parciales simples, 266
Cristal de metanfetamina, 420
Cromatógrafo, 125
Cromosoma(s), 38-42, 253, 360, 363, 366
número 7, 21, 254-255, 264
sexuales, 41, 353, 359, 363, 366-367
X, 353
Y, 353, 359, 360
Cuerpo
calloso, 9, 74, 396, 447-453
celular, 60, 66
Cuerpos
laterales, 361, 362
mamilares, 74, 290, 296, 478, 480
Curare, 15, 106
Curva de
dosis y respuesta, 415
sensibilidad espectral escotópica, 149, 150, 151
sensibilidad espectral, 149, 150, 151
sensibilidad espectral fotópica, 150

Daltonismo, 41
d-anfetamina, 426
Daño cerebral. *Véase también* Áreas cerebrales específicas
asociado con las drogas, 13-14, 427
causas de, 259-265
dislexia y, 472-473
enfermedades asociadas, 265-275, 423, 465-466, 507, 512
estradiol y, 373-374, 493
evaluación de, 128-133
función sensitivomotora y, 209-212
investigación sobre, 9, 13
neuroplasticidad y, 276-287
sentidos químicos y, 200
Debate herencia-ambiente, 22-23, 25, 368-369. *Véanse también* Conducta, biología de; Factores ambientales
Decorticado, 478
Decusación, 73-74
Deducción científica, 14-15
Defensa intraespecífica, 484
Deficiencia de sodio, 329
Degeneración
anterógrada, 276, 277
neural, 276, 277, 282
retrógrada, 270, 277
transneuronal anterógrada, 276, 277
transneuronal retrógrada, 276, 277
Degradación enzimática, 100, 105, 106
Degustación. *Véase* Gusto/sabor
Delincuentes sexuales, 369-370
Delirios, 503
Delirium tremens (DTs), 423
Demencia, 503
pugilística, 263
Dendrita apical, 75, 80
Dendritas, 60, 75, 76, 80, 88, 94, 246
Densidad nutritiva, 330
Dependencia psicológica, 416
Deposiciones, 134
Deprenil, 275
Depresión, 508
endógena, 509
reactiva, 509
Dermatoma, 189
Desarrollo neural,
experiencia y, 247-249
fases de, 236-245
trastornos de, 251-255
Desarrollo sexual, 358-370
Descarga punta-onda de 3 ciclos por segundo, 267-268
Desfase horario (*Jet lag*), 391, 393, 405
Desfeminización, 364
Desincronización interna, 390
Desmasculinización, 364
Desoxirribosa, 41
Despolarización, 80
Detector de mentiras, 481
Dexametasona, 512
Dexfenfluramina, 347
Diacepam, 105, 514
Diálisis cerebral, 125, 436
Diástole, 119
Diátesis, 512
Diencéfalo, 69, 71-74, 79, 295-297. *Véanse también* Hipotálamo; Tálamo
medial, 295
Diestros, 446
Dieta de cafetería, 332
Dietilestilbestrol, 377
Diferenciación
celular, 236-238
sexual, 360-365, 378
Diferencias psicológicas, y genética, 50-53
Digestión, 322-325
Dihidrotestosterona, 363, 370-371
Dimorfismo sexual, 361
Dimorfo, 358
Discinesia tardía (DT), 264
Discos de Merkel, 188
Discriminación
motora, y cerebro escindido, 449, 450, 451
sensitiva, y cerebro escindido, 449, 451
visual y cerebro escindido, 447-449
Diseño
de «antes y después», 417, 418
de doble anonimato, 520
intersujetos, 6
Dislexia, 132, 471-473
de superficie, 472
profunda, 472-473
Dislexias
adquiridas, 471, 472-473
del desarrollo, 471-472
Disparidad
binocular, 144
retiniana, 160
Disparo
neuronal, 88-91, 158-159, 312
«*on*»/«*off*», 157, 159
Disponibilidad de alimentos, regularidad de, 327-328, 344
Distal, 67
Diurético, 422
Doble capa lipídica, 62
Dolor, 188, 191, 194-196
Dolor de cabeza, jaqueca, 142-143
Dominancia
cerebral, 445
ocular, 160, 161
social, 27-29, 487
Dopamina, 48, 101, 125, 376, 436
y adicción, 437, 438-440
y enfermedad de Parkinson, 84, 268, 275
y esquizofrenia, 504-508
Dorsal, 66
Dorso, 29
Drogadicción, 414, 416-418
enfermedad de Parkinson y, 275
Freud y, 439-441
mecanismos neurales de, 436-440
programas de tratamiento de, 431, 432-434
teorías biopsicológicas de, 432-433
Drogas
psicoterapeúticas, 518-522
rebajadas, 429
Drogas y fármacos, 9, 414-418
ansiolíticos, 105, 135
Antidepresivos396-397, 404, 510, 512
antiesquizofrénicos, 503-505
antisentido (complementarios), 128
de consumo frecuente, 421-432
ensayos clínicos de, 518-522
investigación de, 9, 11, 124-127
psicofármacos, 104-107, 414, 415, 416, 514, 515
sueño y, 403-405
DT, 264, 423
Dualismo cartesiano, 22, 23
Duodeno, 323, 336
Duramadre, 591

ECG, 119
Ecolalia, 503, 515-516
Ectodermo, 237
Edema, 280, 464
cerebral, 280, 464
EEG. *Véase también* Electroencefalograma
de fase 1 emergente, 384-385
de fase 1 inicial, 383-384
desincronizado, 398, 399, 400
Efecto
aperitivo, 332
Coolidge, 6
Purkinje, 150
queso, 510
Efectos
condicionados de la abstinencia, 419, 420, 433

de activación, de las hormonas, 352, 369-379
de desarrollo, de las hormonas sexuales, 352-369
saludables, 491
Efrina A y B, 243
Egocéntrico, 309
Eje
antero-posterior, 66, 67
dorsal-ventral, 66, 68
medial-lateral, 66, 67
Ejercicio
desfase horario, 391
neuroplasticidad y, 250
obesidad y, 344, 346
Elección de pareja,35-37, 197
Electrocardiograma (ECG), 119
Electroculografía, 118, 383
Electroculograma (EOG), 118, 383
Electrodo bipolar, 123
Electroencefalografía, 116-117, 290
de superficie, 116-117, 266
invasiva, 123, 124
Electroencefalograma (EEG), 10
de superficie, 116-117
desincronizado, 398, 399, 400
epilepsia y, 265-268, 290-291, 466
fases del sueño en, 383-385
Electromiografía, 118, 383, 387, 482
facial, 482
Electromiograma (EMG), 118, 383, 387
Elefantes marinos, dominancia social entre, 28
EM, 269
Embolia, 260, 261
Embriólogos, 253
EMG, 118, 383, 387
Emociones
actividad cardiovascular y, 119
evolución de, 476-477
expresiones faciales y, 481-483, 496-499
lateralización de la función cerebral y, 455
mecanismos cerebrales y, 495-522
sistema neurovegetativo y, 480-481
teorías de, 478
EMT, 114
Encefalitis, 263
letárgica, 398
Encefalomielitis autoinmunitaria experimental, 271
Encefalopatía traumática por conmociones cerebrales acumuladas («*punch-drunk syndrome*»), 263
Endodermo, 237
Endorfinas, 103, 104, 196, 429
Enfermedad de Alzheimer, 271, 272-273, 383, 384
amnesia en, 297-298
modelo del ratón transgénico de, 274-275
Enfermedad de Buerger, 422
Enfermedad de Huntington, 268-269, 270
Enfermedad de Parkinson, 78, 84, 268, 435
en drogadictos, 275
lesión de los cuerpos estriados y, 311
modelo MPTP de, 275, 283
neurotransplantes y, 283
Enfermedad de Urbach-Wiethe, 496
Enfermedad del soldado, 427
Enfermedad infecciosa, estrés y, 491
Enfermedad psicosomática, 488
Enfermedades neuropsicológicas, 265-273
Enfisema, 422
Enfoque
comparado, 4, 5
de batería de pruebas estandarizada, 129
de prueba única, 129
Engrama, 301-302
Ensalada de palabras, 461
Ensayos clínicos, 518-522
Ensueños, 385-388
Enterramiento defensivo, 137, 485, 514
condicionado, 137
Entrecruzamiento genético, 39
Enzimas, 100, 105, 415
del hígado, 415
EOG, 118-119, 383
Epidemiología, 269
Epilepsia, 265-268
comisurotomía y, 449, 453
del lóbulo temporal, 267
estimulación cortical y, 466
generalizada, 266-268
modelo de activación propagada de (*kindling*), 276
parcial, 266
Epileptogénesis, 274
Episodio mixto, 521
Equipotencialidad, principio de, 136
Equivalencia motora, 228
Errores de perseveración, 246
Eruditos, 252
Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler (WAIS), 51, 130-131, 446-447
Esclerosis, 269
múltiple, 269
Escotoma, 176, 177, 448, 452
Escroto, 360-362
Esfigmomanómetro, 119
Esfínter pilórico, 323, 336-338
Esnifar, cocaína, 426
Esófago, 323
Espacio subaracnoideo, 59
Especie, 27, 29-32
Especificad situacional de la tolerancia a la droga, 417-421
Espectro de absorción, 151
Esperma, 38-40, 236, 353-354
Espinas dendríticas, 80, 94, 315
Espiroperidol, 506
Esquizofrenia, 426, 502-508
catatónica estuporosa, 503
paranoide, 426
Estabilizador del estado de ánimo, 510
Estacas (blobs), 168
Estado de ánimo,
consumo de cocaína y, 426
lateralización cerebral y, 455
privación de sueño y, 393-394
Estereognosia, 188-194, 214, 216
Esterilidad, 370-372
Esteroides anabolizantes, 372-374
Estimulación
eléctrica, 123
magnética transcraneal (EMT), 114
Estimulantes, 404, 425-427, 429-433
Estímulo
condicionado, 135
incondicionado, 135
Estímulos
mecánicos, 188. *Véase también* Tacto
nociceptivos, 188. *Véase también* Dolor
térmicos, 188
Estómago, 323, 336-338
Estradiol, 354, 363, 371-374
neurogénesis adulta y, 493
progesterona y, 376
Estrés, 486-493
crónico, 486
depresión y, 509
extremo, 513
fumar y, 422
por subordinación, 487
prenatal, 491
privación de sueño y, 395
recaída en, 433
Estribo, 184
Estro, 371
Estrógenos, 282-283, 354, 358, 359, 365. *Véase también* Estradiol
conducta sexual femenina y, 371-372
en reasignación quirúrgica de sexo, 378
Estudio de casos clínicos, 8
de afasia para el lenguaje de señas, 459
de alteración del *output* motor, 207
de amnesia, 291, 295-297, 317, 322
de anorexia, 348-349
de ansiedad, 512-513
de carencia de leptina, 346
de conciencia de sí mismo en chimpancés, 24
de consecuencias del daño cerebral, 476, 498
de control neural de robots, 215-216
de control sensitivomotor, 206, 230
de crisis parciales complejas, 267
de desarrollo psicológico anómalo, 236
de desarrollo sexual anómalo, 366-367, 368-369
de diagnóstico y tratamiento de tumores cerebrales, 110, 258
de dislexia profunda, 472-273
de dolor en el miembro fantasma, 285-286
de drogadicción, 439-440
de eruditos, 252
de escotoma, 176-177
de esquizofrenia, 502
de evaluación de afirmaciones científicas, 16-17
de evaluación neuropsicológica, 9-10
de ilusiones de fortificación, 142, 163
de insensibilidad al dolor, 194-195
de la enfermedad de Parkinson, 84, 275, 283-284
de la sensación de miedo, 496
de lesiones en la corriente ventral o dorsal, 180
de negligencia contralateral, 210
de paciente con cerebro escindido, 453
de prosopagnosia, 182
de somatoagnosia, 23-24, 194
de sueño, 382, 392-394, 398, 405, 407-408, 409
de terapia restitutiva de testosterona, 370
de trastornos afectivos, 508-509, 520-521
de visión ciega, 176
del error de la idea herencia o medio ambiente, 25
del síndrome de Gilles de la Tourette, 515-516, 517-518
del síndrome de Klüver-Bucy, 478-479
del síndrome de Korsakoff, 2-3
del síndrome «*punch-drunk*», 263
Estudio *Minnesota* de gemelos criados por separado, 51-53
Estudios cuasiexperimentales, 7-8
Estudios de gemelos. *Véase también* Heredabilidad
sobre adicción a la nicotina, 422
sobre autismo, 252-253
sobre el síndrome de Gilles de la Tourette, 515-516
sobre esquizofrenia, 503-504
sobre inteligencia, 51-53
sobre narcolepsia, 407
sobre obesidad, 344-345

sobre orientación sexual, 377
sobre trastornos afectivos, 509
sobre trastornos de ansiedad, 513, 514
Estudios no experimentales, 7
Etología, 23
Evaluación del riesgo, 485
Evaluación neuropsicológica, 128-133
Evolución, 27
conducta y, 27-30
convergente, 34
de los seres humanos, 29-34
humana, 29-34
teoría de Darwin y, 27, 476-477
Exaptaciones, 34
Excisión, 464
Excitación sexual, cuantificación de, 119
Excitotoxinas, 425
Exocitosis, 96-97, 100, 105
Experiencia,
conducta y, 46-49
desarrollo neural y, 247-249
liberación de hormonas y, 357
neuroplasticidad y, 250
Experimentos, 6-7
de cerebro escindido, 447-450
de restricción de calorías, 340
Expresión de la emociones en el hombre y los animales, La, 477
Expresión
de la potenciación a largo plazo, 313-315
de los genes, 42-45, 249, 264, 346, 353-354
Expresiones faciales, 481-484, 496-499
Expresivo, 461
Éxtasis, 426
Extensores, 222
Extraversión, 498
Eyaculación, 135, 364

Factor de crecimiento nervioso (FCN), 244, 282
Factores ambientales
esclerosis múltiple y, 269
inteligencia y, 50-53
miedo y, 495
narcolepsia y, 407
obesidad y, 344
ritmos circadianos y, 389-390
tolerancia a la droga/adicción y, 418-421, 433
Factores culturales
dislexia y, 471-472
obesidad y, 344-345
Factores estresantes, 486-487, 489-490
Factores inhibidores, 356-357
Factores liberadores, 356
Factores sociales, ingesta de alimentos y, 327, 332
Fagocitos, 488
Fagocitosis, 488
Faloplastia, 369
Falsa
furia, 478
ingesta, 331
Fármacos
antihipnóticos, 403
antisentido (complementarios), 128
hipnóticos, 403, 405-406, 514
Fasciculación, 242
Fascículo
arqueado, 461
corticoespinal dorsolateral, 218-219, 220-222
cortico-espinal ventromedial, 219-221
corticorrubroespinal dorsolateral, 219, 220, 222
cortico-troncoencefálico-espinal ventromedial, 219-221
espinorreticular, 190, 191
espinotalámico, 190, 191
espinotectal, 190, 191
noradrenérgico ventral, 336
Fascículos (o haces), 62
Fase
ascendente, potencial de acción, 91
cefálica, del metabolismo energético, 324-325, 330, 332, 345, 348
de absorción, del metabolismo energético, 324-325
de ayuno, del metabolismo energético, 324-325
dinámica, del síndrome del HVM, 334
estática, del síndrome del HVM, 334
sensitiva, del desarrollo del canto de las aves, 49
sensitivomotora, del desarrollo del canto de las aves, 49-50
FCN, 244, 282
FCU, 48, 264
Feminización, 364, 365
Fenfluramina, 347
Fenilcetonuria (FCU), 48, 264
Fenómeno
de activación propagada (*kindling*), 273
de la fiesta, 203
de la mano que ayuda, 452
de la primera noche, 383
«quiero una chica que sea justo como la que se casó con mi querido viejo, papá», 197
Fenotiacinas, 506
Fenotipo, 38
Feromonas, 197
Fertilidad, 371
Fertilización, 38-41, 353, 359
Fibras musculares
lentas, 222
rápidas, 221-222
Filogenia, 46
Filopodios, 240
Firma, equivalencia motora y, 228
Físicamente dependiente, 416
Flatulencia, 427
Flexibilidad de cera, 502-503
Flexores, 222
Flujo hacia el
exterior, de iones, 86
interior, de iones, 86, 91
Fluoxetina, 511
Folitropina (FSH), 357
Fonemas, 460
Fonología, 132
Formación de hábitos, 311
Formación reticular, 71, 72, 79, 191, 218, 220
orexina y, 407
sueño y, 400-401
Fosfato, 41
Fotones, 143
Fotorreceptores, 402
Fóvea, 146, 147, 150
Francotirador de la torre de Texas, 499
Frecuencia, 183, 184, 249
cardíaca, 119
FSH, 357
Fumar, 421-422, 426 *Véase también* Tabaco
Furia septal, 486

GABA, *Véase* Ácido γ-aminobutírico,
Gametos, 38-41, 353. *Véase también* Óvulos; Espermatozoides
Ganglios, 62. *Véase también* Núcleos basales
de la raíz dorsal, 68
Gases solubles, 101-104, 310
Gastritis, 423
Gatos
cerebro escindido en, 447-448
conducta agresiva de, 478, 484
control de vigilia por médula espinal en, 227-228
sistema visual de, 157-158, 160-161, 162
sueño en, 398-399, 408
velocidad del potencial de acción en, 93
Gaviotas, agresión en, 477
Gemelos
bivitelinos (dicigóticos), 51-53. *Véase también* Estudios de gemelos
dicigóticos, 51-53. *Véase también* Estudios de gemelos
univitelinos (monocigóticos), 51-53. *Véase también* Estudios de gemelos
Gen(es), 37-45. *Véase también* Génética
de la mosca de la fruta, 38
dominantes, 264
estructurales, 42
Hox 1, 254
mutación de, 42, 43, 268
operadores, 43
Genética, 37-45, 127-128. *Véase también* Heredabilidad,
comportamental, 13, 37-45
de las diferencias psicológicas, 50-53
de los ritmos circadianos, 402-403
mendeliana, 37-38
y autismo, 252-253
y daño cerebral, 263-265
y desarrollo comportamental, 46-50
y enfermedad de Alzheimer, 271-272
y esclerosis múltiple, 269
y obesidad, 344
y orientación sexual, 377
y trastornos afectivos, 509
Genitales, 361
Genotipo, 38
Gestos
lingüísticos, 460
no lingüísticos, 460
Ginecomastia, 372
Glande, 361, 362
Glándula(s)
endocrinas, 352-359
exocrinas, 352
maestra, 354. *Véase también* Hipófisis
mamarias, 30
paratiroidea, 323
parotídeas, 323-324
pineal, 353, 404-405
pituitaria, 73, 79, 354-358, 359, 363. *Véase* Hipófisis,
sudoríparas, 119
suprarrenales, 353, 354
tiroidea, 353-357
Glaucoma, y mariguana, 425
Glicina y, 101
Globo pálido, 76
Glucagón, 325
Glucemia, 327, 328, 333
Glucocorticoides, 487, 490, 492, 512
Glucógeno, 324
Gluconeogénesis, 325
Glucosa, 324, 354
Glutamato, 101, 261, 262
adicción y, 423, 439-440
esquizofrenia y, 507
potenciación largo plazo y, 313-317

GMP cíclico (Monofosfato de guanosina cíclico), 152
Gónadas, 353-355, 358-362. *Véanse también* Ovarios; Testículos
Gónadas primordiales, 360-361
Gonadectomía, 361, 362, 368-372, 374, 376
Gonadoliberina (Gn-RH), 357-359, 362-363
Gonadotropinas, 354, 358-359
Gorriones de corona blanca, como aprendices con límite de edad, 49
Gradientes
de concentración, 85
de la señal, 242-243
Grasas, 324, 327, 335-336
Grupos placebo y de referencia, 519, 520
Guanina, 41, 42
Guerra de Vietnam, adicción y, 433
Gusto/sabor, 136, 197-200, 329, 332

Hachís, 423
Haloperidol, 506
Hambre, 322
condicionamiento pavloviano y, 330
factores en, 328-332
glucemia y, 333-334
hipotálamo y, 334-337, 339
péptidos y, 337-338
peso corporal y, 339
previa a la comida, 330
serotonina y, 338
teorías de, 326-328
tubo digestivo y, 336
Hámster,
desfase horario, 391, 392
feromonas y, 197
ritmos circadianos en, 401, 402
Helicobacter pylori, 488
Hematoma, 261
Hematoma subdural, 262
Hemirretina
nasal, 150, 154
temporal, 150, 153, 154
Hemisferectomía, 195
Hemisferio
derecho, 453-460, 496-497
dominante, 444
izquierdo, 444, 453-460
secundario (o no dominante), 445
Hemisferios cerebrales, 69, 74-79, 238-240, 396, 447-460. *Véanse también* Lateralización de la función; Hemisferio izquierdo; Hemisferio derecho
Hemorragia cerebral, 260
Hendiduras sinápticas, 94
Heredabilidad, 35-37, 51-52
Herencia. *Véanse* Experiencia; Debate herencia-ambiente,
Heroína, 419, 421, 422, 427-433
Herpes, 264
Heterocigótico, 38
Heterosexual, 377, 378
Hibridación *in situ*, 126-127
Hidrocefalia, 59
6-hidroxidopamina, (6-OHDA), 125
5-hidroxitriptamina (5-HT), 102. *Véase también* Serotonina
5-hidroxitriptófano (5-HTP), 403-404
Hígado, 323, 324
Hiperfagia, 334, 336, 347
Hiperplasia suprarrenal congénita, 367-368
Hiperpolarización, 88, 97
Hipersomnia, 405, 407
Hipertensión, 119, 513
Hipocampectomía bilateral, 305, 308
Hipocampo, 75
consolidación de la memoria y, 301
emoción y, 478, 480
enfermedad de Alzheimer y, 271
estrés y, 492-493
extirpación de, 290-294, 305-307
isquemia cerebral y, 260-261, 280, 282
memoria espacial y, 308-309
miedo condicionado contextual, 495
potenciación a largo plazo y, 312
Hipófisis, 73, 79, 353-359, 363
anterior, 354, 355, 356-357, 359, 363
Hipotálamo, 9, 73, 79, 353
anterior, 398, 399
conducta sexual y, 374-376
control de la hipófisis por, 355-358
emoción y, 478, 480
hambre y, 134-136
lateral (HL), 334, 335
liberación de gonadotropinas y, 359, 362
núcleos de, 533
posterior, 398, 399
sueño y, 398, 399
ventromedial (HVM), 334-336
Hipotermia, 418-419, 422, 423
Hipótesis
de la integración de la respuesta, 229-230
del gradiente topográfico, 243
de quimioafinidad, 241
de retroalimentación facial, 481-482
Hipoxia, 267
cerebral, 267, 373
Hirsutismo, 372
HL. *Véanse* Hipotálamo lateral; Lutropina
Homeostasis, 326, 330
del peso corporal, 340-341
sueño y, 387
Homínidos, 30-34, 43, 45
Homo
erectus, 30-32
sapiens, 30-32
Homocigótico, 38
Homogeneidad funcional, 174, 175
Homolateral (ipsilateral), 74
Homólogas, 34
Homosexual, 378
Homúnculo
motor, 214, 215
somatosensitivo, 192
Hormona(s), 352-353
corticoliberina, 512
de liberación hipotalámicas, 356-357
derivadas de aminoácidos, 352
desarrollo sexual y, 358-369
esteroides, 353, 354, 363, 372-374
fetales, 360-361
gonadales, 354-355, 358, 359, 369-374. *Véanse también* Andrógenos; Estrógenos; Progestágenos
gonadotropas, 364
liberación hipotalámica, 356-357
orientación sexual y, 377-379
peptídicas, 337-338, 352-353, 355
perinatales, desarrollo comportamental y, 363, 364
proteínicas, 352
regulación de, 357, 359
sexuales, 352, 369-379
trópicas, 354, 355
Huesecillos, 184
Huntingtina, 269
Hurones, desarrollo neural en, 248
Huso del sueño (*spindle*), 384
Husos musculares, 223
HVM, 334-336

Iatrogénico, 405
Idea de «los hombres son hombres y las mujeres son mujeres» («mamawawa»), 352, 354, 359-360, 365, 369, 378
Idea orgánico o psicógeno, 22-25
Identidad sexual, 368-369, 378-379
Iglesia católica, y ciencia, 22
Ilusión de Ebbinghaus, 229
Ilusiones, 142-143
de fortificación, 142-143, 163
visuales, 142
Imagen
de diferencia, 133
retiniana estabilizada, 150
Imipramina, 511
Impotente, 370
Inanición, 322, 348
Índice metabólico basal, 340, 345
Índices de mortalidad, 339, 411
Individuos de género mixto, 360
Indolaminas, 101-102, 104
Inducción, de la potenciación a largo plazo, 315
Inercia del sueño, 409
Inervación recíproca, 226
Infarto, 260
de miocardio, 423, 425
Infecciones virales del encéfalo, 264
Inferior, 67
Ingeniería genética, 127-128
Ingesta de alimentos, 334-335. *Véanse también* Hambre; Saciedad
de drogas, 414
energía y, 323-325
factores en, 328-332
teorías de, 326-328
trastornos de, 322, 327-328
Inhalación, de drogas, 415
Inhibición
colateral recurrente, 227
lateral, 155-157
mútua, 156
postsináptica, 95
presináptica, 95
Inhibidores
de la MAO, 510
de la monoaminoxidasa (MAO), 510
selectivos de recaptación de la serotonina (ISRS), 510-511, 514
Inmunidad mediada por
anticuerpos, 488-489
células, 488-489
Inmunocitoquímica, 126-127
Inoculación, 489
Insomnio, 403, 405, 406
Instituto Neurológico de Montréal, 466
Instrumento estereotáxico, 120, 121
Insulina, 324, 325, 333-366
Integración, 229-230
de señales, 89
temporal, en visión,150
Intensidad, de la luz, 144
Interneuronas, 62, 63, 94
Interpolación de superficie, 147
Intestino delgado, 323
Investigación
aplicada, 8-9
básica, 8

características de, 5-9
etológica, 13
Inyección endovenosa (EV), 124, 415, 426, 429
Inyecciones, 124, 414-415, 426, 429
IM, 124, 415
intragástricas, 124
intramusculares (IM), 124, 415
intraperitoneales (IP), 124
IP, 124
IV, 124, 415, 426, 429
restitutivas, 370-371, 377
SC, 124, 415
sistémicas, 515
subcutáneas (SC), 124, 415
Iones, 85-87, 90-92. *Véase también* Tipos específicos
de calcio, 97, 261, 315, 423
de cloro, 85, 87, 98
de potasio, 85-87, 91, 98
de sodio, 85-87, 91, 98, 261
Iproniacida, 510
Iris, 144
Islas Galápagos, 27
Islotes de memoria, 299
Isquemia cerebral, 260-261, 280, 282
alteraciones del reconocimiento de objetos y, 306-307
amnesia y, 295
ISRS, 511, 514
Izquierda egocéntrica, 210

Jarabe calmante de la Sra.Winslow, 427
Jerarquía, 172
de dominancia social, 27
Jerarquías de dominancia, 27, 487
Juego de predicción metereologica, 311
Juergas de cocaína, 426
Juicio crítico, 3, 16-19
Juicios espaciales
categóricos, 457
coordinados, 457

Laberinto(s), 46-48
de agua de Morris, 137, 282, 308
elevado en forma de cruz, 135, 514
radial de brazos, 136, 308, 373
Labios
mayores, 361, 362
menores, 361, 362
Laboratorio de sueño, 382, 383, 385, 406
Lagarto, el, 84, 284
Lámina interna, del tálamo, 532
Latencia del sueño, 406
Lateral, 66
Lateralidad, 460
Lateralización de funciones, 444-447. *Véase también* Hemisferios cerebrales
ejemplos de, 454-456
estudios de cerebro escindido y, 447-453
evolución de, 460
lenguaje y, 460-468
y emociones, 496-497
Lateralización del lenguaje, 131, 445
Láudano, 427
LCR, 57
L-dopa, 89, 102, 268
Lechuza,
desarrollo neural, 248
localización del sonido por, 187
Lectura, 469-473
Lemnisco
lateral, 185-186
medial, 189-191
Lengua, 198-200
Lenguaje,
corteza cerebral y, 445, 461, 468
de señas, 459
de señas americano, 454
enfoque de la neurociencia cognitiva del, 468-473
evaluación de, 132
localización de, 460-468
síndrome de Williams y, 254-255
Lente
del ojo, 144
Z, 452-453, 455
Leptina, 346
Lesión bilateral, 15, 123
Lesiones, 17, 120-123, 280, 282
bilaterales, de la corriente dorsal frente a de la corriente ventral, 180
de la corteza auditiva primaria, 188
de la corteza motora primaria, 214, 216
de la vía mesocorticolímbica, 435
del hipocampo, 306-308
del hipotálamo, 335-336, 375
del lóbulo temporal medial, 295, 301
del tálamo, 190
isquémica, 285
por contragolpe, 262
químicas selectivas, 124-125
reversibles, 121
sueño y, 398
talámicas, 191
unilaterales, 122-124
Leucotomo, 17
Ley de Narcóticos de Harrison, 427
Liberación pulsátil de hormonas, 358
Librium, 105, 514
Libro *Guiness* de los Récords Mundiales, 393
Lidocaína, 426
Ligamiento, 38-41
Ligando, 97, 126
Líneas reproductoras puras, 37-38
Linfocitos, 488, 491
Lípidos, 324-325, 335-336
Lipogénesis, 335
Lipólisis, 335
Líquido cefalorraquídeo (LCR), 57, 59
Lisencefálico, 74
Litio, 510
Lobulectomía temporal medial bilateral
alteraciones del reconocimiento de objetos y, 304-308
amnesia y, 290-291
Lobulectomía, 290-294, 304-308
temporal medial, 290-294, 304-308
Lóbulo
frontal, 74, 75
occipital, 74, 75
parietal, 74, 75
parietal derecho, 23-24
parietal posterior, 193
temporal, 74, 75, 290
Lóbulos prefrontales, 17, 195
mediales, lesión de, 476-477
Lobulotomía prefrontal, 17, 195, 476, 477
Lobulotomía transorbitaria, 17
Lobulotomía, 17-19, 195, 290
Longitud de onda, de la luz, 144, 165-167
Lordosis, 7, 135, 364
Luminosidad, 144
Lutropina (hormona luteinizante o HL), 357
Luz, 143-153, 166

Macaco de la India, mueca de miedo en, 498
Macacos, corteza visual en, 178, 180
Macho alfa, 134-135, 484
Macrófago, 488-489
MACs, 240, 249
Magnetoencefalografía, 114
Malestar, 330
«Mamawawa» («los hombres son hombres y las mujeres son mujeres»), 352, 354, 359-360, 365, 369, 378
Mamíferos, 29, 74, 388-389. *Véase también* Especies específicas
Manía, 509, 510, 511
Manifestaciones de amenaza, 477
Mantenimiento de la PLP, 313, 315-317
Mapas
alocéntricos, 309
corticales sensitivos topográficos, 248
genéticos, 41
Mariguana, 421, 423-425, 429, 432
Martillo, 184
Masa intermedia, 71, 532
Masculinización, 364, 365
Mastectomía, 369
Matices, 163
MDMA, 426-427
Mecanismo
del punto de ajuste, 326
detector, 326
efector, 326
Mecanismos
de abajo a arriba, 201
de arrastre, 389-390, 401
de arriba abajo, 174, 201
Medial, 66
Medicamentos sin interés comercial, 520
Médula, 70, 79
de la glándula suprarrenal, 487
de las gónadas primordiales, 360
espinal, 56, 57, 58, 68, 285
Médula suprarrenal, 487, 490
autotrasplante de, 284
MEG, 114
Meiosis, 38-41
Melanopsina, 402
Melatonina, 403, 404-405
endógena, 405
exógena, 405
Membrana
aracnoides, 57
basilar, 184, 185
celular, de la neurona, 60, 62, 63
tectorial, 184, 185
timpánica, 184-185
Membranas mucosas, 415, 488-489
Memoria, 2-3, 12, 290
alteraciones de, 131
atropina y, 106
consciente, 294
consolidación de, 294, 299-302
consumo de mariguana y, 424
daño cerebral y, 2-3, 9, 298, 299
de localización espacial, 308-310
de reconocimiento de objetos, 302-308, 309
de referencia, 308
de trabajo, 247, 308, 311
desarrollo social y, 302-308
episódica, 130, 131, 294-295
espacial, 308-309
evaluación de, 130, 132
explícita, 131, 294-295, 297, 302
implícita, 132, 294-295, 297

lateralización cerebral y, 454, 456-457
neuroplasticidad y, 312-317
reconocimiento de objetos y, 302-308
semántica, 131, 294
síndrome de Korsakoff y, 13
sueño REM y, 396
Meninges, 57, 60
Meningiomas, 259
Meningitis, 263
Menstruación, 366-368, 371
Mesencéfalo, 69, 70, 71, 79
Mesodermo, 232
Metabolismo de la droga, 415
Metabolismo energético
digestión y, 322-325
disponibilidad de alimentos y, 327
peso corporal y, 340-344, 345-346, 347-348
saciedad y, 330, 332
Metabolitos, 504-506
Metadona, 429
Metanálisis, 489
Metanfetamina, 426
Metencéfalo, 69, 71, 79
3,4-metileno-dioximetanfetamina, 426
Métodos científicos, 14
Métodos de investigación. *Véase también* Neuroimagen
comportamental, 128-138
etológica, 13, 23
farmacológica, 124-127
fisiológicos lesivos, 120-124
genética, 127
lesivos, 120-123
registro psicofisiológico, 115-120
Métodos de marcado
anterógrado, 66
retrógrado, 66
Métodos de observación, 14
Métodos electrofisiológicos de registro, 123-124
Métodos empíricos, 14
Métodos psicofisiológicos de registro, 115-120
Microelectrodos, 85
Microespectrofotometría, 105
Microexpresiones, 482
Microfotografía electrónica, 66, 222
Microgliocitos, 64
Microscopía electrónica, 66
de barrido, 66
Microsueños, 393, 398, 410
Microtúbulos, 61, 95
Miedo. *Véase también* Ansiedad
condicionado, 493-496
Mielencéfalo, 69-71, 79
Mielina, 60, 62, 68, 93
Mielinización, 63, 93, 246
Miembros fantasma, 285-287
Migración
de neuronas en desarrollo, 238-239
mediada por neuroglia, 239
radial, 238-239
tangencial, 239
Minerales, 329
Mioclono nocturno, 406
Mirada de reptil, 25
Mitocondria, 43, 45, 61
Mitosis, 38-41, 42
Modelo
de autoadministración de la droga, 437
de autoestimulación cerebral, 135
de condicionamiento operante, 135
de condicionamiento pavloviano, 135
de diátesis-estrés de la depresión, 512
de Hodgkin y Huxley, 94
de preferencia de lugar condicionada, 436-437
de Wernicke y Geschwind, 460-468
del barril con escapes, 341-344
del intruso en la colonia, 134, 484-485
MPTP de la enfermedad de Parkinson, 275, 283
Modelos animales
de enfermedades neuropsicológica, 273-275
de la amnesia de reconocimiento de objetos, 302-308
de la ansiedad, 514-515
de la enfermedad de Alzheimer, 274-275
Modelos, comportamentales, 128, 134-138, 437, 484-485
Moléculas
de adherencia celular (MACs), 240, 249
de orientación, 241
Mondrian, 166
Monoaminas, 101-102, 104. *Véanse también* Dopamina; Adrenalina; Noradrenalina; Serotonina
Monocular, 157
Monogamia, 31
Monos, 30, 31, 460
adiestramiento mediante rehabilitación, 285
amnesia en, 295, 302-305, 307
cerebro escindido, 449
del Nuevo Mundo, 30, 31
del Viejo Mundo, 30, 31
errores de perseveración, 246
mueca de miedo en, 498
preferencia manual entre, 460
proceptividad de, 371-372
reorganización neural en, 279
síndrome de Klüver y Bucy, 478
sistema sensitivomotor de, 214-216, 219-221
sistema visual de, 157, 159-160, 167-168, 178-179, 202
Monóxido
de carbono, 102
de nitrógeno, 102, 316
Morfina, 420, 427-433
MORs, 383, 400
Motivación
mecanismos neurales de, 436-439
sistema límbico y, 75-76
sueño REM y, 396
Motoneurona intrafusal, 223
Movimiento(s), 207, 214-216, 221, 454, 455
aleatorio, de iones, 85-88
balísticos, 207
contralateral, 454
de ojos, 14, 119, 144, 145, 150, 203, 209, 240-242, 248, 383
homolateral, 454-455
oculares rápidos (MORs), 383, 400
percepción de, 14-15
sacádicos, 150
MPTP, 275
Mucosa olfativa, 197
Muerte celular programada [Apoptosis], 244, 265, 423
Músculo(s), 221-228
almacenamiento de energía en, 324-325
antagonistas, 222
ciliares, 144
esquelético, 223
extrafusal, 223
intrafusal, 223
orbicular del ojo, 482-483
sinergéticos, 222
Mutaciones, 42, 43, 268, 367
Mutismo, 445

Narcolepsia, 407
Narcóticos, 424
Nature, 43
NCP, 119
Necrosis, 244, 265
Negligencia contralateral, 194, 209-212
Nemónico, 294
Neocorteza, 74-76
Neoestriado, 268
enfermedad de Parkinson y, 504
memoria y, 311-312
síndrome de Gilles de la Tourette y, 516-517
Neonatos, 248
Neoplasma, 259
Nervio
auditivo, 184, 185
espinal accesorio, 530, 531
estato-acústico, 184, 520, 531
Nervios, 56, 57, 62, 73, 185-190, 200, 240-242, 357-358, 401-402, 487, 493
aferentes, 56, 58
eferentes, 56, 58, 487, 493
ópticos, 240-242, 401-402, 530, 531
parasimpáticos, 57, 358, 528
simpáticos, 57-58, 350, 487, 493, 528
Neurinoma del estatoacústico, 259, 260
Neuroanatomía, 5, 65-67
Neurociencia, 3, 5
comportamental, 4. *Véase también* Biopsicología
Neurociencia cognitiva, 4, 10
métodos comportamentales de, 133
y lenguaje, 468-473
Neuroendocrinología, 5, 352-358
Neurofarmacología, 5
Neurofisiología, 5
Neurogénesis, 50, 249-250, 280-282, 493
Neurogliocitos radiales, 239
Neurogliocitos, 60, 62-64, 241-242
funciones de, 100-101, 243-244, 276-278
radiales, 238
Neuroimagen, 4, 10-11, 111-115. *Véanse también* Tomografía axial computarizada; RM funcional; Resonancia magnética; Tomografía por emisión de positrones
funcional, 4, 10, 113-114, 230-232, 446, 469
y ansiedad, 514
y atención selectiva, 203
y corteza motora secundaria, 212
y corteza prefrontal, 311
y depresión, 512
y lateralización cerebral, 446
y reconocimiento de objetos, 182-183, 306-308
y síndrome de Gilles de la Tourette, 516-517
Neurolépticos, 504-508, 517
atípicos, 507
Neurólogo, 128
Neurona
bipolar, 62, 145
multipolar, 62
unipolar, 62
Neuronas, 2, 64-67
adrenérgicas, 102
aferentes al huso muscular, 224-227
anatomía de, 60-64
bimodales, 214
bipolares, 62, 63, 145
colinérgicas, 103
como fotorreceptores, 402

en desarrollo, 50, 236-240. *Véase también* Desarrollo neural
en el sistema visual, 157-164
interneuronas, 62, 63, 94
motoras, 7, 9, 93, 221, 222, 223, 227
motoras intrafusales, 223
muerte de, 244, 245, 265, 276
multipolares, 62
neurosecretoras, 355-356
noradrenérgicas, 102
nuevo crecimiento, 276-278
piramidales, 74-76, 80, 295-296, 493
somatosensitivas, 193
Neuropatología, 5
Neuropéptidos, 103, 104, 490
Neuroplasticidad. *Véanse también* Regeneración neural; Reorganización neural; Neurogénesis
en mamíferos adultos, 249-251
en respuesta al daño cerebral, 276-282
experiencia y, 250-251
reducción de sueño y, 408-409
y tratamiento del daño cerebral, 283-287
Neuropsicología, 9-11, 13
Neuroquímica, 5
Neuroticismo, 498
Neurotoxinas, 3, 5
endógenas, 264
Neurotransmisores, 61, 88. *Véanse también* Tipos específicos
de molécula grande, 95-96
de molécula pequeña, 95, 97, 100
localizaciones cerebrales de, 126-127
péptidos, 95-97, 100
tipos de, 101-104
Neurotrofinas, 244
Nicotina, 421-422. *Véase también* Tabaco
Nieve, 426
Nivel de conductibilidad de la piel (NCP), 119
Niveles de consumo, *ad libitum*, 339
Nódulos de Ranvier, 60, 93
Noradrenalina, 102, 125
depresión y, 511, 512
estrés y, 487, 489-490
NSQ, 401-403
Núcleo(s), 61, 62
accumbens, 435-439
caudado, 16-17
de relevo sensitivos, 73
del hipotálamo, 533
del rafe, 196, 403
del tálamo, 532
dorsal(es) medial(es) (dorsomediales), 198, 296-297
geniculado(s) lateral(es), 73, 153-155, 532
geniculado(s) medial(es), 73, 186, 493, 532
magnocelular, 408
paraventricular(es), 336, 355
reticulares del sueño REM, 400-401
rojo(s), 71, 72, 213, 218, 219
sexualmente dimorfo(s), 374-376
solitario(s), 199, 200
supraópticos, 355-356
supraquiasmáticos (NSQs), 401-403
ventral(es) posterior(es), 73, 189-190, 199-200, 202
ventromedial (NVM), 376
vestibular(es), 218, 220
Núcleos basales, 79, 217
aprendizaje y, 230-231
enfermedad de Parkinson y, 268
síndrome de Gilles de la Tourette y, 517
Nueva mielinización, 271
Nutrición, 329
NVM, 376

Obesidad, 322, 344-347
hipotálamo ventromedial y, 334-336
teorías del punto de ajuste y, 327-328
Obsesiones, 513
Oído, 184-185
absoluto, 248-249, 458
Ojos, 143-155
movimientos de, 14-15, 118-119, 144, 150, 203, 209-210, 240-241, 248, 383
Olfato, 197-198, 200, 328
Oligodendrocitos, 62
Oligodendroglia, 278
Olivas
inferiores, 254
superiores, 185-187, 254
Ommatidios, 156
Onda *P300*, 117
Ondas,
alfa, 116, 383, 384
de la luz, 143
delta, 384, 385
EEG de sueño, 382-385, 388-389
infrarrojas, 144
sinusoidales, 162-163, 183, 184
theta, hipocámpicas, 400
Ontogenia, 46-50
Operaciones convergentes, 13-14, 137
Opérculo frontal, 457
Opiáceos, 71, 103, 196, 427-432
Opio, 427
Orexinas, 407
Organización columnar, 75, 160, 162
Organización de la conducta, 4
Organización jerárquica, 172
de la corteza auditiva, 186
de los sistemas sensitivos, 172-174
del sistema sensitivomotor, 206-207
Órgano de Corti, 184-185
Órganos
reproductores, desarrollo de, 360-364, 366-369
tendinosos de Golgi, 223, 227
Orientación sexual, 377-379
Ornitorrinco, 30
Orquiectomía, 361, 369-370, 377
Ovariectomía, 361, 371, 374
Ovarios, 282-283, 353-354, 360-362
Oveja, tiroliberina en, 356-357
Ovillos neurofibrilares, 271, 273
Óvulos, 38-41, 236, 353
Oxitocina, 356

Pacientes
con cerebro escindido, 444, 449-450
con hemianopsia, 176
con predemencia de Alzheimer, 297-298
Paleontólogos, 33
Palilalia, 516
Palpar, 455
Páncreas, 323, 354
Pancreatitis, 423
Pancreocimina, 337
Paperas, 264
Papila óptica (punto ciego), 146, 148
Papilas, 198-199
Par craneal
facial, 199, 530, 531
glosofaríngeo, 199, 530, 531
hipogloso, 530, 531
motor ocular externo, 530, 531
oculomotor, 530, 531
olfativo, 530, 531
patético, 530, 531
trigémino, 189, 190, 191, 530, 531
vago, 199, 530, 531
Parálisis
del sueño, 407
general progresiva, 264
Paralización, 485
Paraplejía, 19
Pares craneales, 57, 530, 531
Pasta de coca, 425
Pauta de dentro a afuera, 240
Pene, 361, 362, 364, 368-369, 378, 380, 385, 401
Penetración, 135, 364
PEPs, 88-91
Pepsina, 323
Péptidos, 95
hambre y saciedad, 337-338
Percepción, 174. *Véanse también* Atención; Audición; Dolor; Olfato; Gusto; Tacto; Visión
consciente, 174, 176, 177, 295
de contornos, 155-164
del movimiento, 14
Perinatal, 363
Periodo
refractario absoluto, 92
sensible, 49, 247, 364
Periodos
de curso libre, 390
refractarios, 92
Perros,
narcolepsia en, 407, 408
principio de antítesis y, 477
Perseveración, 133, 246
Perspectiva evolutiva, 4
Peso corporal, 322, 324, 326-327, 339-344, 346-349. *Véase también* Obesidad
peso cerebral y, 34
regulación de, 326-328, 330, 339-344
Piamadre, 57
Pigmento, 151
Piloerección, 484
Pinzones
cebra, desarrollo del canto en, 49
evolución de, 27
PIPs, 88-91
Pirámides medulares, 218, 219, 221
Placa
neural, 237
terminal motora, 221
Placas amiloides (o amiláceas), 271, 273, 274-275
Placebos, 518-521
activos, 520
Placer, anticipado, 328
Plano temporal, 457, 458, 461
Planta del guisante, herencia de, 37, 39
Plasticidad, del sistema nervioso, 230. *Véase también* Neuroplasticidad
Plataforma giratoria, 394
Plenipotencial, 237
Pletismografía, 119
Plexos coroideos, 59
Pliegues uretrales, 361, 362
PLP, 312-317
Pluripotencial, 237, 284
Población de espigas, 314
Polarización, 85
Poliandria, 36
Poligamia, 36
Poligrafía, 480-481

Porro, 423
Posterior, 66
Postulado de Hebb sobre el aprendizaje, 312
Potenciación a largo plazo (PLP), 312-317
Potencial
  de acción, 88-94, 105
  de membrana, 84-85. *Véanse también* Potencial de acción; Potencial postsináptico; Potencial de reposo
  de reposo, 85-87, 341
  provocado sensorial, 116-118
Potenciales
  de acción retrógrados, 93
  de campo, 117
  excitadores postsinápticos (PEPs), 88-91
  inhibidores postsinápticos (PIPs), 88-91
  postsinápticos, 88-91
  provocados (PPs), 116
  provocados promediados (PPPs), 116, 117
PPs, 116
PPPs. *Véase* Potenciales provocados promediados, 116, 117
Práctica de la habilidad, neuroplasticidad y, 251
Precursor bipotencial, 361-362
Predominio ocular, 160, 161
Preferencias, gustativas, 329
Premios Nobel, 9
Preparación
  de cerebro aislado, 398-400
  de encéfalo aislado, 398-400
Presión electrostática, de iones, 85-87
Primates, 30-35, 43, 45, 275
Primeros mensajeros. *Véase también* Neurotransmisores
Principio
  de antítesis, 477
  de equipotencialidad, 136
Privación monocular, 247
Problema de la integración, 174-176
Procaína, 426
Procedimiento
  de referencia de adopción cruzada, 47-48
  de simulacro de delito, 480-481
  fonético, 472
  léxico, 472
Procesamiento paralelo, 64, 180
Procesos cognitivos constituyentes, 133, 457, 468
Profundidad de foco, 144
Progestágenos, 354, 358, 359. *Véase también* Progesterona
Progesterona, 371, 376
Programas de pérdida de peso, 345-346
Programas sensitivomotores centrales, 228-286
Proliferación
  de las células del tubo neural, 237-238
  neural, 237
Promedio de la señal, 116, 133
Promiscuidad, 35
Proporción señal-ruido, 133
Prosencéfalo, 69, 70
  basal, 297
Prosimios, 30, 31
Prosodia, 497
Prosopagnosia, 181-182
Proteína inhibidora de la muerte celular programada, 282
Proteínas, 43, 45, 59, 62, 98, 282, 324
  cinasas, 315
  del canal, 62
  G, 98
  ligantes de ADN, 43
  señal, 62, 98
Protocolo, de ensayo clínico, 516-520
Protuberancia, 75
Proyecto Genoma Humano, 43-45
Prozac, 511
Prueba, 358-360
  de campo abierto, 134
  de clasificación de cartas de Wisconsin, 132
  de dibujo en espejo, 292, 293
  de dibujos incompletos, 293
  de Dígitos, 130, 291
  de Dígitos +1, 291
  de escucha dicótica, 131, 446, 454, 456
  de evaluación del riesgo, 515
  de las fichas (*Token test*), 131
  de las figuras quiméricas, 452
  de memoria de toque de cubos, 291
  de no emparejamiento demorado con la muestra, 302-304, 306, 307
  de perimetría, 176
  del amital sódico, 131, 445, 446, 453
  del laberinto de agua de Morris, 137, 282, 308
  del laberinto radial de brazos, 136, 308, 373
  del rotor de persecución, 292-293
Pruebas
  de inteligencia, 130, 394, 427
  de *priming* de repetición, 131-132, 294
Psicobiología, 4. *Véase también* Biopsicología
Psicofarmacología, 9, 12
Psicofármacos, 104-107, 414, 415, 416, 514
Psicofisiología, 10
Psicología, 4, 10-13
  comparada, 12
  evolucionista, 35, 38
  fisiológica, 9, 12, 13
Psiconeuroinmunología, 488-492
Psicosis
  por anfetaminas, 426
  por cocaína, 420
  tóxica, 264
Pubertad, 364-365
Punto de ajuste, 322, 326-328, 339, 344
  energético, 327
Punto de equilibrio, 340-344
Punto de vista del sentido común de la emoción, 479
Pupila, del ojo, 144
Putamen, 76

Quiasma óptico, 73, 79, 241
Quimera, 452
Quimioterapia, 425

Rabia, 264
Raíces dorsales, de la médula espinal, 68-69
Raíz
  de la serpentaria, 504
  ventral, de la médula espinal, 67, 68
Ranas, regeneración de axones en, 240-241, 242
Rasgo
  dominante, 38, 41
  recesivo, 38, 41
Rasgos, 37-41
  dicotómicos, 37
  ligados al sexo, 41
Rata de referencia acoplada, 394
Ratas,
  amnesia de reconocimiento de objetos en, 303-308
  aprendizaje de respuesta en, 217
  aversión gustativa en, 329
  centros de recompensa en, 433-435
  ciclos circadianos en, 401
  conducta agresiva de, 484-485
  conducta sexual en, 371, 374-376
  consolidación de memoria en, 298-300
  desarrollo neural en, 248
  dopamina y, 437
  efectos anticonvulsivos del alcohol en, 417, 418
  epilepsia y, 274
  hormonas en, 363, 374
  ingesta realimentos y, 327-328, 330, 332, 333, 334, 336, 338, 340
  laberintos y, 46, 48, 136-137
  memoria espacial en, 136, 308, 309
  miedo condicionado en, 493
  modelos comportamentales y, 135-138
  neuroplasticidad en, 282
  parapléjicas, 283, 284
  potenciación a largo plazo en, 312
  privación de sueño en, 394
  reorganización neural en, 279
  respuesta de estrés en, 492
  tolerancia a las drogas y efectos de abstinencia en, 419-420
  transplante de células madre en, 284
  y ansiedad, 514-515
Ratones,
  acicalamiento en, 229
  castración de, 486
  con supresión de genes («*knockout*»), 121, 253-254, 407, 425, 439
  esteroides anabolizantes y, 373
  homocigóticos, 346
  knockout, 127, 253-254, 407, 425, 439
  ob/ob, 343
  obesos, 364
  restricción de calorías y, 340
  transgénicos, 128, 274-275, 402
Rayos X, 111
RCP, 119
Reasignación quirúrgica de sexo, 378
Rebote de REM, 395
Recaptación, 100, 105, 106
Receptividad, 371
Receptores, 97-100, 105-107. *Véanse también* Conos; Bastones
  cutáneos, 188-189
  de la piel, 188
  de progesterona, 376
  GABA, 105-106, 514
  ionotrópicos, 97-100
  localización cerebral de, 126
  metabotrópicos, 97-100
  muscarínicos, 106, 107
  nicotínicos, 106, 107
  NMDA (M-metil-D-aspartarto), 261, 313-317
  progesterona, 376
Recién nacidos, 248
Reconocimiento facial, 173, 181-183, 459
Recuerdo, 315
Recuperación, del daño del sistema nervioso, 280-287
Reflectancia, 167
Reflejo
  de retirada, 226
  miotático, 224-226
  rotuliano, 224-226
Reflejos, 224-226
Reflexión, crítica, 3, 16-19
Refracción, 144
Regeneración neural, 240-242, 276-278, 283
Registro
  de múltiples unidades, 123, 124
  extracelular de una unidad, 123, 124

intracelular de una unidad, 124
Registros fósiles, 27-28, 29-32
Regla de «un receptor olfativo-una neurona», 197
Regulación al alza, 512
Rejilla de ondas sinusoidales, 162-163
Relación sexual, 135, 353, 364
Relajantes musculares, 514
Reloj
biológico, 390, 401-404
circadiano, 389-390, 401, 402
Renacimiento, 22
Reorganización, neural, 247-249, 279-281
Replicación, del cromosoma, 42
Repolarización, en el potencial de acción, 91
Representación lingüística, 459
Represión, ensueños y, 387
Reptiles, 30
Resaca, 423
Reserpina, 504
Reserva cognitiva, 280
Resolución
espacial, 112
temporal, 114
Resonancia magnética funcional (RMf), 112-113, 118
y afasia, 466
y asimetría del plano temporal, 457, 459
y lesión de la amígdala, 497-498
y volumen del hipocampo, 309
Respuesta
condicionada, 135
de conductibilidad de la piel (RCP), 119
de parpadeo, 294, 311
incondicionada, 135
inmunitaria, 126
Respuestas
de compensación, condicionadas, 419, 432
graduadas, 88
«todo o nada», 88, 89-90
Retículo endoplásmico, 61
Retina, 145-155
Retinotópico, 154, 184
Retroalimentación sensitiva, 207
Reutilización, de neurotransmisores, 100
Revistas científicas, 16
Ribosomas, 43, 61, 95
Ritmos
circadianos, 389-90, 401, 402
de curso libre, 390
RM funcional, (RMf)
y atención selectiva, 203
y corteza auditiva, 248
y emociones, 496-497
y equivalencia motora, 228
y extraversión/neuroticismo, 498
y lectura, 469
y miedo, 495
y técnica de sustracción de imágenes emparejadas, 133
y visión, 178
RM. *Véase* Resonancia magnética
RMf. *Véase* RM funcional
Robótica, señales cerebrales y, 216
Rodopsina, 151-153
Rombencéfalo, 69
Rostral, 66
Ruido, 116, 133

Sabor, 197
Sacarina, ingesta de, 328
Saciedad, 326-328, 330-333, 338
sensitiva específica, 332
SAF, 423
Saliva, 323
Science, 44
Sección
sagital media, del encéfalo, 67
transversal, 221, 398, 399, 400, 448
transversal, del encéfalo, 67, 68
Seccionar, 121, 122
Secciones
frontales del encéfalo, 67
horizontales del encéfalo, 67, 70
sagitales del encéfalo, 67
Sedante, 422
Segmento
distal, 276-277
proximal, 276, 277
Segregación funcional, 174, 207
Seguir dieta, 348. *Véase también* Programas de pérdida de peso
Segundo mensajero, 98-99, 423
Selección natural, 27, 35-37
Semántica, 132
Senos de la duramadre, 59
Sensación, 174. *Véanse también* Audición; Dolor; Olfato; Gusto; Tacto; Visión
Sensibilidad, en visión, 144, 150, 151
Sensibilización a la droga, 416, 419
Sensibilizar, 434
Sentidos químicos. *Véanse* Olfato; Gusto
Señal, 88, 116-117, 133
Señalización cruzada, 451
Septum, 26, 478, 480, 486
Serotonina, 101
depresión y, 510-512
esquizofrenia y, 506
obesidad y, 347
saciedad y, 338
sueño y, 405
Seudoinsomnes neuróticos, 406
SGP. *Véase* Sustancia gris periacueductal,
Siestas, 409
Sífilis, 263
Simultagnosia, 203
Sinapsis, 57, 60. *Véase también* Transmisión sináptica
axo-axónicas, 95
axo-dendríticas, 94
axo-somáticas, 95
de sarta de cuentas, 95, 101
dendrodendríticas, 95
dirigidas, 95
eléctricas, 101
estructura de, 94, 101, 102
formación de, 243-244
no dirigidas, 95
nueva disposición de, 245
Sinaptogénesis, 243-244, 246
Sincronizadores, 389-391
Síndrome
adrenogenital, 367-368
alcohólico fetal (SAF), 423
de abstinencia, 406, 421, 423, 424
de Down, 42
de Gilles de la Tourette, 515-517
de insensibilidad a los andrógenos, 367
de Klüver y Bucy, 478-480
de Korsakoff, 13, 295, 423
de piernas inquietas, 406
de Williams, 254-255
del fumador, 422
HL, 335
HVM, 334
Síntesis, 104
Síntomas
esquizofrénicos negativos, 508
positivos de esquizofrenia, 508
Sistema anterolateral, 190, 191
Sistema córtico-hipófiso anterior-suprarrenal, 487, 490
Sistema de Müller, 361
Sistema de Wolff, 360-361, 367
Sistema dopaminérgico mesotelencefálico, 435-436, 439, 512
Sistema en serie, 174
Sistema inmunitario, 488-491
Sistema límbico, 75-79, 478, 480
Sistema motor y núcleos basales, 75
Sistema nervioso, 66-67. *Véanse también* Sistema nervioso central; Sistema nervioso periférico
células de, 60, 64
conducta sexual y, 374-376
disposición de, 56-59
glándulas endocrinas y, 355-359
lesión del, 244, 276-287
métodos de estudio, 111-116
Sistema nervioso central (SNC), 56-59. *Véanse también* Cerebro; Médula espinal
adiestramiento mediante rehabilitación y, 285-286
apnea del sueño y, 406
entrada de drogas en, 415
mielinización en, 63
neurotransplanntes y, 283-285
regeneración en, 276-278
Sistema nervioso periférico (SNP), 56-57. *Véanse también* Sistema neurovegetativo; Sistema nervioso somático
mielinización en, 63
regeneración en, 276-278
Sistema nervioso somático (SNS), 56, 58, 478
Sistema neurovegetativo [o sistema nervioso autónomo (SNA)], 10, 57, 58
emoción y, 478-479, 480-481
glándulas endocrinas y, 357
sueño REM y, 385
Sistema porta hipotálamo-hipofisario, 357
Sistema reticular activador, 40. *Véase también* Formación reticular
Sistema sensitivomotor, 206-209
cerebelo en, 216
circuitos espinales en, 221-228
corteza motora en, 212-216
programas centrales en, 228-231
vías motoras descendentes en, 218-221
y corteza de asociación, 208-212
Sistema somatosensitivo, 188-196, 230-231, 279, 280. *Véanse también* Dolor; Tacto
de propiosensibilidad (propioceptivo), 188
interoceptivo, 188
Sistema vestibular, 185
Sistemas de retroalimentación negativos, 326, 347
Sistemas sensitivos, 172-176. *Véanse también* Audición; Olfato; Gusto; Tacto; Visión
de exterosensibilidad (exteroceptivos), 172, 188
Sístoles, 119
SNA. *Véase* Sistema neurovegetativo
SNC. *Véase* Sistema nervioso central
SNP. *Véase* Sistema nervioso periférico
Sobre el origen de las especies, 27
Sobredosis, 418-419, 429
SOL, 385
Soma, 60, 66
Somatoagnosia, 23-24, 194
Somatosensaciones, 188

Somatotópico, 192, 214
Somatotropina [hormona del crecimiento (GH)], 364
Somniloquia, 386
Sonambulismo, 386
Sonido, 184-188
Sonrisa, 482-483
  de Duchenne, 483-484
Soporífero, 407
Sordera, 459
Spandrels, 34, 489
Speed, 419, 426
Subcampo CA1, 295, 305, 307
Subcantos, aves, 49
Subescala
  de Aritmética del WAIS, 130
  de Clave de Números del WAIS, 130
  de Comprensión del WAIS, 130
  de Dígitos del WAIS, 130
  de Figuras incompletas del WAIS, 130
  de Historietas del WAIS, 130
  de Información del WAIS, 130
  de Rompecabezas del WAIS, 130
  de Semejanzas del WAIS, 130
  de Vocabulario del WAIS, 130
Subescalas
  manipulativas del WAIS, 130
  verbales del WAIS, 130
Subidón de heroína, 428
Subtipos de receptores, 97
Sueño
  áreas cerebrales implicadas en, 398-401
  ciclos circadianos de, 389-392, 401-403
  de ondas lentas (SOL), 385, 409
  drogas y, 403-405
  en animales, 388-389
  medidas psicofisiológicas de, 383-385
  NREM (no REM), 385
  privación de, 392-397, 512
  reducción a largo plazo de, 408-411
  REM, 385-387, 394-397, 407-408
  teorías de, 387-388
  trastornos de, 404-408
Sueños
  latentes, 386
  lúcidos, 387
  manifiestos, 386-387
Suicidio, trastornos afectivos y, 509
Sujetos de investigación no humanos, 5. *Véase también* Animales como sujetos de investigación
Sumación
  espacial, 89
  temporal, 89, 91
Superior, 67
Suprarrenalectomía, 372, 493
Supuesto del punto de ajuste, 326-328, 339-344
Surco neural, 237
Surcos, 74
Sustancia
  amiloide (o amilácea), 271, 273, 274-275
  blanca, 68, 466
  gris, 68
  gris periacueductal (SGP), 71, 190, 376, 494
  inhibidora de Müller, 360-361
  negra, 71, 84, 168, 275, 435

Tabaco, 421-422, 429-433, 439-440
TAC, 111, 112, 466
Tacto,188-194, 454
Tálamo, 71, 79, 190, 532
Talidomida, 253
Tallo de la hipófisis, 354, 356, 357
Taquicardia, 423, 425, 513
TASE, 345
Tau, 272, 273, 403
Taxonomía, de la especie humana, 30, 32
Técnica
  de la 2-desoxiglucosa (2-DG), 113, 125, 160
  de la pregunta de prueba, 480-481
  para averiguar la culpabilidad, 481
Técnicas
  de marcado, 66
  de microfluorometría, 315
  de rayos X de contraste, 111
  de supresión de genes [*knockout*], 127-128
  de sustitución de genes, 128
  ópticas de imagen, 314
Tectum, 71, 72, 79, 191, 218, 220, 241, 241, 243
  óptico, 71, 241, 242
Tegmentum, 71
Tejido
  adiposo, 324
  fetal, transplantes de, 283-284
Telencéfalo, 69, 70, 74-79
Tema
  de implicaciones clínicas, 3
  de reflexión sobre la biopsicología, 3
Temblor en reposo, 84
Tendones, 223-224
Tensión
  arterial, 119
  muscular, 118
Teoría
  analítico-sintética de la asimetría cerebral, 459
  componente (tricromática), de la visión cromática, 164
  de activación y síntesis, 387
  de aprendizaje social de la identidad sexual, 368-369
  de Cannon y Bard, de la emoción, 478, 479, 480
  de James y Lange de la emoción, 478, 479, 480
  de la asociación de configuraciones, 309
  de la frecuencia espacial, 162-163
  de la puerta de control, del dolor, 195-196
  de sensibilización al incentivo, 433
  del «control del comportamiento» frente a la de «percepción consciente», 180, 182
  del «dónde» frente al «qué», 180
  del mapa cognitivo, de la función del hipocampo, 309
  del procesamiento oponente, de la visión cromática, 164-165
  del sueño REM por defecto, 396
  dúplex (o de la duplicidad), de la visión, 147
  glucostática, 327
  lingüística de la asimetría cerebral, 459
  lipostática, 327
  monoaminérgica de la depresión, 511
  motora de la asimetría cerebral, 459
  retinex, de la visión cromática, 167-168
  tricromática, de la visión cromática, 164
Teorías
  circadianas del sueño, 387-388, 389
  de la adicción de dependencia física, 432
  de recuperación del sueño, 387, 389, 392
  del incentivo positivo, 328, 348, 443, 439
TEP. *Véase* Tomografía por emisión de positrones
Terapia
  de restricción de sueño, 406
  inducida por restricción, 285
Terminaciones
  de Ruffini, 188
  nerviosas libres, 188
Termogénesis
  de actividad sin ejercicio (TASE), 345
  inducida por la dieta, 340, 345
Testículos, 353-354, 360-361, 378
Testosterona, 354, 360-361, 363-364, 369-372, 374-376
  agresión, 486
  canto de las aves y, 49
  inyecciones de, 364m 370-371, 377
THC, 423, 425
Tiamina, 13, 329
Tics, 516
Tigmotáxico, 134
Timbre, 183
Timina, 41-42
Timo, 353
Tinción de Golgi, 65
  de la neocorteza, 76
  de neuronas piramidales, 80
Tinción de Nissl, 65
  de la neocorteza, 76
  de neuronas piramidales, 80
Tinción de tejido neural, 65, 76, 80
Tipo, 30
Tiramina, 510
Tiroliberina (TRH), 356-357
Tirosina, 48, 102
Tirotropina (TSH), 356-357
Tolerancia
  a la droga, 406, 415-421, 423-424, 426-427
  condicionada a la droga, 418-420
  cruzada, 416
  funcional, 416, 423
  metabólica, 416
Tomar el aperitivo, 329
Tomografía axial computarizada (TAC), 111, 112, 466
Tomografía por emisión de positrones (TEP), 112-113
  y aprendizaje sensitivomotor, 230
  y corteza visual, 178-179
  y denominación, 470
  y dislexia, 471-472
  y dolor, 195
  y memoria espacial, 309
  y movimientos programados, 213
  y participación de la dopamina en la drogadicción, 438
  y técnica de sustracción de imágenes emparejadas, 133
Tono, 183, 184, 248, 266, 267, 458
  muscular, y sueño, 383-385, 400, 406, 407
Tonotópico, 184, 186
Topografía, 485
Toros, control de la agresión en, 16
Toxina botulínica, 107
Tractos retinohipotalámicos, 402
Traducción del código de ARN, 43-44
Tranquilidad «tranquilidad del bebé de la calle», 427
Transcripción, del código de ADN, 42-43
Transducción, 150-153
Transexualidad, 378
Transmisión
  decreciente, 88
  retrógrada, 102
Transmisión sináptica, 94-101
  aprendizaje y, 311-317
  farmacología de, 104-107
Transplante,
  de células madre, 284-285
  de estómago adicional, 338
  de ovarios, 362

de tejido fetal, 283-284
Transportadores de dopamina, 438
Trastorno
afectivo bipolar, 509, 521-522
afectivo unipolar, 509-512
autoinmunitario, 271
de déficit de atención con hiperactividad, 516
de pánico, 513
por estrés postraumático, 513
psiquiátrico, 502. *Véase también* Trastornos específicos
Trastornos
afectivos, 508-512, 521
cerebrovasculares, 259-261
de ansiedad generalizada, 513
de ansiedad, 512-515
fóbicos de ansiedad, 513
obsesivo-compulsivos, 513, 515
Traumatismo craneoencefálico cerrado, 261-263, 268
Tríceps, 222, 227
Trígono, 76, 478, 480
Trombosis, 260
Trompas de Falopio, 360-361
Tronco del encéfalo, 69, 70-74
evolución de, 34, 35
sección transversal de, 398-400
y autismo, 253, 254
Tubérculos cuadrigéminos, 71, 72, 186, 187, 398
inferiores, 71, 72, 186, 187, 393
superiores, 71, 72, 187, 398
Tubo
digestivo, 323, 336, 338
neural, 237
Tumescencias labioescrotales, 361, 362
Tumor, 259
cerebral, 110, 259, 260
Tumores
benignos, 259
encapsulados, 259
infiltrantes, 259
malignos, 259
metastásicos, 259, 260

Úlceras gástricas, 488
Umbral de excitación, 88
Unidades motoras, 221
Unión intercelular comunicante, 101
Uniones neuromusculares, 106-107
Útero, 360-361, 367

Vagina, 360-361, 367, 378
Valium, 105, 514
Valor de incentivo positivo, 328, 332, 344, 348
Variable
dependiente, 6
extraña, 6
independiente, 6
Vasopresina (hormona antidiurética o ADH), 355
Vasopresina, 355-356
Vello, 365
axilar, 365
púbico, 365
Vena porta, 356
Ventana
oval, 184-185
redonda, 184
Ventral, 66
Ventrículo, 238
Ventrículos cerebrales, 58, 59, 237
Vertebrados, evolución de, 29, 33
Vértebras, 29
Vesícula biliar, 323
Vesículas, 95, 105, 106
seminales, 360-361
sinápticas, 61, 105
Vía
analgésica descendente, 195-196
del prosencéfalo anterior, 49
mesocorticolímbica, 435
nigroestriatal, 268, 435
retino-geniculo-estriada, 153-155, 157
Vías
corticofugales, 174
motoras, descendentes, 49, 218-221
motoras, descendentes, 49, 218-221
Vibrisas, 279
Víctimas de campos de concentración, 349
Vigilia, 398, 399
Violeta de cresilo, 65-66
Visión, 143-155
ciega, 176
color, 164-168
escotópica, 147, 149, 150, 151
fotópica, 147, 150
lateralización cerebral y, 447-452, 454
mecanismos corticales de, 175-183
percepción de contornos, 155-164
Vitamina B_1, 13, 329
Vitaminas, 329
Volumen, 183
Vomitivo, 136

WAIS. *Véase* Escala de inteligencia para adultos de Wechsler

Yunque, 184

Zeitgeist, 22, 27
Zona ventricular, 238
Zurdos, 446



Biopsicología es una clara y atractiva introducción a la teoría e investigación biopsicológica actuales que hace que los temas adquieran un interés personal y social para los estudiantes.

La sexta edición, escrita con un estilo sencillo y atractivo, continúa resaltando cuatro temas entrelazados: «Reflexión crítica sobre la biopsicología», «Implicaciones clínicas», «Perspectiva evolutiva» y «Neurociencia cognitiva». Estos temas forman parte de cada capítulo y se señalan mediante lengüetas al margen; luego se resumen al final de cada capítulo en un apartado de revisión que aporta un marco al asunto que se ha discutido.

Lo que hace que este libro sea tan acogido tanto por profesores como por estudiantes es su singular combinación de ciencia biopsicológica y un estilo personal, dirigido al lector. Pinel entrelaza los aspectos fundamentales de la materia con estudios de casos clínicos, cuestiones sociales, implicaciones personales y divertidas anécdotas.

Un material gráfico asombroso y actualizado ilustra los conceptos difíciles con imágenes sencillas y fotografías recientes.

El CD incluido en esta edición contiene animaciones, vídeos de laboratorios de investigación y debates con expertos sobre determinados temas biopsicológicos. La mayoría del material se ha diseñado específicamente para apoyar, ampliar y complementar al texto

Incluye:

www.librosite.net/pinel

LibroSite es una página web asociada al libro, con una gran variedad de recursos y material adicional tanto para los profesores como para los estudiantes. Apoyos a la docencia, ejercicios de autocontrol, enlaces relacionados, material de investigación, etc., hacen de LibroSite el complemento académico perfecto para este libro.

Otros libros de interés:



Neil R. Carlson: *Fisiología de la conducta,* 8ª Edición. Madrid, Pearson Addison Wesley, 2005.
ISBN 978-84-7829-072-7.

ISBN 978-84-7829-081-9
9 788478 290819

PEARSON Educación

www.pearsoneducacion.com