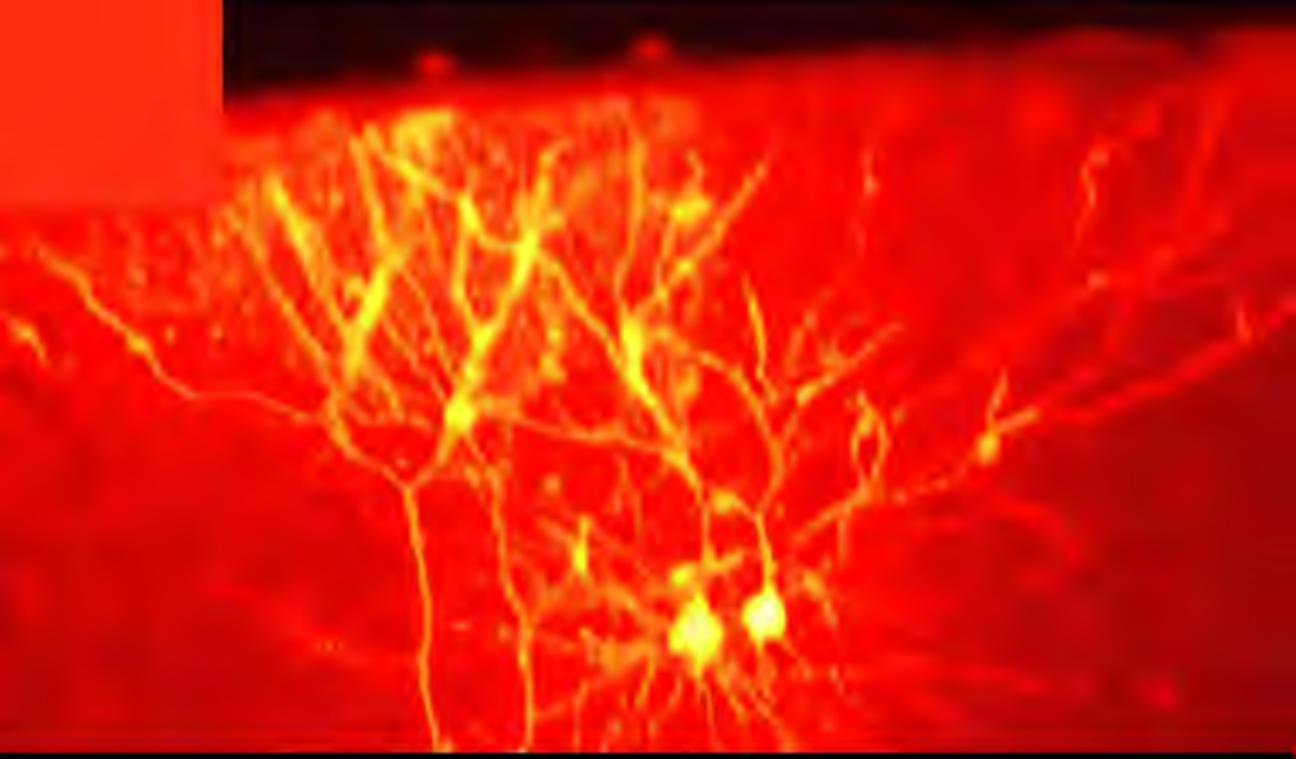
Psicologia

Fundamentos de Neurociencia

Carles Soriano Mas (coordinador)
Gemma Guillazo Blanch
Diego Antonio Redolar Ripoll
Meritxell Torras García
Anna Vale Martínez



EDITORIAL UOC

Fundamentos de Neurociencia

Fundamentos de Neurociencia

Carles Soriano Mas (coordinador)
Gemma Guillazo Blanch
Diego Antonio Redolar Ripoll
Meritxell Torras García
Anna Vale Martínez

EDITORIAL UOC

Diseño del libro, de la portada y de la colección: Manel Andreu
Ilustración de la cubierta: Mark Miller

Primera edición en lengua castellana: febrero 2007

© Gemma Guillazo Blanch, Diego Antonio Redolar Ripoll, Carles Soriano Mas, Meritxell Torras García, Anna Vale Martínez, del texto
© 2007 Editorial UOC

www.editorialuoc.com

Material realizado por Eureca Media, SL
Impresión: Book Print Digital, S.A.

ISBN: 978-84-9788-537-9
Depósito legal: B-10.915-2007

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

Coordinador

Caries Soriano Mas

Autores

Caries Soriano Mas
Licenciado en Psicología por la Universidad Autónoma de Barcelona. Doctor en Psicología por la Universidad Autónoma de Barcelona *(Programa de Neurociencias).* En la actualidad trabaja como investigador en el Instituto de Alta Tecnología del Parque de Investigación Biomédica de Barcelona.

Gemma Guillazo Blanch
Licenciada en Psicología por la Universidad Autònoma de Barcelona. Doctora en Psicología por la Universidad Autònoma de Barcelona (*Programa de Neurociencias*). En la actualidad, es profesora titular del Departamento de Psicobiología y Metodología de las Ciencias de la Salud de la Universidad Autònoma de Barcelona.

Diego Antonio Redolar Ripoll
Licenciado en Psicología por la Universidad Autònoma de Barcelona. Máster en Neurociencia por la Universidad Autònoma de Barcelona. Departamento de Biología Celular, Fisiología Animal e Inmunología de la Facultad de Ciencias. Doctor en Psicología por la Universidad Autònoma de Barcelona (*Programa de Neurociencias*). En la actualidad es profesor del Departamento de Psicobiología y Metodología de las Ciencias de la Salud de la Universidad Autònoma de Barcelona.

Meritxell Torras García
Licenciada en Psicología por la Universidad Autònoma de Barcelona. Doctora en Psicología por la Universidad Autònoma de Barcelona (*Programa de Neurociencias*). En la actualidad, es profesora del Departamento de Psicobiología y Metodología de las Ciencias de la Salud de la Universidad Autònoma de Barcelona.

Anna Vale Martínez
Licenciada en Psicología por la Universidad Autònoma de Barcelona. Doctora en Psicología por la Universidad Autònoma de Barcelona (*Programa de Neurociencias*). En la actualidad, es profesora titular del Departamento de Psicobiología y Metodología de las Ciencias de la Salud de la Universidad Autònoma de Barcelona.

Índice

Presentación 13

Capítulo I. Introducción 15

1. **Fisiología de la Conducta: concepto y metodología** 15
   1.1. Definición y orígenes de la Fisiología de la Conducta 15
   1.2. Metodología y estrategias de investigación en la Fisiología de la Conducta 23

Capítulo II. Sistema sensorial y motor. Sensación y percepción 41

1. **Introducción a los sentidos somáticos** 41
   1.1. Introducción a la Psicobiología de los Sentidos 41
   1.2. Receptores sensoriales de la piel 43
   1.3. Vías ascendentes somatosensoriales 52
   1.4. Corteza somatosensorial 59
   1.5. Percepción del dolor 66
2. **Visión** 73
   2.1. Naturaleza de la energía luminosa 73
   2.2. Anatomía del ojo 75
   2.3. Fotorreceptores y transducción 79
   2.4. Procesamiento de la información visual en la retina 85
   2.5. Vías y centros visuales 94
   2.6. Análisis cortical de la información 98
3. **Audición** 109
   3.1. Naturaleza del sonido 109
   3.2. Anatomía del oído 113

3.3. Transducción 120
3.4. Vías y centros nerviosos auditivos y vestibulares 124
3.5. Codificación 128
4. Sentidos químicos 136
4.1. El gusto 136
4.2. El olfato 144

Capítulo III. Sistema sensorial y motor. Control motor 149

1. Control motor 149
1.1. Características generales del sistema motor 149
1.2. Órganos efectores 152
1.3. Control central del movimiento:
la médula y el tronco del encéfalo 157
1.4. Control central del movimiento: la corteza cerebral 160
1.5. Proyecciones descendentes desde la corteza motora 166
1.6. Sistemas moduladores del movimiento:
ganglios basales y cerebelo 170

Capítulo IV. Sistemas reguladores y emocionales. Ritmos biológicos, sueño y vigilia 181

1. Sueño y vigilia 181
1.1. Los ritmos circadianos 181
1.2. Electrofisiología del sueño y la vigilia 186
1.3. Mecanismos neurales 191
1.4. Funciones del sueño 196
1.5. Trastornos del sueño 199

Capítulo V . Sistemas reguladores y emocionales. Conductas motivadas 201

1. Conducta reproductora 201

1.1. Desarrollo sexual 201
1.2. Efectos hormonales sobre la conducta sexual 207
1.3. Bases neurales de la conducta y orientación sexual 219
1.4. Conducta parental 226
2. Conductas de ingesta: hambre y sed 230
2.1. El metabolismo 230
2.2. Factores que inician y detienen la conducta de comer 236
2.3. Mecanismos neurales 243
2.4. Trastornos de la ingesta 247
2.5. La sed 250
3. Adicción 254
3.1. Adicción: definición, conceptos y modelos animales 254
3.2. Teorías psicobiológicas de la adicción 260
3.3. Sistemas cerebrales de refuerzo y aversión 262
3.4. Procesamiento de la información reforzante 267
3.5. Sustrato neurobiológico de las principales drogas de abuso 270
3.6. Mecanismos moleculares y celulares subyacentes a los cambios neurales producidos por la adicción 281

Capítulo VI. Sistemas reguladores y emocionales. Emociones 289

1. Introducción al estudio de las emociones 289
1.1. ¿Qué son las emociones? 289
1.2. Teorías de la emoción 292
2. Anatomía de las emociones 300
2.1. Sistema límbico 300
2.2. Hipotálamo 303
2.3. El papel de la amígdala en las emociones 307
2.4. Hipocampo y septum 312
2.5. Córtex y emociones 313
2.6. Lateralización de las emociones 316
3. Estrés 318
3.1. La respuesta de estrés 318

3.2. Estrés y salud 324

Capítulo VII. Neurociencia Cognitiva. Aprendizaje y memoria 335

1. Fundamentos del aprendizaje y la memoria 335
1.1. La naturaleza del aprendizaje y la memoria 335
1.2. Aprendizaje y plasticidad sináptica 339
2. Lóbulo temporal y memoria declarativa 346
2.1. Función de la formación hipocampal en humanos 346
2.2. Modelos animales de amnesia: primates no humanos 352
2.3. Modelos animales de amnesia: otros animales 356
2.4. Representación de las experiencias en la actividad neuronal del hipocampo 360
2.5. Sistema de memoria del hipocampo y consolidación de la memoria 364
3. Sistemas especializados de memoria 366
3.1. Múltiples sistemas de memoria en el cerebro 366
3.2. Hábitos, habilidades y memoria procedimental 370
3.3. Memoria emocional y modulación de la memoria 377
3.4. Memoria de trabajo y corteza prefrontal 383

Capítulo VIII . Neurociencia cognitiviva. Especialización hemisférica y lenguaje 389

1. Especialización hemisférica 389
1.1. Especialización hemisférica: aspectos anatómicos 389
1.2. Preferencia manual 391
1.3. Especialización hemisférica 393
2. Lenguaje 399
2.1. Localización del lenguaje 399
2.2. Trastornos del lenguaje 405
2.3. Antecedentes del lenguaje humano 412

Capítulo IX. Neurociencia cognitiva. Atención y funciones ejecutivas 415

1. **Atención** 415
   1.1. Efectos de la atención sobre la conducta 415
   1.2. Bases fisiológicas de la atención 418
2. **Funciones ejecutivas** 422
   2.1. La corteza prefrontal: aspectos anatómicos 422
   2.2. Corteza prefrontal: aspectos funcionales 425

Capítulo X. Patología cerebral 431

1. **Procesos degenerativos y demencias** 431
   1.1. Envejecimiento 431
   1.2. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias corticales 434
   1.3. Demencia vascular y demencias subcorticales 440
2. **Lesiones cerebrales** 444
   2.1. Patología vascular 444
   2.2. Tumores cerebrales 448
   2.3. Traumatismos craneoencefálicos 451
   2.4. Infecciones del sistema nervioso central 456
3. **Psicopatología** 459
   3.1. Esquizofrenia 459
   3.2. Trastornos del estado de ánimo 462
   3.3. Trastornos de ansiedad 466

Direcciones de interés 469

This page intentionally left blank

Presentación

El término *neurociencia* es joven. La Society for Neuroscience, asociación de neurocientíficos profesionales, fue fundada hace relativamente poco, concretamente en 1970. No obstante, el estudio del cerebro es tan antiguo como la propia ciencia. Históricamente, los científicos dedicados a comprender el sistema nervioso procedían de disciplinas científicas diferentes, como la Medicina, la Biología o la Psicología. La revolución de la neurociencia se inició cuando estos científicos se dieron cuenta de que la mejor esperanza para discernir el funcionamiento del cerebro necesitaba de un posicionamiento multidisciplinar, requiriendo conocimientos sobre infinidad de hechos, desde la estructura de una molécula de acetilcolina hasta la razón por la que el perro de Pavlov segregaba saliva cuando sonaba la campana. Por lo tanto, la unidad de estudio de la neurociencia, como disciplina, requiere de diferentes niveles de análisis, siendo en un orden de complejidad ascendente: molecular, celular, sistémico, conductual y cognitivo. Esta obra intenta englobar todos los niveles de análisis, pero siempre poniendo el énfasis en el estudio del papel del sistema nervioso, en interacción con el resto del cuerpo, sobre el control del comportamiento. Igualmente, partiendo del hecho que aglutina diversos sistemas de procesamiento sensorial y de control motor, sistemas reguladores, emocionales y de procesamiento cognitivo, su lectura puede proporcionar unos conocimientos biológicos que le ayudarán en la comprensión de diferentes procesos psicológicos básicos (como la sensación y percepción, la emoción, la memoria o el lenguaje), así como las herramientas para profundizar en los mecanismos patológicos relacionados con el sistema nervioso.

De este modo, los objetivos que se pretende abordar en este libro son los siguientes:

1. Comprender cómo nuestro organismo capta la información sensorial y cómo las células receptoras la transforman en señales neurales para ser procesadas por el cerebro.
2. Conocer las características generales y centrales del control motor y saber cómo los órganos efectores transforman las órdenes motoras en movimiento.
3. Saber cuáles son los principales sistemas reguladores y motivacionales del cuerpo y sus características funcionales.

4. Saber cuáles son las emociones y conocer las principales teorías que intentan explicar el procesamiento nervioso de éstas.

5. Entender los mecanismos neurales subyacentes a la respuesta de estrés y cómo el estrés puede afectar a la salud.

6. Conocer las bases neurales y funcionales del procesamiento cognitivo de mecanismos como el aprendizaje y la memoria, la atención, el lenguaje o las funciones ejecutivas.

7. Conocer los efectos del envejecimiento sobre el SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

8. Familiarizarse con las técnicas de neuroimagen y comprender los mecanismos fisiopatológicos y neuropsicológicos subyacentes a diferentes psicopatologías y neuropatologías.

Capítulo I
Introducción

1. Fisiología de la Conducta: concepto y metodología

1.1. Definición y orígenes de la Fisiología de la Conducta

1.1.1. ¿Qué es la Fisiología de la Conducta y qué hacen los fisiólogos de la conducta?

Cuando hayáis acabado de leer este manual, probablemente tendréis una buena respuesta; sin embargo, ahora intentaremos describir un poco este campo antes de empezar su estudio con mayor detenimiento.

La Fisiología de la Conducta se encarga del estudio del papel del sistema nervioso, en interacción con el resto del cuerpo (especialmente el sistema endocrino), en el control del comportamiento.

Si bien el término original para esta disciplina es *Psicologa Fisiolgica*, existen otros trminos que tambin son de uso general y se refieren a lo mismo: *Fisiología de la Conducta*, *Psicología Biológica*, *Biopsicología*, *Psicobiología* y *Neurociencia Conductual*.

La Fisiología de la Conducta pertenece a otro campo más amplio llamado *Neurociencia*. Los neurocientíficos se encargan del estudio de todos los aspectos del sistema nervioso: su anatomía, química, fisiología, desarrollo y funcionamiento. La investigación en Neurociencia es muy amplia y comprende estudios y campos tan distintos como la genética molecular o la conducta social. En los últimos años, se ha producido una explosión en la información sobre Biología Experimental, lo que ha posibilitado que otros neurocientíficos hayan contribuido en gran medida a la Fisiología de la Conducta. La unión de diferentes neurocientíficos ha tenido lugar gracias a la concienciación de que la función última del sistema nervioso es la conducta.

En general, los neurocientíficos se pueden dividir en dos tipos: *clínicos* y *experimentales*.

La investigación clínica la llevan a cabo fundamentalmente los médicos y las principales especialidades médicas asociadas al sistema nervioso son la Neurología, la Psiquiatría, la Neurocirugía y la Neuropatología.

Tabla 1.1. Especialistas médicos que estudian el sistema nervioso.

Especialista	Descripción
Neurólogo	Diagnosis y tratamiento de enfermedades del sistema nervioso
Psiquiatra	Diagnosis y tratamiento de trastornos del estado de ánimo y la personalidad
Neurocirujano	Cirugías del encéfalo y la médula espinal
Neuropatólogo	Reconocimiento de los cambios en el tejido nervioso que resultan de enfermedades

Los neurocientíficos experimentales suelen ser médicos u otros científicos con un doctorado en Psicología, Biología, etc. y, dado que es un campo interdisciplinario, utilizan metodologías variadas. De este modo, hay neuroanatomistas que utilizan microscopios para trazar conexiones en el cerebro; neurofisiólogos, que emplean electrodos, amplificadores y osciloscopios para medir la actividad eléctrica del cerebro; neurofarmacólogos que utilizan drogas para estudiar la química de la función cerebral, etc.

Tabla 1.2. Tipos de neurocientíficos experimentales

Tipos	Descripción
Psicobiólogo (fisiólogo de la conducta)	Estudia las bases biológicas (sistema neuroendocrino) de la conducta animal.
Neuropsicólogo	Estudia las bases neurales de la conducta humana.
Psicofisiólogo	Mide cuantitativamente habilidades perceptuales.
Neurofisiólogo	Mide la actividad eléctrica del sistema nervioso.
Neurofarmacólogo	Examina los efectos de drogas en el sistema nervioso.
Neuroquímico	Estudia las bases químicas del sistema nervioso.
Neuroetólogo	Estudia las bases neurales de comportamientos animales específicos de especie en ambientes naturales.
Neuroanatomista	Estudia la estructura del sistema nervioso.
Neurobiólogo molecular	Utiliza el material genético de las neuronas para comprender la estructura y función de moléculas cerebrales.
Neurobiólogo del desarrollo	Analiza el desarrollo y maduración del encéfalo.
Neurocientífico computacional	Utiliza algoritmos matemáticos y ordenadores para construir modelos de las funciones cerebrales.

digitalia
www.digitalia.es

Los fisiólogos de la conducta estudian todos los fenómenos del comportamiento que pueden observarse en animales no humanos. Estos científicos estudian, entre otros, temas como los procesos sensoriales, el control del movimiento, el sueño, las emociones, la agresión, la ingesta, la conducta sexual, la conducta parental y el aprendizaje y la memoria. Asimismo, estudian modelos animales de trastornos que afectan a los humanos, como por ejemplo la depresión, la ansiedad, las obsesiones y compulsiones, las fobias o la esquizofrenia.

Por norma general, los fisiólogos de la conducta utilizan animales de laboratorio y llevan a cabo experimentos fisiológicos (p. ej., registrar la actividad de las neuronas) y conductuales (p. ej., observar la conducta de una rata en un laberinto). La mayor parte de la investigación que describiremos en esta obra implica investigación con animales vivos. Cuando se utilizan animales, se debe estar seguro de que reciben un trato "humano" y de que su uso vale la pena. Los animales de laboratorio deben mantenerse con buena salud y en condiciones cómodas y sanitarias. La mayoría de las sociedades industrializadas tienen regulaciones estrictas sobre el cuidado de los animales y requieren la aprobación (por parte de universidades y gobiernos) de los procedimientos experimentales que se utilizan con dichos animales. No hay excusas para tratar a los animales de manera no ética para nuestro provecho.

1.1.2. Breve historia de la moderna Fisiología de la Conducta

La historia moderna de la Fisiología de la Conducta ha sido escrita fundamentalmente por psicólogos y otros científicos que han combinado los métodos experimentales de la Psicología con los de la Fisiología y los han aplicado a temas que conciernen a los psicólogos. A continuación, se explican algunas de las ideas y hallazgos más influyentes en la Fisiología de la Conducta moderna.

René Descartes

René Descartes, filósofo y matemático francés del siglo XVII, no fue biólogo ni psicólogo, pero sus especulaciones sobre el papel de la mente y el cerebro en el control de la conducta nos proporcionan un buen punto de partida en la historia de la moderna Psicología fisiológica.

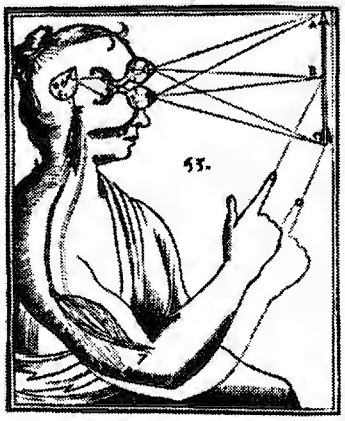
Como muchos filósofos de su época, Descartes era dualista; pensaba que los humanos tenemos un cuerpo, que funciona como una máquina, y una mente o alma, que es inmaterial, no está sujeta a las leyes del universo y es lo que nos diferencia de los animales. No obstante, su pensamiento se destacó del de sus predecesores, puesto que fue el primero en sugerir que existía un *vínculo entre la mente humana y el cerebro*. Pensaba que la mente controlaba los movimientos del

digitalia
www.digitalia.us

cuerpo, mientras que este último proporcionaba a aquélla la información de lo que estaba sucediendo en el ambiente. Hipotetizaron que esta interacción tenía lugar en la *glándula pineal*.

Propuso un modelo del cerebro basado en la observación de autómatas activados hidráulicamente. Observó que el encéfalo contiene cavidades vacías (ahora llamadas ventrículos) que contienen un fluido (hoy día conocido como *líquido cefalorraquídeo*). Hipotetizaron que cuando la mente decide ejecutar una acción, inclina la glándula pineal en una dirección particular (como si se tratara de una palanca de control) y provoca que el fluido se traslade desde el cerebro a un conjunto determinado de nervios. Este flujo del líquido hace que los músculos adecuados se hinchen y se produzca el movimiento.

Figura 1.1. Modelo de cerebro según Descartes.



Este dibujo apareció en una publicación de Descartes en 1662. Según su teoría, los ojos envían información visual al cerebro, donde puede ser examinada por el alma (o mente). Esta última provoca una respuesta motora al actuar sobre la glándula pineal (H), la cual funciona como una válvula para controlar el movimiento de espíritus animales (o fluido) a través de nervios, los cuales hinchan los músculos apropiados.

Este modelo, pese a no ser correcto y ser puramente especulativo, animó mucho la investigación y estimuló observaciones experimentales que resultaron ser importantes descubrimientos para la Fisiología de la Conducta. Por ejemplo, Luigi Galvani, un fisiólogo italiano del siglo XVII, observó que la estimulación eléctrica de un nervio de rana producía la contracción del músculo al que estaba unido. Los músculos se contraían (no se hinchaban)

digitalia
www.digitalia.us

incluso cuando el nervio y el músculo estaban separados del resto del cuerpo y, por tanto, el cerebro no hinchaba los músculos dirigiendo un fluido hacia los mismos.

Johannes Müller

El fisiólogo experimental alemán del siglo XIX Johannes Müller fue un gran defensor de la utilización de técnicas experimentales en la Fisiología. Su contribución capital al estudio de la Fisiología de la Conducta fue la doctrina de las *energías nerviosas específicas*. Esta teoría propone que aunque todos los nervios lleven el mismo tipo de información (es decir, potenciales de acción), nosotros percibimos los mensajes provenientes de los diferentes nervios de distintas maneras. Por ejemplo, los mensajes que viajan por los nervios ópticos producen sensaciones de imágenes visuales, y aquellos que lo hacen por los nervios auditivos producen sensaciones de sonidos.Sin embargo, ¿de qué manera se generan diferentes sensaciones a partir del mismo mensaje básico? La respuesta es que los mensajes ocurren en diferentes canales. La parte del encéfalo que recibe información de los nervios ópticos interpreta la actividad nerviosa como estimulación visual, incluso aunque se estimulen los nervios de manera mecánica (por ejemplo, cuando nos frotamos los ojos, vemos *flashes* de luz) o de manera artificial. En cambio, la porción del encéfalo que recibe información proveniente de los nervios auditivos interpreta los potenciales de acción como sonidos. Por tanto, proponía que el encéfalo estaba dividido funcionalmente: unas regiones realizan unas funciones y otras partes se encargan de otras funciones.

Pierre Flourens

Pierre Flourens, fisiólogo francés del siglo XIX, siguió la doctrina de Müller, extrajo varias partes del cerebro de animales y observó su comportamiento. Este método se denomina ablación experimental. Al ver qué era lo que los animales ya no podían hacer, infería las funciones de la región extirpada.

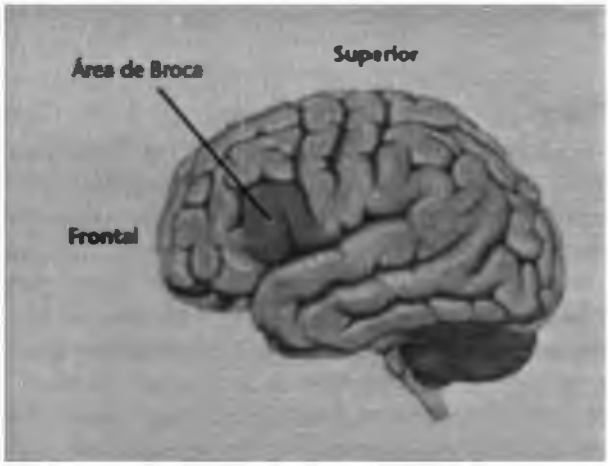
Pierre Paul Broca

Poco después de los experimentos de Flourens, Pierre Paul Broca, un cirujano francés, aplicó el principio de la ablación experimental en el cerebro humano. Evidentemente, no practicó lesiones cerebrales en humanos, sino que observó el comportamiento de personas que habían sufrido algún accidente y, como consecuencia de ello, tenían daño cerebral.

Uno de los casos más famosos en toda la historia fue el de un hombre que había sufrido un accidente cerebrovascular y podía comprender el lenguaje pero no podía hablar. En 1861, Broca practicó la autopsia al cerebro de este paciente y descubrió que la parte lesionada se encontraba en el lóbulo frontal izquierdo, que se llamó *área de Broca*.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 1.2. Área de Broca.



Carl Wernicke

Este hallazgo tuvo un gran impacto y más adelante, en 1876, el neurólogo alemán Carl Wernicke describió el caso de un hombre que había sufrido un accidente cerebrovascular. Este paciente podía hablar con fluidez; sin embargo, lo que decía no tenía sentido y parecía no entender lo que le decían o lo que leía. La lesión se encontraba en la zona parietotemporal del hemisferio izquierdo y se le dio el nombre de *área de Wernicke*.

En el capítulo 4 se tratará el tema del lenguaje y se observará cómo su control no sólo está localizado en una o dos áreas muy concretas, sino que también requiere distintas regiones cerebrales y necesita diferentes funciones que se encuentren distribuidas por todo el cerebro.

Gustav Theodor Fritsch y Eduard Hitzig

Como suele suceder con asiduidad, los estudios en humanos proporcionan preguntas para aquéllos que trabajan en modelos animales. Poco después del descubrimiento de Broca, en 1870, los fisiólogos alemanes Gustav Theodor Fritsch y Eduard Hitzig utilizaron la estimulación eléctrica como herramienta para entender el funcionamiento de la Fisiología del cerebro. Estimularon partes concretas del cerebro de un perro y observaron que dicha estimulación provocaba la *contracción de músculos específicos* en la parte opuesta del cuerpo del animal. La región estimulada se denomina en la actualidad *corteza motora primaria*.

Este descubrimiento llevó a los neuroanatomistas a un análisis más minucioso de la corteza cerebral y su organización celular. Pensaban que dado que diferentes regiones poseían distintas funciones, dichas regiones debían tener una estructura celular particular. Siguiendo esta lógica, Brodmann analizó la organización celular de la corteza y caracterizó cincuenta y dos regiones diferentes.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 1.3. Ilustración original de la corteza del perro.



Santiago Ramón y Cajal

Una verdadera revolución en nuestro conocimiento del sistema nervioso se produjo gracias al neuroanatomista español del siglo XIX Santiago Ramón y Cajal. Este investigador, conocido por algunos como el padre de la neurociencia moderna, utilizó un método para teñir las neuronas ideado por el italiano Camillo Golgi. Uno de sus principales descubrimientos con esta técnica fue proponer la *teoría neuronal*, según la cual las neuronas son entidades discretas y no constituyen una red que comparte el mismo citoplasma. También fue el primero en identificar que la transmisión sináptica iba en una dirección concreta, desde las dendritas hasta los botones terminales.

Hermann von Helmholtz

Uno de los científicos más importantes del siglo XIX fue Hermann von Helmholtz. Era un discípulo de Müller; sin embargo, contrariamente a éste, pensaba que todos los aspectos de la Fisiología se podían estudiar por medio de la investigación científica. Fue el primero en sugerir que los invertebrados podían constituir buenos modelos para el estudio de los mecanismos del sistema nervioso de los vertebrados.

Asimismo, fue el primer científico que intentó medir la *velocidad de conducción de los nervios*. Encontró que esta velocidad de conducción era más lenta que la de los cables eléctricos (unos 27 metros por segundo). Ello demostraba que no era sólo un mensaje eléctrico; hoy día se sabe que también existen cambios iónicos.

digitalia
www.digitalia.us

Charles Darwin

Uno de los biólogos más influyentes en la moderna Fisiología de la Conducta fue el inglés Charles Darwin. En 1859, publicó el libro *On the Origin of Species* donde proponía una *teoría sobre la evolución*, la cual significó una importante contribución a la Fisiología de la Conducta moderna. Esta teoría afirma que las especies de organismos evolucionaron a partir de un antepasado común y se basa en el concepto de la *selección natural*, el cual revolucionó la Biología. Como resultado de los mecanismos de reproducción, los rasgos físicos de la descendencia pueden ser diferentes de los progenitores. Si dichos rasgos representan una ventaja para la supervivencia en un determinado ambiente, la descendencia tendrá más probabilidades de reproducirse, y así se aumentará la probabilidad de que estos rasgos ventajosos pasen a la generación siguiente. Después del curso de muchas generaciones, este proceso ha llevado al desarrollo de los rasgos que distinguen las especies.

La idea de que los sistemas nerviosos de diferentes especies evolucionen a partir de antepasados comunes y tengan mecanismos comunes entre los distintos animales es necesaria para poder generalizar los resultados de experimentos animales a los humanos. Por ejemplo, muchos de los detalles de la conducción del impulso eléctrico fueron descubiertos en el axón del calamar gigante, pero ahora vemos que son totalmente aplicables a los humanos. Otro ejemplo es que las ratas muestran signos claros de adicción si se les confiere la oportunidad de autoadministrarse cocaína repetidamente. Como consecuencia de ello, la rata es un buen modelo animal para comprender la manera en que las drogas psicoactivas ejercen sus efectos en el sistema nervioso humano.

William James

En 1980, el libro de William James *Principles of Psychology* marcó el verdadero inicio de un enfoque moderno de la Psicología Biológica. Las ideas descritas en este libro todavía están citadas hoy día por autores contemporáneos, especialmente por neurocientíficos cognitivos. En el trabajo de James ya aparecen ideas modernas como que la conciencia y otros aspectos de la experiencia humana son propiedades del sistema nervioso o como que un mejor y más completo *conocimiento de los fenómenos psicológicos* se adquirirán *por medio del estudio del sistema nervioso*.

Hermann Ebbinghaus, Edward L. Thorndike e Ivan P. Pavlov

Al final del siglo XIX y el comienzo del XX se produjeron muchos descubrimientos importantes para la Fisiología de la Conducta. El psicólogo alemán Hermann Ebbinghaus mostró en 1885 cómo *medir el aprendizaje y la memoria en humanos*. En 1898, el psicólogo americano Edward L. Thorndike mostró en su tesis doctoral cómo *medir el aprendizaje y la memoria en sujetos animales*. A principios del siglo XX, el fisiólogo ruso Ivan P. Pavlov anunció la investigación en su laboratorio sobre los *reflejos condicionados en animales*.

digitalia
www.digitalia.us

Shepard I. Franz y Karl S. Lashley

El psicólogo americano Shepard I. Franz (1902) estudió el posible *lugar del aprendizaje y la memoria en el cerebro*, combinando los procedimientos de entrenamiento de Thorndike con lesiones localizadas en el cerebro de animales. Este trabajo inició la investigación de la localización (la huella) de la experiencia en el cerebro. Karl S. Lashley (1890-1958) investigó este tema y aportó innumerables contribuciones al estudio de los *mecanismos biológicos del aprendizaje y la memoria*, así como de la *percepción y motivación*.

Donald O. Hebb

La Fisiología de la Conducta actual sigue las huellas del psicólogo canadiense Donald O. Hebb (1904-1985), un estudiante de Lashley. En su libro *The Organization of Behavior* (1949), Hebb mostró el principio de cómo el comportamiento cognitivo complejo es llevado a cabo por redes de neuronas activas. Sugirió que las conexiones entre las neuronas, las cuales son en un inicio aleatorias, se organizan gracias a los *inputs* sensoriales y a la estimulación, y así se convierten en grupos fuertemente interconectados. Esta hipótesis sobre cómo las neuronas fortalecen sus conexiones gracias al uso se conoce como el *principio de Hebb* o las *sinapsis hebbianes*.

Existe un gran número de avances en la Fisiología experimental del siglo XX[1] e incluyen muchos inventos importantes, como amplificadores sensibles que permiten la detección de señales eléctricas débiles, técnicas neuroquímicas para analizar cambios químicos dentro y fuera de las células, y técnicas histológicas para la observación de las células y de sus componentes. Como estos desarrollos pertenecen a la era moderna, se estudiarán con detenimiento en cada tema a lo largo de la obra.

1.2. Metodología y estrategias de investigación en la Fisiología de la Conducta

1.2.1. Estudio del sistema nervioso humano en vivo

En este nuevo apartado se describen las actividades del día a día en un laboratorio u hospital de Psicología Fisiológica. Con el estudio de estos métodos y técnicas, es posible obtener una preparación básica para la lectura de los apartados posteriores y para una mejor comprensión de lo que representa la Fisiología de la Conducta. El estudio de esta última requiere los esfuerzos de científicos de

1. En el libro de S. Finger (2000). *Minds behind the brain. A history of the pioneers and their discoveries*. Nueva York: Oxford University Press, se pueden encontrar investigadores (Galè, Descartes, Broca, Ramon y Cajal, Sherrington, Loewi, Sperry, Levi-Montalcini, etc.) y mecanismos que tuvieron un papel importante en los descubrimientos en el campo del sistema nervioso central. Es fácil de leer, con información esmerada e ilustraciones seleccionadas.

digitalia
www.digitalia.us

muchas disciplinas, como la Psicología, la Fisiología, la Neuroanatomía, la Bioquímica, la Endocrinología y la Histología. Para llevar a buen término un proyecto de investigación en Fisiología de la Conducta, se necesitan muchas técnicas experimentales. Las mejores conclusiones se obtienen cuando se comparan los resultados de experimentos que estudian el mismo problema con distintos métodos. Esta estrategia se denomina *operaciones convergentes*.

Hasta hace pocos años (desde los años setenta) los investigadores no han podido localizar con exactitud las lesiones de pacientes vivos que habían sufrido daño cerebral. Los recientes avances en las técnicas de rayos X y en los ordenadores han conducido al desarrollo de distintos métodos para el estudio del cerebro humano en vivo.

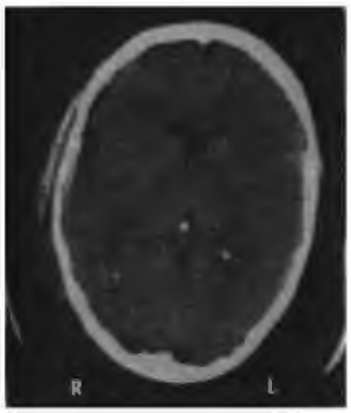
Tomografía computada (TC)

Fue el primer método que se desarrolló y, hoy día, es el más común para obtener imágenes del cerebro de personas vivas.

Consiste en utilizar rayos X con el fin de visualizar el cerebro (u otras estructuras internas). Durante el procedimiento, el paciente se tumba con la cabeza dentro de un cilindro. En un lado de este último hay un tubo de rayos X que proyecta un haz de rayos X en la cabeza de la persona. En el otro lado del cilindro hay un detector que mide la cantidad de radioactividad que atraviesa la cabeza del paciente.

El emisor y el detector se mueven automáticamente alrededor de la cabeza del paciente y se realizan muchas radiografías desde todos los ángulos. Entonces, un ordenador traduce los registros que recibe del receptor en fotografías del cráneo y el cerebro. Se obtienen así reconstrucciones de imágenes cerebrales. El principio subyacente es que la densidad de los distintos tejidos es diferente, lo que hace que la absorción de la radiación de rayos X varíe y, por tanto, se puede apreciar el contraste entre sustancia blanca y gris, los ventrículos, etc.

Figura 1.4. TC tomada en un paciente con una lesión en el área frontal.



digitalia
www.digitalia.us

Esta figura se ve con más resolución en la web.

WWW Capítulo I, apartado 1. Gráfico 1.

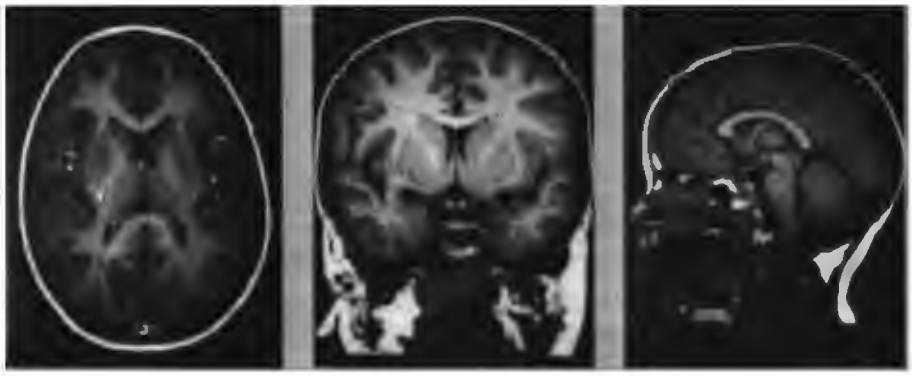
Resonancia magnética (RM)

Con este método se puede obtener una representación del sistema nervioso mucho más detallada, con una resolución espacial más alta que con la TC.

El dispositivo se parece al de la TC; sin embargo, en lugar de utilizar rayos X, se emplea un campo magnético que atraviesa la cabeza del paciente. Ello hace que las moléculas del organismo giren en una determinada orientación. Entonces, se hace pasar una onda de radiofrecuencia y los núcleos de las moléculas emiten sus propias ondas de radio. Las distintas moléculas emiten energía a frecuencias diferentes. El equipo de RM se ajusta para detectar la radiación desprendida por las moléculas de hidrógeno. Como estas últimas se encuentran presentes en distintas concentraciones en los diferentes tejidos (por ejemplo, sustancia blanca y gris), el ordenador utiliza esta información para obtener imágenes de secciones cerebrales en las que podemos visualizar diferentes regiones cerebrales.

A diferencia de las exploraciones de TC, que por lo general constituyen planos horizontales, las de RM se pueden llevar a cabo en los planos sagitales o frontales. Asimismo, se pueden obtener imágenes en tres dimensiones.

Figura 1.5. Imágenes de RM horizontal, coronal y sagital.



Esta figura se ve con más resolución en la web.

WWW Capítulo I, apartado 1. Gráfico 2.

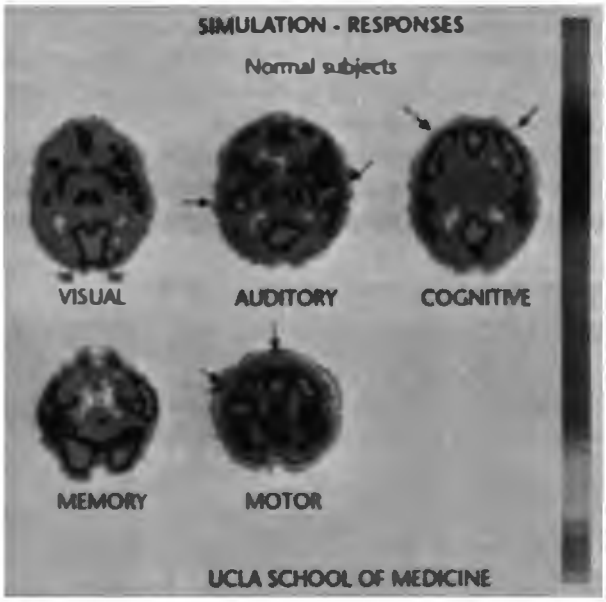
Tomografa de emisión de positrones (TEP)

Esta otra técnica de neuroimagen permite a los investigadores determinar el nivel de actividad metabólica en distintos lugares del cerebro; sin embargo, no permite observar la estructura cerebral con claridad.

digitalia
www.digitalia.us

En una versión común de TEP, la persona recibe una inyección de 2-desoxiglucosa (2-DG) radiactiva. Esta sustancia entra en las células que son más activas, puesto que son las que necesitan más energía. La 2-DG, a diferencia de la glucosa, no se puede metabolizar y se acumula en las células hasta que el isótopo radiactivo decae. A medida que ello sucede, va emitiendo partículas subatómicas denominadas *positrones*. El equipo de TEP detecta la procedencia de las partículas y un ordenador utiliza esta información para generar una imagen de una sección del cerebro, mostrando los niveles de actividad de distintas regiones de esta sección. Los niveles de actividad están indicados por diferentes colores.

Figura 1.6. Registros de TEP.



Cada registro constituye una sección horizontal grabada durante una actividad psicológica diferente. Las áreas de actividad mayores están indicadas en rojo y amarillo.

Esta figura se ve con más resolución en la web.

Capítulo I, apartado 1. Gráfico 3.

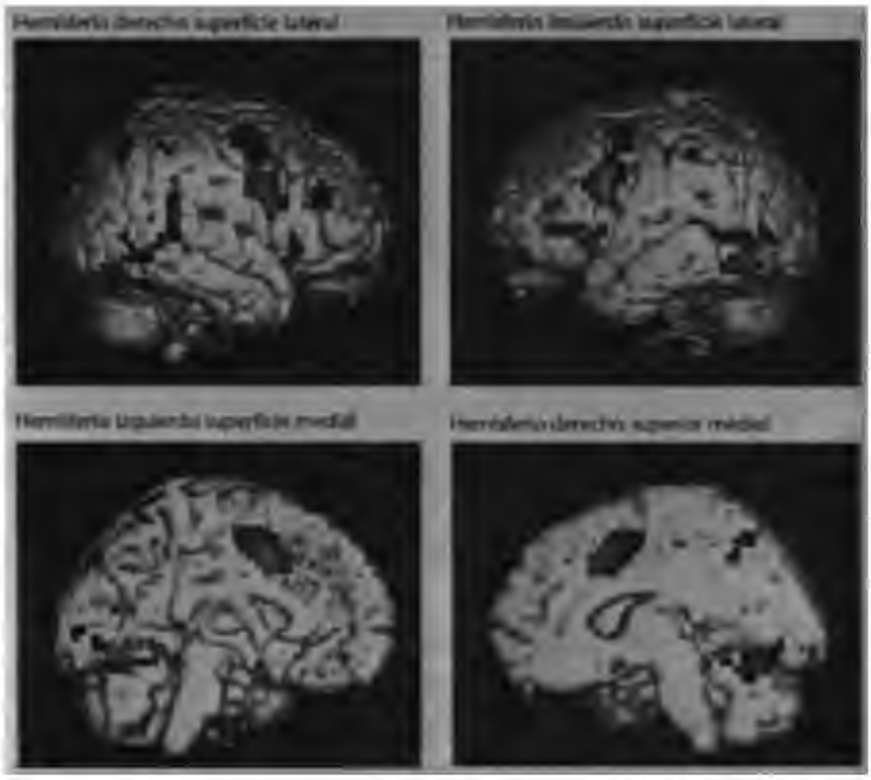
Otro procedimiento de TEP consiste en inyectar agua radiactiva en el sistema circulatorio cerebral. Como las neuronas más activas incrementan el flujo sanguíneo, este TEP también indica los niveles de actividad de diferentes regiones.

digitalia
www.digitalia.us

Resonancia magnética funcional (RMf)

Recientemente se ha aplicado con éxito la tecnología de la RM a la medida de la actividad cerebral. Esta nueva técnica produce imágenes del incremento en el flujo de oxígeno en la sangre en las áreas activas del cerebro. Presenta diferentes ventajas sobre la TEP: no es preciso inyectar nada en el sujeto, proporciona información estructural y funcional en la misma imagen, puede producir imágenes tridimensionales de la actividad en el cerebro entero.

Figura 1.7. Imágenes de RMf.



Ilustran las áreas de la corteza que están más activas cuando los sujetos realizan una tarea determinada.

Esta figura se ve con más resolución en la web.

Capítulo I, apartado 1. Gráfico 4.

Angiografía

Éste es un método de imagen utilizado con frecuencia en Neurología. Visualiza la distribución de la sangre mostrando el recorrido de arterias y venas. Se inyecta un tinte en una arteria cerebral y, entonces, se realiza un estudio de ra-

digitalia
www.digitalia.us

yos X. Este método es útil para diagnosticar enfermedades relacionadas con anormalidades vasculares; por ejemplo, si los vasos sanguíneos no se encuentran en su lugar normal, ello puede indicar la localización de un tumor.

Figura 1.8. Angiograma.



El angiograma proporciona una imagen de las arterias en el cerebro.

Esta figura se ve con más resolución en la web.

Capítulo I, apartado 1. Gráfico 5.

Registro de la actividad psicofisiológica

Estas técnicas se han utilizado ampliamente en el estudio del sueño y de las emociones. En los estudios psicofisiológicos de sujetos humanos, la actividad fisiológica se registra en la superficie corporal. Veremos una medida de la actividad cerebral (EEG), dos medidas de la actividad del sistema nervioso somático (EMG, EOG) y dos medidas de la actividad del sistema nervioso autónomo (conductancia de la piel y actividad cardiovascular).

digitalia
www.digitalia.us

Electroencefalograma (EEG)

Es una medida continua de la actividad eléctrica del cerebro desde una perspectiva global, por medio de electrodos grandes que, por norma general, se adhieren a la superficie de la cabeza. Por tanto, la principal ventaja no consiste en proporcionar una visión clara de la actividad neural. Su valor se debe a que algunas ondas del EEG se asocian a estados particulares de conciencia o tipos particulares de patología cerebral, como la epilepsia.

Asimismo, proporciona algo que las modernas técnicas de RMf o TEP no aportan y es que el EEG puede seguir la actividad neural en tiempo real. En cambio, las otras técnicas miden cambios metabólicos correlacionados con la actividad neural, no miden directamente acontecimientos neurales.

En algunos casos, los investigadores están más interesados en las ondas EEG que acompañan a ciertos acontecimientos psicológicos, como por ejemplo la presentación de un estímulo sensorial (auditivo, visual, etc.). Estos cambios que se producen en el EEG como consecuencia de la presentación momentánea de un estímulo se denominan *potenciales evocados*.

Electromiografía (EMG)

Mide la tensión muscular, el grado de contracción de los músculos, colocando electrodos en la superficie de la piel sobre el músculo de interés.

Electrooculografía (EOG)

Registra los movimientos de los ojos mediante electrodos situados alrededor de los ojos.

Conductancia o resistencia galvánica de la piel

Los pensamientos emocionales y las experiencias están relacionados con incrementos en la habilidad de la piel para conducir la electricidad, a causa de la sudoración. Por norma general, se colocan unos detectores en los dedos de las manos. Cuanta más sudoración, más conductancia y, por tanto, menos resistencia galvánica de la piel.

Actividad cardiovascular

Existen tres medidas de la actividad cardiovascular que se utilizan en la investigación psicofisiológica: tasa cardiaca, presión arterial y volumen sanguíneo.

1.2.2. Ablaciones experimentales

Uno de los métodos más utilizados para estudiar las funciones cerebrales es la ablación experimental, la cual consiste en la extirpación o destrucción de una por-

digitalia
www.digitalia.us

ción del cerebro de un animal de laboratorio y la posterior observación de su conducta.

Producción y evaluación de lesiones cerebrales

Los estudios de lesión se basan en que las funciones de un área del cerebro se pueden inferir a partir de las conductas que el animal ya no puede realizar tras lesionar esta región cerebral. Es preciso ser precavido cuando se interpretan los efectos de las lesiones, puesto que una estructura puede contribuir a la realización de una determinada conducta, pero no ser el área esencial y crítica para aquel comportamiento. Asimismo, la evaluación de los estudios de lesión se complica por el hecho de que todas las regiones cerebrales están interconectadas, y ninguna estructura aislada es la única responsable de una función determinada.

Si después de destruir una parte del cerebro el animal no puede realizar tareas que requieren la visión, se puede concluir que el área dañada juega algún papel en dicha función. No obstante, debemos tener en cuenta que si el animal no realiza bien la conducta, es posible que tenga alguna deficiencia en la coordinación motora, una pérdida de la memoria de la tarea, etc. También puede suceder que tiempo después de la lesión se recupere parcialmente la función. Ello puede ser debido a que otra área asume las funciones o a que se produce una recuperación de las sinapsis afectadas en la zona dañada.

Al lesionar una estructura cerebral, se puede eliminar la contribución de la misma en una conducta. Sin embargo, la lesión puede forzar al animal a cambiar su comportamiento normal y alterar el funcionamiento de estructuras intactas. Por ejemplo, el fisiólogo inglés Charles Sherrington lesionó fibras nerviosas que llevaban información sensorial a la médula espinal y observó que los animales dejaban de utilizar aquella extremidad. Concluyó que el *feed-back* sensorial era necesario por el movimiento. Años más tarde, Edward Taub (1968) realizó estudios similares; sin embargo, en lugar de lesionar sólo una extremidad, practicó lesiones bilaterales. Los resultados fueron muy sorprendentes: ¡observó que los animales utilizaban los dos brazos!

Si intentamos extraer las conclusiones del estudio original de Sherrington, podemos decir que cuando un animal se vea privado de la información sensorial, evitará la utilización de aquel miembro, y sólo utilizará el intacto. Ahora bien, si las dos extremidades están privadas de *feed-back* sensorial, el animal no tiene opción y las utiliza con lesión sensorial. Por consiguiente, el movimiento es posible sin *feed-back*.

Pese a la dificultad en la interpretación de los efectos de una lesión cerebral, es un método todavía muy utilizado que, con frecuencia, sirve para la constatación final que confirma o contradice las conclusiones derivadas de otros métodos. Existen distintos tipos de lesiones cerebrales:

Muchas lesiones fueron realizadas originalmente por *aspiración del tejido neural*. Con esta técnica se pueden lesionar con facilidad zonas de las cortezas cerebrales o cerebelosas que se encuentran justo por debajo del cráneo. El tejido cerebral es ex-

digitalia
www.digitalia.us

tirpado por medio de la succión con una pipeta de cristal que está unida a una bomba de vacío.

Si lo que se pretende lesionar son estructuras subcorticales, se pueden utilizar *lesiones por la aplicación de corriente eléctrica*. En las *lesiones por radiofrecuencia* se pasa corriente eléctrica alterna de alta frecuencia por medio de la punta de un electrodo insertada en el área adecuada. El calor que desprende la corriente destruye el tejido. También se realizan *lesiones electrolíticas*, en las que la corriente es continua y origina lesiones en el tejido nervioso debido a reacciones químicas, cuyos productos destruyen las neuronas.

Uno de los problemas de las lesiones por aplicación de corriente eléctrica es la dificultad al ser selectivas. Destruyen cualquier tipo de tejido que se encuentre próximo a la punta del electrodo. Por ejemplo, un investigador puede pretender lesionar una estructura determinada y la lesión puede abarcar la sustancia blanca subyacente o fibras que pasan a través de la estructura que se intenta lesionar.

Un método que produce lesiones más selectivas es el de las *lesiones excitotóxicas*. En este caso, se inyecta en la estructura deseada, por medio de una cánula, un aminoácido excitatorio, como el ácido kaínico o el ácido iboténico. Estas sustancias químicas destruyen los cuerpos celulares que se encuentran próximos a la punta de la cánula sin afectar a los axones que pasan cerca o a través del área.

Existen métodos de lesión más específicos para determinados neurotransmisores, como la inyección de *6-hidroxidopamina* (6-OHDA). Esta última posee una estructura similar a la dopamina y a la noradrenalina. Ello hace que, cuando se inyecta en una determinada estructura cerebral, sea incorporada por recapitación dentro de los botones terminales de neuronas dopaminérgicas y noradrenérgicas. Una vez dentro de las neuronas, la sustancia las destruye. Nuevos métodos de lesión permiten todavía una mayor selectividad y control sobre la extensión de las lesiones. Así, la inyección sistémica de un derivado meperidínico, la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina (MPTP) destruye neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, produciendo una versión animal de la enfermedad de Parkinson. Otra sustancia de reciente descubrimiento es la inmunotoxina IgG-192-saporina (SAP), la cual destruye selectivamente neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal.

Otros investigadores realizan *lesiones reversibles*. Se inyectan en el cerebro sustancias químicas, como *anestésicos locales*, que interrumpen la actividad de las neuronas de una determinada región cerebral mientras la droga está activa. Cuando esta última se elimina, la función de las neuronas retorna gradualmente. Otra forma de lesión no permanente se realiza por medio del *enfriamiento del tejido nervioso*, lo suficiente como para suprimir lentamente la actividad neural, con un aparato denominado *criodo*.

Cirugía estereotáxica

Por medio de la cirugía estereotáxica se pueden insertar los electrodos o cánulas en las profundidades del cerebro sin dañar excesivamente el resto del tejido. Se necesitan dos elementos para realizar esta operación:

digitalia
www.digitalia.us

El atlas estereotáxico

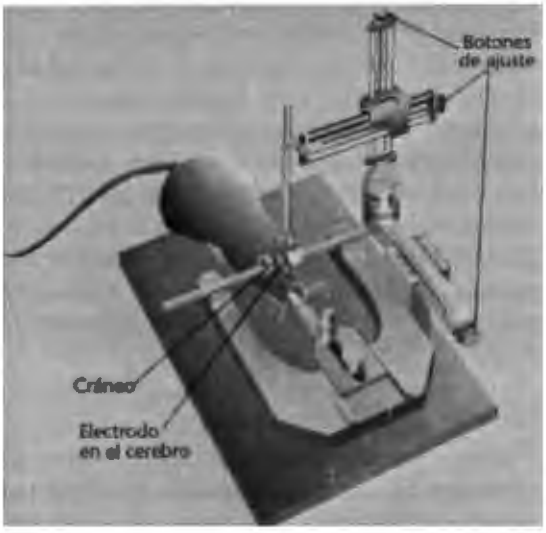
Se utiliza para *localizar estructuras cerebrales*, de la misma manera que un atlas nos ayuda a localizar zonas geográficas. El cerebro está representado en este atlas por una serie de mapas, uno en cada hoja, que representan la estructura bidimensional de una sección cerebral. Las distancias se proporcionan en milímetros a partir de un punto de referencia determinado. Por norma general, en los atlas de cerebro de rata se utiliza como punto de referencia *bregma*, que corresponde a la intersección de las dos suturas principales del cráneo.

No existen dos cerebros de una especie animal completamente iguales; sin embargo, las similitudes entre individuos son suficientes como para poder predecir la localización de una estructura determinada en función de las características externas de la cabeza. Así, un núcleo concreto puede estar a unos determinados milímetros laterales, anteriores y ventrales del punto de intersección de los huesos del cráneo. No obstante, existen variaciones en las diferentes cepas y edad de los animales, de manera que los atlas sólo proporcionan una localización aproximada. Siempre es necesario probar una nueva serie de coordenadas y verificar si la lesión cerebral se localiza en el área deseada.

El aparato de estereotaxia

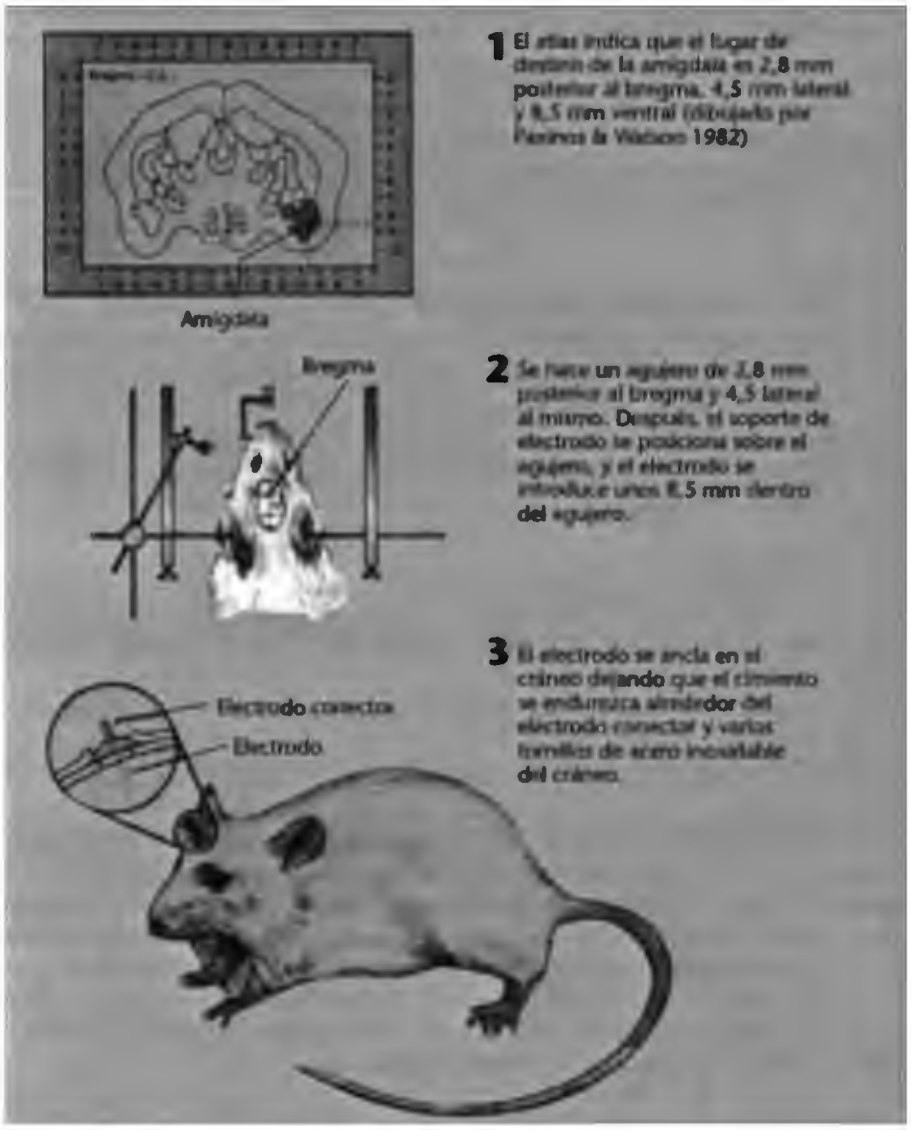
Tiene tres partes: un *soporte para la cabeza*, que mantiene el cráneo del animal en la orientación adecuada, un *soporte para el electrodo*, que sujeta el objeto que se insertará y un *mecanismo calibrado*, que permite desplazar el soporte del electrodo en los tres ejes espaciales (anterior-posterior, dorsal-ventral y lateral-medial).

Figura 1.9. Aparato de estereotaxia para realizar cirugías cerebrales en ratas.



digitalia
www.digitalia.us

Figura 1.10. Cirugía estereotóxica. Ejemplo que ilustra la implantación de un electrodo en la amígdala de una rata.



La cirugía estereotáxica se puede utilizar, además de para realizar lesiones, para estimular o registrar la actividad de las neuronas por medio de la implantación de electrodos. Existen aparatos estereotáxicos para diferentes animales, así como para humanos. En el caso de estos últimos, se suele utilizar la RM para

digitalia
www.digitalia.us

estar seguros del lugar donde se debe implantar el electrodo para estimular o lesionar el cerebro.

Métodos histológicos

Tras producir una lesión cerebral, o estimular una región del cerebro, y observar sus efectos sobre la conducta del animal, se debe verificar la localización precisa del daño cerebral o del electrodo. Con el fin de conseguir esto, es preciso fijar, seccionar, teñir y examinar el cerebro. Estos procedimientos se denominan *métodos histológicos* (preparaciones de tejido).

Fijación

Consiste en introducir una sustancia química, llamada *fijador*, como por ejemplo la *formalina*, con el fin de conservar el tejido. Así se evita su descomposición por bacterias o destrucción por enzimas y se consigue endurecer el tejido, puesto que este último es muy blando y frágil. Por norma general, antes de fijar el cerebro, se perfusiona. Consiste en sustituir la sangre del tejido por el líquido fijador. A continuación, se extrae el cerebro del cráneo y se sitúa en un recipiente con solución fijadora.

Seccionamiento

Para poder apreciar los detalles del cerebro, se debe seccionar en finas láminas y teñirlas. Para seccionar el tejido neural, se utiliza un aparato llamado *microtomo*.

Un microtomo consta de tres partes: una *cuchilla* que corta el tejido, una *plataforma* donde se coloca el tejido, y un *mecanismo que hace avanzar* la cuchilla o bien la plataforma en la medida correcta después de cada corte, permitiendo de este modo cortar una nueva sección. Las secciones que se preparan para ser examinadas con un microscopio óptico tienen un grosor de 10 a 80 ìm. Las que son preparadas por microscopios electrónicos son, por lo general, inferiores a 1 ìm. Aunque el tejido esté fijado, es demasiado blando como para obtener buenos cortes, puesto que todavía se debe endurecer más. Se puede realizar por medio de la congelación del tejido o la inclusión en sustancias, como resinas, que proporcionan consistencia física al tejido. Tras haber cortado el tejido, las secciones se montan sobre portaobjetos de cristal y ya están listas para su coloración. Después, se cubren con láminas de cristal muy finas.

Coloración

Se necesita teñir las secciones de cerebro ya que, de lo contrario, no se pueden apreciar los detalles finos del mismo. Existen diferentes tipos de coloración, pero el más básico es el que tiñe los cuerpos celulares. El tinte de este tipo más utilizado es el *violeta de cresilo*, el cual permite identificar las masas de núcleos y diferenciarlas de los axones, puesto que estos últimos no absorben el tinte. Otras

digitalia
www.digitalia.us

tinciones tiñen selectivamente los axones o las membranas de las neuronas. Dentro de esta última categoría encontramos la tinción de Golgi. Este método permite visualizar la silueta de células individuales y constituye la técnica que utilizó Ramón y Cajal en la mayoría de sus estudios sobre la morfología de las neuronas de diferentes regiones cerebrales.

Examen en el microscopio

Finalmente, las secciones de cerebro se observan en el microscopio para evaluar si la intervención fue correcta. El *microscopio óptico* permite apreciar células, pero no añade detalles pequeños como vesículas sinápticas u orgánulos celulares. Por ello, se utiliza el *microscopio electrónico* de transmisión. El *microscopio electrónico de barrido* permite una visión tridimensional del tejido, si bien con una menor amplificación que el microscopio electrónico de transmisión estándar.

Trazado de conexiones neurales

Una vez se conoce que una estructura está involucrada en una función particular, el investigador se puede preguntar cuáles son las áreas que envían información a aquella estructura (aferencias) y qué otras reciben información de aquella estructura (eferencias).

Las conexiones aferentes se pueden estudiar con métodos de trazadores retrógrados. Se inyecta una sustancia (como el oro fluorado o la peroxidasa del rábano) en la estructura que se estudia. Dicha sustancia es captada por los botones terminales de las neuronas que proyectan sobre la estructura y, con posterioridad, es transportada de manera retrógrada hacia los cuerpos celulares de dichas neuronas. Más adelante, se examina el cerebro en el microscopio y se detecta dónde fue a parar la sustancia inyectada. En el caso del oro fluorado, éste se hace fluorescente bajo una luz ultravioleta. Para inyectar sustancias en el cerebro se utiliza la cirugía estereotáxica con el fin de poder insertar una cánula en el tejido nervioso.

Las conexiones eferentes se estudian con métodos de trazadores anterógrados. En este caso, se inyecta una sustancia (como la proteína PHA-L) en la región que se estudia. Las moléculas de la sustancia son captadas por las dendritas de esta estructura, se transportan de manera anterógrada a lo largo de los axones y llegan al área del cerebro al que dichos axones envían información. A continuación, se examinan las secciones cerebrales y se visualiza dónde se encuentra la sustancia inyectada.

Para hacer visibles las moléculas de estos trazadores, se utilizan *métodos inmunocitoquímicos*. Consisten en utilizar anticuerpos radiactivos o anticuerpos unidos a tintes para indicar la presencia de proteínas determinadas, en este caso para detectar la PHA-L. Para determinar dónde se encuentra la proteína que intentamos detectar (el antígeno), se sitúan secciones de tejido nervioso en una solución que contiene las moléculas de anticuerpo/tinte. Los anticuerpos se unen por sí mismos sólo a su antígeno. Al examinar las secciones con un microscopio, se puede observar qué partes del cerebro contienen el anticuerpo y, por consiguiente, el antígeno.

digitalia
www.digitalia.us

1.2.3. Registro y estimulación de la actividad neural

Cuando los circuitos de neuronas realizan sus funciones normales, su actividad eléctrica, actividad metabólica y secreciones químicas aumentan. Si se observan estos procesos (registrando la actividad neural, metabólica o sustancias segregadas) cuando el animal está realizando una conducta o si se producen de manera artificial (estimulación), se pueden inferir las funciones de las regiones cerebrales que se están estudiando.

Registro de la actividad neural

Los axones producen *potenciales de acción* y los botones terminales provocan *potenciales posinápticos* en la membrana de las células con las que establecen sinapsis. Estos acontecimientos eléctricos se pueden registrar y sirven para conocer si una estructura interviene en diferentes conductas. Para poder registrar la actividad neuronal, se deben implantar electrodos en el cerebro utilizando la cirugía estereotáxica. Se pueden utilizar diferentes tipos de electrodos para registrar la actividad neuronal:

- Los *microelectrodos* son alambres o tubos de cristal muy delgados que tienen una punta muy fina y pueden registrar la actividad eléctrica de neuronas individuales.
- Los *macroelectrodos* son más gruesos y registran la actividad eléctrica de un número ingente de neuronas en una región particular del cerebro. Los registros que se obtienen no representan la actividad de neuronas individuales, sino los potenciales posinápticos de muchos miles de neuronas, es decir, la actividad de una región como un todo.

En ocasiones, los neurocirujanos implantan macroelectrodos en el cerebro humano para detectar la fuente de actividad eléctrica anormal que origina ataques epilépticos.

Registro de la actividad metabólica y sináptica

Cuando la actividad neural de una determinada región del cerebro aumenta, la tasa metabólica también se incrementa y se puede medir. Existen dos métodos principales:

- *Inyección de glucosa radiactiva.* Se inyecta 2-desoxiglucosa (2-DG) que es una forma de glucosa. Las neuronas más activas consumen una cantidad mayor que 2-DG y esta última se acumula en el interior de las células. Al estudiar el cerebro del animal, se puede ver, en forma de manchas oscuras, cuáles son las áreas del cerebro que presentan más radioactividad y, por tanto, cuáles eran más activas en el momento de la inyección. Esta

digitalia
www.digitalia.us

técnica se denomina *autorradiografía*. La autorradiografía consiste en la localización de sustancias radiactivas en una sección de tejido. Las secciones están expuestas a una emulsión fotográfica y, tras varios días, se revelan como una película fotográfica. Las moléculas radiactivas aparecen, pues, más oscuras que el resto del tejido.

- *Síntesis de proteína Fos*. Cuando las neuronas se activan, determinados genes del núcleo se empiezan a expresar y se sintetizan proteínas específicas. Una de las más importantes es la proteína Fos. Se pueden utilizar técnicas inmunocitoquímicas para localizar esta proteína; se observan manchas oscuras que indican neuronas activas.

Con las técnicas TEP y la RMf también se puede medir la actividad metabólica del cerebro humano.

Medida de las secreciones del cerebro

En ocasiones, el investigador no está interesado en la actividad general metabólica de una región particular del cerebro, sino en medir la secreción de neurotransmisores o neuromoduladores en una región determinada; para ello se utiliza un procedimiento llamado *microdiálisis*. Consiste en la implantación de un tubo en la zona del cerebro que se quiere estudiar. Dicho tubo se caracteriza por tener en su punta una membrana semipermeable a algunas moléculas, pero no a otras. Las sustancias del líquido extracelular del cerebro se difunden dentro del tubo de diálisis. Después se analiza la solución recogida por medio de la *cromatografía*, la cual detecta los constituyentes químicos de los líquidos. La TEP también se puede utilizar en humanos para detectar la concentración de neurotransmisores en diferentes áreas del cerebro. Por ejemplo, inyectando L-DOPA (precursor de dopamina) radiactiva, se puede conocer qué zonas utilizan dopamina en el cerebro.

Estimulación de la actividad neural

La actividad neural se puede provocar por medio de la estimulación eléctrica o química del cerebro. Asimismo, puede inhibirse utilizando fármacos. Por norma general, la estimulación cerebral provoca efectos conductuales contrarios a los de las lesiones cerebrales en una determinada estructura.

La *estimulación eléctrica* consiste en hacer pasar una corriente eléctrica de baja intensidad por medio de un macroelectrodo insertado en el cerebro. La *estimulación química* se lleva a cabo, por lo general, inyectando una pequeña dosis de un aminoácido excitatorio como el ácido caínico o el ácido glutámico por medio de una cánula. El principal inconveniente de la estimulación química es que es más compleja que la eléctrica: requiere cánulas, bombas o jeringas especiales y soluciones de aminoácidos excitatorios. No obstante, la principal ventaja es que su efecto está más localizado, puesto que sólo activa cuerpos celulares y no los axones que pasan a través de una región.

digitalia
www.digitalia.us

Una de las utilidades más interesantes de la estimulación eléctrica del cerebro fue desarrollada por Wilder Penfield en los años cuarenta para tratar la epilepsia. Penfield introdujo electrodos en los cerebros de pacientes y observó la conducta que éstos presentaban. Por ejemplo, la estimulación de la corteza motora primaria elicitaba movimientos y la estimulación de una parte del lóbulo frontal hacía que la persona dejara de hablar. En casos severos de epilepsia crónica (excesiva actividad sostenida de las neuronas que resulta en una disrupción de la conducta) que no responden a la medicación puede optarse por extraer la región o foco que inicia los ataques. Dicho foco se identifica antes de la cirugía y durante la misma por medio del EEG; sin embargo, el cirujano quiere extirpar el tejido anormal dejando intacto el tejido neural necesario para funciones importantes como el lenguaje o las funciones motoras. Entonces, el neurocirujano puede estimular regiones próximas al foco epiléptico y observar su efecto para estar seguro de no extirpar regiones que podrían producir déficit cognitivos importantes en los pacientes.

1.2.4. Técnicas neuroquímicas

Ya se han descrito algunos métodos neuroquímicos en los apartados anteriores (inmunocitoquímica, autorradiografía, etc.); sin embargo, ahora se describirán otros métodos neuroquímicos que son útiles para comprender dónde actúa una determinada sustancia. Se puede localizar el propio neurotransmisor o sus receptores en el cerebro.

Localización de sustancias neuroquímicas

Existen tres formas básicas de localizar sustancias químicas en el cerebro: localizar las sustancias en sí, las enzimas que las producen o el ARN mensajero implicado en su síntesis.

1) Los péptidos (o proteínas) se pueden localizar directamente por medio de métodos inmunocitoquímicos.

2) Si la sustancia que se intenta localizar no es un péptido, por ejemplo la acetilcolina, se pueden utilizar los métodos anteriores para localizar la enzima que la produce que sí que es una proteína. Las neuronas que contengan esta enzima de síntesis serán neuronas que segreguen el neurotransmisor que se está estudiando.

3) Otra manera indirecta de localizar un neurotransmisor o neuromodulador consiste en utilizar la técnica de la *hibridación in situ*. Esta técnica se basa en la producción artificial de una secuencia de bases complementaria al ARN mensajero que dirige la síntesis de una determinada proteína (sustancia o receptor). Este ARN complementario, el híbrido, se marca con radiactividad. Después, el

digitalia
www.digitalia.us

tejido nervioso está expuesto al ARN radiactivo, este ARN radiactivo complementario se une selectivamente en las moléculas de ARN mensajero adecuadas. Por medio de la autorradiografía se detecta la localización del ARN mensajero y, por inferencia, dónde se localizan las neuronas que contienen la proteína que se estudia.

Localización de receptores

La localización de los receptores de un neurotransmisor, neuromodulador u hormona se puede determinar con dos procedimientos diferentes: autorradiografía e inmunocitoquímica.

1) Se exponen secciones de tejido en un ligando, marcado con radioactividad (por ejemplo, morfina), para un determinado receptor (en este caso, receptores opiáceos). El ligando se une a los receptores pertinentes. Utilizando métodos autorradiográficos se puede detectar la localización en el cerebro del ligando radiactivo y, por tanto, de sus receptores.

2) Los receptores son proteínas, de manera que se pueden producir anticuerpos contra los mismos y utilizar métodos inmunocitoquímicos para localizarlos.

1.2.5. Técnicas genéticas

Los factores genéticos juegan un papel primordial en el desarrollo de un organismo. En algunos casos, esta relación es muy clara, puesto que genes defectuosos pueden interferir en el desarrollo del cerebro, produciendo déficit conductuales. En otras ocasiones, la relación es más sutil y se necesitan métodos genéticos para ponerla de manifiesto. Por esta razón, los métodos genéticos son útiles en la Fisiología de la Conducta. La Genética ha progresado de manera importante en la última década, lo que también ha sido beneficioso para la Fisiología de la Conducta.

En humanos encontramos estudios tradicionales de *gemelos* y de *adopción*. En animales se pueden utilizar técnicas que crean organismos que carecen de un gen determinado (técnicas de *knock-outs*) o técnicas que sirven para modificar genes (técnicas de *reemplazo de genes*), produciendo, por ejemplo, animales a los que se les introduce material genético de otras especies (*transgénicos*).

digitalia
www.digitalia.us

This page intentionally left blank

digitalia
www.digitalia.us

Capítulo II
Sistema sensorial y motor. Sensación y percepción

1. Introducción a los sentidos somáticos

1.1. Introducción a la Psicobiología de los Sentidos

Los seres vivos disponemos de mecanismos biológicos sensibles a diferentes tipos de energía relevantes para la supervivencia: los receptores sensoriales. Los sentidos constituyen las vías por medio de las cuales los datos de la realidad que nos rodea tienen acceso al sistema nervioso. El sistema nervioso utiliza un lenguaje eléctrico (los potenciales de acción) y, por tanto, cualquier información que recojan los sentidos (sonido, luz, frío, etc.) se deberá traducir a este lenguaje.

La Psicobiología de los Sentidos

El término *estimulación sensorial* se refiere a los diferentes tipos de energía que pueden influir en la conducta de un individuo. Es el aspecto fisicomaterial de los estímulos, su modalidad (luz, sonido, etc.), y sus características físicas de frecuencia, amplitud o intensidad, etc. No todas las energías afectan al comportamiento. La selección natural no ha diseñado receptores para codificar en forma de impulso nervioso todas las energías existentes.

El potencial de acción producido en el nervio óptico por la estimulación visual es cualitativa y cuantitativamente igual a lo que produce el sonido en el nervio auditivo.

La transducción sensorial consiste en la transformación de las distintas modalidades energéticas en impulsos nerviosos. Sin embargo, si todas las modalidades sensoriales se transforman en impulsos nerviosos, ¿cómo sabe el sistema nervioso qué tipo de información está procesando; es decir, cómo sabe, por ejemplo, si está procesando información auditiva o visual?

Este problema ya lo plantearon fisiólogos del siglo XIX. En 1826, J. Müller propuso la *ley de las energías nerviosas específicas*. En esta época, todavía no se conocía la naturaleza eléctrica de la transmisión nerviosa. Según esta ley, las vías

digitalia
www.digitalia.us

nerviosas estimuladas por cada modalidad estimular específica transportaban una energía nerviosa también específica. Con la información de la que disponemos hoy día, la ley de Müller recibe el nombre de *ley de las líneas marcadas*. Según dicha ley, las vías nerviosas que llevan información sensorial siguen un trayecto predeterminado y genéticamente programado, desde los receptores hasta las áreas de proyección centrales. La modalidad sensorial depende de la parte del sistema nervioso central a la que llega la información y no de cuál es la energía estimular.

Diferentes tipos de receptores traducen distintas formas de energía y transmiten la información a regiones centrales por medio de vías dedicadas a aquella modalidad sensorial.

Los receptores sensoriales y la transducción

Podemos distinguir dos tipos de receptores:

- Los receptores olfativos, cutáneos, propioceptivos e interoceptivos son de tipo neuronal, es decir, son neuronas. Por consiguiente, en estos casos la estimulación incide directamente sobre la neurona sensorial.
- Los receptores del sentido de la visión, el oído, el equilibrio y el gusto captan la energía estimular y la transforman para poder estimular neuronas sensoriales. En este caso, la estimulación incide sobre una célula no neuronal especializada.

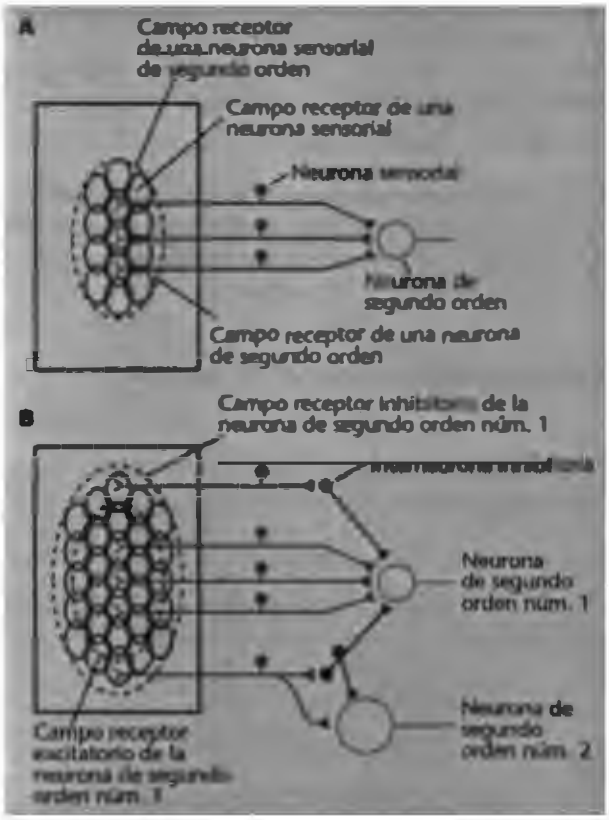
En ambos casos, la estimulación produce un cambio de potencial graduado (local), que, por norma general, es de tipo excitatorio (despolarización). Este cambio de potencial recibe el nombre de *potencial generador* si el receptor sensorial es una neurona, y *potencial de receptor* si se trata de un receptor no neuronal. Por tanto, todas las modalidades sensoriales deben generar un potencial generador en las neuronas sensoriales, directamente o por medio de los receptores especializados. Con el objetivo de que el organismo se pueda ver afectado por la estimulación ambiental, es preciso que el potencial generador llegue al umbral de descarga de la neurona sensorial y se disparen potenciales de acción. Existen modalidades sensoriales (visión, audición, etc.) que producen potenciales de receptor y generador, mientras que otros (tacto, dolor, etc.) sólo generan potenciales generadores.

Los campos receptores

La actividad de una neurona sensorial resulta modificada por la estimulación de los receptores sensoriales que contactan con la misma. La región asociada a la activación de una neurona sensorial se denomina *campo receptor*. El concepto de campo receptor no sólo se refiere a las neuronas sensoriales de primer orden, sino también se puede referir al campo receptor de las neuronas de segundo o tercer orden.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 2.1. Campos receptores.



1.2. Receptores sensoriales de la piel

Los sentidos somatosensoriales, somáticos o somestésicos constituyen los mecanismos nerviosos que recogen información de lo que sucede en la superficie del cuerpo y en su interior. Los sentidos somáticos comprenden cuatro modalidades: el tacto, la temperatura, la nocicepción y la cinestesia o propiocepción. Junto con estas modalidades sensoriales, podemos encontrar diferentes tipos de submodalidades. Por ejemplo, podemos distinguir distintas formas de sensaciones táctiles: tacto epicrítico o protopático.

- El tacto nos proporciona información del tamaño, forma y textura de los objetos y de su movimiento sobre la piel.
- La propiocepción nos informa de la posición y movimiento de las articulaciones y cuerpo. Esta información proviene de los receptores de los mús-

digitalia
www.digitalia.us

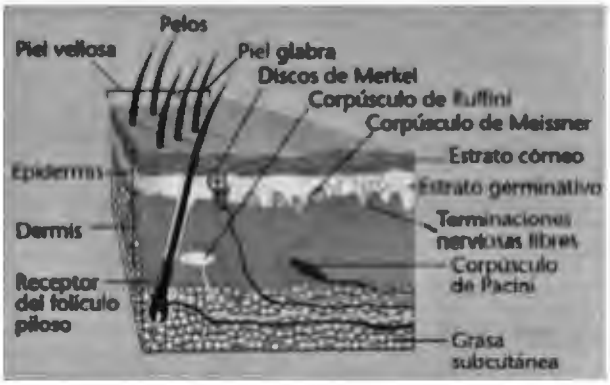
culos esqueléticos y de los tendones. La propiocepción es capital para llevar a cabo los movimientos voluntarios y, por consiguiente, la estudiaremos en el capítulo dedicado al control motor.
- La nocicepción nos informa sobre daños en el tejido que, por norma general, se manifiestan como dolor o picor.
- La temperatura: de frío a caliente.

Por medio de los sentidos somáticos, tenemos la capacidad de identificar la forma y la textura de los objetos, controlar las fuerzas internas y externas que actúan sobre nuestro cuerpo, y detectar situaciones nocivas en potencia.

1.2.1. Receptores somatosensoriales de la piel

La piel es una estructura compleja y fundamental para la supervivencia del individuo que está formada de tejido subcutáneo, dermis y epidermis.

Figura 2.2. Mecanorreceptores de la piel glabra y pilosa.



Esta figura se ve con más resolución en la web.

Capítulo 2, apartado 1. Gráfico 6.

De acuerdo con su función, los receptores del sistema somestésico se dividen en tres grupos: *mecanorreceptores*, *nociceptores* y *termorreceptores*. También se pueden clasificar siguiendo otros criterios. Por ejemplo, es posible catalogarlos según su morfología o según su grado de adaptación. Según su morfología, los receptores somatosensoriales se clasifican en *libres* y *encapsulados*.

digitalia
www.digitalia.us

- *Libres*: se trata de terminaciones nerviosas libres que transmiten información de dolor y temperatura.
- *Encapsulados*: las terminaciones nerviosas están asociadas a células transductoras especializadas, mostrando cierto grado de encapsulación. Las sensaciones del tacto se relacionan con mecanorreceptores encapsulados.

El grado de encapsulación de los receptores determina la naturaleza de los estímulos a los que responden. Según su grado de adaptación, los receptores somatosensoriales pueden ser de adaptación *rápida* o *lenta*.

- Los receptores de adaptación rápida o fásicos transmiten información de los cambios (movimiento, cualidades dinámicas). Responden al máximo pero brevemente a los estímulos; sin embargo, si estos últimos se mantienen, su respuesta disminuye.
- Los receptores de adaptación lenta o tónicos transmiten información de la persistencia de un estímulo (cualidades estáticas). Dichos receptores siguen disparando mientras dura el estímulo.

Tabla 2.1. Principales tipos de receptores somatosensoriales.

Tipos de receptor	Características anatómicas	Axones asociados	Localización	Función	Tiempo de adaptación	Umbral de activación
Terminaciones nerviosas libres	Terminaciones nerviosas mínimamente especializadas	C, Aδ	Toda la piel	Dolor, temperatura, tacto no preciso	Lento	Alto
Corpúsculos de Meissner	Encapsulados; entre las papilas dérmicas	Aβ	Principalmente piel glabra	Tacto, presión (dinámica)	Rápido	Bajo
Corpúsculos de Pacini	Encapsulados; revestimiento similar a las catafilas	Aβ	Tejido subcutáneo, membranas interóseas, vísceras	Presión profunda, vibración (dinámica)	Rápido	Bajo
Discos de Merkel	Encapsulados; asociados con células liberadoras de péptidos	Aβ	Toda la piel, folículos pilosos	Tacto, presión (estática)	Lento	Bajo
Corpúsculos de Ruffini	Orientados a lo largo de las líneas de tensión	Aβ	Toda la piel	Estiramiento de la piel	Lento	Bajo

digitalia
www.digitalia.us

Tipos de receptor	Características anatómicas	Axones asociados	Localización	Función	Tiempo de adaptación	Umbral de activación
Husos musculares	Muy especializados	Ia y II	Músculos	Longitud muscular	Tanto lento como rápido	Bajo
Órganos tendinosos de Golfi	Muy especializados	Iβ	Tendones	Tensión muscular	Lento	Bajo
Receptores articulares	Mínimamente especializados		Articulaciones	Posición articular	Rápido	Bajo

[a] En las décadas de 1920 y 1930 hubo una clasificación virtualmente informal que diferencia los axones según su velocidad de conducción. Se distinguieron tres categorías principales, A, B y C. A comprende los axones mayores y más rápidos, C, los más pequeños y más lentos. En general, los axones de los mecanorreceptores están en la categoría A. A su vez, el grupo A se divide en los subgrupos designados α (los mas rápidos), β y δ (los mas lentos). Para confundir todavía más el problema, los axones aferentes musculares se suelen clasificar en cuatro grupos adicionales: I (los más rápidos), II, III y IV (los más lentos) y los subgrupos se designan en letras romanas en subíndices.

1.2.2. Los mecanorreceptores

Los mecanorreceptores proporcionan al SNC información de tacto, vibración, presión y tensión de la piel. Los mecanorreceptores se caracterizan por presentar órganos especializados (de tipo no neural) en torno al final del terminal nervioso y, por este motivo, se les llama *mecanorreceptores encapsulados*.

Podemos distinguir dos tipos de piel: la *piel glabra* (sin pelo) y la *piel pilosa* (con pelo). La piel glabra tiene una mayor sensibilidad y una gran capacidad de discriminación a causa de una densidad de inervación mayor que la piel con pelo. Asimismo, se encuentra en los dedos, la palma de la mano, la planta de los pies y los labios.

La piel glabra presenta cuatro tipos principales de mecanorreceptores: corpúsculos de Meissner, discos de Merkel, corpúsculos de Pacini y corpúsculos de Ruffini. Los corpúsculos de Meissner y los discos de Merkel se encuentran en las capas superficiales de la piel y los corpúsculos de Pacini y de Ruffini en las capas más profundas del tejido subcutáneo.

Receptores superficiales (corpúsculos de Meissner y los discos de Merkel)

Similitudes

- Se encuentran en las *capas superficiales de la piel*, en las papilas dérmicas (zonas de la dermis que proyectan en la epidermis). Esta localización hace posible que sean sensibles a la más ligera deformación de la piel.
- Disponen de *campos receptores pequeños* (2-4 cm) y, por consiguiente, permiten una discriminación espacial fina. Esta resolución espacial fina nos

digitalia
www.digitalia.us

permite realizar discriminaciones táctiles muy específicas de la superficie y, por ejemplo, leer en Braille.

Diferencias

- Los *corpúsculos de Meissner* son receptores de adaptación rápida y, por tanto, son particularmente sensibles al contacto inicial de los objetos sobre la superficie de la piel y al movimiento de objetos muy ligeros sobre la misma.
- Los *discos de Merkel* son receptores de adaptación lenta y, por tanto, continúan transmitiendo impulsos mientras el estímulo se encuentra presente. Detectan estímulos constantes y se relacionan con la discriminación estática de formas, bordes y texturas.

Receptores profundos (corpúsculos de Pacini y de Ruffini)

Similitudes

- Se sitúan en *zona profunda de la dermis*, haciéndolos poco sensibles al tacto ligero.
- *Campos receptores grandes* que se relacionan con una discriminación espacial basta. Estos mecanorreceptores responden a propiedades más globales de los objetos y detectan desplazamientos entre áreas extensas de la piel.

Diferencias

- Los *corpúsculos de Pacini* son receptores de adaptación rápida. Por consiguiente, son especialmente sensibles para señalar los cambios rápidos de presión (características dinámicas). Cuando se aplica una presión sobre la piel, responden de una manera intensa durante algunos segundos, pero la respuesta desaparece con rapidez, aunque se mantenga la presión.
- Los *corpúsculos de Ruffini* son receptores de adaptación lenta y, por tanto, útiles para señalar estados continuos de deformación de la piel (por ejemplo, cuando se ejerce una presión constante). Aunque se tienen dudas sobre su función, es probable que respondan fundamentalmente a los estímulos de generación interna (relacionados con la propiocepción).

La piel pilosa, que cubre la mayor parte de la superficie corporal, presenta mecanorreceptores similares. El principal mecanorreceptor de adaptación rápida de la piel pilosa es el receptor del folículo piloso que responde al desplazamiento del pelo. Si desplazamos con un lápiz un solo pelo del brazo, percibiremos una sensación como si tuviéramos un mosquito. Estos receptores se adaptan con facilidad y, por consiguiente, detectan prioritariamente el contacto inicial y el movimiento de los objetos sobre la superficie de la piel.

digitalia
www.digitalia.us

Distribución de los mecanorreceptores en la superficie corporal

Estos mecanorreceptores no se distribuyen uniformemente por toda la piel. En las zonas más sensibles al tacto existe una mayor densidad de receptores, una mayor proporción de receptores con campos receptores pequeños y una elevada densidad de inervación.

Figura 2.3. Distribución de los diferentes tipos de mecanorreceptores en la mano.



Las zonas con mayor densidad de mecanorreceptores aparecen con más densidad de punteado. Los discos de Merkel y los corpúsculos de Meissner están distribuidos principalmente en la parte más distal de la cabeza de los dedos. En cambio, la distribución de los corpúsculos de Ruffini y de Pacini es más uniforme.

Las zonas más sensibles al tacto son la punta de los dedos y la lengua. Ello significa que estas zonas tienen una mayor densidad de receptores, unos campos receptores más pequeños y una mayor densidad de inervación; es decir, un mayor número de neuronas en el sistema nervioso central dedicadas a la información sensorial procedente de tales zonas.

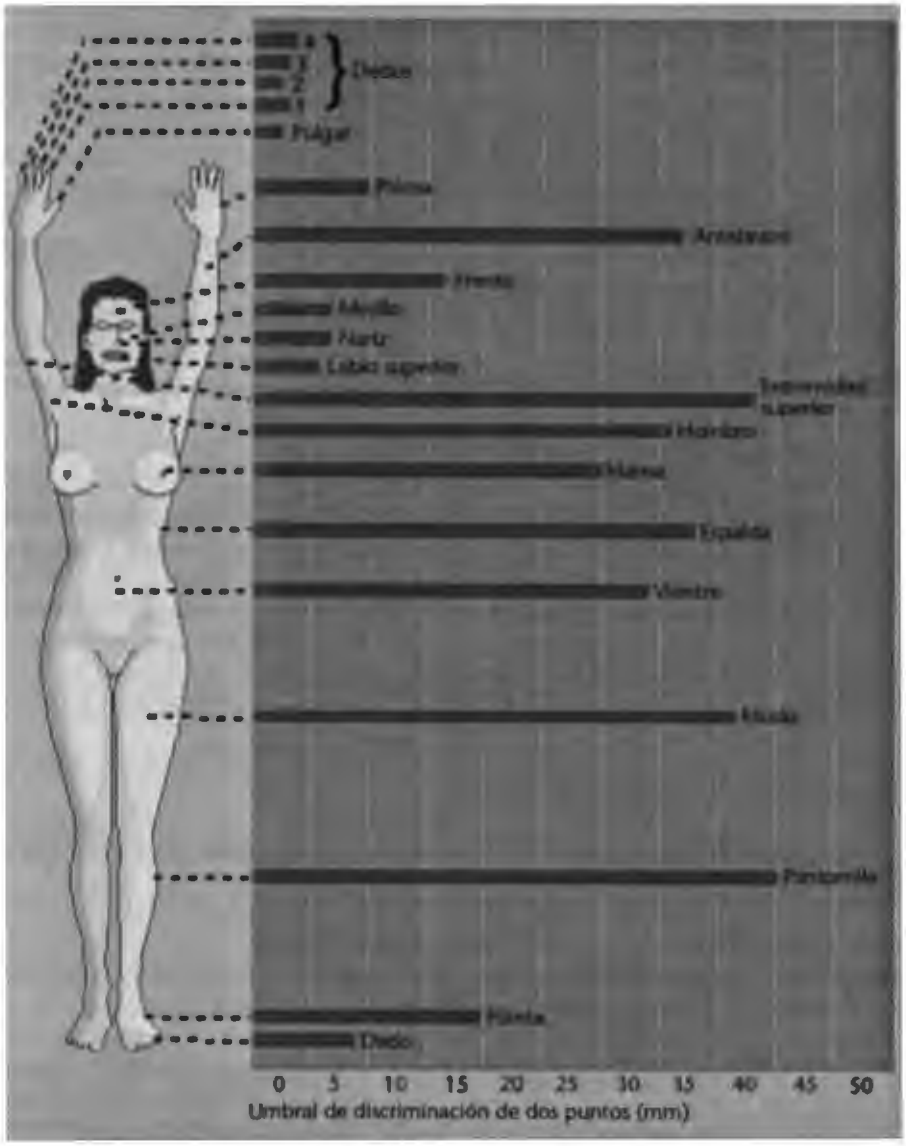
¿Cómo se convierte la energía del estímulo en señales eléctricas (transducción)?

Los mecanorreceptores realizan el proceso de transducción; es decir, la transformación de la energía mecánica en señales eléctricas (potenciales receptores). Estos últimos son potenciales locales que deben desencadenar potenciales de acción para poder llegar hasta el sistema nervioso central. La información que captan los diferentes mecanorreceptores llega a las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal de la médula espinal. Estas últimas son del tipo pseudounipolar divididas en dos ramificaciones:

- Una que proyecta hacia la periferia, especializada en llevar a cabo el proceso de transducción sensorial.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 2.4. Variación en la sensibilidad de la discriminación táctil dependiendo de la localización sobre la superficie corporal, medida por la discriminación de dos puntos.



El tamaño de los campos receptores en una determinada región de la piel delimita la capacidad para determinar si se están estimulando uno o más puntos de la piel. Por ejemplo, si nos pinchamos en dos puntos del brazo, sólo notaremos dos pinchazos si cada estimulación afecta a campos receptores de neuronas diferentes. La resolución espacial de los estímulos en diferentes regiones de la piel se puede cuantificar en humanos midiendo la capacidad de percibir dos estímulos próximos como dos entidades diferentes. Esta prueba recibe el nombre de *discriminación de dos puntos*.

digitalia
www.digitalia.es

- La otra que proyecta hacia el sistema nervioso central, especializada en la transmisión de la información al sistema nervioso central. El terminal de la ramificación periférica constituye la única parte sensible a la energía del estímulo y genera potenciales locales. Cuando la amplitud de estos últimos llega al umbral de descarga, se generan potenciales de acción. El resto de la ramificación periférica y la central constituyen la fibra aferente primaria y transmite la información al sistema nervioso central.

Todos los receptores funcionan más o menos del mismo modo. El proceso de transducción es el siguiente:

- Los estímulos aplicados sobre la piel deforman y modifican las terminaciones nerviosas, afectando a la permeabilidad iónica de la membrana de las mismas.
- Los cambios en la permeabilidad generan una corriente de despolarización en la terminación nerviosa, creando un potencial de receptor (o generador) que desencadena potenciales de acción.

Para transformar la energía mecánica en potenciales de acción, la membrana del terminal axónico dispone de canales iónicos sensibles a la deformación mecánica. Estos últimos, que por lo general se encuentran cerrados, se abren cuando la membrana es deformada por la estimulación mecánica al estar unidos al citoesqueleto de la célula. La apertura de estos canales de K^+ y Na^+ provoca la despolarización del terminal. Si esta despolarización producida en el primer nodo de Ranvier es suficiente para llegar al umbral de descarga, aparece un potencial de acción que se propagará a lo largo del axón de la fibra sensorial aferente primaria.

WWW Capítulo II, apartado 1. Gráfico 7

La membrana del terminal axónico localizada en el mecanorreceptor contiene canales iónicos unidos en el citoesqueleto de la célula. Así, cuando un estímulo deforma la membrana, los canales se abren.

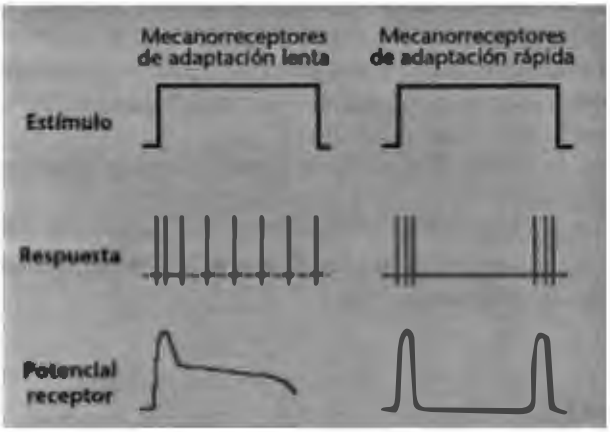
¿Cómo se codifican las propiedades del estímulo?

Duración de la estimulación: la duración del estímulo es codificada por el patrón de descarga de los receptores con diferente grado de adaptación:

- Los receptores de rápida adaptación (corpúsculos de Meissner y Pacini) descargan potenciales al empezar la presión, pero dejan de responder si el estímulo se mantiene. De hecho, estos receptores señalan cambios en la estimulación puesto que vuelven a responder cuando desaparece el estímulo.
- La duración de un estímulo también puede ser codificada por la respuesta constante de un receptor de lenta adaptación (discos de Merkel), puesto que genera potenciales mientras dura la estimulación.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 2.5. Mecanorreceptores de adaptación lenta y rápida.



Los mecanorreceptores de adaptación lenta responden continuamente ante un estímulo constante. En cambio, los mecanorreceptores de adaptación rápida responden sólo ante el inicio y el final de la estimulación.

Intensidad de la estimulación: la intensidad del estímulo viene determinada por la frecuencia de impulsos nerviosos y el número de receptores que responden. Dentro de un mismo tipo de receptor, los hay que tienen umbrales diferentes de estimulación y, por tanto, pueden codificar un mayor rango de información de intensidad.

La localización del estímulo: la localización de un estímulo es posible gracias al hecho de que la relación espacial entre los receptores sensoriales que se encuentran por toda la superficie de la piel se mantiene en las neuronas del sistema nervioso central. Este tipo de organización, llamada *somatotópica*, se mantiene en todos los niveles de relieve de la información somestésica.

1.2.3. Termorreceptores

El tamaño, la forma o la textura de un objeto no sólo podemos evaluarlos desde una perspectiva somatosensorial, sino también podemos hacerlo, por ejemplo, por medio de la visión. En cambio, las cualidades termales de los objetos sólo son somatosensoriales. Los humanos distinguimos diferentes sensaciones térmicas, desde el frío hasta el calor.Las sensaciones térmicas resultan de las diferencias entre la temperatura externa del aire o los objetos que entran en contacto con el cuerpo y la temperatura normal de la piel, 34 ºC. Los receptores térmicos son principalmente del tipo libre, es decir, terminaciones nerviosas libres.

digitalia
www.digitalia.us

Los receptores térmicos modulan su tasa de respuesta dependiendo de la temperatura. Cada tipo de receptor térmico se activa al máximo a determinadas temperaturas: los receptores del frío preferentemente a los 25 ºC y los del calor a 45 ºC. Temperaturas por encima o por debajo de estos valores evocan progresivamente respuestas más débiles. Así pues, el código para la temperatura de la piel está relacionado con la comparación de la actividad relativa de las diferentes poblaciones de los receptores térmicos.

Los aumentos de temperatura disminuyen la sensibilidad de los receptores para el calor y aumentan la de los receptores para el frío (y a la inversa). Así, si se aumenta la temperatura de una región determinada, la sensación inicial de calor será reemplazada por una neutra. Si después disminuimos la temperatura hasta el valor inicial, sentiremos frío.

1.2.4. Nociceptores

Las terminaciones nerviosas libres de las células nerviosas que inician la sensación de dolor se denominan *nociceptores*. Los nociceptores son básicamente terminaciones nerviosas libres. Se distinguen tres tipos de nociceptores:

Nociceptores mecanosensibles: responden a estímulos mecánicos peligrosamente intensos.

Nociceptores mecanotérmicos: responden a estímulos térmicos.

Nociceptores polimodales: responden a estímulos térmicos, mecánicos y químicos. Son más sensibles a los efectos destructivos de los estímulos que a sus características físicas.

1.3. Vías ascendentes somatosensoriales

La información somatosensorial se transmite al encéfalo por varias vías ascendentes que viajan paralelas por medio de la médula espinal, el tronco del encéfalo y el tálamo hasta la corteza somatosensorial.

1.3.1. Nervios periféricos

Los nervios espinales conducen la información desde los receptores somatosensoriales del cuerpo hasta la médula espinal (los nervios craneales llevan

digitalia
www.digitalia.us

la información sensorial desde la cabeza y la cara hasta el tronco del encéfalo). Los potenciales de acción generados por los estímulos somestésicos se transmiten a la médula espinal por medio de axones aferentes que llegan por la raíz dorsal de un nervio espinal. Los cuerpos celulares de las neuronas que dan origen a estos axones se localizan en los ganglios de la raíz dorsal (o ganglios sensoriales).

Figura 2.6. Neurona sensorial primaria.



Las células de los ganglios de la raíz dorsal también se conocen como *neuronas de primer orden*, puesto que son las que inician el proceso sensitivo, dado que son las neuronas que recogen la información de la periferia y la envían hasta el sistema nervioso central.

El área de la piel inervada por las fibras de cada raíz dorsal de un nervio espinal constituye un dermatoma. Los estudios realizados en pacientes con afectaciones en raíces dorsales específicas han mostrado diferencias individuales en los mapas de los dermatomas, así como que estos últimos se superponen sustancialmente. De este modo, la lesión de una raíz dorsal no produce la completa pérdida de sensibilidad en la región cutánea correspondiente.

El sistema somatosensorial presenta una *organización somatotópica*, las fibras se organizan y acaban en una disposición geométrica ordenada que mantiene las relaciones de la superficie corporal.

1.3.2. Vías ascendentes

Los axones que llevan información somatosensorial al tronco del encéfalo y a la médula viajan por diferentes vías. Los axones aferentes primarios que llegan a las raíces dorsales entran en la médula ordenados según su tamaño. Las fibras más grandes penetran medialmente, mientras que las más pequeñas, mielinizadas o no, lo hacen lateralmente. Las fibras más grandes llevan información de tacto y presión, mientras que las más pequeñas de dolor, temperatura y tacto protopático. Por consiguiente, los distintos tipos de axones poseen diferentes

digitalia
www.digitalia.us

patrones de terminación en la médula espinal y definen vías somatosensoriales diferentes en el interior del sistema nervioso central. La *vía posterior-lemnisco* medial (sistema lemniscal o de las columnas dorsales) transmite información desde los mecanorreceptores que intervienen en la discriminación táctil (tacto epicrítico) y propiocepción. La vía *espinotalámica* (sistema anterolateral) interviene en la sensibilidad de dolor y temperatura. Los dos sistemas de vías poseen un patrón común de organización con tres relieves sinápticos entre la periferia y la corteza cerebral:

1) El axón de la neurona sensorial primaria (de primer orden), que tiene el soma en el ganglio de la raíz dorsal, hace sinapsis en la sustancia gris medular ipsilateral o en núcleos del bulbo del tronco del encéfalo.
2) El axón de la segunda neurona (neurona sensorial de segundo orden) lleva a cabo una decusación (cruza la línea media y se hace contralateral) y acaba en el tálamo.
3) El axón de la tercera neurona (neurona sensorial de tercer orden), que tiene el soma en el tálamo, llega a la corteza contralateral al lugar de la estimulación.

Sistema lemniscal

Los axones aferentes primarios llegan a la médula y suben ipsilateralmente por las columnas dorsales de la sustancia blanca medular. A medida que el tracto va subiendo, se van añadiendo axones, siempre en posición lateral. Por tanto, estos últimos están organizados según su origen somático: los axones de las piernas están localizados en la zona más medial y los axones de los brazos se sitúan más lateralmente. Esta organización somatotópica se mantiene a lo largo de toda la vía.

Los axones de primer orden ascienden por la columna dorsal hasta hacer sinapsis con neuronas de segundo orden del bulbo, en el tronco del encéfalo: los axones que llegan de la mitad inferior de la médula (zona sacra, lumbar y torácica inferior) ascienden por el fascículo de Goll (o *gracilis*) y hacen sinapsis en el núcleo *gracilis* ipsilateral; los axones que llegan de la mitad superior de la médula (zona torácica superior y cervical) ascienden por el fascículo de Burdach (o *cuneatus*) y hacen sinapsis en el núcleo *cuneatus* ipsilateral. Los núcleos *gracilis* y *cuneatus* se encuentran en la zona caudal del bulbo y, en conjunto, se conocen como los núcleos de las columnas dorsales.

Los axones de las neuronas de segundo orden cruzan la línea media y suben contralateralmente a través del lemnisco medial.

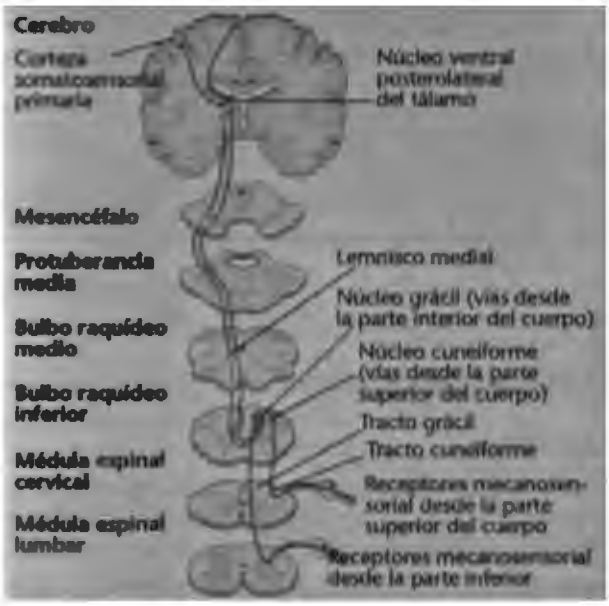
Los axones del lemnisco medial mantienen la organización somatotópica. En un corte a través del bulbo, los axones del lemnisco medial que transmiten información de las extremidades inferiores se localizan ventralmente, mientras que los axones relacionados con las extremidades superiores, dorsalmente. A medida que el lemnisco medial asciende por medio de la protu-

digitalia
www.digitalia.us

berancia y mesencéfalo, rota 90^0 hacia fuera. Así, la parte superior del cuerpo está representada finalmente en la porción medial del tracto y la parte inferior en la lateral.

Las neuronas de relevo de segundo orden envían sus axones hasta la porción somatosensorial del tálamo, el núcleo ventral posterolateral (VPL). De este último emergen las neuronas de relevo de tercer orden que ascienden hasta la corteza somestésica por medio de la cápsula interna.

Figura 2.7. El lemnisco y la transmisión de la información.



El lemnisco medial transmite información mecanosensitiva desde el tercio posterior de la cabeza y el resto del cuerpo.

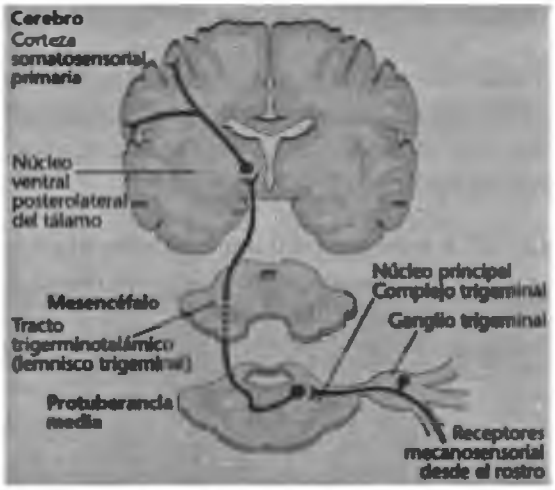
Esta imagen se ve de manera interactiva en la web.

Capítulo II, apartado 1. Gráfico 8.

La información sensorial proveniente de la cara se transmite hasta el sistema nervioso central a través del V par craneal. Las neuronas de primer orden establecen sinapsis en el núcleo sensorial del trigémino en el bulbo. Las neuronas de segundo orden cruzan la línea media y ascienden formando parte del tracto trigeminotalámico (lemnisco trigeminal) hasta el tálamo, en concreto hasta el núcleo ventral posteromedial (VPM). Del tálamo salen neuronas de tercer orden que llevan la información hasta la corteza somestésica primaria.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 2.8. La porción trigeminal y la transmisión.



La porción trigeminal del sistema mecanosensitivo transmite información desde la cara.

Esta imagen se ve de manera interactiva en la web.

Capítulo II, apartado 1. Gráfico 9.

El sistema anterolateral

El sistema anterolateral es filogenéticamente más antiguo que el sistema lemniscal y, en principio, transmite información de dolor y temperatura. Los axones de las neuronas sensoriales primarias llevan la información hasta la médula espinal, donde establecen sinapsis con neuronas de segundo orden en la sustancia gris medular. Dichas neuronas de segundo orden cruzan la línea media y ascienden por medio de tractos situados en la zona anterolateral de la sustancia blanca medular. El sistema anterolateral no es tan homogéneo como el lemnisco medial. Consta de tres tractos: el espinorreticular, el espinomesencefálico y el espinotalámico.

La *división espinorreticular* llega hasta la formación reticular del bulbo y la protuberancia:

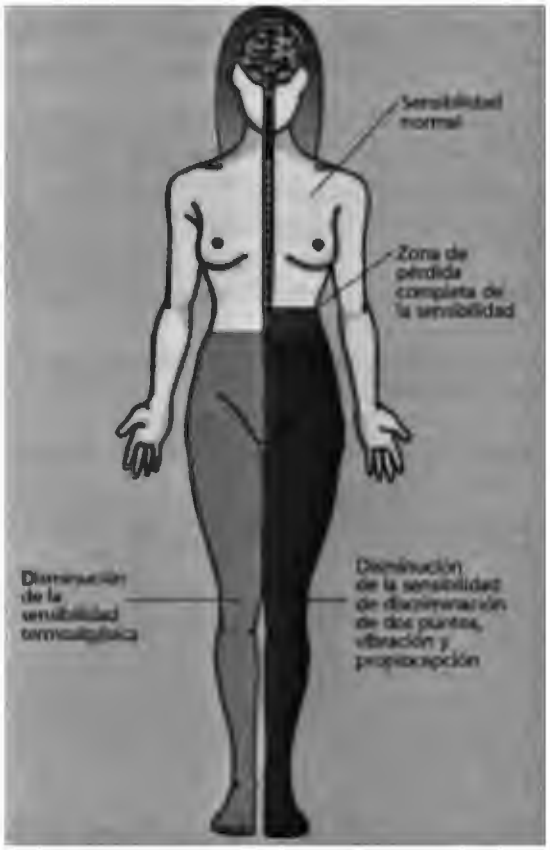
- Las neuronas de primer orden que se relacionan con la sensación persistente de dolor hacen sinapsis en la sustancia gris medular con neuronas de segundo orden que cruzan la línea media y ascienden hasta la formación reticular. Desde esta última llegarán fibras hasta los núcleos intralaminares del tálamo y desde el tálamo hasta la corteza.
- No mantiene una organización somatotópica.
- Estas vías parecen las responsables del despertar general que produce el dolor y de la activación autónoma que sigue un estímulo nocivo.

digitalia
www.digitalia.us

El *tracto espinomesencefálico* llega hasta el *tectum*:

- Las neuronas de primer orden hacen sinapsis en la sustancia gris medular con neuronas de segundo orden que cruzan la línea media y ascienden hasta el mesencéfalo (sustancia gris periacueductal y *tectum*). En esta zona se encuentran neuronas que forman parte del sistema descendente que regula la transmisión de dolor.

Figura 2.9. Lesión medular y dolor.



Como la vía mecanosensitiva (sistema lemniscal) asciende ipsilateralmente en la médula, una lesión medular espinal unilateral producirá pérdida de tacto, presión, vibración y propiocepción por debajo de la lesión en el mismo lado del cuerpo. En cambio, las vías del dolor y la temperatura cruzan la línea media en la médula y ascienden contralateralmente. Por tanto, una lesión medular producirá una disminución de la sensación de dolor por debajo del lugar de la lesión del lado opuesto a la pérdida mecanosensorial (y, por tanto, de la lesión). Este patrón, que se denomina pérdida sensorial disociada, ayuda a definir el nivel de la lesión.

digitalia
www.digitalia.us

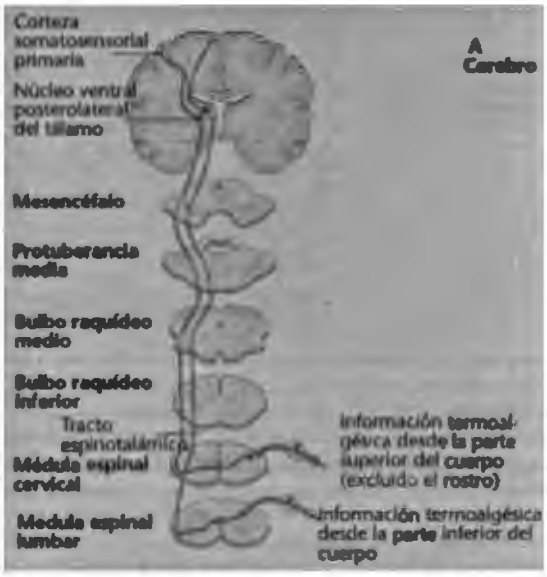
La *división espinotalámica* es la única que sigue el patrón de tres neuronas descrito con anterioridad:

- Las neuronas de primer orden llevan información de parte de la sensibilidad táctil, dolor y temperatura hasta la médula, donde sinaptan con neuronas de segundo orden que cruzan la línea media. Dichas neuronas de relevo ascienden hasta el tálamo contralateral, hasta el núcleo ventral posterolateral (VPL), donde coinciden con el lemnisco medial. Las neuronas de tercer orden llevan la información hasta la corteza somatosensorial.

La información de dolor y temperatura de la cara viajan por una vía separada hasta el tálamo:

- Los axones de primer orden que se originan en las células de los ganglios trigeminales llevan información desde los termorreceptores y nociceptores hasta el sistema nervioso central, hasta la protuberancia. Estas fibras trigeminales descienden hasta el bulbo formando el tracto trigeminal espinal.
- Del bulbo salen las neuronas de segundo orden que, tras cruzar la línea media, ascienden por el lemnisco trigeminal hasta el tálamo, el núcleo ventral posteromedial (VPM).
- Desde el tálamo, las neuronas de tercer orden llevan la información hasta la corteza somatosensorial.

Figura 2.10. Vías principales que transmiten la información de dolor y temperatura del cuerpo, la vía espinotalámica.

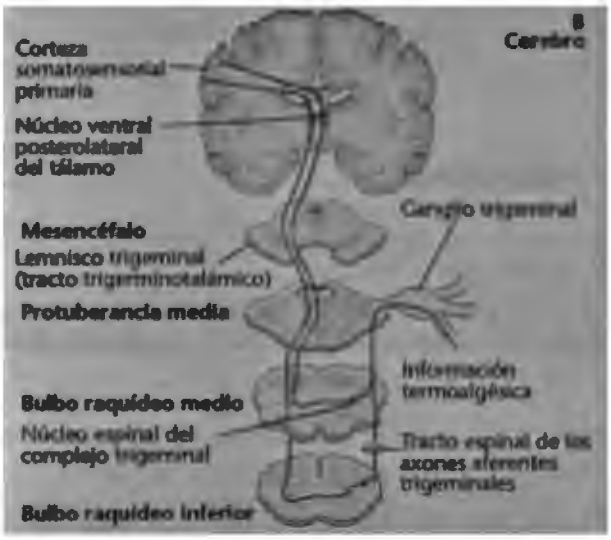


digitalia
www.digitalia.us

Esta imagen se ve de manera interactiva en la web.

Capítulo II, apartado 1. Gráfico 10.

Figura 2.11. Vías principales que transmiten la información de dolor y temperatura de la cara, el lemnisco trigeminal.



Esta imagen se ve de manera interactiva en la web.

Capítulo II, apartado 1. Gráfico 11.

1.4. Corteza somatosensorial

En los próximos apartados nos centraremos en el procesamiento de la información sensorial en la corteza. Antes, sin embargo, repasaremos los componentes somatosensoriales del tálamo.

1.4.1. Componentes somatosensoriales del tálamo

Todas las vías que llevan información somestésica (con origen en la médula o en el tronco del encéfalo) convergen en el tálamo, en el complejo ventral pos-

digitalia
www.digitalia.us

terior (VP). El complejo ventral posterior del tálamo comprende un núcleo medial y uno lateral:

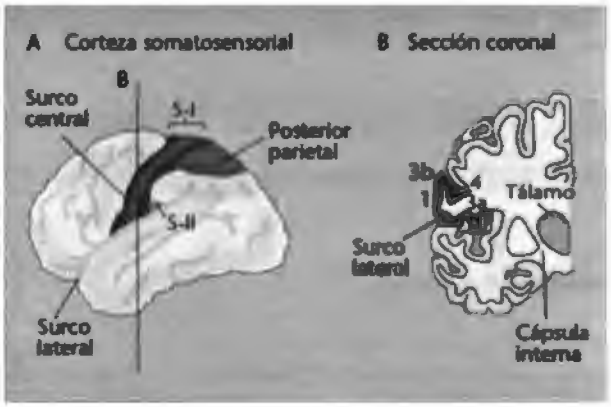
- El núcleo situado más lateralmente, el núcleo ventral posterolateral (VPL), recibe proyecciones desde el lemnisco medial y la división espinotalámica que transmiten información somestésica del cuerpo.
- El núcleo situado más medialmente, el núcleo ventral posteromedial (VPM), recibe proyecciones del lemnisco trigeminal que transmite información somestésica de la cara.

1.4.2. Corteza somatosensorial

Corteza somatosensorial primaria

Los axones que nacen en el complejo VP del tálamo proyectan hacia neuronas corticales localizadas fundamentalmente en la capa IV de la corteza somatosensorial.

Figura 2.12. Porciones somatosensoriales del tálamo y sus blancos en la corteza somatosensorial primaria.

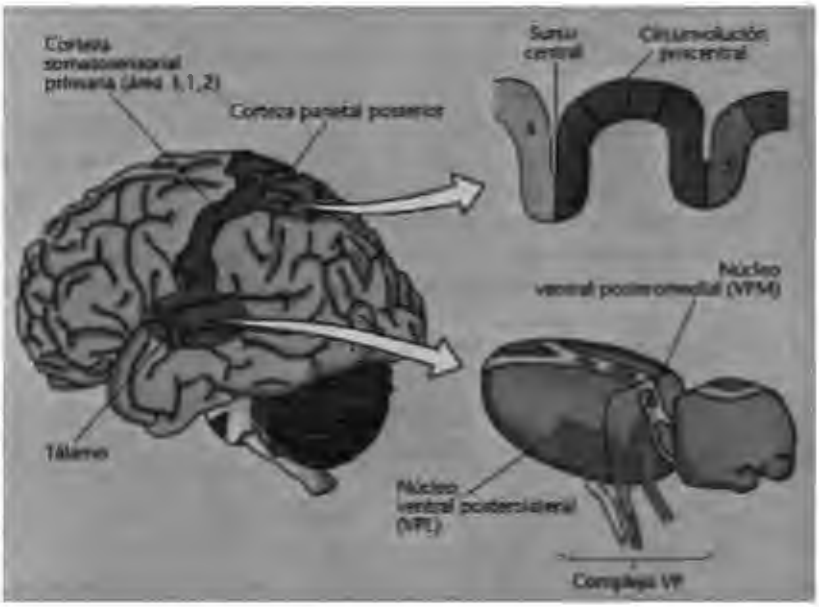


Esta figura se ve con más resolución en la web.

Capítulo II, apartado 1. Gráfico 12.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 2.13. La corteza somatosensorial posee tres componentes principales, la corteza somatosensorial primaria, la secundaria y el córtex parietal posterior.



Esta figura se ve con más resolución en la web.

Capítulo II, apartado 1. Gráfico 13.

La corteza somatosensorial está formada por regiones citoarquitectónicamente diferentes situadas en la circunvolución postcentral del lóbulo parietal:

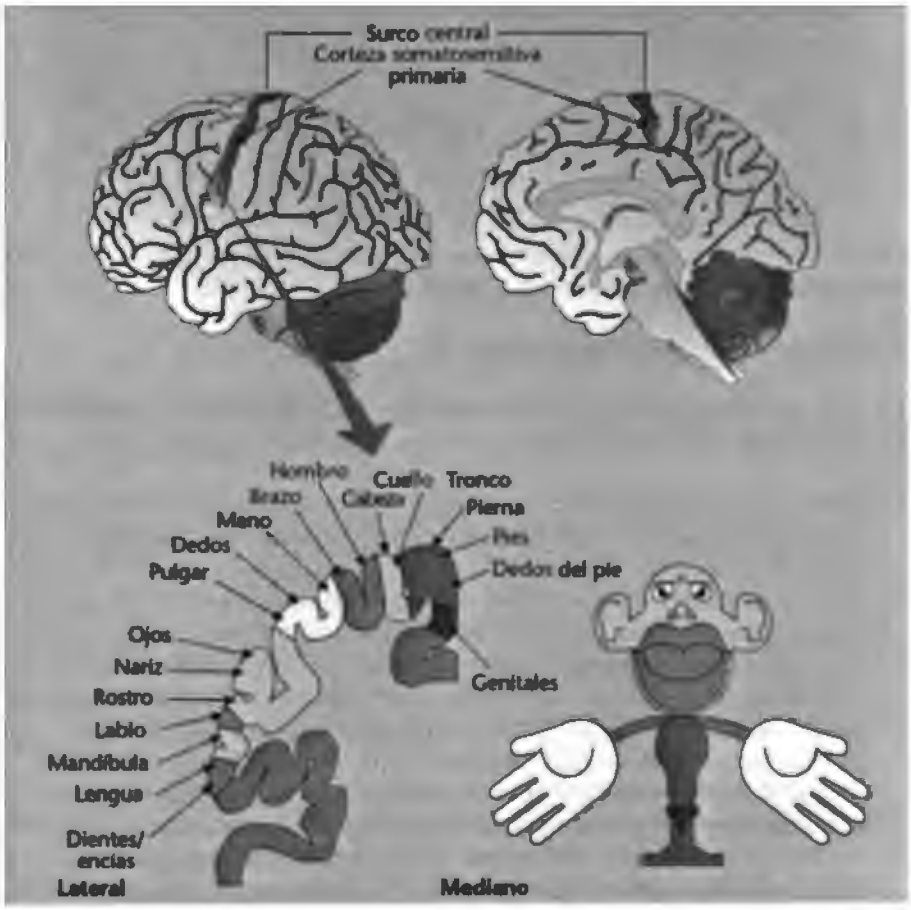
- Áreas 1, 2, 3a y 3b de Brodmann, en conjunto llamada *área somestésica primaria* (o también SI). Algunos estudios realizados con monos parecen indicar que las neuronas de las áreas 3b y 1 responden fundamentalmente a los estímulos cutáneos, mientras que las neuronas de 3a responden principalmente a la estimulación de propioceptores. Las neuronas del área 2 procesan tanto estímulos táctiles como propioceptivos. Lesiones de estas áreas de la corteza deterioran la percepción mecanosensorial. La representación cortical del dolor está menos documentada. Si bien se conoce que las vías que salen del complejo VP del tálamo proyectan a la corteza somatosensorial primaria, las ablaciones de regiones relevantes de la corteza parietal no poseen efectos analgésicos en casos de dolor crónico. Posiblemente, este fenómeno podría explicarse considerando la activación cortical difusa que producen las aferencias que llegan de los núcleos intralaminares después de un estímulo nocivo de gran potencia.

digitalia
www.digitalia.us

Los estudios de estimulación en pacientes sometidos a neurocirugía realizados por Wilder Penfield en los años treinta pusieron de manifiesto que la estimulación de determinados puntos de la corteza (área 1 de Brodmann) producía sensaciones táctiles en zonas concretas del lado opuesto del cuerpo. Estudios posteriores de mapeo en seres humanos han mostrado que todas las áreas de la corteza somatosensorial contienen una representación separada y completa del cuerpo.

Los mapas corticales (homúnculo sensorial) no representan el cuerpo en proporción real. Las zonas con mayor representación cortical son aquellas partes del cuerpo que juegan un papel fundamental en la discriminación táctil y de las que se debe tener información sensorial precisa. La cantidad de corteza destinada a una determinada parte del cuerpo se relaciona con la cantidad de aferencias sensoriales que llegan de aquella zona.

Figura 2.14. Organización somatotópica de la corteza somatosensorial primaria.



La cantidad de corteza dedicada a las manos y a la cara es mucho mayor que la dedicada al resto del cuerpo.

digitalia
www.digitalia.us

Esta figura se ve con más resolución en la web.

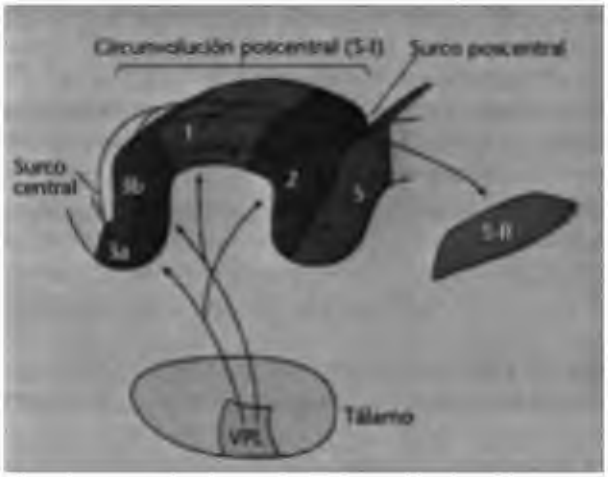
Capítulo II, apartado 1. Gráfico 14.

El hecho de que las manos, especialmente el pulgar, la cara, y en particular los labios, ocupen una parte primordial de la representación cortical del cuerpo se debe al hecho de que la manipulación, la expresión facial y el habla constituyen funciones de gran importancia para nuestra especie. Una entrada sensorial fundamental para la supervivencia de una especie cuenta con una representación cortical desproporcionadamente mayor. En condiciones normales, los mapas corticales se mantienen, pero el tamaño de la representación cortical puede variar dependiendo de la experiencia o por lesiones. Por ejemplo, un jugador de tenis tendrá una representación cortical del brazo mayor que un pianista, que tendrá una representación mayor de los dedos.

Aunque la organización somatotópica de estas cuatro áreas es similar, parece que las propiedades funcionales de estas áreas son diferentes:

- Las 3/4 partes de los axones de los núcleos VPM y VPL acaban en las áreas 3a y 3b (la información propioceptiva de los músculos y las articulaciones acaban en 3a, y la información cutánea en 3b).
- La información cutánea de la piel se procesa posteriormente en el área 1 y se integra con la información de los músculos y las articulaciones en el área 2.

Figura 2.15. Proyecciones desde el tálamo a la corteza somatosensorial.



Esta figura se ve con más resolución en la web.

digitalia
www.digitalia.us

Capítulo II, apartado 1. Gráfico 15.

Los campos receptores neuronales son relativamente sencillos en el área 3b, donde se pueden obtener respuestas para la estimulación de un solo dedo de la mano. En las áreas 1 y 2, la mayoría de los campos receptivos corresponden a varios dedos.

Al tocar un objeto con las manos, captamos diferentes características (textura rugosa o lisa, superficie dura, etc.), pero no percibimos un listado de características aisladas, sino un objeto completo. Por tanto, es necesario que el sistema nervioso central combine la información que llega desde diferentes receptores que captan distintos aspectos del estímulo. En niveles sucesivos de procesamiento neuronal, las características de los estímulos a los que responden las neuronas se vuelven cada vez más complejas.

Las neuronas de las áreas 1 y 2 responden a la orientación y dirección del estímulo, de manera que permiten el reconocimiento de la forma tridimensional y discriminar la dirección de los objetos sobre la piel. Las neuronas de estas áreas integran las aferencias de las áreas 3a y 3b, y disponen de campos receptores más grandes como resultado de la convergencia de información que llega de distintas neuronas. Así, las aferencias de diferentes regiones de la mano que están representadas por separado en 3a y 3 b convergen en las áreas 1 y 2, donde existen células que responden más activamente cuando se estimulan dedos adyacentes y cuando se mueve una mano alrededor de un objeto. Este aumento de la complejidad de la respuesta neuronal posibilita percibir los objetos, así como es importante para la coordinación motora necesaria para efectuar movimientos precisos

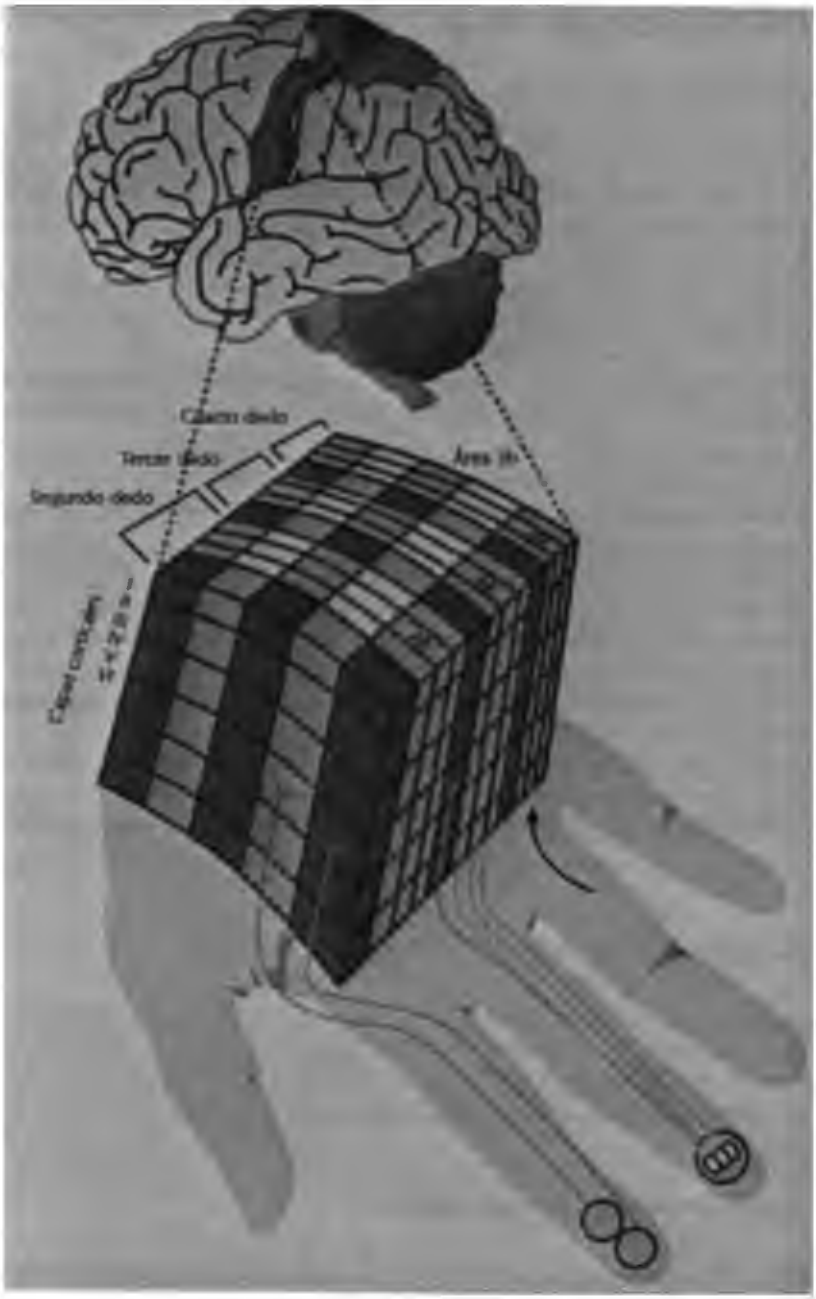
La corteza somatosensorial, como otras zonas de la corteza, se organiza en columnas. Cada una de las mismas está formada por neuronas que reciben información de la misma zona del cuerpo y que son sensibles a aferencias similares. Estudios de registro en gatos realizados por el neurofisiólogo Vernon Mountcastle en los años cincuenta pusieron de manifiesto que todas las neuronas de una misma columna respondían a un solo tipo de receptores sensoriales (por ejemplo, receptores de adaptación lenta). No se obtenían los mismos resultados cuando se registraban neuronas de diferentes columnas. Mountcastle registraba las neuronas de una misma columna haciendo entrar el electrodo de registro perpendicularmente a la superficie de la corteza. En cambio, cuando entraba el electrodo inclinado, registraba neuronas de diferentes columnas.

Se ha comprobado que las neuronas que se localizan en una columna constituyen un módulo funcional. En una misma columna, todas las neuronas:

- Responden a la estimulación de un tipo de receptor.
- Reciben información de la misma zona de la piel.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 2.16. Organización columnar del área 3b de la corteza somatosensorial.



Los receptores de adaptación rápida (AR) y los de adaptación lenta (AL) se representan en columnas corticales diferentes.

digitalia
www.digitalia.us

Esta figura se ve con más resolución en la web.

WWW Capítulo II, apartado 1. Gráfico 16.

Corteza somatosensorial secundaria

La corteza somatosensorial secundaria (SII) (figura 2.12) está en posición lateral y posterior a SI, en el interior del surco lateral. SII recibe información de todas las áreas de SI, así como directamente desde el tálamo, de los núcleos ventral posteroinferior (VPI), VPM y VPL. Por tanto, parece que existe un procesamiento en paralelo (y no en serie, de SI a SII) de los estímulos somatosensoriales en la corteza. Desde SII se envían proyecciones al sistema límbico (amígdala e hipocampo) que se han relacionado con el aprendizaje y la memoria de las experiencias somatosensoriales.

Las áreas motoras también reciben información de la corteza somatosensorial (la corteza motora también envía proyecciones de retroalimentación a regiones somatosensoriales corticales). En el capítulo relativo al control motor veremos la implicación funcional de estas proyecciones.

Conviene destacar la existencia de proyecciones somatosensoriales descendentes. Estas vías se originan en zonas corticales y viajan a través del tálamo, el tronco del encéfalo y la médula espinal. Aunque su papel fisiológico no se conoce bien, se piensa que podrían modular el flujo ascendente de información sensitiva por lo que respecta al tálamo y al tronco del encéfalo.

Las áreas SI y SII proyectan en la corteza parietal posterior (áreas 5 y 7 de Brodmann). En la corteza de asociación parietal posterior las respuestas somatosensoriales son todavía más complejas; en esta zona se integra la información somatosensorial con otros tipos de información sensorial. Dichas áreas poseen un papel capital en el movimiento guiado sensorialmente. El área 5 recibe información desde los músculos sobre la posición de las manos y los brazos. Las neuronas del área 7 integran estímulos táctiles y visuales.

1.5. Percepción del dolor

La función biológica del dolor consiste claramente en indicar que una alteración nociva tiene lugar en el organismo. Sin embargo, el dolor tiene unas características especiales, a veces una alteración nociva no se percibe como dolorosa y, al revés, en ocasiones sentimos dolor en ausencia de estimulación nociva.

1.5.1. Nociceptores y vías ascendentes

En apartados anteriores ya hemos introducido los nociceptores y las vías ascendentes que transportan la información que recogen estos receptores hasta la corteza cerebral.

digitalia
www.digitalia.us

Nociceptores

Recordad que los nociceptores consisten básicamente en terminaciones nerviosas libres de neuronas sensoriales con el cuerpo en los ganglios de la raíz dorsal, y que se pueden clasificar en: nociceptores mecanosensibles, mecanotérmicos y polimodales (tabla 2.1).

Los axones asociados a estos nociceptores pueden ser de dos tipos:

- Amielínicos (fibras C, conducción lenta): asociados a nociceptores polimodales activados por una variedad de estímulos químicos y estímulos intensos, mecánicos y térmicos. Su activación se asocia a dolor secundario (difuso, persistente y escasamente localizado).
- Mielínicos (fibras A): asociados a nociceptores mecánicos o térmicos. Su activación se asocia al dolor primario (sensación punzante, viva, muy definida y con una localización precisa).

Estos tipos de fibras se distribuyen tanto en la piel como en los tejidos profundos (vísceras, articulaciones, etc.).

Existen pocas neuronas sensoriales especializadas sólo en la apreciación del dolor visceral. Muchas veces la información de dolor desde las vísceras llega al sistema nervioso central por medio de neuronas que también llevan información de la piel. En consecuencia, el trastorno de un órgano interno en ocasiones se percibe como un dolor en un campo receptor cutáneo. El ejemplo clínico más común es el dolor como consecuencia de algún tipo de lesión en el músculo cardíaco que se atribuye en la pared torácica superior, con irritación en el brazo y mano izquierdos. El dolor en un lugar que no es el origen real se denomina *dolor referido*.

Vías ascendentes

Recuérdese que se diferencian dos sistemas que llevan información desde los nociceptores hasta la corteza somatosensorial primaria: el sistema anterolateral –que recoge la información de los nociceptores del cuerpo– y el lemnisco trigeminal –que recoge la de la cara.

Por lo que respecta al sistema anterolateral, conviene destacar que el tracto espinotalámico lleva información de dolor directamente hasta el tálamo y el tracto espinorreticular, que parece que se relaciona con el dolor más difuso y ardiente, formado por vías polisinápticas a través de la formación reticular, hasta los núcleos talámicos inespecíficos que proyectan en zonas muy amplias de la corteza cerebral. En la localización del dolor interviene el sistema lemniscal (pacientes con lesiones en esta vía no pueden localizar estímulos dolorosos con precisión) (figuras 2.10 y 2.11).

No se tiene mucha información del procesamiento cortical del dolor y no se ha encontrado una organización equivalente a los mapas de aferencias táctiles. Se sabe que dos tipos de neuronas de la corteza reciben información de los estímulos nocivos, desde el tálamo ventrobasal y desde los núcleos intralaminares del tálamo.

digitalia
www.digitalia.us

Mecanismos neurofisiológicos

La mayoría de los estímulos nocivos producen daño o inflamación en el tejido que, como consecuencia, libera diferentes sustancias que actúan sobre los nociceptores:

- Algunas de las sustancias liberadas, como las prostaglandinas, son responsables de una sensibilización de los nociceptores al disminuir su umbral.

Figura 2.17. Liberación de sustancias sobre los nociceptores.



Después del daño o inflamación del tejido, se liberan diferentes sustancias que actúan sobre los nociceptores sensibilizándolos o excitándolos.

Esta figura se ve con más resolución en la web.

Capítulo II, apartado 1. Gráfico 17.

- Otras sustancias, como la bradicinina o la histamina, excitan directamente los nociceptores.
- Los mismos nociceptores activados liberan sustancias, como algunos péptidos entre los que se encuentra la sustancia P. Esta última produce la liberación de histamina que ejerce una potente acción excitadora de los nociceptores.

Seguramente, alguna vez el lector habrá experimentado el fenómeno de hiperalgesia. Esta última es un aumento de la sensibilidad y respuesta a la estimulación del área que rodea el tejido dañado. Así, en el tejido que se encuentra alrededor de la lesión, los estímulos que por lo general no producirían dolor, se

digitalia
www.digitalia.us

perciben como dolorosos y los estímulos que por norma general serían dolorosos, todavía lo son más. La causa de este fenómeno es la sensibilización de los nociceptores por diferentes sustancias liberadas después de la lesión tisular. La liberación de bradicinina, histamina, prostaglandinas y otros agentes aumenta la capacidad de respuesta de las terminaciones nociceptivas. Este señalamiento químico constituye un mecanismo de protección del área lesionada, puesto que se relaciona con la promoción de la cicatrización y la protección contra infecciones. La participación de estas sustancias se ha utilizado en la producción de analgésicos. La aspirina actúa inhibiendo la ciclooxigenasa, una enzima importante en la biosíntesis de las prostaglandinas.

1.5.2. Regulación central de la percepción del dolor

No siempre existe una clara correspondencia entre la realidad objetiva de un estímulo doloroso y la respuesta subjetiva que evoca.Una forma interesante de sensación dolorosa es la que tiene lugar después de la amputación de un miembro. Más del 70% de los amputados sienten como si la extremidad perdida todavía existiera y, con frecuencia, notan dolor. Este fenómeno se conoce como *miembro fantasma*. Las personas expresan toda clase de sensaciones en los miembros fantasma, como dolor, presión, humedad, calor, etc. La explicación clínica se relaciona con la actividad de los axones sensoriales que pertenecen a la extremidad amputada, que es interpretada por las neuronas del sistema nervioso central como provenientes del miembro desaparecido Durante la Segunda Guerra Mundial, Henry Beecher y sus colaboradores observaron que los soldados americanos heridos que volvían de la batalla manifestaban que no sentían dolor por las heridas y que ni siquiera necesitaban medicación. Parece que su percepción del dolor se encontraba disminuida por el consuelo de haber sobrevivido a la guerra.

Estas observaciones ponen de manifiesto que hechos ambientales pueden disminuir el dolor y junto con el efecto placebo dejan claro que la percepción del dolor está sometida a una modulación central. El efecto placebo se define como una respuesta fisiológica después de la administración de un remedio farmacológicamente inerte. Tres de cuatro pacientes que sufren dolor en una herida postoperatoria sienten alivio después de una inyección de solución salina.

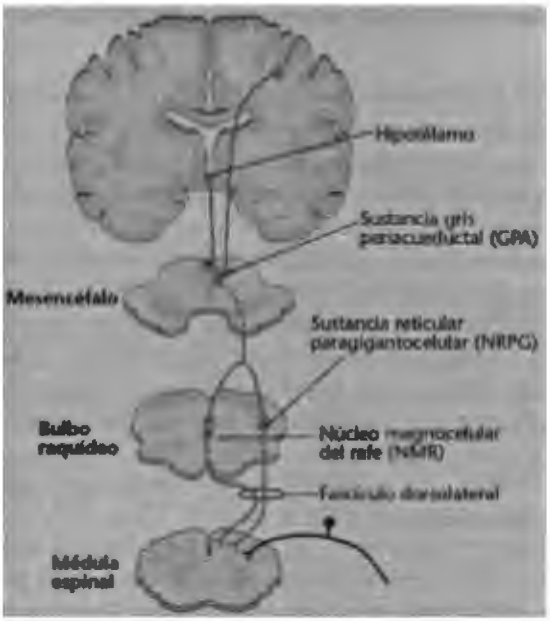
1.5.3. Bases fisiológicas de la modulación del dolor

De varios núcleos del tronco del encéfalo parten vías que llegan hasta la médula y controlan la transmisión del dolor. La estimulación eléctrica o farmacológica de estos núcleos tiene efectos analgésicos. El origen de estas vías es la sustancia gris periacueductal (SGP) del mesencéfalo y la protuberancia superior.

digitalia
www.digitalia.us

Este núcleo recibe proyecciones desde la división espinorreticular del sistema anterolateral, el hipotálamo, el tálamo y la corteza cerebral.De la SGP salen vías descendentes hasta el núcleo magnocelular del rafe (NMR) y los núcleos del bulbo raquídeo ventral rostral (como el núcleo reticular paragigantocelular, NRPG). Este último también recibe proyecciones desde los grupos noradrenérgicos del bulbo y la protuberancia. Las fibras que parten del NRPG y NMR llegan hasta la médula espinal, donde establecen contactos sinápticos e influyen en las neuronas aferentes nociceptivas. La estimulación de estos núcleos inhibe la transmisión de la información nociceptiva desde la médula espinal.

Figura 2.18. Vías descendentes que modulan la transmisión de la información nociceptiva.



Esta imagen se ve de manera interactiva en la web.

WWW **Capítulo II, apartado 1. Gráfico 18.**

1.5.4. ¿Cómo se produce la modulación de la transmisión nociceptiva?

Los efectos analgésicos se relacionan básicamente con la liberación de opiáceos endógenos. Los efectos analgésicos del opio se conocen desde la antigüedad; sin

digitalia
www.digitalia.us

embargo, hasta principios del siglo XIX no se aisló su principio activo, la morfina. La administración de pequeñas dosis de opiáceos en determinadas zonas del encéfalo tiene un potente efecto analgésico. Sin embargo, este último es más eficaz cuando la administración se realiza en zonas donde su estimulación también produce analgesia, como la SGP y la región rostroventral del bulbo.

Para conocer el papel de los opiáceos en la modulación del dolor fue fundamental:

La localización de receptores de opiáceos en el sistema nervioso.

- El descubrimiento de sustancias opiáceas endógenas.
- La distribución de péptidos y receptores opiáceos se extiende por todo el

Los péptidos opiáceos (encefalinas y dinorfinas) se localizan en zonas implicadas en el procesamiento o modulación del dolor. Neuronas que contienen estos péptidos se localizan en:

- La SGP. Las neuronas que sintetizan â-endorfinas se localizan en el tálamo y disponen de axones largos que llegan hasta la SGP y los núcleos monoaminérgicos del tronco del encéfalo.
- La zona rostroventral del bulbo.
- El asta dorsal de la médula espinal.

Como podéis observar, existe una coincidencia entre las zonas donde se encuentran los opiáceos endógenos y aquellas que, al estimularse, producen efectos analgésicos. Por tanto, parece evidente que estas zonas deben participar en los mecanismos descendentes del control del dolor.

Los opiáceos endógenos, liberados por la estimulación ambiental o cuando se administran como una droga, estimulan los receptores opiáceos de las neuronas del SGP. Estos últimos se encuentran en interneuronas inhibitorias. Como los efectos de los opiáceos parecen ser inhibitorios, su administración inhibe las interneuronas inhibitorias produciendo una activación de las neuronas sobre las cuales sinaptan estas interneuronas:

- Neuronas que proyectan en el NMR.
- Neuronas que proyectan en el NRPG.

La mayoría de las neuronas del NMR que proyectan en la médula son serotoninérgicas y activan a interneuronas de la médula espinal que contienen encefalinas y dinorfinas. Dichas interneuronas actúan en dos ámbitos:

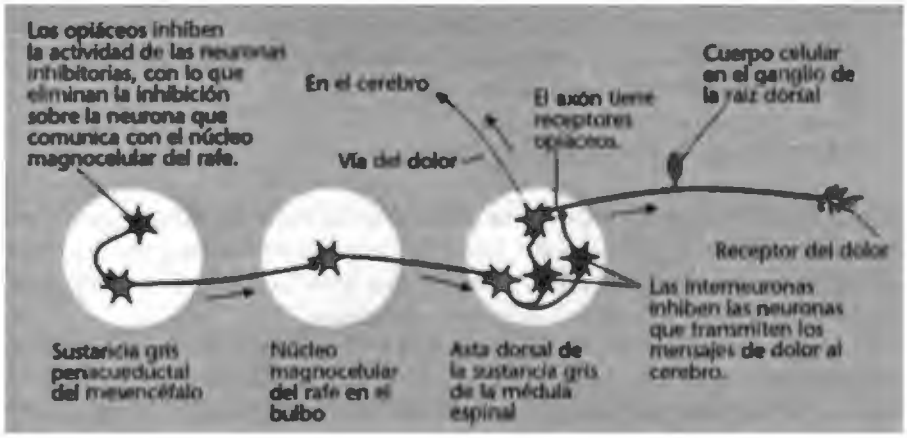
- Presináptico: sobre las terminaciones aferentes nociceptivas.
- Posináptico: sobre las dendritas de las neuronas que reciben estas aferencias nociceptivas.

digitalia
www.digitalia.us

¿Cómo pueden regular la transmisión nociceptiva actuando posinápticamente? Los péptidos opiáceos se unen a receptores de opiáceos que se encuentran en el axón de la neurona sensorial primaria inhibiendo la liberación del neurotransmisor (sustancia P, glutamato, etc.).

¿Cómo pueden regular la transmisión nociceptiva actuando presinápticamente? Los péptidos opiáceos se unen a receptores de opiáceos que se encuentran en las dendritas de las neuronas de segundo orden del asta dorsal de la médula que transmiten la información nociceptiva, inhibiendo su actividad. A la médula también llegan neuronas procedentes del NRPG. Estas últimas liberan noradrenalina sobre interneuronas que inhiben las neuronas de proyección que llegan hasta el tálamo. Esta vía no actúa por medio de los opiáceos y, por tanto, la analgesia es el resultado de la acción de diferentes mecanismos y circuitos.

Figura 2.19. Circuito neural que podría intervenir en la analgesia por opiáceos.



El hecho de que el organismo disponga de estos sistemas moduladores del dolor ha hecho plantear el estudio de cuáles son las situaciones que los activan.

Parece que estos sistemas se activarían durante la realización de conductas biológicamente importantes como la lucha o el apareamiento. Por ejemplo, los machos que luchan para tener acceso a las hembras durante la época de apareamiento

Se ha descubierto que el dolor puede ser inhibido en situaciones de estrés: analgesia inducida por el estrés. Por ejemplo, la exposición a un

Como ya hemos comentado, el dolor se puede reducir, en algunas personas, con la administración de un placebo farmacológicamente inerte. Cuando algunas personas toman medicación que creen que les reducirá el dolor, se activa la liberación de opiáceos endógenos.

digitalia
www.digitalia.us

2. Visión

2.1. Naturaleza de la energía luminosa

2.1.1. Introducción

¿Cómo se consigue el procesamiento visual? ¿Por qué algunas especies vemos en color y otras no? ¿Cómo percibimos la forma y el movimiento? ¿Por qué tenemos una conciencia unitaria del mundo visual cuando parece que las diferentes características del estímulo son analizadas por sistemas neurales que trabajan en paralelo y cuando a veces se produce asincronía perceptiva? ¿Por qué nuestra percepción sobre el color de un determinado estímulo no varía aunque cambiemos las condiciones lumínicas del entorno?

Aunque la mayoría de nuestras impresiones sobre el mundo que nos rodea tienen su origen en nuestra experiencia visual, todavía nos queda mucho por aprender sobre los mecanismos neurales subyacentes a este tipo de percepción. La comprensión de todos estos mecanismos será de vital importancia para entender y conocer los procesos subyacentes a la conciencia.

Nuestro sistema visual no sólo se limita a recoger la información lumínica que llega a la retina, sino que, además, la convierte en una interpretación coherente y estable del mundo que nos rodea. Es un proceso creativo. Las ilusiones visuales constituyen un buen ejemplo de cómo nuestro cerebro crea unas expectativas a partir de la información lumínica que llega, lo que muestra ciertos mecanismos organizacionales de la percepción visual. La función más básica del cerebro visual es la adquisición de conocimiento sobre las características constantes y esenciales del mundo, en unas condiciones en que la información que llega al cerebro varía constantemente de un momento al otro. ¿Para qué queremos ver si no es para conocer?

2.1.2. Propiedades físicas de la luz

La tierra está bañada por un flujo de energía electromagnética procedente de nuestro sistema solar y del resto del Universo. Esta radiación viaja en pequeños paquetes de energía denominados *cuantos*, cada uno de los cuales se puede describir según su longitud de onda. Los cuantos de energía electromagnética que el ojo humano puede detectar (existen otros que no los detectamos visualmente) se denominan *fotones*, cada uno de los cuales contienen una cantidad de energía muy pequeña. Así, por ejemplo, una bombilla de cien vatios sólo emite

digitalia
www.digitalia.us

unos tres vatios de luz visible (equivalente a ocho trillones de fotones por segundo), el resto se emite en forma de calor. Esta energía se puede separar en sus diferentes componentes dependiendo de las distintas longitudes de onda, con lo que se obtiene así el llamado *espectro electromagnético*. La parte del espectro electromagnético visible en el ojo humano ocupa sólo una pequeña franja central (entre 380 y 760 nanómetros).

Otras especies pueden detectar rangos del espectro electromagnético diferente al humano. Así, por ejemplo, las serpientes pueden detectar las radiaciones infrarrojas o las abejas pueden detectar las radiaciones ultravioletas que reflejan las flores.

Figura 2.20. Espectro electromagnético con ampliación de la franja visible en el ojo humano.

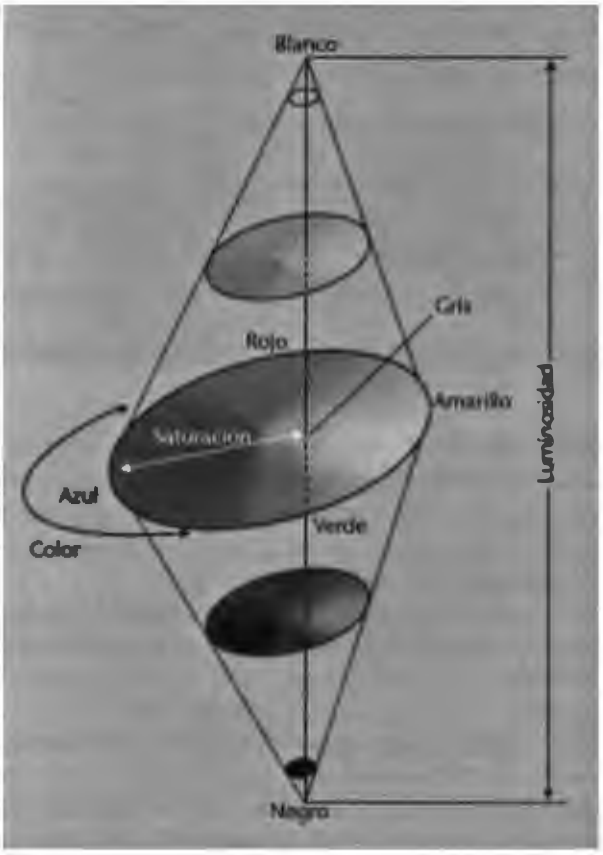


El color de la luz que nosotros percibimos está determinado por tres dimensiones: el matiz (color), la saturación y la luminosidad. Cada una de estas dimensiones está determinada por diferentes propiedades de la energía luminosa:

- *Matiz o color*: varía por la frecuencia de oscilación de la onda. Las oscilaciones más lentas implican una longitud de onda más larga, y las ondas más rápidas implican longitudes de onda más cortas.
- *Luminosidad*: depende de la intensidad de la radiación electromagnética. Varía de oscura a clara.
- *Saturación*: se refiere a la pureza de la luz. Así, si toda la radiación es de una misma longitud de onda, hablaremos de un color puro o totalmente saturado. En cambio, si la radiación contiene todas las longitudes de onda, no produce sensación de color (luz blanca).

digitalia
www.digitalia.us

Figura 2.21. Representación donde se muestran las tres dimensiones básicas de la percepción de la luz: color, luminosidad y saturación.



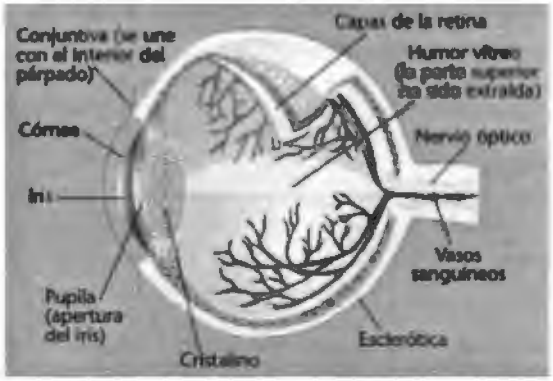
2.2. Anatomía del ojo

2.2.1. Anatomía macroscópica del globo ocular

Los globos oculares están ubicados en las órbitas –cavidades óseas de la parte frontal del cráneo– y constituyen unas estructuras complejas con diferentes funciones. El ojo humano es un órgano sensorial altamente especializado. Contiene numerosas estructuras accesorias que modifican los estímulos visuales antes de que sean captados por las células receptoras visuales.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 2.22. Corte transversal del ojo humano.



Resumen de las acciones principales del globo ocular sobre la luz que incide en el mismo:

- La forma del globo ocular, sus superficies y las propiedades de refracción de la córnea, del cristalino y de los humores acuoso y vítreo contribuyen a enfocar la imagen sobre la retina. La musculatura extraocular desplaza el globo ocular haciendo que la imagen visualizada se centre en el área de la retina de más agudeza visual, llamada *fóvea*.
- Para permitir la visualización de los objetos próximos o lejanos, el enfoque se puede ajustar por medio de la acción de la musculatura ciliar que cambia la forma del cristalino. La intensidad de la luz que llega a la retina es controlada por la musculatura del iris, que cambia el tamaño del orificio pupilar.
- La luz que incide sobre la retina debe cruzar la mayoría de las capas que la forman antes de llegar hasta las células receptoras (fotorreceptores) que están situadas en la parte más externa de la retina. Más allá de la retina se encuentra la capa coroidea, que contiene células pigmentarias que eliminan los reflejos retrógrados y que absorben cualquier fotón que pasa más allá de las capas de los fotorreceptores.

El ojo está diseñado para enfocar la imagen visual en la retina con la mínima distorsión posible.

La retina

Podemos considerar la retina como una estructura muy accesible del cerebro, puesto que forma parte del sistema nervioso central y embriológicamente deriva del tubo neural. Asimismo, la retina posee la particularidad de que cuando se llevan a cabo estudios de tejido retinal *in vitro*, estos últimos preservan perfectamente todas las características que, por lo general, presentan *in vivo*. Es un modelo muy válido que nos ayuda a entender otros procesos sensoriales relacionados con el

digitalia
www.digitalia.us

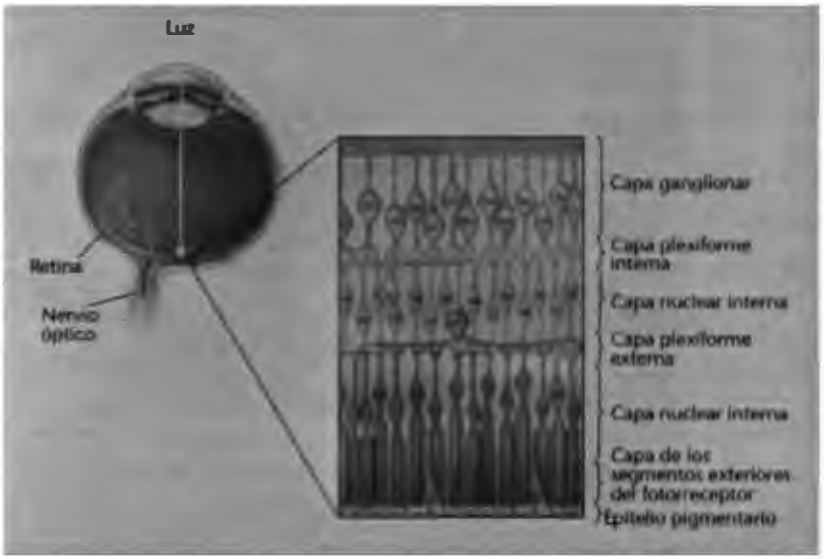
sistema visual que se dan en áreas superiores. Los fotorreceptores son probablemente las células sensoriales más estudiadas.

En la retina encontramos cinco tipos de células: fotorreceptores, células bipolares, células ganglionares, células amacrinas y células horizontales. Todas están dispuestas en diferentes capas: tres capas de cuerpos celulares separadas por dos capas de procesos neurales.

Capítulo II, apartado 2. Gráfico 19.

La luz activa las células receptoras de la capa de los fotorreceptores; sin embargo, de todas las células de la retina, las únicas que emiten potenciales de acción son las células ganglionares y algunas amacrinas. El resto de las células generan potenciales locales graduales. Los axones de las células ganglionares forman el *nervio óptico,* por medio del cual se transmite la información retinal hacia el sistema nervioso central. Los cuerpos celulares se localizan en la *capa nuclear externa* (fotorreceptores), *capa nuclear interna* (células bipolares, células horizontales y células amacrinas) y capa ganglionar; mientras que las prolongaciones neurales de todas las células están dispuestas en la *capa plexiforme externa* y la *capa plexiforme interna.*

Figura 2.23. Corte transversal de la retina donde se pueden observar las diferentes capas que la componen.



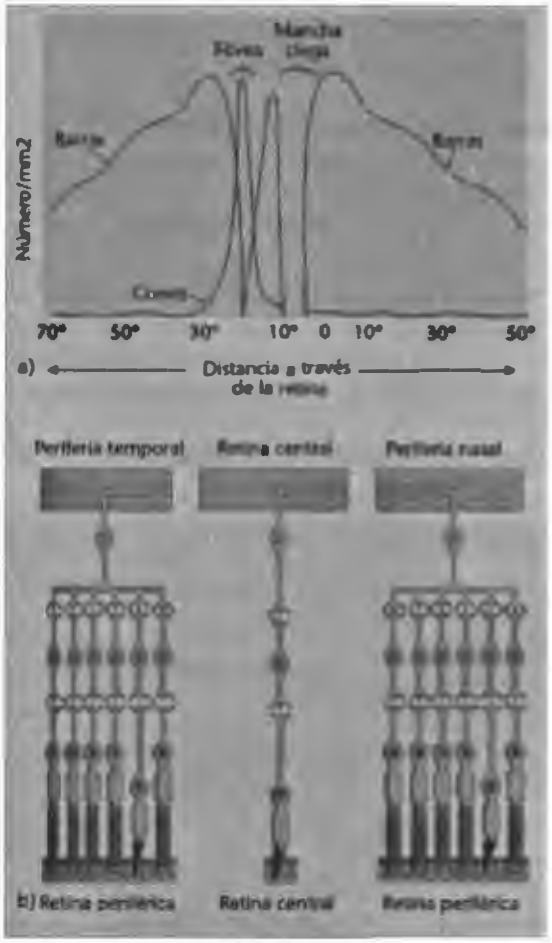
Se puede ver cómo la luz que incide en la misma cruza las distintas capas de células antes de llegar a la capa de los fotorreceptores.

La retina está orientada de tal manera dentro del ojo que la luz debe cruzar todas sus capas antes de llegar a la de los fotorreceptores y estar absorbida. A

digitalia
www.digitalia.us

causa de la configuración y morfología de la retina, se nos presentan dos problemas *a priori*:

Figura 2.24. Sección de la retina en la que se observa la fóvea.



En la fóvea, la capa de las células ganglionares y la capa nuclear interna están desplazadas para permitir que la luz incida en la capa de fotorreceptores con la mínima distorsión posible.

1) La luz incidente sobre la retina, como debe cruzar todas las capas antes de llegar a la de los fotorreceptores, puede sufrir cierta distorsión. Sin embargo, este problema está minimizado con la existencia de la *fóvea*, que es un área central de la retina de unos 0,33 mm de diámetro especializada en visión aguda y detallada. La capa de las células ganglionares es menos gruesa en la fóvea y, por tan-

digitalia
www.digitalia.es

to, la distorsión que sufre la luz es menor. La fóvea es el lugar de la retina donde encontramos mayor densidad de receptores y es la zona encargada de proporcionarnos una visión detallada. Ésta es la razón por la cual movemos los ojos continuamente, para que los detalles de la escena visual que nos interesan a cada momento se proyecten sobre la fóvea.

2) El haz de axones de las células ganglionares, al salir de la zona del globo ocular, crea un tipo de espacio sin receptores en la retina. Esta zona sin receptores se denomina *punto ciego*. Sin embargo, nuestro sistema visual aprovecha la información captada por los receptores de los alrededores del punto ciego para "llenar" los huecos en las imágenes retinales creadas por el mismo. No obstante, la existencia del punto ciego en cada uno de nosotros es fácilmente demostrable.

Capítulo II, apartado 2. Gráfico 20.

Demostración del punto ciego visual. Ubíquese a unos 45 cm. de la pantalla. Cierre el ojo derecho y con el ojo izquierdo mire la estrella. Vaya moviendo la cabeza ligeramente (hacia delante y hacia atrás) y llegará un momento en el que el círculo negro desaparecerá de su campo visual, será cuando el círculo se proyecte sobre su punto ciego del ojo izquierdo.

El principal atributo de la retina es que nos proporciona una representación del mundo punto a punto, por medio de una vía principal que es la de los elementos siguientes:

Fotorreceptores → Células bipolares → Células ganglionares

Después, por lo que respecta a las interacciones dentro de la retina, tenemos una vía con una función especial constituida por las relaciones que establecen las células horizontales (que conectan tanto con fotorreceptores como con bipolares) y por las células amacrinas (que contactan con células bipolares y ganglionares). Un ejemplo de dichas interacciones es el fenómeno de la *inhibición lateral*.

2.3. Fotorreceptores y transducción

2.3.1. Fotorreceptores

En la retina humana encontramos dos tipos de fotorreceptores que constituyen la base de dos sistemas diferentes de procesamiento neural de la energía luminosa:

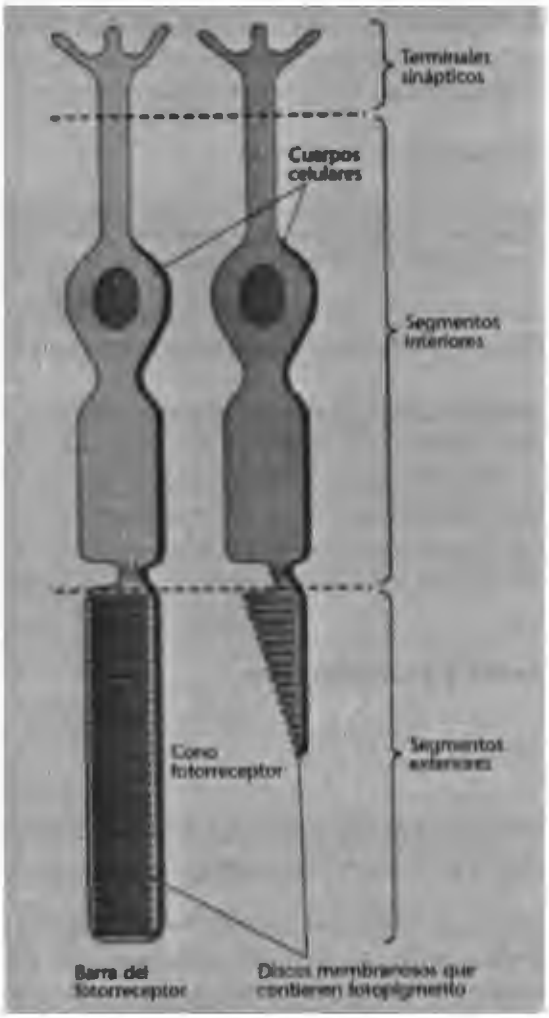
- *Bastones*: neuronas modificadas que favorecen la visión en condiciones de baja luminosidad. Sistema *escotópico* (del griego *skotos* 'oscuridad' y *ops* 'ojo'). Los bastones se ubican principalmente en la retina periférica.
- *Conos*: neuronas modificadas que favorecen la visión en condiciones de buena luminosidad. Implica un procesamiento neural mucho más detallado. Los conos presentan una sensibilidad diferencial a distintas longitudes de

digitalia www.digitalia.us

onda, hecho que posibilita la *visión del color*. Sistema *fotópico* (del griego *phos* 'luz'). Los conos se identifican principalmente en la retina central (fóvea).[2]

Desde una perspectiva estructural, en los fotorreceptores encontramos tres partes funcionalmente diferentes: un *segmento externo* conectado a un *segmento interno* que contiene el núcleo celular y el *terminal sináptico* por medio de la cual se establecen los contactos con otras células retinales.

Figura 2.25. Esquema de los dos tipos de fotorreceptores: conos y bastones.



2. Véase el apartado "2.2. Anatomía ojo" de este capítulo.

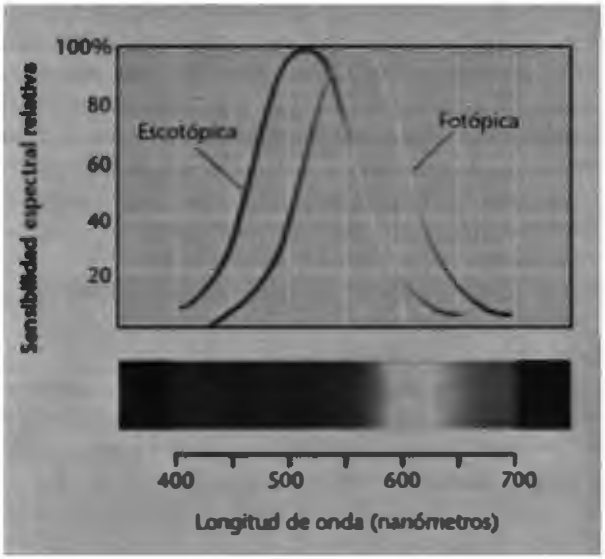
digitalia
www.digitalia.us

Los dos tipos de fotorreceptores se distinguen rápidamente por la forma de sus segmentos externos. Así, los bastones presentan un segmento externo cilíndrico, mientras que los conos poseen un segmento externo más corto y afilado. Sin embargo, en ambos casos (conos y bastones), en el interior de su segmento externo encontramos unas láminas circulares (discos membranosos) que contienen unas moléculas de fotopigmento que serán básicas para el inicio del proceso de transducción. En los bastones encontramos una cantidad mucho mayor de discos membranosos (y, por tanto, más concentración de moléculas de fotopigmento) que en los conos.

Las diferencias estructurales entre los dos tipos de fotorreceptores se correlacionan con diferencias funcionales entre ambos sistemas. Así, los bastones son mucho más sensibles a la luz que los conos y, por tanto, en condiciones de luz nocturna sólo los bastones contribuyen a la visión. En cambio, en condiciones de luz diurna los conos contribuyen a la mayor parte de la visión. En general, sin embargo, la retina contiene más bastones que conos.

Podríamos decir que tenemos una retina escotópica que utiliza los bastones y que es básica para la visión nocturna y una retina fotópica que utiliza los conos y que es básica para una visión diurna.

Figura 2.26. Curvas de sensibilidad espectral para los dos tipos de fotorreceptores en la retina humana.

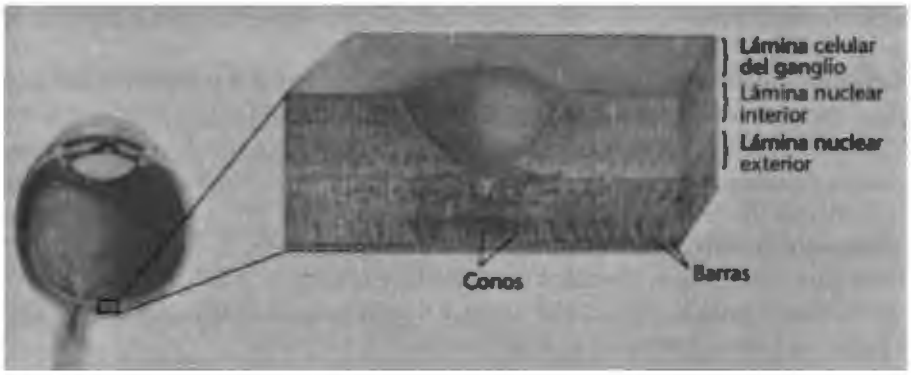


La diferencia entre visión escotópica y fotópica resulta, en parte, de la diferente manera en que ambos sistemas están conectados. La salida de señales de centenares de bastones finalmente puede converger en una única célula gan-

digitalia
www.digitalia.us

glionar. En cambio, por norma general una célula ganglionar sólo recibe la señal de un único cono o de varios. Esta relación fotorreceptor-célula ganglionar explica el hecho de que la visión foveal (recordad que en la fóvea prácticamente sólo hay conos) sea muy aguda y que la visión periférica (la mayoría son bastones) sea menos precisa.

Figura 2.27. Representación esquemática de las diferencias regionales de la estructura retinal.



Se puede observar que existe un grado de convergencia bajo en las conexiones mantenidas por los conos y uno alto en las mantenidas por los bastones.

Entre conos y bastones existe una gran diferencia por lo que respecta a la convergencia de sus señales en las células ganglionares retinales. Cada uno de los dos tipos de fotorreceptores contienen en el interior de su segmento externo moléculas especiales de *fotopigmento*[3] que tendrán un papel primordial en el proceso de la transducción. Todos los bastones contienen el mismo tipo de fotopigmento –la *rodopsina*–; sin embargo, existen tres tipos de conos y cada uno de los mismos contiene un fotopigmento diferente. En cualquier caso, cualquier molécula de fotopigmento posee dos componentes: un componente proteico (una opsina) –existen diferentes tipos de opsinas entre los fotorreceptores– y un componente lipídico (retinal) que es la parte con capacidad para absorber la luz. Las variaciones entre los pigmentos hacen que los diferentes receptores sean sensibles a distintas longitudes de onda.

El retinal se sintetiza a partir de la vitamina A. Por este motivo, seguramente en la cultura popular se dice que las zanahorias, que contienen vitamina A, van bien para la vista. Dicha vitamina es básica para el funcionamiento de la retina y es preciso que forme parte de nuestra dieta. La deficiencia de esta vitamina puede conducir a lo que se conoce con el nombre de *ceguera nocturna*, que se ini-

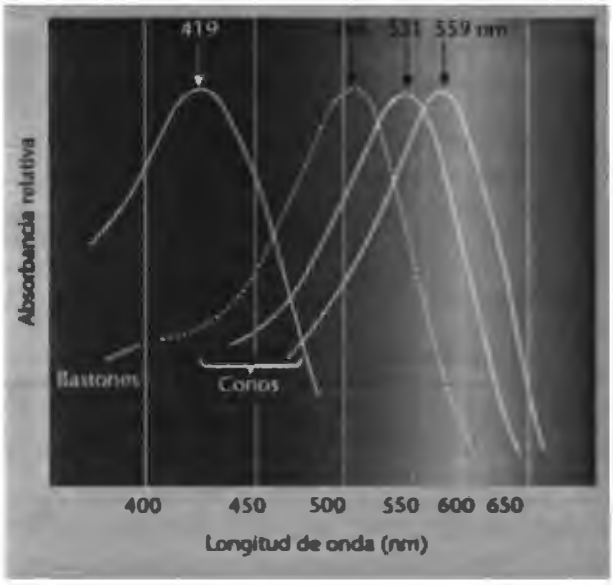
3. George Wald recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por sus estudios sobre la estructura química de los fotopigmentos, tanto de los bastones como de los conos.

digitalia
www.digitalia.us

cia con la degeneración del segmento externo de los fotorreceptores. Si no se trata, acaba con la pérdida total de la visión.

Cada cono contiene uno de los tres fotopigmentos que se pueden encontrar en este tipo de receptores. Estos tres fotopigmentos poseen diferentes espectros de absorción de la luz. Dependiendo de la opsina que encontremos en los mismos, habrá preferencia por longitudes de onda cortas, medias o largas. Estableciendo un símil, también se dice que tenemos conos para el azul (onda corta), verde (onda media) y rojo (onda larga). La actividad relativa de estos tres tipos de conos genera unas señales desde la retina que dan lugar a lo que conocemos como visión del color.

Figura 2.28. Esquema de los espectros de absorción d los diferentes fotopigmentos de la retina humana.



En línea continua, tenemos las curvas de los tres tipos de conos y en línea discontinua, el espectro de absorción de los bastones.

La visión del color aumenta nuestra capacidad y agudeza visual, puesto que incrementa el contraste entre los diferentes elementos de nuestro campo visual.

2.3.2. Transducción

Los conos y los bastones son las únicas células de la retina sensibles a la luz. Cuando se consiguió registrar por primera vez el potencial de membrana de es-

digitalia
www.digitalia.us

tas células al ser estimuladas por la luz, el resultado fue sorprendente por las razones siguientes:

1) La incidencia de la luz produce una *hiperpolarización* del receptor.
2) Los fotorreceptores no emiten potenciales de acción, sino que producen una *respuesta gradual* a la incidencia de la luz que depende de la intensidad de estimulación.

El motivo de que los fotorreceptores se hiperpolaricen con la luz es que esta última suprime una corriente catiónica de entrada en la célula que, por norma general, se da en condiciones de oscuridad.Así, tenemos lo siguiente:

- En *condiciones de oscuridad*, se produce una entrada sobre todo de iones Na^+, así como de iones Ca^{2+} y Mg^{2+} a través de canales del segmento externo, y una salida de iones K^+ desde el segmento interno por medio de canales pasivos que están permanentemente abiertos. Todo ello provoca que la célula se encuentre parcialmente *despolarizada* (-40 mV aproximadamente). En la oscuridad, las moléculas de un segundo mensajero presente en el citoplasma del fotoreceptor –GMPcíclico– mantienen abiertos los canales para cationes (sobre todo de Na^+) en el segmento externo. Este GMPc es producido continuamente por la enzima guanilatociclasa.

Capítulo II, apartado 2. Gráfico 21.

Con la incidencia de la luz sobre el fotopigmento, el retinal se disocia de la molécula de opsina y produce una activación de esta última. Este proceso se denomina *blanqueamiento*, puesto que modifica las longitudes de onda absorbidas por la rodopsina y, como consecuencia, el fotopigmento cambia de color. Entonces, esta opsina se combina con moléculas de una proteína G –transducina– que, por medio de la enzima efectora fosfodiesterasa transforma el GMPcíclico en 5'-GMP. Y es esta disminución de GMPc la que comporta una reducción de la entrada de flujo de cationes por medio del segmento externo de la célula.
Parece que la absorción de un único fotón por una molécula de rodopsina produce el cierre de trescientos canales iónicos (el 3% de los canales que en la oscuridad están abiertos). En cambio, un cono necesita aproximadamente unos cien fotones para activarse.

- En *condiciones de luz*, cuando los fotones son captados por los fotorreceptores, los canales del segmento externo se cierran, lo que hace que interrumpan el paso de cationes que se da en la oscuridad. Cuando la luz incide sobre el fotopigmento, en último término produce una disminución del GMPc y, por consiguiente, se cierran los canales catiónicos y el potencial de membrana se vuelve más negativo; sin embargo, la salida de K^+ por medio de los canales del segmento interno continúa. Todo ello lleva a la célula a un estado de hiperpolarización (-70 mV aproximadamente).

La liberación de transmisor desde las terminaciones sinápticas del fotorreceptor depende de la diferencia de potencial por medio de su membrana. En la

digitalia
www.digitalia.us

oscuridad, con los fotorreceptores despolarizados, se libera continuamente neurotransmisor. Con la incidencia de la luz y, por tanto, con el fotorreceptor hiperpolarizado, se reduce la cantidad de neurotransmisor liberado. Todos los fotorreceptores utilizan glutamato como neurotransmisor.

Interacciones fotorreceptores-células bipolares

Ya se ha visto que los fotorreceptores sinaptan con las células bipolares. Estas últimas pueden ser de dos tipos:

- Bipolar *On*: responden a la estimulación de los fotorreceptores con una *hiperpolarización*. El glutamato liberado por los fotorreceptores es *inhibidor* para las células bipolar *On*, puesto que actúa cerrando canales de Na^+ dependientes del GMPc.
- Bipolar *Off*: responden a la estimulación de los fotorreceptores con una *despolarización* debida a la entrada de Na^+. Estas células son excitadas por el glutamato por vía de los receptores AMPA/Kainato.

La importancia funcional de las vías *On* y *Off* se debe entender en términos de *contraste*. A su vez, cada célula ganglionar tiende a establecer sinapsis con un único tipo de células bipolar. Por consiguiente, también podemos hablar de células ganglionares *On* y células ganglionares *Off* dependiendo de qué tipo de células bipolares les proporcione el *input*. En algunas especies encontramos células ganglionares *On-Off*, que responden a los dos tipos de células bipolares.

2.4. Procesamiento de la información visual en la retina

Desde la década de los cincuenta, y teniendo como pioneros a Stephen Kuffer y Horace Barlow, se han llevado a cabo experimentos en que se ha estudiado la respuesta de las células ganglionares de la retina a diferentes estímulos visuales. Unos años más tarde, con la mejora de las técnicas de Neurofisiología, se pudo demostrar cómo se generaban las respuestas de las células ganglionares a partir de la interacción entre las células horizontales y bipolares. En general, se ha descubierto que entre distintas especies existen principios similares relacionados con el procesamiento de la información visual que lleva a cabo la retina.

Ya veremos cómo las señales eléctricas de los fotorreceptores son moduladas por otras células retinales. Aparte de transmitir la información, se combinan las señales de los fotorreceptores de tal manera que las respuestas eléctricas evocadas en las células ganglionares dependen críticamente de los patrones temporales y espaciales de la luz que estimula la retina.

digitalia
www.digitalia.us

2.4.1. Campo receptor visual

El mundo visual que percibimos está representado por las neuronas de nuestra corteza visual. Así, cada neurona cortical está relacionada con un área determinada del campo visual de la retina. El campo receptor de una neurona concreta del sistema visual es la parte sobre la cual la luz debe incidir para que se estimule dicha neurona. El campo receptor de una célula será aquella zona del espacio en la que un estímulo es capaz de modificar la actividad de una célula determinada.

Campo receptor de las células bipolares

Ya se ha visto que las células bipolares se pueden dividir en dos categorías según su respuesta al glutamato liberado por los fotorreceptores: células bipolares bipolares *On* y células bipolares *Off*.[4]

El campo receptor de una célula bipolar consta de dos partes bien diferenciadas:

1) *Centro circular*, que proporciona aferencias directas por medio de los fotorreceptores.

2) *Periferia circundante*, que proporciona aferencias por medio de las células horizontales.

Capítulo II, apartado 2. Gráfico 22.

Estudiando los campos receptores de las bipolares, se ha visto que la respuesta al potencial de membrana que provoca la incidencia de la luz en una parte de su campo receptor *es opuesta* a la que provoca la luz en la otra parte del mismo. Las células bipolares poseen campos receptores centro-periferia antagonistas. Así, podemos tener una célula bipolar en que la iluminación en el centro de su campo receptor provoca una despolarización (respuesta *On*). En cambio, la iluminación de la periferia provoca una hiperpolarización (respuesta *Off*).

La organización del campo receptor centro-periferia se transmite desde las células bipolares hasta las ganglionares por medio de las sinapsis en la capa plexiforme interna. Se supone que aquí también poseen un papel destacado las conexiones laterales de las células amacrinas.

Campo receptor de las células ganglionares

Por lo que respecta a la organización de sus campos receptores, la mayoría de las células ganglionares siguen la disposición de un centro-periferia con-

4. Véase el apartado "2.3. Fotorreceptores y transducción" de este capítulo.

digitalia
www.digitalia.us

céntrico y antagónico descrito en el caso de las células bipolares. Tenemos que una célula ganglionar de centro-*On* estará excitada cuando el estímulo luminoso se proyecte en el centro de su campo receptor. En cambio, una célula de centro-*Off* dará esta respuesta cuando una zona de oscuridad cubra el centro de su campo receptor.

En los dos tipos de células ganglionares (centro-*On*, centro-*Off*), la respuesta que confiere la célula a la estimulación del centro es anulada por la respuesta a la estimulación de la periferia.

2.4.2. Tipo de células ganglionares

Además de por su campo receptor, las células ganglionares también se pueden subdividir según su morfología, conexiones o propiedades electrofisiológicas. En el macaco, que parece tener un funcionamiento visual muy similar al humano, existen dos tipos principales de células ganglionares:

- *Células ganglionares de tipo M (magnocelulares)*: de gran tamaño. Representan un 10% de toda la población de células ganglionares.
- *Células ganglionares de tipo P (parvocelulares)*: de tamaño más pequeño.
- Existe una minoría de células ganglionares que no se pueden clasificar ni como tipo M ni como tipo P.

Las propiedades de respuesta de las células M difiere de las de las células P.

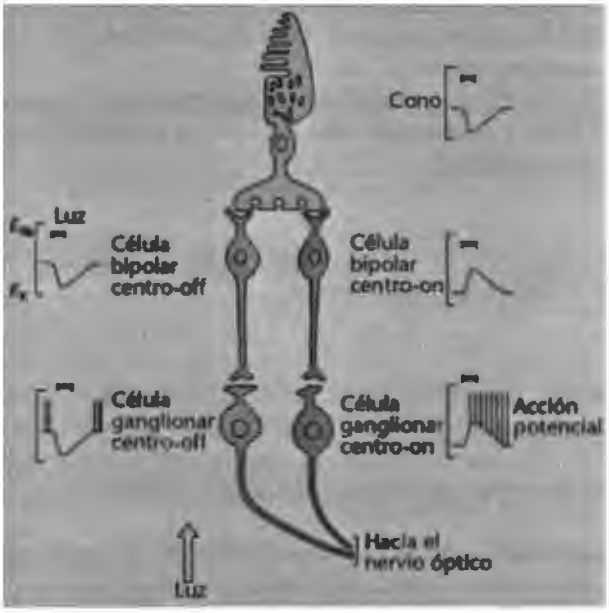
2.4.3. Codificación de la luz y de la oscuridad

El hecho de que la respuesta a la estimulación del centro del campo receptor de una célula ganglionar sea anulada por la respuesta a la periferia del mismo implica que las células ganglionares *no* son muy sensibles a una estimulación idéntica y uniforme de todo su campo receptor. Las células ganglionares son sobre todo sensibles a las diferencias de estimulación lumínica que se producen dentro de sus campos receptores.

En la retina encontramos aproximadamente el mismo número de células ganglionares de centro-*On* que de centro-*Off*, y cada fotorreceptor envía *outputs* a los dos tipos celulares.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 2.29. Disposición estructural de las conexiones entre los fotorreceptores y las células bipolares y ganglionares.



Así, tenemos que las células ganglionares proporcionan dos vías paralelas (centro-*On* y centro-*Off*) de procesamiento de la información visual.

Capítulo II, apartado 2. Gráfico 23.

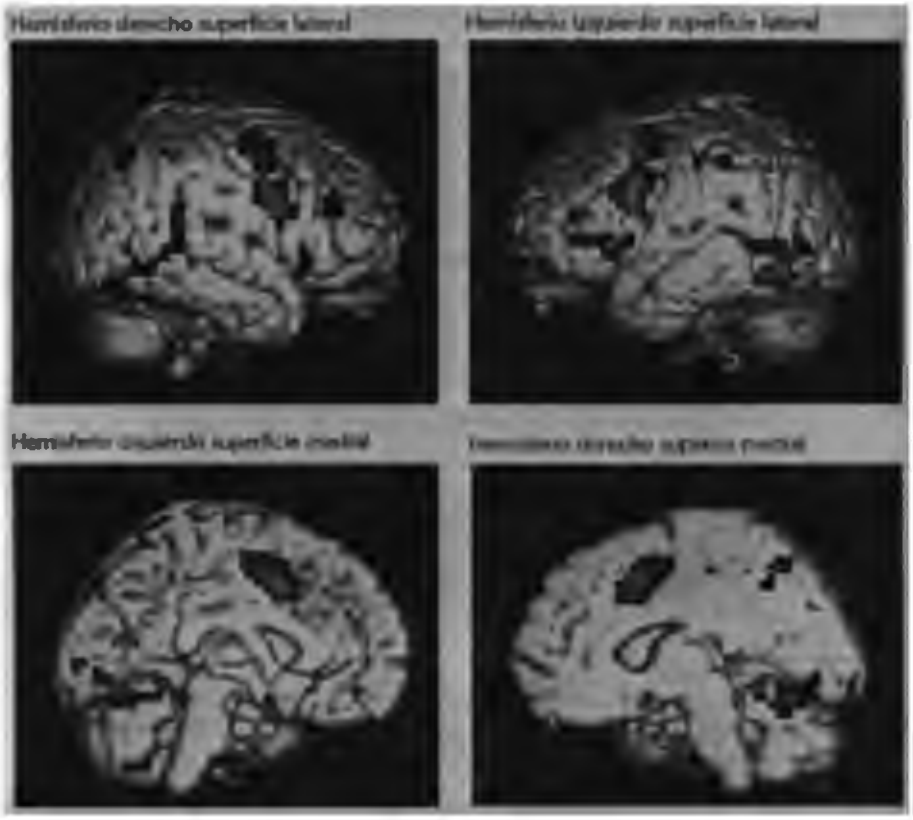
¿Por qué conviene tener esta disposición de los campos receptores centro-periferia y dos vías paralelas de procesamiento de la información?

La disposición de sus campos receptores y la respuesta que dan ante la estimulación lumínica indica que se activan preferentemente cuando existen *contrastes lumínicos en sus campos receptores*. Y ello tiene sentido si consideramos que la mayoría de la información de nuestro mundo visual la causan los contrastes.

En general, la existencia de dos vías paralelas mejora la ejecución del sistema visual, puesto que cada tipo de célula ganglionar responde mejor, o bien a incrementos rápidos de la estimulación luminosa en su centro (centro-*On*), o bien a decrementos rápidos de la misma en este último (centro-*Off*).

digitalia
www.digitalia.us

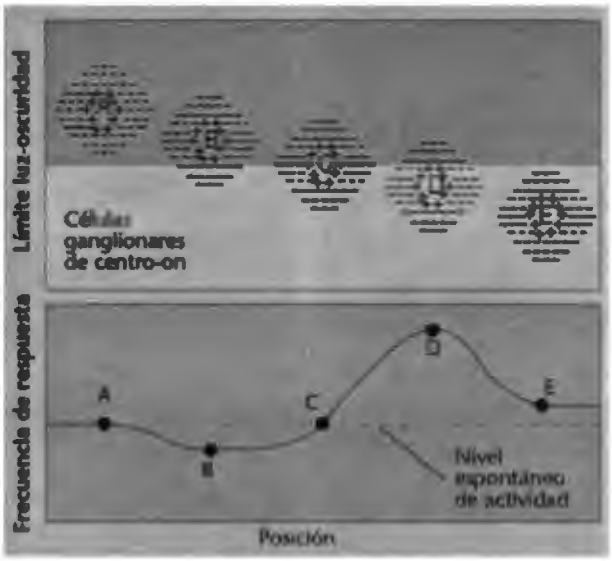
Figura 2.30. Ejemplo de cómo la apariencia de un objeto depende principalmente del contraste existente entre el objeto y su entorno, más que de la intensidad lumínica.



Hay muchos experimentos que han demostrado la existencia de estas dos vías paralelas. Uno de lo más claros es el elaborado por Schiller, Sander y Maunsell (1986) con monos. Con la inyección de APB (2-amino-4-fosfonobutirato), se inactivaron temporalmente las células de centro-*On*. Pues bien, fue selectivamente impedida la detección de incrementos lumínicos rápidos, pero no de los decrementos.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 2.31. Respuesta de una supuesta población de células ganglionares de centro-*On* con campos receptores distribuidos a lo largo de un límite luz-oscuridad.



2.4.4. Codificación del color

La visión en color nos proporciona una visión más aguda y más detallada. Nuestro sistema visual utiliza dos sistemas, el tricromático y el de la oposición de colores para la codificación de la información relacionada con los colores.

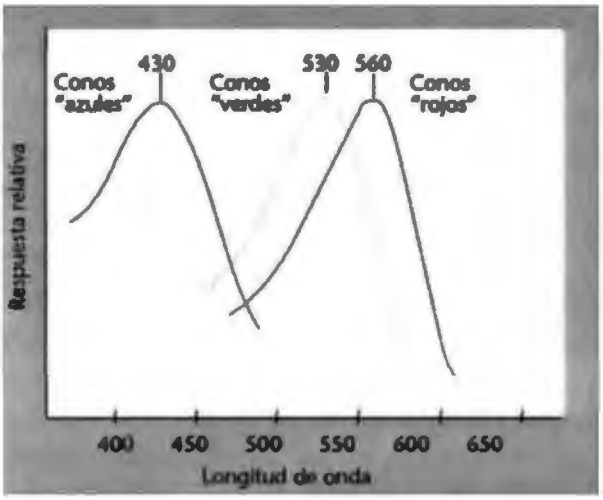
Codificación tricromática

La retina humana y la de algunos primates contiene tres tipos de conos, cada uno de los mismos con una opsina diferente en el segmento externo. Cada opsina tiene preferencia por la absorción de una determinada longitud de onda:

onda corta (420 nm), *conos para el azul*; onda media (530 nm), *conos para el verde*; onda larga (560 nm), *conos para el rojo*.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 2.32. Sensibilidad espectral de los tres tipos de conos.



Los colores que percibimos están determinados básicamente por la activación relativa de los colores azul, verde y rojo. En 1802, Thomas Young demostró que pueden crearse todos los colores con la mezcla adecuada de los tres primeros y propuso que en la retina debía existir algún sistema que estuviera relacionado con ello. Sus ideas fueron estudiadas y defendidas más tarde por el fisiólogo Hermann von Helmhotz. La teoría formulada partiendo de las ideas de los dos científicos se conoce con el nombre de *teoría tricromática de los colores*.

Codificación para procesos opuestos

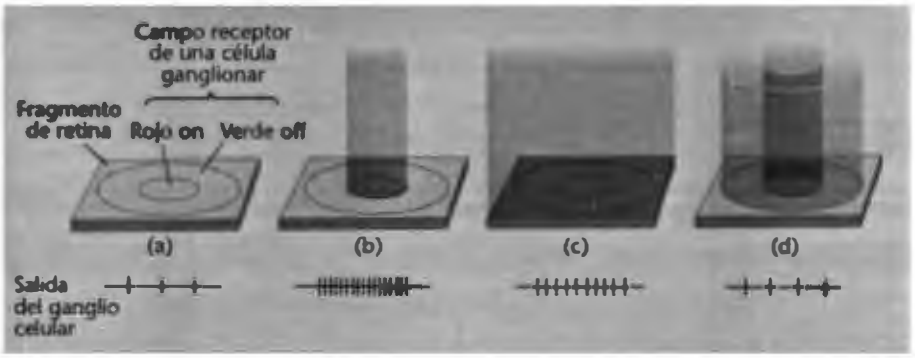
Si en el ámbito de los fotorreceptores hablamos de un sistema tricromático, en el ámbito de las células ganglionares debemos hacerlo sobre un sistema de oposición al color.

> Al principio del s. XX, Edward Hering propuso que el color debía estar representado en el sistema visual en forma de *colores opuestos*. Se basaba en el hecho de que existen colores que parecen oponerse, que no pueden mezclarse, o que no tienen continuidad entre sí, como son: el amarillo con el azul o el rojo con el verde.

Aparte de las células ganglionares que codifican luz-oscuridad, la retina también dispone de dos tipos de células ganglionares con antagonismo de color: rojo-verde y amarillo-azul. En estas células, la respuesta a una longitud de onda en el centro de su campo receptor (por ejemplo, longitud de onda larga –rojo–) se anula con la exposición en la periferia de su campo receptor en la otra longitud de onda opuesta (por ejemplo, longitud de onda media –verde–).

digitalia
www.digitalia.us

Figura 2.33. Campo receptor de una célula ganglionar con antagonismo en el par de colores verde-rojo.



Esta figura se ve con más resolución en la web.

Capítulo II, apartado 2. Gráfico 24.

Las características de respuesta de estas células ganglionares vienen determinadas por los circuitos que conectan los tres tipos de conos con los diferentes tipos de células ganglionares. La codificación de luz roja, azul o verde es relativamente fácil de entender, puesto que activan preferencialmente sus respectivos conos, y estos últimos conectan con las correspondientes células ganglionares. El problema viene a la hora de explicar la codificación del amarillo, que no posee un cono específico. En este caso, la luz amarilla activa a la vez los conos rojos y los conos verdes (el amarillo posee una longitud de onda intermedia entre el rojo y el verde); y estos conos sinaptan con las células ganglionares amarillo-azul.

El color que nosotros percibimos se basa en la actividad relativa de las células ganglionares que reciben aferencias de los conos.

Capítulo II, apartado 2. Gráfico 25.

Las células ganglionares envían continuamente información al cerebro que compara tres procesos antagonistas de manera especial: luz-oscuridad, rojo-verde y azul-amarillo.

Capítulo II, apartado 2. Gráfico 26.

Demostración de la existencia del antagonismo del color. La respuesta está en que cuando miramos fijamente uno de los cuadros de colores, estamos "agotando" los respectivos conos y, por consiguiente, al mirar el espacio en blanco facilita por unos instantes la percepción del color oponente. De este modo, se debe a la adaptación de la tasa de descarga de las ganglionares, puesto que cuando se activan o inhiben durante cierto periodo de tiempo, con posterioridad muestran un *efecto rebote*.

digitalia
www.digitalia.us

Alteraciones en la percepción del color

En cuanto a disfunciones que se puedan dar en la visión del color, la verdad es que existen pocos casos de personas con una ceguera específica para el color (acromatopsia); pero sí que hay muchos casos de personas con disfunciones en este tipo de percepción. La mayoría de tales alteraciones son congénitas y ya han sido bien caracterizadas, como por ejemplo, la protanopía, la deuteranopía y la tritanopía.

La protanopsia y la deuteranopsia implican genes en el cromosoma X (lo que provoca que los hombres estén más predispuestos a las mismas que las mujeres). Las personas con protanopsia y deuteranopsia confunden el verde y el rojo. En el primer caso, se supone que sus conos rojos contienen la opsina de los conos verdes (utilizan el verde y el azul) y, en el segundo caso, sucedería a la inversa (utilizan el rojo y el azul). Los genes que codifican la opsina para el verde y para el rojo se ubican adyacentes entre sí en el cromosoma X, mientras que el gen que codifica el pigmento de los conos azules lo encontramos en otro cromosoma no sexual. Seguramente por este motivo, la mayoría de los defectos en la visión o confusión de colores implican el verde y el rojo (con toda probabilidad, a causa del proceso de cruzamiento en la meiosis). Desde un punto de vista evolutivo, estos pigmentos serían más recientes. La tritanopsia implica un gen no sexual y hace que se tengan dificultades en la percepción de colores de ondas cortas. Por consiguiente, ven el mundo con tonos verdes y rojos preferentemente (por ejemplo, el cielo lo ven de un color verde brillante).

Algunas alteraciones que afectan a la retina, como por ejemplo el glaucoma o la retinitis pigmentosa, también provocan alteraciones en la percepción del color. Parece que los conos son mucho más vulnerables a sufrir alteraciones que los bastones; y dentro de los mismos, los que sufren con mayor facilidad son los preferentes de longitudes de onda corta (conos para el azul).

Procesamiento paralelo

Parece que existen vías independientes de información sobre la luz y la oscuridad que surgen de las células ganglionares de centro-*On* y de centro-*Off* de cada retina. Tanto las de centro-*On* como las de centro-*Off* disponen de diferentes tipos de campos receptores y distintas propiedades de respuesta.

Las células M tienen campos receptores grandes, pueden detectar contrastes sutiles y, seguramente, contribuyen a la visión de baja resolución. Las células P tienen campos receptores más pequeños, determinan detalles finos, de visión más aguda, y se pueden dividir según su sensibilidad al color.En el apartado siguiente veremos cómo seguramente los diferentes tipos de informaciones que salen de las distintas células ganglionares se procesan en niveles más superiores de modo diferente (al menos en estadios iniciales).

digitalia
www.digitalia.us

2.5. Vías y centros visuales

La percepción visual es el resultado de múltiples interacciones complejas entre diferentes partes del SN. Las neuronas de cada estación de relevo del sistema visual están moduladas para extraer y codificar distintas informaciones, como por ejemplo, color, contraste, forma o movimiento. La visión normal depende de la integridad y el correcto funcionamiento de todos los centros y vías visuales.

La vía más estudiada y la más importante del sistema visual es la denominada *vía retino-geniculo-occipital* o *vía visual primaria*. En dicha vía, las señales resultantes consecuencia del procesamiento visual en la retina salen a través del nervio óptico y se dirigen hacia el núcleo geniculado lateral del tálamo; y de aquí van a la corteza visual primaria que encontramos en el lóbulo occipital.

2.5.1. Representación retinotópica del campo visual

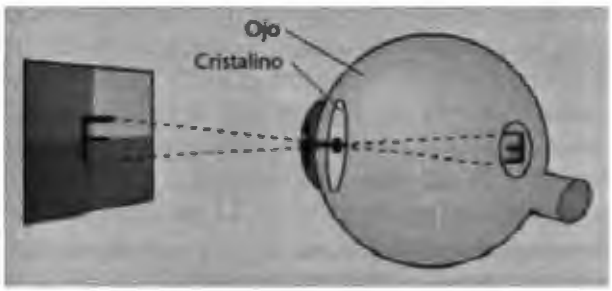
Cada ojo observa una parte del espacio visual, es su *campo visual*. Así, cada retina y su campo visual están divididos en cuatro cuadrantes (líneas verticales y horizontales que se entrecruzan en la fóvea): dos *nasales* (superior e inferior) y dos *temporales* (superior e inferior).

Capítulo II, apartado 2. Gráfico 27.

Cuadrantes de la retina y su relación con la organización del campo visual.

Como el ojo es esférico, la retina nasal del ojo izquierdo y la retina temporal del ojo derecho miran hacia la mitad izquierda del campo visual (hemicampo izquierdo); y la retina nasal del ojo derecho y la retina temporal del ojo izquierdo miran hacia la mitad derecha del campo visual (hemicampo derecho). A su vez, la parte inferior de la retina mira hacia el campo superior de la visión y la parte superior de la retina, al campo inferior de la visión.

Figura 2.34. Proyección de la imagen del campo visual invertida sobre la retina.



digitalia
www.digitalia.us

La retina nasal recibe la luz del campo temporal de visión, mientras que la retina temporal la recibe del campo nasal visual.En consecuencia, al pasar la luz por medio de los diferentes elementos ópticos del ojo, las imágenes que se proyectan en la retina se invierten con respecto a su posición original en el campo visual.

2.5.2. Vía visual primaria o geniculada

La retina envía la información al *núcleo geniculado lateral dorsal del tálamo* (NGLd) por medio del nervio óptico. Las fibras del nervio óptico se entrecruzan en el *quiasma óptico*.

Las fibras que se originan en la parte nasal de cada retina cruzan al hemisferio opuesto, mientras que las que se originan en la parte temporal proyectan directamente al hemisferio ipsilateral. Ello significa que las fibras originadas en la retina temporal del ojo izquierdo y las originadas en la retina nasal del ojo derecho proyectan hacia el hemisferio izquierdo; y al revés, las fibras originadas en la retina nasal del ojo izquierdo y las originadas en la retina temporal del ojo derecho proyectan hacia el hemisferio derecho.

W.W.W. Capítulo II, apartado 2. Gráfico 28.

Proyección del campo visual sobre las retinas y cruce de las fibras correspondientes al quiasma óptico.

Una vez atravesado el quiasma óptico, a los axones de las células ganglionares se les denomina *tracto óptico*. Dichos axones llegan al NGLd del tálamo de forma ordenada y creando un mapa del hemicampo contralateral. Las neuronas del NGLd mantienen esta topografía en su proyección hacia la corteza visual primaria.

Núcleo geniculado lateral dorsal del tálamo

Cada NGL está formado por *seis capas celulares* (numeradas del uno al seis empezando por la capa más ventral). La disposición del núcleo en capas diferenciadas tiene que ver con el relevo sináptico de distintos tipos de informaciones retinianas.

Las capas una y dos contienen neuronas con un cuerpo celular grande y se denominan *capas magnocelulares*. Estas últimas reciben la información de las células ganglionares de la retina *tipo M*.

El resto de las capas (de la tres a la seis) están formadas por células con un soma más pequeño y, por ello, se denominan *capas parvocelulares*. Estas últimas reciben la información de las células ganglionares de la retina *tipo P*.

Aparte de las seis capas celulares, también existen muchas neuronas pequeñas que se extienden ventralmente en cada una de las seis capas, que se llaman *capas coniocelulares* (del griego *kónis* que significa 'polvo'). Seguramente, las capas coniocelulares reciben información de aquellas células ganglionares que no se pueden

digitalia www.digitalia.us

clasificar ni como tipo M ni como tipo P. Últimas investigaciones apuntan al hecho de que dichas células podrían ser sensibles a diferentes longitudes de onda.

En el NGL tenemos una segregación de la información que se origina a partir de los dos tipos de células ganglionares (M y P). Sin embargo, en todas las células del NGL, una de las cosas más sorprendentes es que sus campos receptores visuales son idénticos a los de las células ganglionares que las inervan.

El NGL derecho recibe información del hemicampo visual izquierdo y el NGL izquierdo del hemicampo derecho. En cada NGL se mantienen separadas las aferencias provenientes de cada ojo y hay un mapa retinotópico completo. Así, en cada NGL, los axones provenientes del ojo ipsilateral hacen sinapsis en las capas dos, tres y cinco; y los del ojo contralateral en las capas uno, cuatro y seis.

WWW Capítulo II, apartado 2. Gráfico 29.

Proyecciones desde la retina hacia el NGLd, y de aquí a la corteza visual primaria.

Corteza visual primaria

Los axones de las células que proyectan desde el NGLd se llaman *radiaciones ópticas*, y finalizan en las áreas visuales de la *corteza occipital*.

Anatomía de la corteza visual primaria

La *corteza visual primaria* (también llamada *corteza estriada o V1*) se ubica a lo largo de la cisura calcarina del lóbulo occipital y corresponde al área 17 de Brodmann.La corteza visual primaria del macaco (animal con el que se llevan a cabo la mayoría de los experimentos relacionados con el sistema visual) está localizada en la superficie lateral del área occipital, mientras que la V1 humana la encontramos principalmente en la superficie medial de la misma corteza.Gran parte de lo que sabemos sobre el sistema visual proviene de estudios con gatos y macacos *rhesus* (*Macacca mulatta*). Este último animal se basa en la visión para la supervivencia y su organización y funcionamiento del sistema visual se parece mucho al humano.

WWW Capítulo II, apartado 2. Gráfico 30.

Representación del área 17 de Brodmann (V1) en visiones laterales (superiores) y mediales (inferiores).

Desde un punto de vista morfológico, V1 muestra un lado de fibras mielinizadas paralela a la superficie cortical, hecho que le ha conferido el nombre de *corteza estriada*. En V1 encontramos dos niveles organizativos: las capas y las columnas.

- *Capas*: V1, como el resto de la neocorteza, presenta una disposición en seis capas (que, de hecho, son nueve, porque algunas están subdivididas). Esta segregación anatómica de la corteza sugiere que existe una división funcional de la misma. Los axones provenientes del NGL entran en V1 preferentemente por la capa 4C (la información proveniente de las capas

digitalia www.digitalia.us

magnocelulares entra por la capa 4 C", mientras que la que proviene de las capas parvocelulares entra por la capa 4C$). Parece que los axones provenientes de las capas coniocelulares sinaptarían con las capas dos y tres e inervarían unos grupos celulares denominados *blobs* (análisis cortical). En cualquier caso, toda esta proyección axónica sobre V1 mantiene la organización retinotópica del NGL. Desde la capa 4C, la información se envía a otras capas para ser analizada por diferentes circuitos neuronales.

- *Columnas*: en 1962, Hubel y Wiesel describieron esta organización columnar en la corteza visual, que se considera como una unidad organizativa fundamental del procesamiento de la información visual en la corteza. Las neuronas de cada columna o módulo están dedicadas al análisis de una parte particular de la información visual.

Hubel y Wiesel, discípulos de Stephen Kuffler, fueron las primeras personas en investigar la fisiología de la corteza estriada con microelectrodos. En primer lugar, demostraron que las neuronas del NGL se comportan de una manera muy similar a las células ganglionares de la retina, y seguidamente se centraron en el estudio de las células de V1. Todo ello les valió el Premio Nobel en 1981.

Hoy día, sabemos que la corteza estriada está subdividida aproximadamente en dos mil quinientas columnas o módulos, cada uno de estos últimos con una población de unas quince mil neuronas.

Las columnas forman una organización básica, y las láminas o capas han surgido evolutivamente más tarde, según una mayor complejidad del procesamiento de la información.

Tanto en humanos como en macacos, aproximadamente la mitad de la corteza V1 está dedicada a recoger la información proveniente de la fóvea y de su región circundante. Ello posibilita la gran agudeza de la discriminación espacial en la parte central del campo visual.

2.5.3. Vías visuales extrageniculadas

Aparte de la vía visual primaria, los axones provenientes de la retina dan lugar a otras vías diferentes:

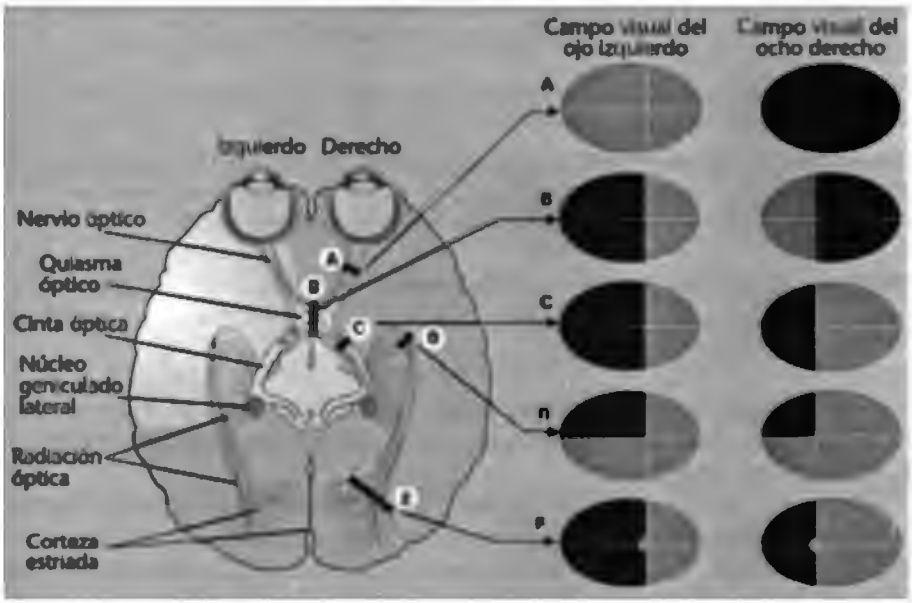
- Proyecciones al hipotálamo: participa en la sincronización de ritmos biológicos.
- Proyecciones al pretectum mesencefálico: coordinación de algunos movimientos oculares, del iris y de la musculatura que controla el cristalino.
- Proyecciones a los colículos superiores o tecto óptico: orientación de los ojos como respuesta a nuevos estímulos en la periferia visual.

digitalia
www.digitalia.us

2.5.4. Lesiones en la vía visual primaria

Diferentes lesiones retinales o centrales pueden conducir a defectos en la percepción del campo visual. En la ilustración siguiente tenéis ejemplos de cómo afectaciones de diferentes puntos de la vía visual primaria pueden afectar a nuestra percepción de alguna parte del campo visual.

Figura 2.35. Defectos en el campo visual a causa de la lesión de diferentes puntos de la vía visual primaria.



En la derecha, tenemos esquematizados los defectos en la percepción del campo visual asociados a cada lesión (marcada en el dibujo cerebral horizontal de la izquierda). En negro tenemos señalada la zona del campo visual en que existe pérdida de la visión.

2.6. Análisis cortical de la información

2.6.1. Introducción al análisis cortical

En este apartado veremos cómo la percepción de la forma, del color, de la profundidad o del movimiento de los estímulos de nuestro mundo visual surge a partir de la información proporcionada a la corteza por las vías originadas

digitalia
www.digitalia.us

en la retina.El mundo visual está representado en V1 y en otras treinta áreas diferentes de la corteza cerebral (algunas de las mismas exclusivamente visuales y otras, polimodales). La representación o mapa cortical de cada una de estas áreas corticales están conectadas entre sí y dan lugar a una red muy compleja.

Aunque sabemos que existe una especialización funcional de cada área, la percepción visual se origina por la actividad global de toda la corteza cerebral. Veremos que la información se segrega en diferentes canales de procesamiento paralelo especializados en el análisis de los distintos atributos del estímulo visual.

Aunque la Neurociencia actual todavía no puede explicar muchos aspectos de la percepción visual, sí que se han hecho muchos avances en los últimos años para responder a la pregunta de cómo las neuronas representan los diferentes aspectos de nuestro mundo visual.

2.6.2. Corteza estriada (V1)

Desde hace tiempo, la fisiología de la corteza visual ha sido considerada en términos de neuronas individuales con sus características propiedades de respuesta. David Hubel y Torsten Wiesel descubrieron, entre otras cosas, qué neuronas con campos receptores similares tienden a estar próximas en el espacio y que sus propiedades fisiológicas de respuesta, como la orientación, se organizan de una manera ordenada en la corteza visual. Esta relación entre Anatomía y Fisiología se ha denominado *arquitectura funcional.* David Hubel y Torsten Wiesel descubrieron que las neuronas de la corteza visual no únicamente respondían a puntos de luz, sino que también respondían selectivamente a características y rasgos específicos de los estímulos visuales.

Organización modular

Ya se ha visto previamente que la corteza estriada o V1 está organizada en módulos o columnas[5]. Las neuronas de cada módulo reciben información de una parte determinada del campo visual. Cada *módulo* consiste en dos *segmentos* de células, cada uno de los cuales rodea una agrupación de células especializada en la recepción de información de color que se llama *blob.* Las neuronas de los blobs son sensibles al color y a las frecuencias espaciales bajas. Fuera de la zona de los blobs (zona interblob), las neuronas muestran

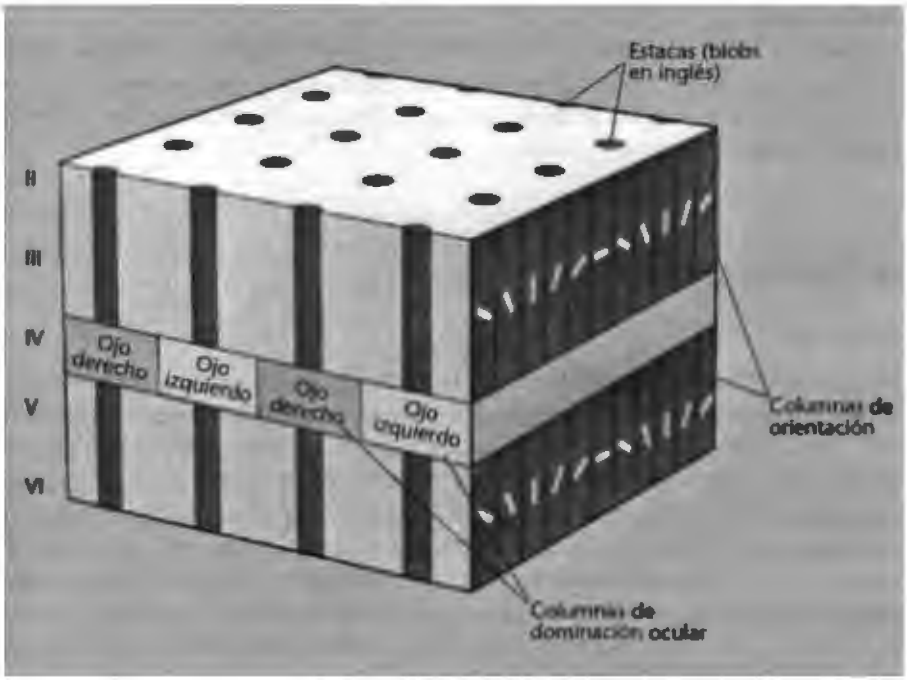
5. Véase el apartado "2.5. Vías y centros visuales" de este capítulo.

digitalia
www.digitalia.us

sensibilidad a la orientación, frecuencia espacial, textura y disparidad (pero no al color).

Los blobs, denominados técnicamente *blobs de citocromoxidasa* (CO), fueron descubiertos por Wong-Riley (1978). Este investigador descubrió que había un grupo de células en V1 que se teñían con la tinción de la citocromoxidasa, con lo que establecían un patrón punteado de columnas con oscuridad en las capas dos y tres, y cinco y seis corticales.

Figura 2.36. Esquema de un módulo cortical de V1.



Esta figura se ve con más resolución en la web.

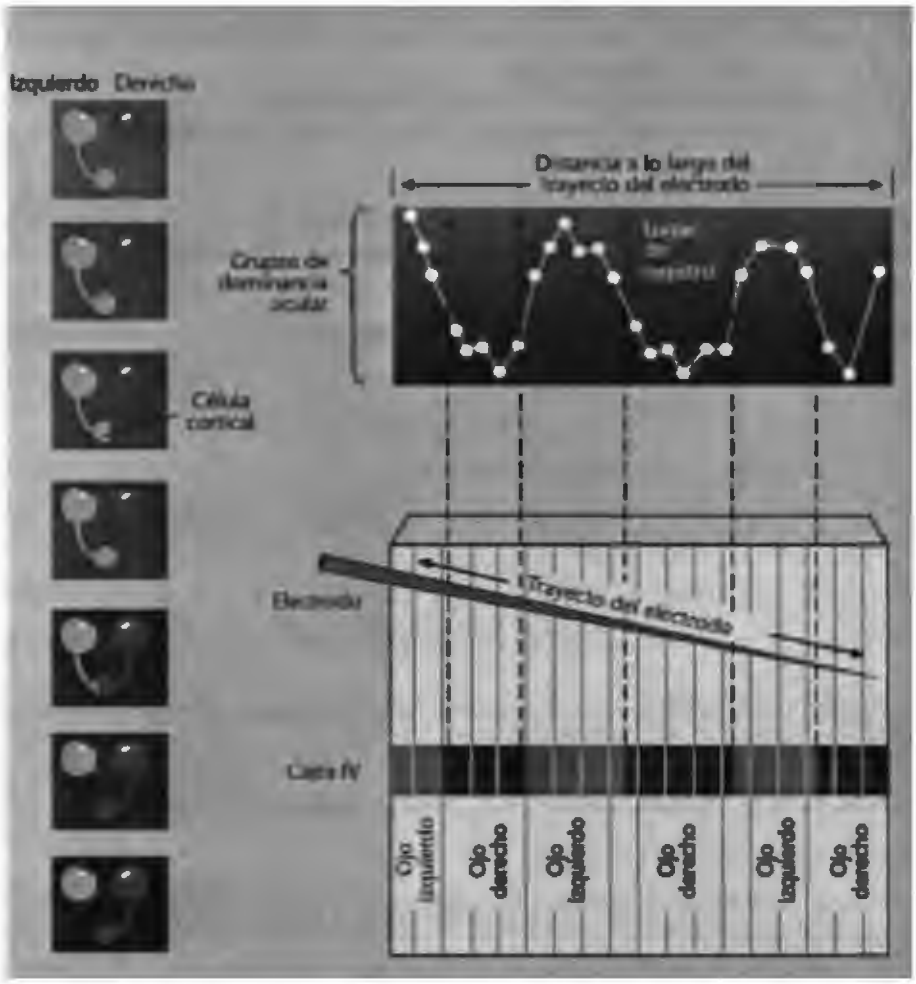
Capítulo II, apartado 2. Gráfico 31.

Además, cada mitad del módulo recibe *inputs* de un solo ojo, aunque los circuitos de cada módulo finalmente acaban combinando la información proveniente de ambos ojos. Estas agrupaciones celulares que reciben *inputs* de un solo ojo se denominan *columnas de dominancia ocular.*

Los campos receptores de todas las células de un mismo módulo se superponen. Ello significa que se analiza información de una misma parte del campo visual.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 2.37. Esquema de la organización columnar de la dominancia ocular.



Esta figura se ve con más resolución en la web.

Capítulo II, apartado 2. Gráfico 32.

Orientación y movimiento

En los experimentos de Hubel y Wiesel se vio que las neuronas corticales de gatos y monos respondían enérgicamente a barras o a cantos de luz-oscuridad, y sólo si dichas barras se presentaban en una orientación particular dentro de su campo receptor. Cada célula tiene preferencia por una orientación determinada del estímulo. Existen poblaciones de neuronas selectivas para la orientación.

digitalia
www.digitalia.us

Igualmente, dentro de un grupo de neuronas con una misma preferencia de orientación, encontramos subtipos celulares:

Células simples: tienen unos campos receptores organizados en zonas de respuesta *On* y zonas de respuesta *Off*.

Células complejas: muestran respuestas *On* y *Off* mixtas en todo el campo receptor. Continúan respondiendo, aunque el estímulo luminoso se mueva a lo largo de su campo receptor.

Figura 2.38. Características de la respuesta de una célula simple de V1 (*a*) y de una célula compleja de V1 (*b*).



Células hipercomplejas: células sensibles a la longitud de la barra de luz que se mueve por medio de su campo receptor. Disminuyen su respuesta cuando sobrepasa cierta longitud. Áreas inhibidoras en ambos extremos. La mejor respuesta se da si el estímulo luminoso tiene una longitud determinada.

Frecuencia espacial y textura

Algunos conceptos de análisis de patrones según las líneas y esquinas han originado lo que se conoce con el nombre de *filtro de frecuencia espacial*. La frecuencia espacial de un estímulo visual se refiere al número de ciclos (luz-oscuridad o color) que presenta por cada grado de espacio visual.

Figura 2.39. Esquema de los conceptos de frecuencia espacial y ángulo visual.



digitalia
www.digitalia.es

La mayoría de las neuronas de V1 responden preferentemente a frecuencias espaciales determinadas en la zona correspondiente a su campo visual. Neuronas diferentes detectan frecuencias espaciales distintas. Si tenemos una neurona sensible a la orientación, aparte del estímulo que está orientado en una dirección determinada, también deberá tener una frecuencia espacial óptima para la célula.

Muchos experimentos han confirmado que el concepto de frecuencia espacial tiene un papel óptimo en la percepción visual. La información visual capital para nosotros es aquella que es rica en frecuencias bajas porque nos proporciona mucha información sobre formas y objetos de nuestro entorno. Si de una imagen filtramos las *frecuencias bajas*, perdemos información sobre las grandes áreas y uniformes, y las transiciones graduales. En cambio, si filtramos las *frecuencias altas*, se pierden los detalles pequeños y los contrastes definidos. El enfoque de la frecuencia espacial ha demostrado ser útil en el análisis de muchos aspectos de la visión de patrones en humanos. Las imágenes de la televisión de alta definición se transmiten en términos de frecuencias espaciales.

Existen otras células que no son analizadoras de frecuencia, sino que responden a *patrones periódicos orientados* de una determinada manera. Se ha sugerido que la función de estas células sería la *percepción de la textura*, que ayudaría a la discriminación visual de superficies que se diferencian entre sí únicamente en la textura. Todo colabora también a la percepción de la profundidad.

Disparidad retinal

La visión en profundidad implica la conversión de imágenes bidimensionales en tridimensionales. Como la retina es bidimensional, la percepción de un mundo tridimensional depende de la obtención de la información sobre la distancia.

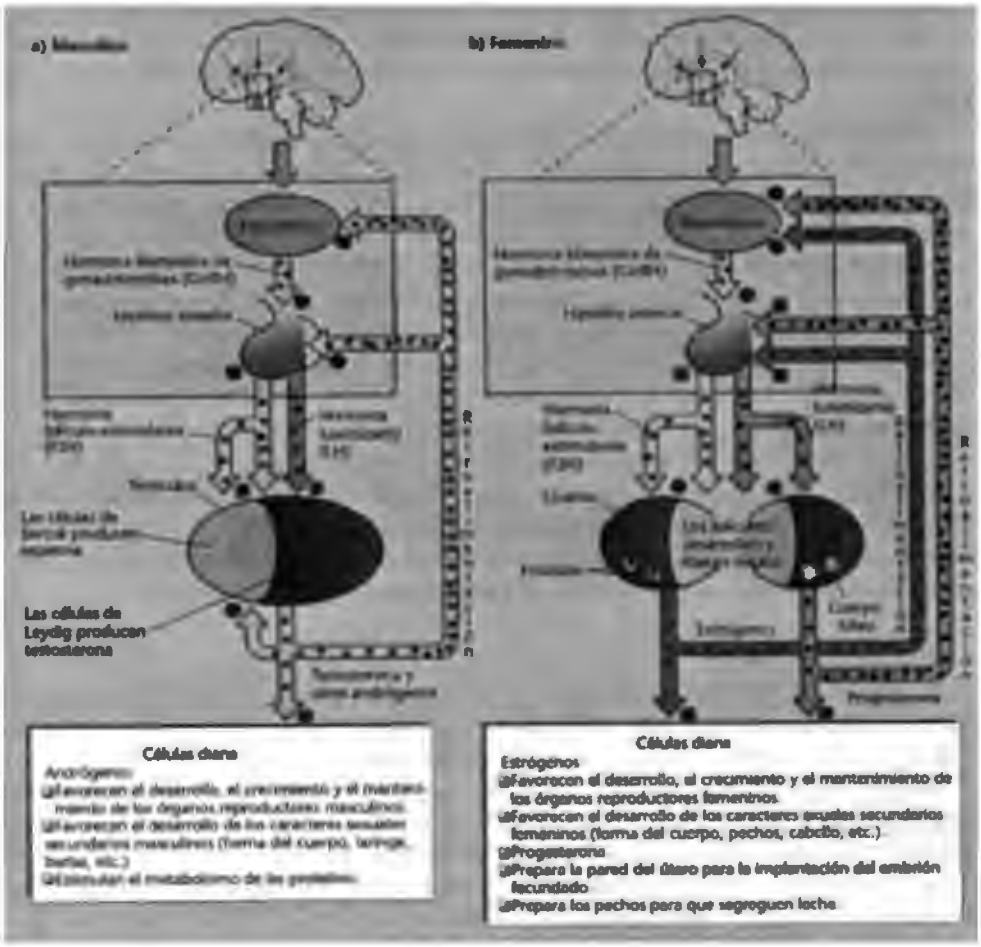
Aunque diferentes formas de percibir la profundidad dependen de señales monoculares (perspectiva, tamaño retinal relativa, etc.), una tendencia que muestran las neuronas de la corteza estriada es la *binocularidad*. La visión binocular nos proporciona una mejor percepción de la profundidad por medio del proceso de la *visión estereoscópica* o *estereopsia*.

Cuando un objeto aparece en el campo visual, los movimientos oculares se encargan de dirigir la atención hacia el mismo. Cuando el estímulo se proyecta en ambas fóveas, se tiene la percepción de una imagen única (fusión binocular). A causa de la separación horizontal existente entre ambos ojos, cada retina recibe una imagen ligeramente diferente del mundo que nos rodea. Estas diferencias se denominan *disparidad retinal*.

Existen algunas células de la corteza estriada que presentan campos receptores monoculares ligeramente desplazados; es decir, que responden a la disparidad retinal. Algunas de estas células descargan cuando hay disparidades más allá del punto de fijación, mientras que se ha visto que otras disparan a disparidades delante del punto de fijación. Se cree que el patrón de actividad en estos tipos de células da origen a la sensación de profundidad estereoscópica.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 2.40. Esquema que nos muestra cómo la disparidad binocular es la base de la visión de la profundidad.



Capítulo II, apartado 2. Gráfico 33.

Color

La información de color procedente de las correspondientes células ganglionares de la retina y de las capas parvocelulares del NGL hace relevo en los *blobs* de CO de V1. Las células de los blobs tienen campos receptores circulares, son sensibles a determinadas longitudes de onda, monoculares, y no presentan selectividad de orientación. Por lo que respecta a sus campos receptores, también están organizados con un centro y una periferia; sin embargo, en este caso presentan un *antagonismo doble.*

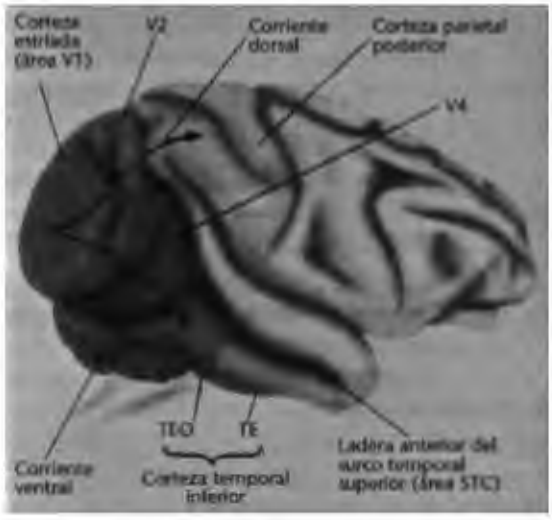
digitalia
www.digitalia.us

2.6.3. Corteza extraestriada: corteza de asociación

Ya hemos dicho en la introducción que, además de V1, existen otras muchas áreas corticales que participan en la percepción visual, son las conocidas como *áreas visuales de asociación* o *corteza extraestriada*. En estas áreas dispuestas jerárquicamente se combina la información de los módulos individuales de V1 (aunque hay algunas de estas áreas de asociación que reciben *inputs* directos del NGL); por tanto, su función es que tengamos una percepción completa de los objetos y escenas visuales. Muchas de estas áreas de asociación todavía son muy desconocidas, pero lo que sí que empieza a ser claro es que existen *dos grandes corrientes de procesamiento cortical visual:*

- *Corriente ventral*: desde V1 hasta el lóbulo temporal inferior. Papel importante en el reconocimiento de objetos.

Figura 2.40. Esquema de las corrientes visuales en el cerebro del macaco *rhesus*.



Como ya hemos dicho con anterioridad, la mayoría de los experimentos en sistema visual y, en este caso, al determinar las áreas de asociación y sus propiedades, se llevan a cabo en monas (sobre todo en el macaco). Su sistema visual es muy similar al nuestro y, a su vez, permite llevar a cabo experimentos electrofisiológicos muy interesantes que no se pueden realizar en humanos. Hoy día, se realizan muchos trabajos en humanos con neuroimágenes; sin embargo, no poseen una resolución espacial tan buena como la que puede obtenerse a partir de estudios electrofisiológicos.

La disposición general parece similar en ambas especies, aunque en humanos quizás habría menos áreas específicas. Asimismo, entre ambas especies se encuentran diferencias

digitalia
www.digitalia.us

en cuanto a las proporciones de las áreas corticales (por ejemplo, mientras que un 54% de la neocorteza del macaco sería visual, la neocorteza humana lo sería un 23%).

- *Corriente dorsal*: desde V1 hasta el lóbulo parietal posterior. Papel importante en visión espacial.

Área visual secundaria o V2

En cualquier caso, la divergencia de la información en todas las grandes corrientes se iniciaría a partir del área *V2* (área dieciocho de Brodmann). V2 es el área adyacente a V1, y la mayoría de sus neuronas presentan propiedades muy similares a las que presentan las de V1. Parece que muchas de sus células responden a *contornos ilusorios*. Estudios histológicos del área V2 han mostrado que también está formada por diferentes bandas que varían en el grosor y, por consiguiente, en el color cuando se tiñen. Las células de los blobs de V1 se proyectan a estas bandas de V2, y las zonas interblobs de V1 se proyectan a las zonas interbandas de V2. Las bandas más densas de V2 se asocian a la vía magnocelular y a células selectivas para la disparidad retinal; en cambio, las bandas más claras se asocian más a la vía parvocelular y contienen células sin selectividad para la orientación y cromáticamente antagonistas. Las regiones interbandas contienen muchas neuronas con campos receptivos hipercomplejos.

Margaret Livingstone y David Hubel demostraron que las vías magnocelulares y parvocelulares siguen parcialmente segregadas a V2. Las relaciones entre V1, V2 y el resto de las áreas corticales visuales se han intentado resumir en el esquema siguiente[6]:

El *área visual terciaria o V3* recibe aferencias de V1 y de V2. La mayoría de sus células son sensibles a la orientación y a la disparidad binocular; sin embargo, la verdad es que poca cosa se sabe hoy día de esta área.

Percepción del color y de la forma

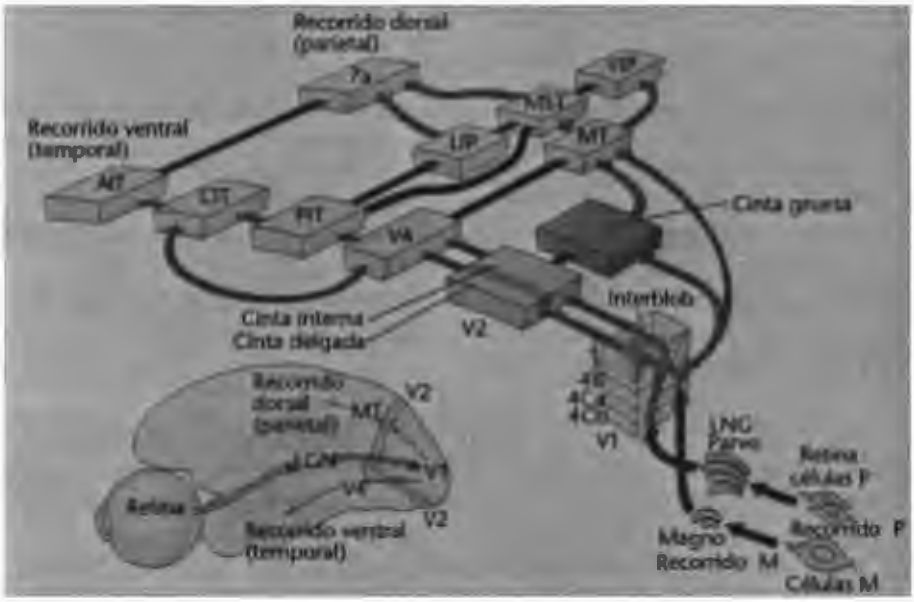
El área denominada *V4* fue descubierta por Zeki (1973), en la que identificó neuronas con una selectividad cromática muy marcada. La mayoría de sus aferencias provienen de V2 y de V3. En la actualidad, se acepta que V4 participa en el análisis del color y de la forma. Las células de V4 contribuyen a mantener la constancia del color. Entendemos como constancia del color la percepción estable de los colores de los objetos, a pesar de las variaciones de la composición espectral de la iluminación que incide. La organización de los campos receptores de las neuronas de V4 (grandes y con una organización cromática antagonis-

6. La creciente complejidad en la clasificación de las áreas visuales puede verse en el cambio que ha sufrido la nomenclatura. Así como en un principio se hablaba de V1, V2, V3, etc., ahora se ha pasado a una nomenclatura más específica y anatómica para evitar confusiones (V5 o MT: temporal medial, AIT: área inferotemporal, etc.).

digitalia
www.digitalia.us

ta) contribuye a disminuir los cambios de la iluminación del entorno que incide sobre un objeto determinado.

Figura 2.41. Esquema de las principales áreas visuales implicadas en la corriente dorsal o ventrales.



Las lesiones bilaterales de V4 producen alteraciones en la capacidad de discriminación cromática y en la capacidad de discriminación de patrones y orientaciones.

Capítulo II, apartado 2. Gráfico 34.

Muestra de estímulos que provocan una alta activación de las células de V4.

El área V4 se proyecta hacia la corteza inferotemporal; por tanto, hablamos de la *corriente ventral*. Es precisamente en la corteza temporal inferior, al final de la corriente ventral, donde se da el reconocimiento de patrones visuales y la identificación de objetos particulares. La corteza temporal inferior consiste en dos grandes regiones principales: TE y TEO

- *Área TEO*: *inputs* de V4 y *outputs* hacia TE. Su lesión impide que se pueda aprender una tarea que requiere discriminar entre dos patrones bidimensionales simples que varíen en forma, tamaño, orientación, color o luminosidad.

digitalia
www.digitalia.us

- *Área TE*: *inputs* de TEO. Responden mejor a objetos tridimensionales que a estímulos simples. Continúan respondiendo a los mismos estímulos, incluso cuando estos últimos cambian de localización o quedan semitapados por otro objeto. En esta zona y bordeando el surco temporal superior también se han encontrado neuronas que responden específicamente a rostros o caras.

Percepción del movimiento

Detectamos el movimiento en nuestro campo visual comparando la posición de las imágenes sobre la retina en diferentes momentos. Las células de la retina pueden extraer la información comparando las distintas posiciones de una imagen sobre la retina en diferentes momentos. Sin embargo, ¿por qué en ocasiones percibimos movimiento cuando en realidad no lo hay, sino que es una ilusión óptica? En monos, se ha visto que el área relacionada con el movimiento es el área temporal medial o *MT* (V5), en que se ha visto que prácticamente todas sus células responden a la dirección del movimiento. Las características principales de esta área son las siguientes:

- V5 contiene un mapa retinotópico del campo visual contralateral.
- Presenta una organización columnar similar a la de V1 en el sentido que encontramos columnas de neuronas que responden a una misma dirección del movimiento. A lo largo del eje de cada módulo encontramos neuronas con sensibilidades direccionales que varían sistemáticamente.
- La diferencia entre estas neuronas de V5 y las de V1, que también responden al movimiento, es que las de V5 presentan unos campos receptores mucho mayores.
- La mayoría de sus células detectan el movimiento de los puntos luminosos que responden a contrastes en la luminosidad; sin embargo, otra minoría de células detectan diferencias en la textura y en el color.
- Recibe aferencias asociadas a la vía magnocelular desde V1, V2 y V3. También recibe proyecciones extrageniculadas desde los colículos superiores.

En nuestra capacidad para compensar nuestros propios movimientos de los de las imágenes retinales parece que posee un papel importante el núcleo pulvinar. Este último recibe *inputs* del NGL y de los colículos superiores y está conectado a muchas áreas corticales visuales.

Las células de V5 responden mejor a los estímulos en movimiento (muestran sensibilidad direccional), con independencia de su color o de su textura, aunque en algunos casos sí que utilizan este tipo de información para detectar movimiento. En humanos, en el punto de unión entre el lóbulo occipital, el temporal y el parietal encontramos un área que parece que es el equiva-

digitalia
www.digitalia.us

lente a V5 en monos. Se ha comprobado que la lesión de esta área en humanos, o de V5 en monos, produce disrupción en la adquisición de tareas que dependen de una correcta percepción del movimiento. Sin embargo, un hecho sorprendente, comprobado en monos, es que, ante esta lesión, al poco tiempo hay una considerable *recuperación funcional*. Parece que otros grupos neuronales, como los del área MST, adquirirían estas funciones. En monos, la tasa de descarga de las neuronas de V5 correlaciona totalmente con el nivel de acierto en una tarea que implica una buena percepción del movimiento.

William Newsome ha intentado contestar a la pregunta de cómo las células del área V5 contribuyen a la percepción del movimiento con experimentos que implican la microestimulación de estas neuronas.

Capítulo II, apartado 2. Gráfico 35.

3. Audición

3.1. Naturaleza del sonido

3.1.1. Energía sonora

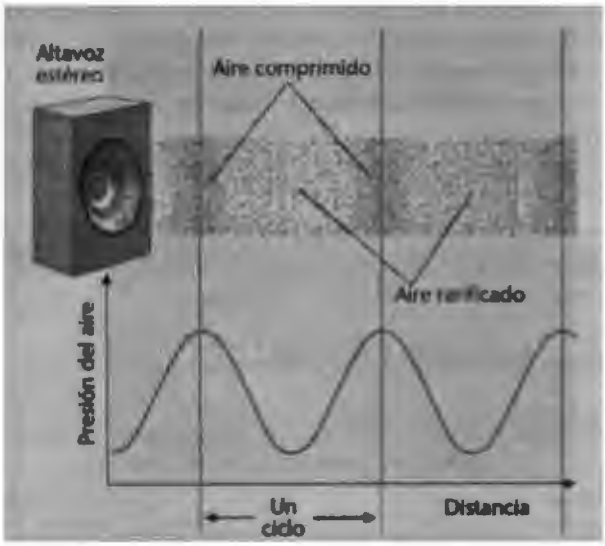
El *sonido*, fenómeno producido por la fluctuación de la presión del aire, constituye un estímulo básico para la mayoría de las especies.

Capítulo II, apartado 3. Gráfico 36.

En general, cuando un objeto se mueve hacia un fragmento de aire, comprime este último e incrementa la densidad de las moléculas; y, por el contrario, cuando el objeto se aleja, el aire se rarifica (se vuelve menos denso). Estas compresiones y rarefacciones alternadas del aire, que constituyen la base de la onda sonora, podemos captarlas por medio de nuestro sistema auditivo transformando esta forma de energía mecánica en energía neural codificable por nuestro sistema nervioso central.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 2.42. Producción del sonido por medio de las variaciones de la presión del aire.



Cuando el altavoz vibra hacia fuera, comprime el aire; cuando vibra hacia dentro, lo rarifica. Si las vibraciones del altavoz son periódicas, también habrá una vibración periódica de la presión del aire. La distancia entre segmentos comprimidos sucesivos de aire constituye un *ciclo de sonido* (indicado por las líneas verticales).

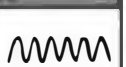
A partir de un sonido, frecuentemente podemos identificar el origen, la localización e interpretar los distintos matices. La audición en el ser humano ha evolucionado más allá de las funciones básicas de comunicación y supervivencia.

3.1.2. Propiedades de la onda sonora

El sonido tiene tres propiedades físicas fundamentales: frecuencia, amplitud y complejidad.

digitalia
www.digitalia.us

Tabla 2.1. Correspondencia entre las dimensiones físicas de la onda sonora y las dimensiones perceptuales.

Dimensión física	Dimensión perceptiva		
Frecuencia	Tono	Agudo o alto	
		Grave o bajo	
Intensidad/ Amplitud	Volumen	Alto	
		Bajo	
Complejidad	Timbre	Simple	
		Complejo	

Frecuencia

La *frecuencia* está determinada por el número de ondas que pasan por un punto concreto del medio en un tiempo determinado. Su unidad de medida es el hercio (Hz). El oído humano capta un rango de frecuencias que va aproximadamente desde los *20 Hz hasta los 20 kHz*, aunque la capacidad para percibir frecuencias altas se deteriora con la edad. La mayor parte de la información acústica más importante del habla está contenida en frecuencias altas. Muchos animales son sensibles a sonidos de frecuencias inaudibles para los humanos. Por ejemplo, los perros pueden captar hasta aproximadamente 40 kHz, y los elefantes pueden detectar sonidos de 15 Hz. La tierra también produce vibraciones de baja frecuencia, lo que explicaría que algunos animales puedan percibir un terremoto inminente captando dichas vibraciones.

Por lo que respecta a nuestro propio cuerpo, éste genera sonidos de baja frecuencia inaudibles. Cuando los músculos cambian de longitud, las fibras musculares individuales vibran y producen un sonido de baja intensidad que normalmente no escuchamos, pero que sí que podemos demostrar su existencia. Es preciso aplicar los dedos pulgares en nuestras orejas e ir cerrando el puño sobre cada mano. A medida que apretamos la mano, escucharemos un sonido débil producido por la contracción de la musculatura del antebrazo.

Amplitud

La *amplitud* o intensidad del sonido está relacionada con la magnitud del desplazamiento de las partículas del medio en que se propaga. Asimismo, constituye una indicación de la cantidad de energía que transporta la onda. Su unidad de medida es el decibelio (dB).Una conversación en un tono normal tiene

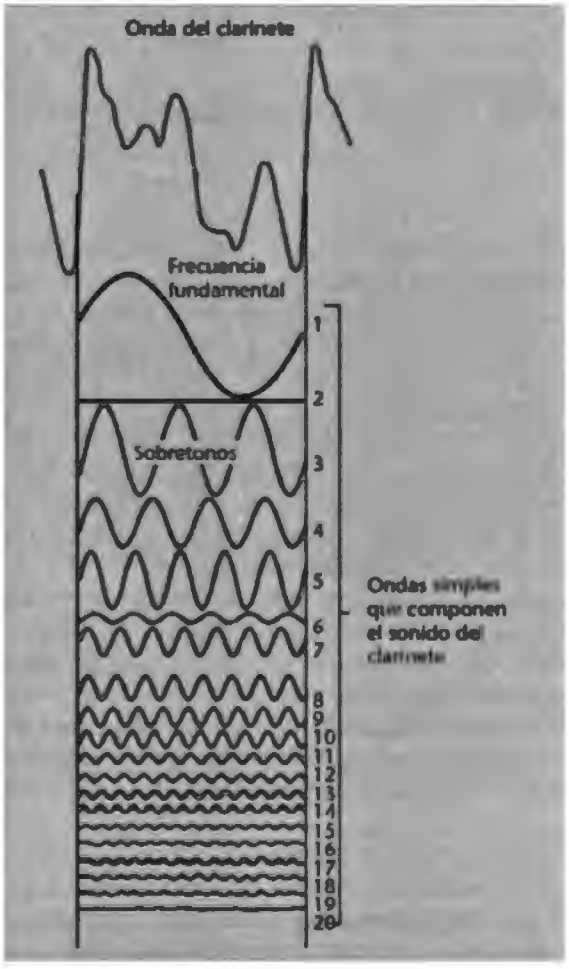
digitalia
www.digitalia.us

una intensidad de 50-70 dB, y los sonidos intensos suelen causar sensaciones dolorosas a partir de los 120 dB.

Complejidad

Aunque en el laboratorio se pueden originar tonos puros de una única frecuencia (por ejemplo, con un diapasón), en la vida real el sonido siempre se asocia con patrones complejos de vibración. Todas las fuentes generan sonidos integrados por una frecuencia fundamental y un conjunto de frecuencias accesorias o armónicas.

Figura 2.43. Forma de una onda sonora de un clarinete (superior) y frecuencias individuales en las que puede ser analizada.



digitalia
www.digitalia.us

El *timbre* está determinado por la mezcla de frecuencias que pueden estar contenidas en la onda sonora y determina el nivel de complejidad de la misma. La percepción del timbre nos proporciona información sobre la naturaleza del sonido que escuchamos. Muchos sonidos proceden de objetos cuyas partes vibran a su frecuencia y amplitud: lo que provoca que dispongamos de una mezcla de frecuencias en una misma onda sonora. Ello permite que un mismo tono procedente de instrumentos distintos posea un timbre diferente en cada caso. Al timbre debemos que una nota musical tocada, por ejemplo, por una guitarra, suene diferente que la misma nota tocada por un piano.

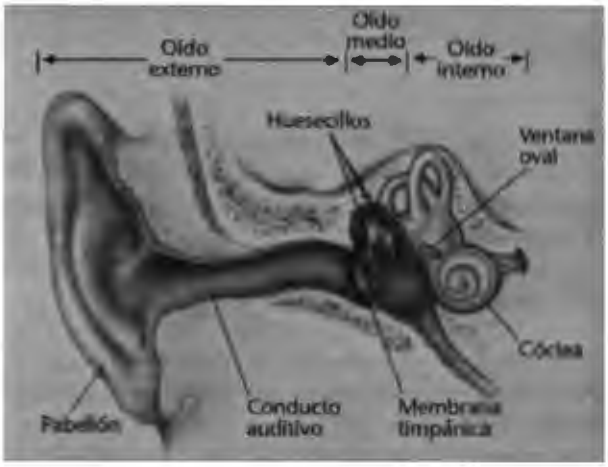
El sonido tiene tres dimensiones perceptivas (tono, volumen y timbre) que corresponden a tres dimensiones físicas de la onda sonora (frecuencia, volumen e intensidad). El oído es un órgano analítico, puesto que cuando mezclamos ondas sonoras de frecuencias diferentes, somos capaces de percibir los dos tonos originales en vez de percibir un tono intermedio. Percibimos la naturaleza de un tono particular a partir de la detección de los componentes de las frecuencias individuales que integran un tono complejo.

3.2. Anatomía del oído

El oído es una estructura compleja ubicada en el hueso temporal. Desde un punto de vista anatómico, podemos dividir el oído en tres partes diferenciadas: oído externo, oído medio y oído interno.

Capítulo II, apartado 3. Gráfico 37.

Figura 2.44. Oído externo, medio e interno.



digitalia
www.digitalia.es

El oído se encarga de localizar, conducir, modificar y amplificar la energía sonora antes de llevar a cabo la transducción en energía neural.

3.2.1. Oído externo

Pabellón auditivo

El *pabellón auditivo* constituye la parte visible del oído y consiste básicamente en cartílago recubierto de piel. La oreja recoge y refleja los sonidos incidentes hacia el conducto auditivo externo. A causa de la especial forma del pabellón auricular, los sonidos de determinadas frecuencias están reflejados con más eficacia y llegan al oído medio con mayor intensidad. La principal función del pabellón auditivo consiste en permitir la captación y localización de la energía sonora.

Conducto auditivo externo

El pabellón auditivo continúa con el *conducto auditivo externo* (2,5-3cm), que limita con la membrana *timpánica* y que marca el inicio del oído medio. Las ondas sonoras recogidas y reflejadas por el pabellón auditivo recorren el conducto auditivo externo hasta topar con la membrana timpánica que vibra como consecuencia de la llegada de la onda sonora. Su principal función es la conducción de la onda sonora.

La forma, el diámetro y la longitud del conducto auditivo también favorecen la resonancia de los sonidos de ciertas frecuencias, hecho que también implica un incremento de su intensidad.

3.2.2. Oído medio

Cámara llena de aire que está ubicada detrás de la membrana timpánica (2 ml de volumen), y que limita con la *ventana oval*. Establece comunicación con la faringe por medio de la *trompa de Eustaquio* e iguala la presión del aire en los dos lados de la membrana timpánica.

Capítulo II, apartado 3. Gráfico 38.

Cuando se da cualquier diferencia de presión entre los dos lados de la membrana timpánica, se impide la libre vibración bajando la eficacia de la audición. Es el fenómeno que se produce, por ejemplo, cuando vamos en coche o en avión y existen variaciones en la altitud y/o presión ambiental. La sensación de

digitalia
www.digitalia.us

falta de audición y/o dolor que ello nos provoca se puede aligerar bostezando o tragando saliva, puesto que cualquiera de las dos acciones provoca la apertura de la válvula de la trompa de Eustaquio e iguala así la presión ambiental a la presión del aire en el oído medio.

El oído medio contiene las primeras estructuras (óseas y musculares) que se mueven como respuesta a la energía sonora. Conectados con la superficie medial de la membrana timpánica encontramos una cadena de tres huesecillos: *martillo* (unido a la membrana timpánica), *yunque* (unido al martillo y al estribo) y *estribo* (unido al yunque y a la ventana oval). La principal función de esta cadena consiste en amplificar la onda sonora para optimizar la transducción.

> ¿Por qué es necesaria la cadena de huesecillos entre la membrana timpánica y la ventana oval? ¿Por qué las ondas sonoras no mueven directamente la ventana oval, de la misma manera que lo hacen con la timpánica? La respuesta está en el hecho de que el oído interno contiene líquido, en vez de aire. Como el líquido del oído interno se resiste al movimiento mucho más que el aire (presenta más inercia), se requiere más cantidad de presión para que el líquido vibre. Y ésta es la función de la cadena de huesecillos, proporcionar la amplificación necesaria de la presión sobre el líquido del oído interno. Este hecho, combinado con el hecho de que la superficie de la ventana oval es mucho más pequeña que la de la membrana timpánica, hace que la presión en la ventana oval sea unas veinte veces mayor que en la membrana timpánica, siendo este aumento suficiente para mover el líquido en la del oído interno.

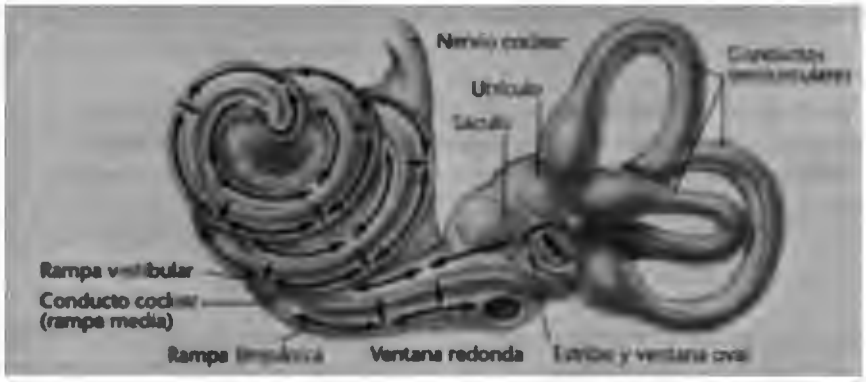
Los movimientos de esta cadena de huesecillos se pueden controlar por medio del músculo tensor timpánico y del músculo estapedial. Cuando estos últimos se contraen, la cadena de huesecillos se vuelve mucho más rígida y la conductancia del sonido hasta el oído interno disminuye considerablemente. El inicio de un sonido fuerte provoca la contracción de estos músculos, que constituye el reflejo de atenuación. Los sonidos muy intensos activan esta musculatura para prevenir posibles lesiones. Esta última también se tensa, para dificultar el movimiento de la cadena de huesecillos, con los diferentes movimientos resultado de las propias funciones corporales, de la deglución o la vocalización; así evita que los escuchemos. Las personas con lesiones en esta musculatura del oído medio se quejan de que les molestan intensidades de sonidos que antes no les molestaban.

3.2.3. Oído interno

El oído interno se inicia a partir de la *ventana oval* y contiene tanto estructuras del sistema auditivo como del sistema vestibular. Está constituido por la *cóclea* que contiene las *células receptoras* para la audición; y por el *órgano vestibular* que contiene las células receptoras para el sistema vestibular.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 2.45. Estructuras auditivas y vestibulares ubicadas en el interior del oído interno.



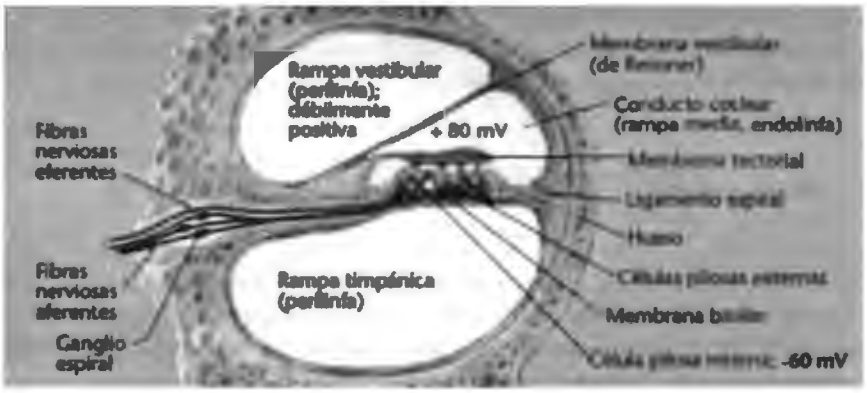
En el interior del oído interno encontramos tanto las células receptoras del sistema auditivo, como las células receptoras del sistema vestibular.

Anatomía de la cóclea

La *cóclea* (de la palabra griega *kochlías*, que significa 'caracol') es una estructura llena de líquido y en forma de espiral, en que encontramos el *órgano de Corti*, que es el órgano receptor para la audición.

Desde un punto de vista longitudinal, está dividida en tres secciones: la *escala o rampa vestibular*, la *escala o rampa media* y la *escala o rampa timpánica*. Las tres escalas están llenas de líquido. La escala timpánica y la vestibular están llenas del fluido llamado *perilinfa* (altos niveles de Na^+ y bajos niveles de K^+). La escala media contiene un fluido especializado que se denomina *endolinfa*, el cual, a diferencia de la mayoría de los fluidos extracelulares corporales, contiene gran cantidad de K^+ y bajos niveles de Na^+.

Figura 2.46. Cóclea observada en un corte transversal.

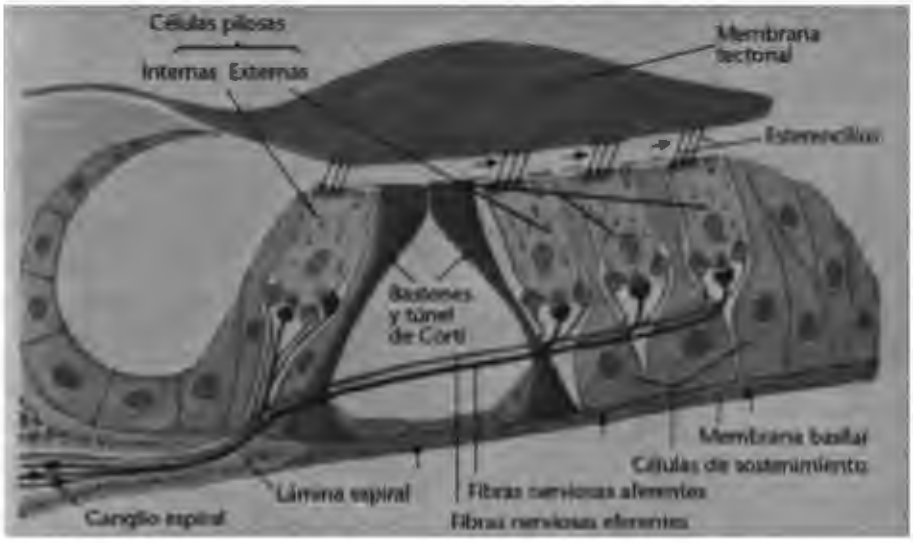


digitalia
www.digitalia.us

La cóclea, que tiene forma de caracol, consiste en 2 y ¾ de vueltas de un cilindro que acaba gradualmente en punta, con una longitud de 35 mm. Las tres rampas que se observan transversalmente recubren el interior de la cóclea como una escalera de caracol.

Mientras que la *membrana de Reissner* separa la rampa vestibular de la rampa media, la *membrana basilar* separa la rampa timpánica de la rampa media. Sobre la membrana basilar encontramos el órgano de Corti (la misma membrana basilar se considera que forma parte de este último). Así, dicho órgano se compone de dos membranas: la membrana basilar (flexible) y la *membrana tectorial* (rígida).

Figura 2.47. Componentes del órgano de Corti.



Las células receptoras de la audición son las conocidas como células ciliadas. Las *células ciliadas* se apoyan sobre la membrana basilar, por medio de las *células de Deiter*, y la membrana tectorial se encuentra por encima de las células ciliadas.

Tenemos dos tipos de células ciliadas:

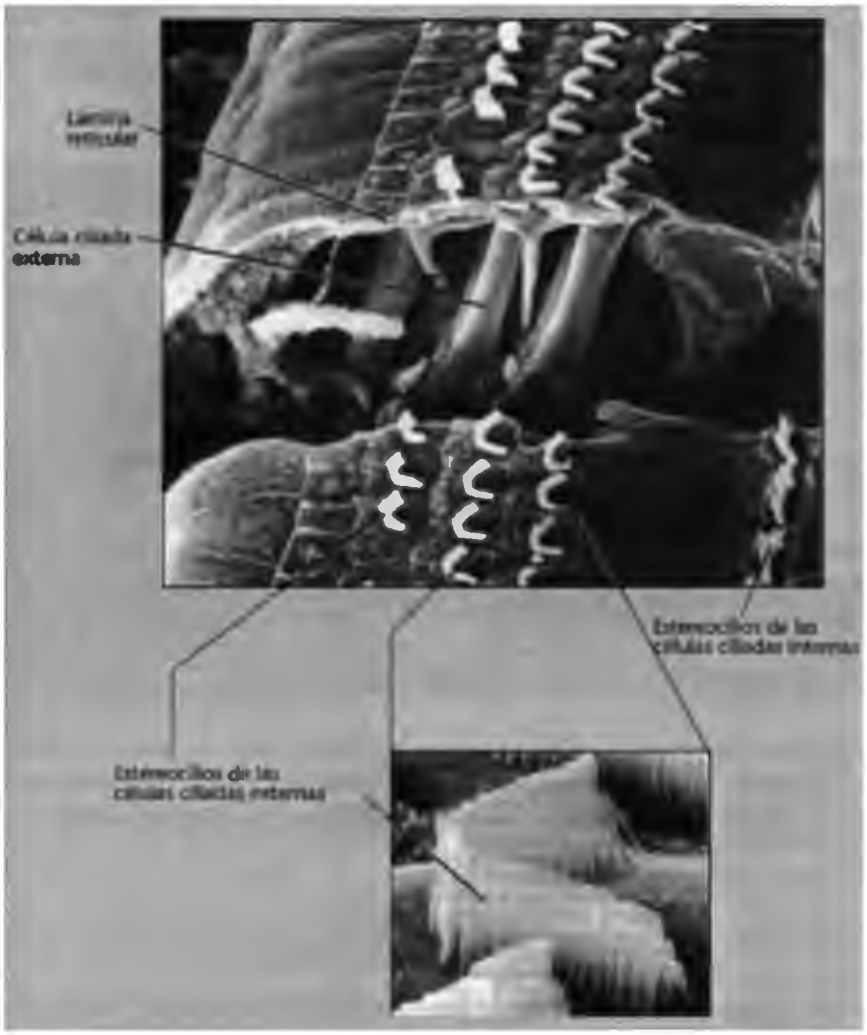
- Las *células ciliadas internas* (dispuestas en una única hilera, aproximadamente 3.500).
- Las *células ciliadas externas* (dispuestas en tres hileras, aproximadamente 15.000).

Todas las células ciliadas contienen cilios dispuestos en filas de acuerdo con su longitud. El cilio más largo de cada célula ciliada se denomina *kinocilio*, y el resto de los cilios reciben el nombre de *estereocilios*. Todos los cilios contienen

digitalia
www.digitalia.us

filamentos de actina, hecho que les proporciona un aspecto rígido. Los cilios adyacentes están unidos los unos con los otros por unos filamentos elásticos llamados *unión de las puntas.*

Figura 2.48. Microfotografía electrónica de una parte del órgano de Corti que muestra las células ciliadas.



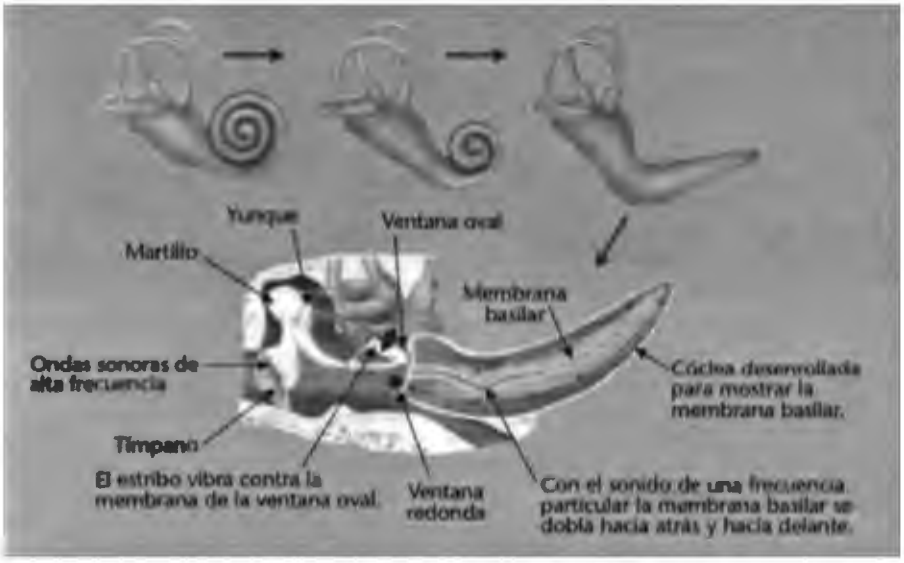
Las ondas sonoras mueven la membrana basilar en relación con la membrana tectorial y doblan los cilios de las células ciliadas. La mayoría de los conocimientos actuales sobre la respuesta de la membrana basilar se deben

digitalia
www.digitalia.us

a las investigaciones del biofísico Georg von Békésy. Este último dedicó muchos años al estudio de la cóclea de diferentes especies y observó que la energía vibratoria ejercida sobre la ventana oval originaba deformaciones de la membrana basilar.

Como la cóclea contiene líquido, y este último no se puede comprimir, hay una apertura cubierta por una membrana, la *ventana redonda*, que permite que el fluido contenido en la cóclea se mueva cuando se transmiten vibraciones por medio de la ventana oval. Así, la base del estribo presiona sobre la ventana oval e induce ondas sonoras de diferentes frecuencias en el líquido de la cóclea. Dichas vibraciones hacen que la membrana basilar se flexione en diferentes puntos. Los cambios de presión en el líquido coclear se transmiten a la membrana de la ventana redonda que se mueve de forma opuesta a los movimientos de la ventana oval.

Figura 2.49. Respuesta a las ondas sonoras.



Cuando el estribo presiona la ventana oval, la membrana de la ventana redonda se flexiona hacia fuera.

Anatomía del órgano vestibular

Los dos componentes principales del órgano vestibular son los siguientes:

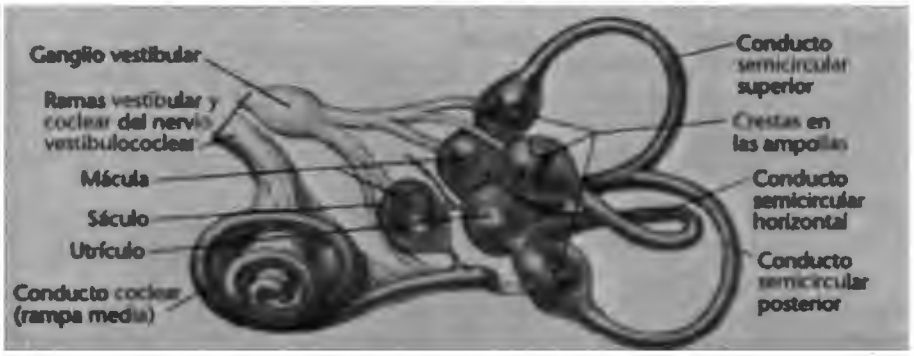
- Los *sacos vestibulares* (*utrículo* y *sáculo*), que responden a la fuerza de gravedad e informan al SISTEMA NERVIOSO CENTRAL sobre la orientación de la cabeza, se activan ante la *aceleración lineal*. Cada saco vestibular contiene una porción de tejido receptor localizado en la base del utrícu-

digitalia
www.digitalia.us

lo y en la pared del sáculo. Este tejido receptor está compuesto por células ciliadas similares a las auditivas. Sus cilios están inmersos en una masa gelatinosa que contiene pequeños cristales de carbonato calcio denominados *otolitos* o *estatoconias*.

- Los *canales semicirculares* que responden a cambios en la rotación de la cabeza, es decir, a la *aceleración angular*. Los canales semicirculares están orientados siguiendo aproximadamente los tres ejes principales de la cabeza: sagital, transversal y horizontal. Cada canal contiene un engrosamiento denominado *ampolla*, que contiene los receptores sensoriales, que también son células ciliadas. Los cilios están inmersos en una masa gelatinosa denominada *cúpula*.

Figura 2.50. Estructuras del órgano vestibular.



3.3. Transducción

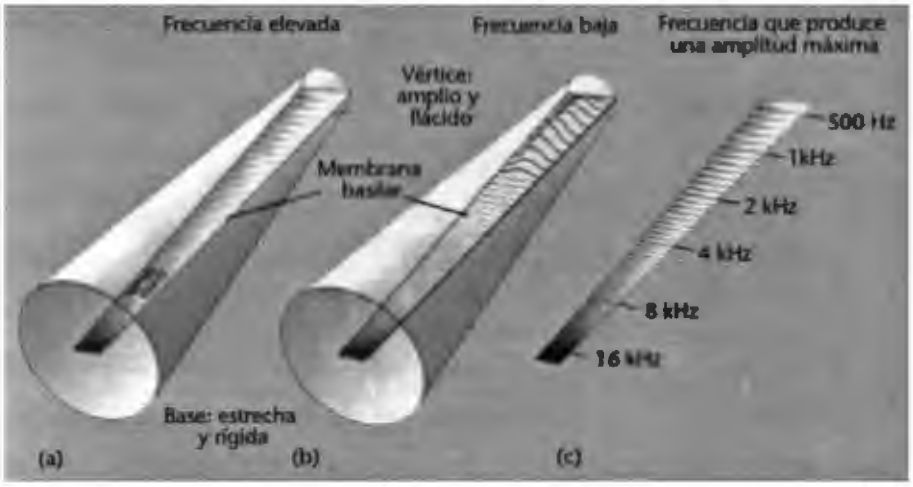
3.3.1. Sistema auditivo

La riqueza de nuestra experiencia auditiva depende de las células ciliadas, que son las que transforman la energía mecánica en señales neurales. El movimiento del haz de cilios inicia la transducción mecanoeléctrica. El movimiento de los cilios de las células receptoras en respuesta a la llegada de la energía sonora no se produce al mismo tiempo en todos los cilios, ni con la misma fuerza.

A causa de las distintas propiedades físicas de la membrana basilar, los sonidos de frecuencias variadas producen una mayor deformación en diferentes lugares de la misma.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 2.51. Respuesta de la membrana basilar al sonido.



a) El sonido de alta frecuencia produce una onda que se transmite y, sobre todo, provoca el movimiento del extremo basal de la membrana basilar. *b)* El sonido de baja frecuencia produce una onda que, sobre todo, deforma el extremo apical (vértice) de la membrana basilar. *c)* Frecuencias que producen la deflexión de máxima amplitud en cada zona de la membrana basilar.

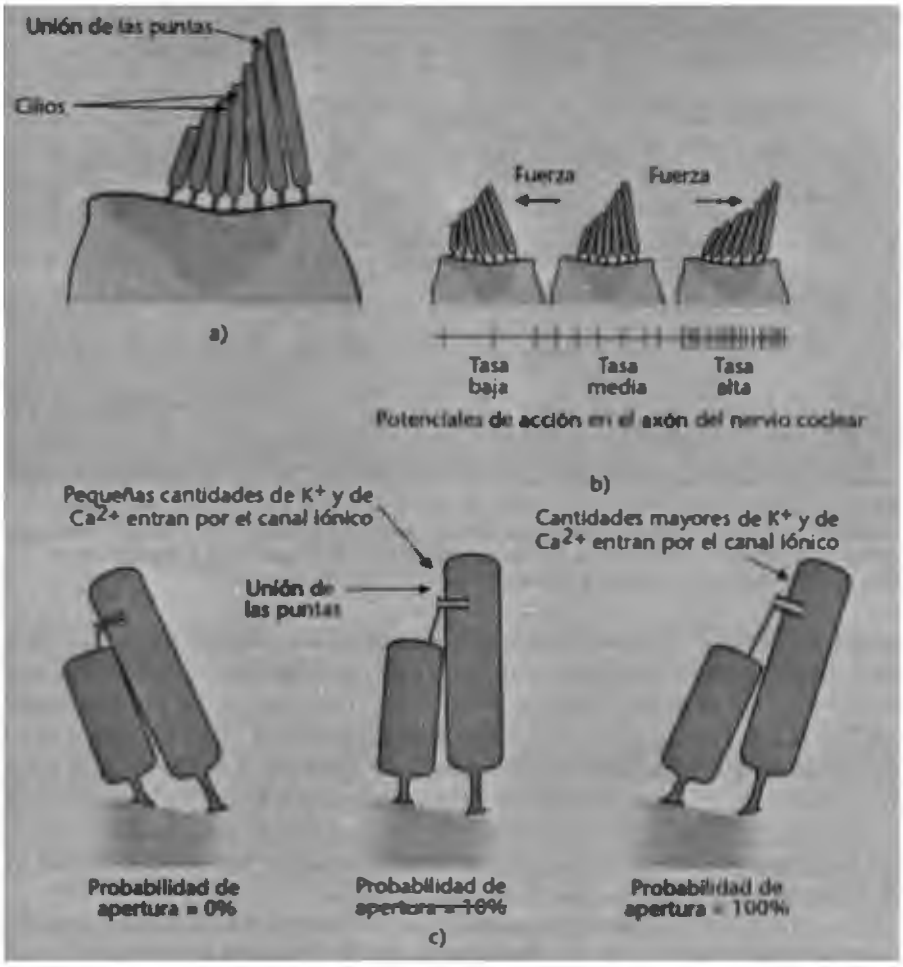
Así, la respuesta de la membrana basilar establece un *código de lugar*, en el que las distintas localizaciones de la membrana se deforman de manera máxima con diferentes frecuencias de sonido. La membrana basilar se caracteriza por dos propiedades estructurales: *a)* su mayor amplitud en la parte apical con respecto a la parte basal, y *b)* su mayor rigidez en la parte basal con respecto a la apical. Si la onda es de frecuencia alta, la parte más rígida de la membrana vibrará y disipará la mayor parte de la energía y no se propagará muy lejos. En cambio, los sonidos de baja frecuencia generan ondas que se propagan preferentemente por todo el vértice flexible de la membrana antes de que la energía se disipe.

Como, por norma general, las *uniones de las puntas* de las *células ciliadas* se encuentran bajo cierta tensión, puesto que están ligeramente tensas, cuando llega la onda sonora dependiente de sí misma inclina los cilios hacia el *kinocilio* o, en sentido contrario, aumenta esta tensión, o bien produce una relajación. La inclinación del haz de cilios, en dirección al kinocilio o bien en sentido contrario genera potenciales receptores.

Hasta hace poco, los estudios para entender cómo las células ciliadas convierten la deformación mecánica de sus cilios en señales neurales habían sido muy lentos, puesto que al estar la cóclea rodeada de hueso, los estudios electrofisiológicos eran difíciles. La técnica de registro *in vitro* ha puesto de manifiesto buena parte del mecanismo de transducción. Los registros electrofisiológicos de las células ciliadas han mostrado que cuando los estereocilios se inclinan en una dirección, la célula se despolariza, y que cuando lo hacen en sentido contrario, la célula se hiperpolariza.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 2.52. Transducción en las células ciliadas del oído interno.



El movimiento hacia el kinocilio aumenta la tasa de descarga del correspondiente axón del nervio coclear, mientras que el movimiento en sentido contrario la disminuye.

Estos cambios en el potencial celular son consecuencia de los cambios en la apertura de los canales de potasio que encontramos en el extremo de los estereocilios. Cada canal está unido por un filamento elástico (unión de las puntas) en la pared del cilio adyacente. ¿Qué supone el movimiento de los cilios en una determinada dirección?

- El desplazamiento de los cilios hacia el kinocilio incrementa la tensión de los filamentos elásticos, produce la apertura de los canales de potasio y aumenta su entrada hacia el interior de la célula. Esta entrada de potasio

digitalia
www.digitalia.us

comporta una apertura de canales de calcio dependientes de voltaje, hecho que facilita la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana y, por tanto, la liberación del neurotransmisor.

- El desplazamiento en la dirección contraria alivia la tensión de los filamentos elásticos y comporta un cierre casi total de los canales de potasio y, por tanto, baja la entrada de cationes.

Conviene recordar que, por lo general, la entrada de potasio en las neuronas supone una hiperpolarización de la célula. La razón de que las células ciliadas respondan de forma diferente constituye la concentración excepcionalmente alta de potasio en la endolinfa, que produce un potencial de equilibrio del potasio de 0 mV, comparado con el de -80 mV de las neuronas típicas.

Los filamentos elásticos, las uniones de las puntas, están directamente unidos a los canales iónicos. Ello hace que, si hay suficiente tensión, el poro del canal iónico se abra. El movimiento de los cilios, junto con la tensión ejercida sobre la unión de las puntas, provoca la apertura de los canales iónicos.

Conviene recordar que los cilios de las células receptoras se encuentran inmersos en la endolinfa, que es un fluido muy rico en K^+. Esta alta concentración en iones K^+ y el potencial positivo de la endolinfa favorece el flujo de corrientes de potasio hacia el interior de la célula por gradiente electroquímico; por tanto, con poco coste energético por parte de la célula.

Las *células ciliadas externas* presentan la propiedad de cambiar instantáneamente de longitud ante la estimulación eléctrica, que es una respuesta electromecánica. La hiperpolarización hace que dichas células se alarguen, mientras que la despolarización provoca que se acorten (estos cambios pueden implicar hasta un 4% de la longitud de la célula). Se cree que estos cambios y movimientos que se producen en las células ciliadas constituyen la causa más probable de los sonidos emitidos por la misma cóclea, conocidos como *emisiones acústicas* (EA). Existen dos tipos de EA: las espontáneas y las evocadas. Estos sonidos emitidos por la misma cóclea fueron descubiertos por David Kemp en 1978. Se miden con la introducción de un micrófono en el oído externo y con la grabación de la emisión acústica desde que se genera en algún punto de la membrana basilar, hasta que se transmite hacia la ventana oval, hacia la cadena de huesecillos y hasta que, finalmente, resulta en un movimiento de la membrana timpánica. Existen dos tipos de emisiones acústicas:

- *Espontáneas*: detectadas en el oído de aproximadamente dos terceras partes de la población femenina y en la mitad de la población masculina (podrían ser personas con más sensibilidad auditiva). No son percibidas por los sujetos que las emiten. Se desconocen en animales de laboratorio. Recientes investigaciones las han relacionado con la orientación sexual humana.

digitalia
www.digitalia.us

- *Evocadas*: en respuesta a un sonido externo. Se producen en todas las personas con una audición normal. Indican una participación activa de la cóclea en la audición. Se utilizan en pruebas clínicas como test de audición, sobre todo en niños a los que es difícil aplicar las pruebas típicas de audiometría.

3.3.2. Sistema vestibular

El tejido receptor del sistema vestibular, como en el caso del sistema auditivo, contiene células ciliadas con características ligeramente diferentes, dependiendo de si hablamos de los sacos vestibulares, o bien de los canales semicirculares.

- Cada saco vestibular contiene una porción de tejido receptor, que también son células ciliadas, localizadas en la base del utrículo y en la pared del sáculo. Sus cilios están inmersos en una masa gelatinosa que contiene pequeños cristales de carbonato cálcico (otolitos) denominada *membrana otolítica*. El peso de los cristales de la otoconia provoca que la masa gelatinosa se desplace de su posición cuando cambia la orientación de la cabeza, lo que produce un movimiento en los cilios que iniciará el proceso de transducción.
- Cada canal semicircular contiene un engrosamiento llamado *ampolla* que contiene los receptores sensoriales, que también son células ciliadas. Los cilios están inmersos en una masa gelatinosa llamada *cúpula*. La aceleración angular se traduce en flexiones de la masa que forma la cúpula, que ejerce una fuerza sobre los cilios y que inicia así el proceso de transducción.

Los dos tipos de células ciliadas de los dos componentes del sistema vestibular son de apariencia similar, con diferentes cilios también ordenados según su longitud.

Capítulo II, apartado 3. Gráfico 39.

3.4. Vías y centros nerviosos auditivos y vestibulares

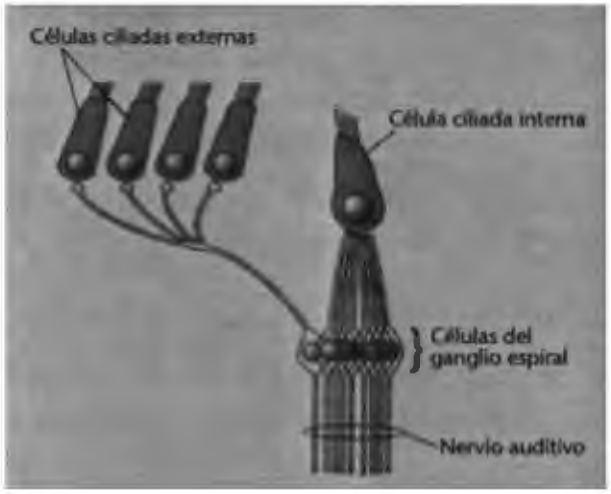
3.4.1. Sistema auditivo

Neuroanatomía general del sistema auditivo

digitalia
www.digitalia.us

Las células ciliadas forman sinapsis con las neuronas bipolares que tienen su soma en el ganglio espiral. Los axones de cada ganglio espiral forman el *nervio coclear*, que forma parte del *nervio auditivo* (par craneal VIII) y que se proyecta hasta los *núcleos cocleares* (dorsal y ventral) ipsilaterales del bulbo. Cada hemisferio recibe información de los dos oídos, pero sobre todo del oído contralateral.

Figura 2.53. Inervación de las células ciliadas por las neuronas del ganglio espiral.



Capítulo II, apartado 3. Gráfico 40.

La mayoría de las neuronas de los núcleos cocleares envían información al *complejo olivar superior*, que también está localizado en el bulbo (recibe *inputs* biaurales que son básicos para la detección de la localización del sonido[7]. Asimismo, se envían proyecciones paralelas al *colículo inferior* del mesencéfalo por medio del *lemnisco medial*.

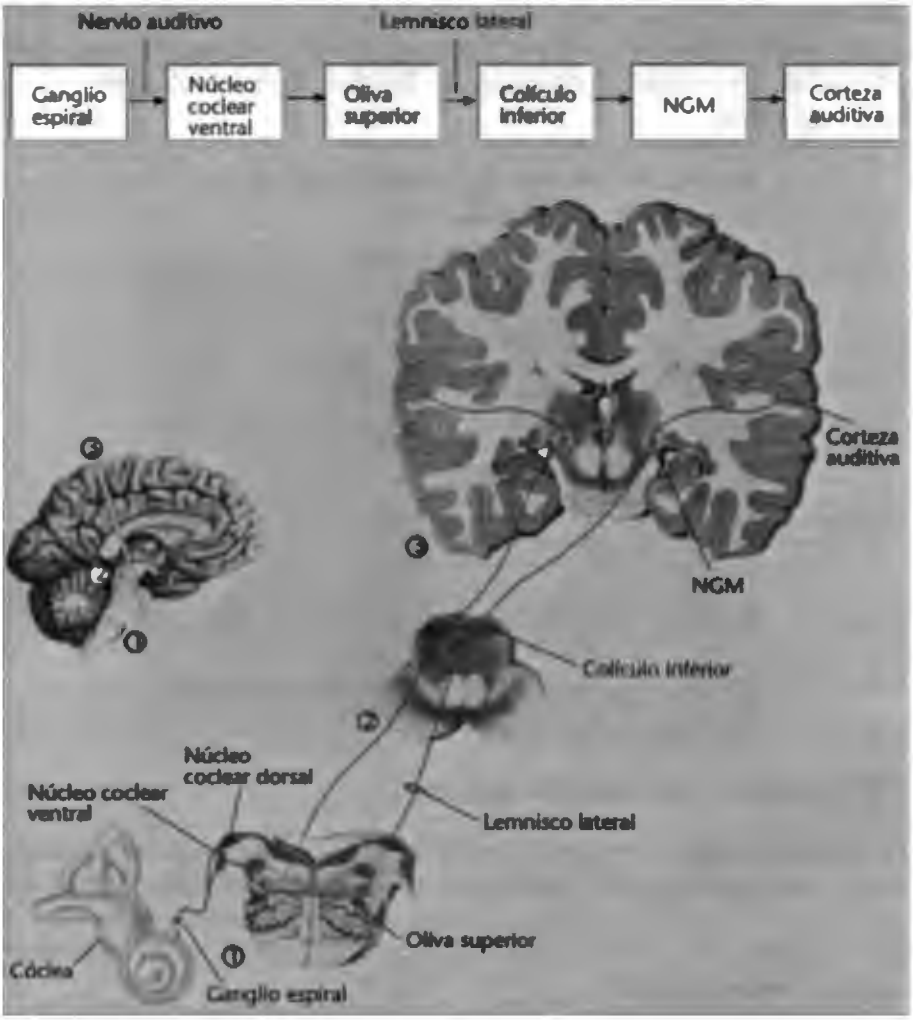
Todas las vías auditivas ascendentes convergen en el colículo inferior. Desde este último, se proyecta hacia el núcleo geniculado medial del tálamo (NGM), en que la información hace relevo antes de subir hacia la corteza auditiva primaria, que está localizada en la *corteza temporal* (área 41 de Brodmann).

Desde la cóclea hasta la corteza auditiva, las neuronas están dispuestas en un mapa ordenado que representa la frecuencia de los estímulos sonoros (representación tonotópica).

7. Véase el apartado "3.5. Codificación" de este capítulo.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 2.54. Esquema de las vías auditivas desde el ganglio espiral hasta la corteza auditiva primaria.



Corteza auditiva

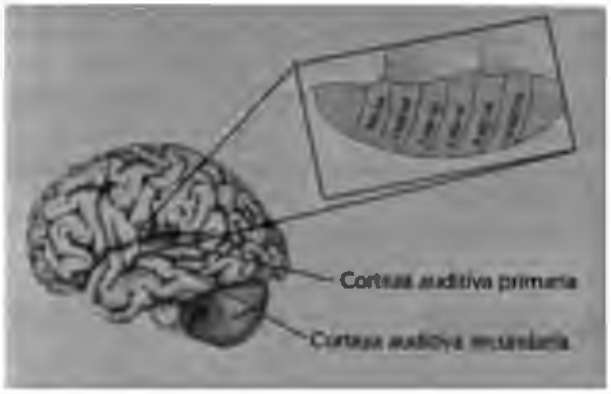
Las neuronas de la corteza auditiva primaria, que se encuentra en el interior de la cisura lateral, envían proyecciones a la corteza auditiva de asociación que está localizada en la parte superior del lóbulo temporal.

El extremo basal de la membrana basilar (frecuencias elevadas) está representado más caudal y medialmente en la corteza auditiva. En cambio, el extremo más apical (frecuencias bajas) está representado más rostral y lateralmente. Es una representación tonotópica. En estudios electrofisiológicos, si se llevan a

digitalia
www.digitalia.us

cabo registros con entrada del electrodo perpendicular en la superficie cortical, muchas de las células registradas en una misma columna tienden a presentar unas frecuencias características similares. Por tanto, podríamos hablar también de cierta organización columnar basada en la frecuencia.

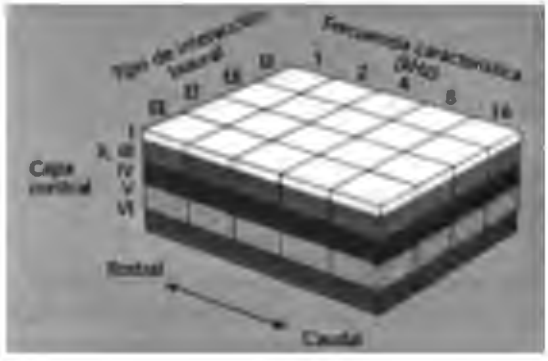
Figura 2.55. Organización tonotópica dentro de la corteza auditiva primaria.



Los números representan las frecuencias características de cada área, según su distribución medial-lateral.

En disposición ortogonal en el mapa tonotópico, hay una disposición en lados de las propiedades biaurales. Las células de un lado son activadas por *inputs* provenientes de ambos oídos (denominadas *células EE*), mientras que las células en el lado siguiente son excitadas por un oído e inhibidas por el otro (*células EI*).

Figura 2.56. Modelo hipotético de la corteza auditiva en que están representadas las bandas alternadas de células EE y EI (recorrido medial-lateral) y las áreas tonotópicas (dirección rostral-caudal).



digitalia
www.digitalia.us

El hecho de que algunas células corticales presenten una respuesta máxima a intensidades de sonido determinadas hace pensar que aparte de estar moduladas para frecuencias determinadas, también lo están para la intensidad.

Al contrario de lo que podría pensarse, aunque la sordera puede deberse a lesiones bilaterales de la corteza auditiva, por norma general se debe a lesiones del oído. Desde una perspectiva clásica, podemos hablar de dos tipos de sordera: la de conducción (asociada a alteraciones que van desde el oído externo hasta la cóclea) y la nerviosa (asociada a la pérdida de células ciliadas y/o de neuronas del nervio auditivo). Asimismo, sorprende el hecho de que lesiones *unilaterales* de la corteza auditiva primaria comporten pocos problemas a niveles de percepción auditiva y que prácticamente sólo afectan a la capacidad de percepción de la localización del sonido.

Ciertos aspectos de la percepción auditiva y, por consiguiente, de las vías que están implicadas, cambian con la edad y con la experiencia. Por tanto, podemos hablar también de plasticidad cortical.

3.4.2. Sistema vestibular

La mayoría de las fibras nerviosas provenientes de los receptores vestibulares, que forman el nervio vestibular (que es otra rama del nervio auditivo), sinaptan en los núcleos vestibulares del tronco del encéfalo (bulbo) y otros lo hacen en el cerebelo. Ambos son centros necesarios para controlar la posición y el movimiento de la cabeza. Desde los núcleos vestibulares se envía información a la médula espinal, cerebelo, tronco del encéfalo, núcleos motores oculares, tálamo y corteza cerebral (temporal).

Las proyecciones corticales serían las responsables de la sensación de vértigo, mientras que las proyecciones descendentes lo serían de las sensaciones de náusea y vómito que acompañan al mareo. Y las proyecciones hacia el tronco del encéfalo controlan la musculatura del cuello para el mantenimiento de la posición de la cabeza. Las proyecciones hacia los núcleos motores oculares son las responsables del llamado *reflejo vestíbulo-ocular*. Gracias a este último, somos capaces de mantener la imagen retinal claramente estable, aunque movamos la cabeza. Las personas con algún tipo de lesión que afecte a este reflejo tienen problemas para ver cualquier cosa cuando caminan o están en movimiento.

3.5. Codificación

A pesar de la gran cantidad de sonidos diferentes que podemos escuchar al mismo tiempo, todos se caracterizan por propiedades comunes a partir de las cuales se originan, como son la frecuencia, la intensidad y la localización. Cada

digitalia
www.digitalia.us

una de estas características tiene su representación y se codifica de diferente manera en el ámbito del sistema nervioso central.

WWW Capítulo II, apartado 3. Gráfico 41.

3.5.1. Codificación de la frecuencia

Dependiendo del tipo de frecuencia que presenta la onda sonora, su codificación puede hacerse de diferentes maneras complementarias. Las frecuencias altas se codifican sobre todo de forma espacial (tonotópica), mientras que las bajas son sobre todo codificadas temporalmente (cierre de fase). Las frecuencias intermedias se codifican tanto partiendo de la tonotopía como del cierre de fase.

Frecuencias altas

Ya se ha visto que desde las células ciliadas, pasando por las neuronas de la vía auditiva, la mayor parte de las mismas son sensibles a su frecuencia característica. Esta organización sistemática basada en la frecuencia recibe el nombre de *tonotopia*. Las frecuencias altas producen una mayor deformación de la membrana basilar en su extremo más basal (más próximo al estribo). Así, en el caso de frecuencias altas, podemos concluir que la frecuencia del sonido está codificado por neuronas particulares activas en un momento determinado; por tanto, hablamos de *codificación espacial*. Un cambio en la frecuencia está acompañado de un cambio en la región de máxima perturbación de la membrana basilar.

Se ha comprobado que dosis altas de antibióticos (kanamicina y neomicina) producen degeneración de las células receptoras auditivas: la lesión se inicia en el extremo basal de la membrana basilar y se extiende progresivamente hacia el extremo apical. Así, se ha visto que las frecuencias altas son las primeras en desaparecer y las bajas, las últimas.

Figura 2.57. Mapas tonotópicos a escala de la membrana basilar y del núcleo coclear.



digitalia
www.digitalia.es

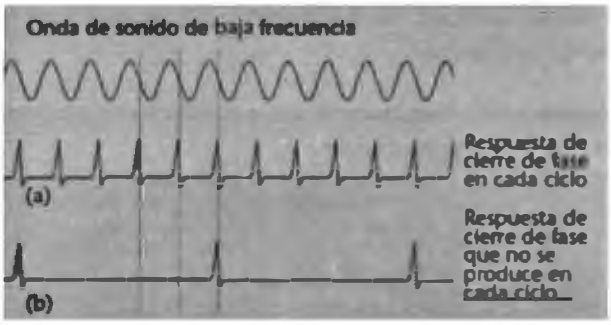
El punto de máxima vibración de la membrana basilar a una frecuencia particular está localizado con mucha precisión. Parece que las células ciliadas externas son las responsables de esta *sintonización selectiva,* aunque todavía se desconocen los mecanismos exactos. Se hipotetiza que ciertos cambios en la longitud de las células ciliadas externas durante las respuestas básicas en el sonido afinan la sintonización a diferentes frecuencias y amplifican los movimientos de la membrana basilar.

Frecuencias bajas

Los mapas tonotópicos de la membrana basilar no parecen contener neuronas con frecuencias características muy bajas (por debajo de los 200 Hz). Parece ser que estas últimas se codifican temporalmente en lugar de espacialmente. Serían detectadas por neuronas que descargan en sincronía con los movimientos del extremo apical de la membrana basilar. Por tanto, hablamos de *codificación temporal* (dependiendo del momento de la descarga neural).

Los registros electrofisiológicos de las neuronas del nervio coclear muestran unos patrones de descarga en fases determinadas de la onda sonora; es el proceso denominado fase de cierre. Sin embargo, no existe ninguna razón para que haya una correspondencia exacta entre un único ciclo de la onda sonora y la emisión de un potencial de acción. Por ejemplo, una neurona puede presentar una respuesta de cierre de fase, de tal manera que esta célula emita potenciales de acción posiblemente en el 25% de los ciclos de la onda sonora a la que responde.

Figura 2.58. Ejemplos de preferencia de descarga de un axón del nervio auditivo en determinadas fases de una onda sonora de baja frecuencia (diferentes cierres de fase).



a) Respuesta de cierre de fase a cada ciclo, *b)* respuesta de cierre de fase en alguna fracción de los ciclos de la onda sonora.

Frecuencias intermedias

Se cree que las frecuencias intermedias están representadas en la actividad combinada de una serie de neuronas, que las descarga en forma de *cierre de fase.*

digitalia
www.digitalia.us

La idea de que las frecuencias intermedias están codificadas tanto espacial como temporalmente recibe el nombre de *principio de descarga*.

3.5.2. Detección del volumen

Es conveniente que recordemos que nuestra percepción del volumen corresponde a la intensidad/amplitud de la onda sonora. En la codificación del volumen debemos tener en cuenta tanto el número de neuronas del nervio auditivo activas como su tasa de descarga.

Así, por lo que respecta al volumen, tenemos lo siguiente:

- Vibraciones más intensas producen una fuerza mayor de flexión de los cilios de las células receptoras y originan una mayor liberación de neurotransmisor, lo que se traduce en una mayor tasa de actividad de los axones del nervio coclear.
- Vibraciones más intensas también producen movimientos de la membrana basilar a lo largo de un área mayor y, por consiguiente, activan un mayor número de células ciliadas.

Figura 2.59. Respuesta de la membrana basilar a diferentes intensidades de sonido.



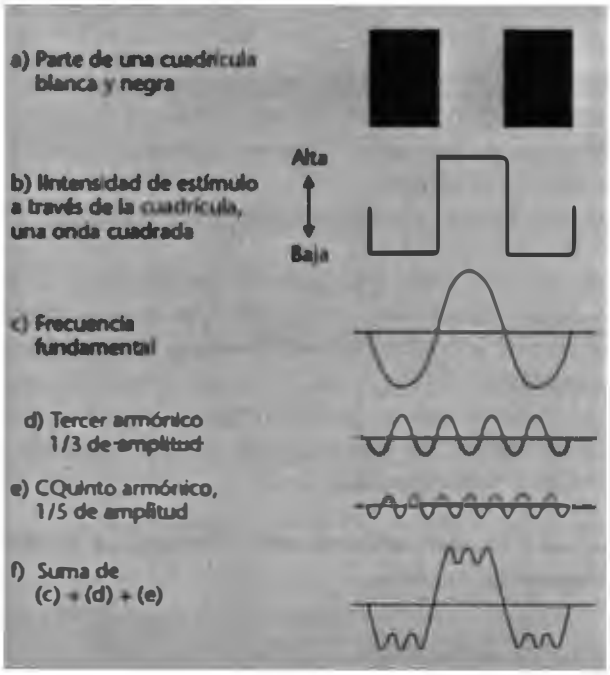
3.5.3. Detección del timbre

Los sonidos que escuchamos normalmente son de timbre complejo, es decir, mezcla de diferentes frecuencias (naturaleza sonido). Así, por ejemplo, el sonido obtenido por medio de un instrumento musical contiene una frecuencia fundamental (frecuencia básica) y una serie de armónicos (múltiplos de la frecuencia fundamental).

digitalia
www.digitalia.us

Cualquier patrón complejo puede estar analizado como una suma de ondas sinusoidales, proceso denominado análisis de Fourier.

Figura 2.60. Descomposición de una onda cuadrada y compleja por el análisis de Fourier.



Para los sonidos complejos con diferentes componentes de frecuencia, la cóclea lleva a cabo un tipo de análisis de Fourier, en el que las diferentes frecuencias están representadas por valores máximos de vibración en distintos lugares de la membrana basilar. Así, por ejemplo, discriminamos las vocales porque cada sonido vocálico posee sus propias bandas de frecuencia características y las intensidades relativas de diferentes frecuencias armónicas.

3.5.4. Localización de la fuente sonora

Por norma general, para localizar con precisión la fuente sonora utilizamos los dos oídos (detección biaural), aunque la detección monoaural (con un solo oído) es casi tan buena como la biaural. Hoy día, se cree que utilizamos diferentes técnicas para la localización de la fuente auditiva en el plan horizontal (de-

digitalia
www.digitalia.es

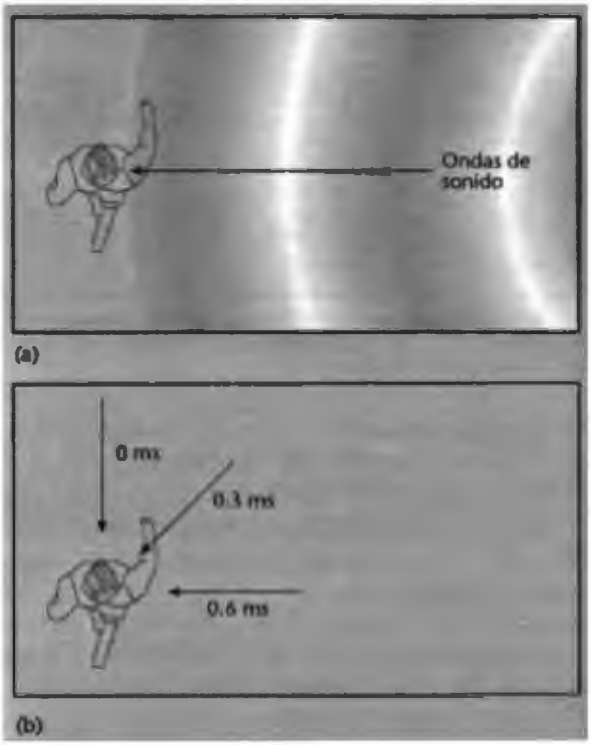
recha frente a izquierda) y en el plan vertical (arriba frente abajo). En general, las señales importantes para la localización del sonido son las siguientes:

- Diferencia en el tiempo de llegada del sonido a los dos oídos.
- Diferencias de fase.
- Diferencia en la intensidad del sonido en los dos oídos.

Plan horizontal

Diferencia en el tiempo de llegada del sonido a los dos oídos (retraso interaural). Es evidente que si la fuente sonora no la tenemos ubicada en la línea media de nuestro plan horizontal, la onda sonora llegará antes a una oreja que a la otra (y se iniciará antes el proceso de transducción). Este último constituye el proceso denominado *retraso del tiempo interaural*, y es de gran ayuda para localizar sobre todo la fuente de sonidos repentinos.

Figura 2.61. Retraso interaural.



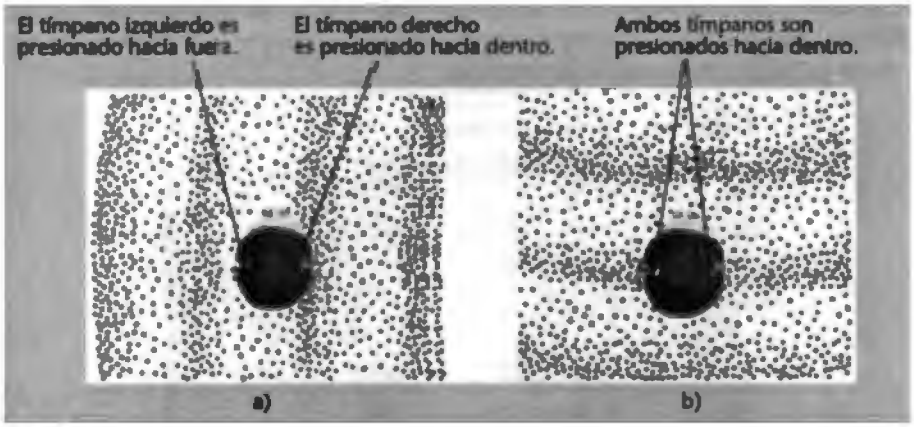
a) Las ondas sonoras con un origen en la parte derecha llegarán en primer lugar al oído derecho y producirán un retraso interaural antes de que sean captadas por el oído izquierdo. *b)* Ejemplos del retraso interaural en tres direcciones diferentes de la onda sonora, suponiendo que la distancia entre ambos oídos es de 20 cm.

digitalia
www.digitalia.us

Existe una relación con la localización de la fuente sonora y el retraso interaural. Este último es detectado por neuronas del tronco cerebral (complejo olivar superior del bulbo), lo que nos permite localizar la fuente.

Diferencias de fase. La localización del sonido por el retraso interaural puede verse dificultada cuando hablamos de *tonos continuos*, puesto que estarían presentes en ambos oídos. En este caso, la localización se da por *diferencias de fase* y, sobre todo, por *tonos graves*. La localización por diferencias de fase se da cuando llegan simultáneamente a cada oído diferentes fases (porciones) de la onda sonora.

Figura 2.62. Localización de la fuente del sonido por medio de las diferencias de fase.



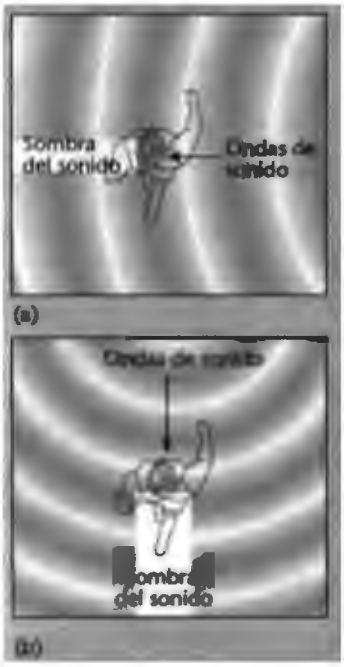
a) Ante un tono, con una fuente localizada en el lado derecho, las ondas de presión en cada membrana timpánica están fuera de fase (cuando una membrana timpánica se presiona hacia dentro, la otra va en sentido contrario). *b)* Ejemplo de cuando las membranas timpánicas *no* están fuera de fase, hecho que se produce cuando tenemos la fuente sonora justo ante nosotros.

Diferencias de intensidad interaural. El tiempo de llegada interaural no es útil para localizar sonidos con *frecuencias muy elevadas (agudas)*, puesto que las diferencias de fase de ondas tan rápidas son demasiado pequeñas para ser medidas por las neuronas. En este caso, se utilizan las *diferencias de intensidad interaural*. Entre ambos oídos existe una diferencia de intensidad interaural, puesto que el cráneo proyecta una sombra sónica.

La información de la intensidad no puede utilizarse para localizar sonidos de frecuencias bajas, porque entonces no hay una sombra sónica, puesto que las ondas se difractan alrededor de la cabeza, lo que provoca que las intensidades detectadas en ambos oídos sean similares.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 2.63. Diferencia de la intensidad interaural que se produce con sonidos de frecuencia elevada.



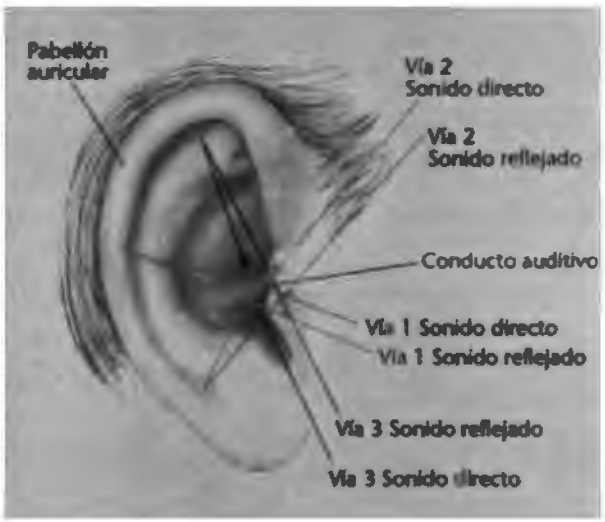
a) Si el sonido viene de la derecha, la cabeza proyecta la sombra sónica hacia la izquierda (sonido de intensidad más baja en el oído izquierdo); *b)* un sonido procedente de la línea media estimulará con la misma intensidad los dos oídos.

Plan vertical

Las circunvoluciones del pabellón auricular producen la reflexión de las ondas sonoras que entran hacia el oído medio. Es de capital importancia la reflexión de la onda sonora en el oído externo para evaluar la localización vertical del sonido.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 2.64. Esquema de la localización vertical del sonido basada en la reflexión de la onda sonora en el pabellón auricular.



Esta figura se ve con más resolución en la web.

Capítulo II, apartado 3. Gráfico 42.

4. Sentidos químicos

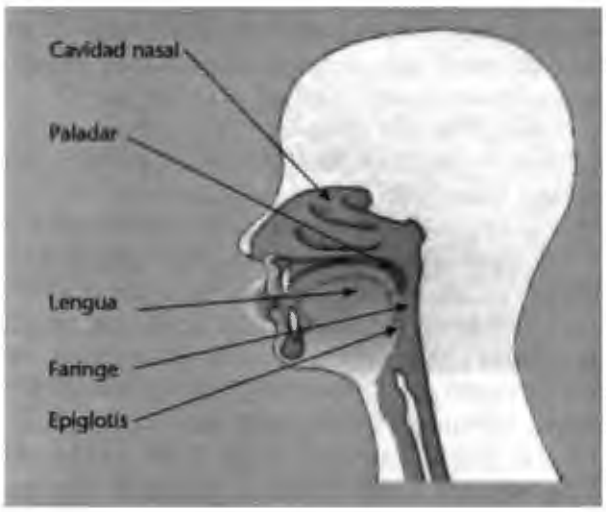
4.1. El gusto

El sentido del gusto nos permite determinar la naturaleza de aquello que nos ponemos en la boca. Esta modalidad sensorial se encuentra localizada principalmente en la lengua, aunque algunas regiones de la faringe, paladar y epiglotis tienen cierta sensibilidad por esta función.

A la hora de ingerir un alimento, este último se disuelve en la saliva en diferentes componentes químicos que interactúan con receptores de células gustativas de la boca. De este modo, la información referente a la identidad y concentración del alimento es transducida y transmitida por estas células hacia el sistema nervioso central.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 2.65. Anatomía de las regiones implicadas en el sentido del gusto.



El sentido del gusto no sólo trabaja por lo que respecta al procesamiento de la información gustativa. Receptores somatosensoriales de la boca, por ejemplo, captan la información relativa a la temperatura y textura de los alimentos. Asimismo, la vista, el olfato y el gusto se combinan para dar lugar a la percepción del sabor del alimento. Se ha podido comprobar que existe un área cortical secundaria del gusto en la corteza orbitofrontal caudolateral, donde hay neuronas que son capaces de responder a combinaciones de estímulos visuales, olfativos y gustativos (probablemente la función de esta pequeña región cortical es la del procesamiento del sabor de los alimentos). Como añadido, el sistema del refuerzo cerebral se considera un buen indicador de las consecuencias placenteras de la ingesta de un determinado alimento, aumentando la probabilidad de que, en ocasiones, el sujeto vuelva a ingerir el alimento que le ha producido estas sensaciones agradables. De tal manera, se ha podido verificar la existencia de neuronas dopaminérgicas en el mesencéfalo capaces de responder ante la presencia visual de un alimento que sea reforzante para el animal. En este sentido, sin embargo, no puede obviarse el estado interno en que se encuentre la persona, dado que si se trata de una situación de privación de alimentos, la motivación para comer y la respuesta del sistema nervioso del refuerzo serán muy diferentes a si este mismo sujeto está saciado.

El sentido del gusto, junto con otros sentidos y sistemas, nos informa de si existe la necesidad de ingerir un determinado alimento, de las posibles consecuencias placenteras de esta ingesta y del momento en que estamos saciados.

digitalia
www.digitalia.us

4.1.1. Cualidades del gusto

Muchas de nuestras preferencias gustativas son innatas. El ser humano tiene la tendencia natural de ingerir sustancias de sabor dulce y salado, y de evitar muchas otras con características ácidas o amargas. Desde un punto de vista evolutivo, es adaptativo comer alimentos ricos en sales, como el cloruro sódico -NaCl- (con el fin de regular el equilibrio electrolítico del organismo), alimentos con alto contenido en azúcares (pudiendo, por tanto, mantener las constantes energéticas), así como evitar la ingesta de sustancias ácidas (puesto que la mayoría de los alimentos deteriorados por la acción de las bacterias adquieren un característico gusto ácido) o amargas (como muchos tipos de venenos alcaloideos). No obstante, por medio de la experiencia y el aprendizaje se pueden modificar estas preferencias gustativas innatas y encontrar agradable, por ejemplo, la degustación de una sustancia amarga, como puedan serlo el café o el chocolate.

Tradicionalmente, se pensaba que los humanos eran capaces de detectar cuatro gustos primarios: el dulce, el amargo, el ácido y el salado; con posterioridad, sin embargo, ha podido comprobarse la existencia de una quinta modalidad gustativa básica: el *umami* (la etimología japonesa le otorga la significación de 'delicioso'). Este último sería el sabor constituyente de los alimentos ricos en contenido proteico, en concreto de los que contienen el aminoácido glutamato.

Esta clasificación de las cualidades gustativas en cinco sabores primarios puede resultar limitada a la hora de poder ubicar gustos tales como el picante, el sabor astringente del té o los proporcionados por algunos metales.

El sabor de un determinado alimento se percibe como una combinación de diferentes sabores básicos, del olor de este alimento, así como de su textura y temperatura.

4.1.2. Células receptoras del gusto

Podemos hablar de la existencia, dentro de la boca, de una localización topográfica de las regiones que son más sensibles a un determinado sabor. En este sentido, el dulce se percibe con mayor sensibilidad en la punta de la lengua, el salado a lo largo de los lados posteriores-laterales, el ácido en los lados medios-laterales y las sustancias amargas en la región posterior.

Cualquier sabor se puede detectar a lo largo de toda la lengua; sin embargo, las distintas partes de este órgano tienen umbrales diferentes de estimulación, y permiten que una región concreta tenga más sensibilidad para un sabor determinado. En la lengua se pueden localizar unas protuberancias denominadas *papilas*. La mayor parte de los órganos receptores del gusto, o botones gustativos,

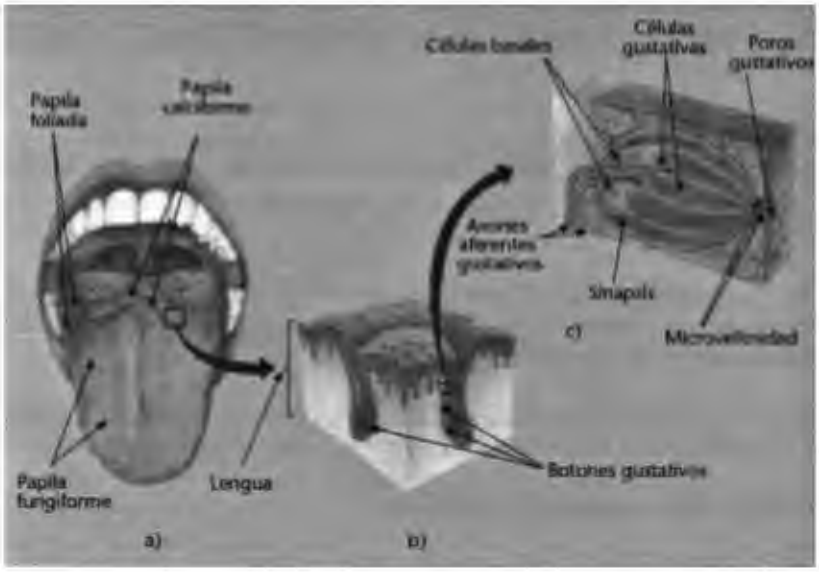
digitalia
www.digitalia.us

se encuentran alrededor de estas papilas (aproximadamente un 75%), de las que parece ser que hay tres tipos:

- *Fungiformes* (localizadas, fundamentalmente, en las dos terceras partes anteriores de la lengua y que contienen el 24% de los botones gustativos de la misma).
- *Foliadas* (localizadas en la parte más lateral y posterior de la lengua, con el 28% de los botones gustativos de la lengua).
- *Circunvaladas* o *caliciformes* (localizadas en el tercio posterior de la lengua, con el 48% de los botones gustativos).

Cada botón gustativo está compuesto por células receptoras del gusto, células basales y axones aferentes gustativos. Las células receptoras establecen sinapsis, por medio de su superficie basal, con dendritas de neuronas sensoriales primarias que enviarán la información del gusto hacia el cerebro. En la superficie apical de cada célula gustativa se proyectan unas microvellosidades donde se pueden localizar los receptores para las moléculas gustativas. Dichas microvellosidades se encuentran agrupadas en un pequeño agujero próximo a la superficie de la lengua, denominado *poro gustativo.*

Figura 2.66. Órganos receptores del gusto.



Esta figura se ve con más resolución en la web.

Capítulo II, apartado 4. Gráfico 43.

digitalia
www.digitalia.us

Las células receptoras del gusto se encuentran inmersas dentro de un ciclo continuo de crecimiento, muerte y regeneración celular, puesto que disponen de una vida media muy corta (aproximadamente diez días). Estas células están expuestas a un medio adverso, como es el de las secreciones salivales, lo que induce a su degeneración, muerte y reemplazo por nuevas células que volverán a establecer las conexiones con las dendritas aferentes denervadas.

4.1.3. Transducción de la señal gustativa

Cuando un estímulo gustativo activa un receptor de la superficie apical de una célula receptora gustativa, el potencial de esta última se modifica. Este cambio en el potencial (también denominado *potencial receptor*) puede despolarizar la célula y aumentar, por tanto, los niveles intracelulares de Ca^{2+}. Los niveles intracelulares de Ca^{2+} se pueden aumentar, por ejemplo, por medio de la apertura de canales de Ca^{2+} regulados por voltaje, o bien gracias a la liberación de Ca^{2+} de los depósitos intracelulares por medio del segundo mensajero IP3 (inositol trifosfato).

Este aumento intracelular de Ca^{2+} desencadena la liberación de neurotransmisor por parte de las vesículas sinápticas de las células receptoras gustativas, en la sinapsis que se establece con las terminaciones de las neuronas sensitivas primarias. Cuanto más alto sea el aumento del Ca^{2+} en el interior de la célula receptora gustativa, mayor será la frecuencia de los potenciales de acción producidos en los axones de las neuronas sensitivas.

Salado

El receptor para el gusto salado parece ser un canal de Na^+. Cuando ingerimos alimentos con NaCl, el catión Na^+ se disocia del anión Cl^- en contacto con la saliva.

Cuando está presente el Na^+ en la saliva, este último entra dentro de la célula gustativa a favor de gradiente de concentración y, de este modo, provoca la despolarización de la membrana.

La amilorida es una sustancia que produce un bloqueo de los canales de Na^+ y evita el paso de este último dentro de la célula y, por tanto, evita el gusto salado.

Capítulo II, apartado 4. Gráfico 44.

Ácido

Las soluciones ácidas generan iones de hidrógeno (H^+) con el contacto con el agua. En la célula gustativa hay canales de K^+ que, en condiciones normales, están abiertos y permiten la salida del K^+ a favor de gradiente de concentración.

digitalia
www.digitalia.us

Los iones de H^+ se pueden unir en lugares específicos de estos canales, cambiando su conformación estructural y cerrando el poro del canal, evitando la corriente de salida del K^+. Asimismo, los iones de H^+ también pueden difundirse por medio de canales de Na+.

Capítulo II, apartado 4. Gráfico 45.

Dulce

Sustancias como la sacarosa se pueden unir a receptores de las células receptoras gustativas, que se encuentran acoplados al mecanismo de segundo mensajero del AMPc. Parece ser que dichas sustancias también podrían actuar regulando directamente canales iónicos.

Capítulo II, apartado 4. Gráfico 46.

Amargo

La transducción de la información del sabor amargo es ciertamente muy compleja. Una sustancia amarga se puede unir a una proteína canal selectiva para el K^+. Del mismo modo, una sustancia amarga puede unirse a un receptor acoplado a una proteína G, haciendo aumentar la concentración del segundo mensajero (IP3) en el interior de la célula receptora.

Capítulo II, apartado 4. Gráfico 47.

Capítulo II, apartado 4. Gráfico 48.

Umami

Aminoácidos como la prolina, la arginina o el glutamato son capaces de despolarizar las células gustativas cuando se unen a proteínas canal para determinados cationes. Otros aminoácidos, como la leucina, tienen sabor amargo y su mecanismo de transducción involucra sistemas de segundos mensajeros.

Capítulo II, apartado 4. Gráfico 49.

4.1.4. La vía gustativa

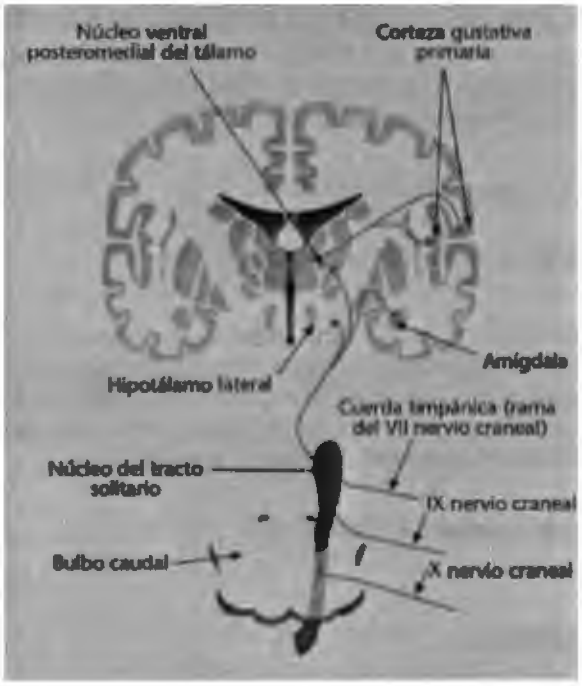
Los axones sensitivos primarios que inervan las células receptoras gustativas se distribuyen en tres nervios craneales: facial (VII), glosofaríngeo (IX) y el vago (X). El nervio facial envía la información gustativa de los dos tercios anteriores

digitalia www.digitalia.us

de la lengua por medio de la cuerda timpánica (rama de este nervio); el glosofaríngeo envía la información gustativa del tercio posterior de la lengua por medio de la rama lingual; para acabar, el par craneal vago envía la información gustativa proveniente de la epiglotis. Estos axones se proyectan hacia neuronas de las regiones rostral y lateral del núcleo del tracto solitario a la altura del bulbo raquídeo.

En el núcleo gustativo del tracto solitario las vías divergen. La parte de la información que llega al hipotálamo lateral y a la amígdala es importante para el procesamiento de la información emocional y reforzante, relacionada con el gusto. Otra parte de la misma es la que va hasta el neocórtex y hace relevo en el núcleo ventral posteromedial del tálamo. Las neuronas de este núcleo talámico envían sus axones hacia la corteza gustativa primaria (localizada en la corteza frontal insular y opercular). Las neuronas de esta región primaria proyectan hacia la corteza gustativa secundaria (localizada en la corteza orbitofrontal lateral caudal).

Figura 2.67. Vías neurales del sentido del gusto.

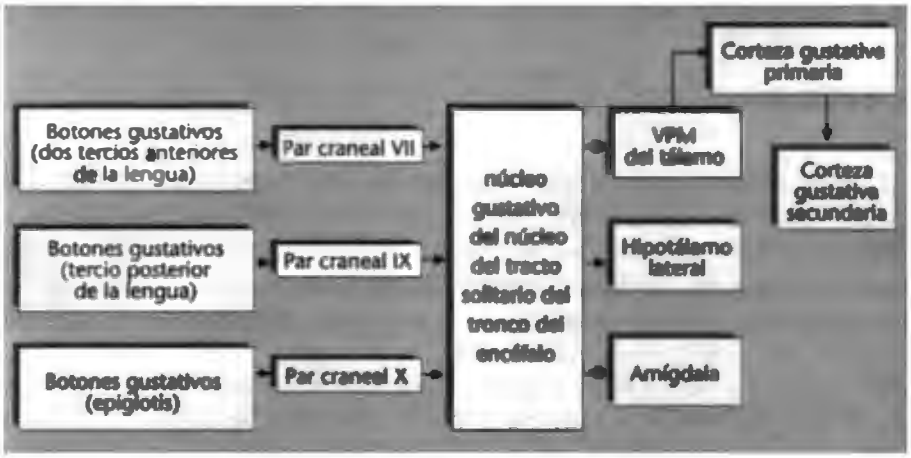


Esta figura se ve con más resolución en la web.

Capítulo II, apartado 4. Gráfico 50.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 2.68. Resumen de las principales vías del procesamiento de la información gustativa.



La información gustativa está procesada tanto en el ámbito cortical como en el subcortical.

4.1.5. Codificación neuronal del sentido del gusto

Existen dos hipótesis sobre la manera en que la información sobre una determinada sustancia gustativa (tipo de sustancia, textura, concentración, temperatura, etc.) se representa en patrones de activación neural hasta llegar al cerebro, lugar donde se genera la percepción final del gusto.

Hipótesis de las líneas marcadas

Diferentes partes de la lengua poseen sensibilidades diferenciadas en determinadas sustancias gustativas. De este modo, un axón sensitivo primario suele responder mejor a una determinada calidad gustativa. La hipótesis de las líneas marcadas expone el hecho de que una calidad gustativa determinada genera una mayor cantidad de potenciales de acción en una célula receptora concreta. Esta información se transmitirá al cerebro por medio de las vías que codifican mejor para esta calidad gustativa.

Hipótesis de la codificación de la población

En el gusto, los receptores sensoriales pueden ser sensibles a más de una calidad gustativa, pero no a todos los sabores. La hipótesis de la codificación de la población expone que la codificación de un determinado gusto responde al patrón de activación de un conjunto o población de células receptoras. Así, con una gran población de células con diferentes patrones de respuesta, el cerebro

digitalia
www.digitalia.us

es capaz de distinguir entre diferentes sabores e, incluso, codificar la información relacionada con el olor, la temperatura y la textura de los alimentos.

4.2. El olfato

El olfato, junto con el sentido del gusto, informa de la disponibilidad de alimentos y ayuda a evitar los que están deteriorados y que, por consiguiente, son inapropiados para su consumo. Asimismo, inicia cambios fisiológicos necesarios para la digestión. El olfato también participa en funciones biológicas no relacionadas con la comida: en animales, la comunicación sexual entre machos y hembras se suele iniciar por vía olfativa.

Para los humanos, el olfato es muy enigmático. En ocasiones, un olor nos evoca memorias. No tenemos un buen vocabulario para describir los olores, muchas veces lo que decimos es que un olor nos recuerda a alguna otra cosa. Por tanto, aunque podemos percibir miles de diferentes moléculas olorosas, nuestra capacidad olfativa está limitada con respecto a otros mamíferos.

4.2.1. El sistema olfativo

El estímulo oloroso se caracteriza por ser sustancias volátiles con un peso molecular de quince a trescientos. Casi todos los compuestos olorosos son liposolubles y de origen orgánico (aunque muchas sustancias con estas características no huelen).

Las moléculas olorosas son captadas por células sensoriales situadas en el epitelio olfatorio y que transportan información hasta el cerebro. En el epitelio olfativo, además de las células sensoriales, también encontramos las de apoyo. Las neuronas olfativas sensoriales se diferencian del resto de las neuronas en el hecho de que poseen una vida corta, de tres a sesenta días, de manera que estas neuronas del epitelio olfativo se van renovando continuamente.

Las neuronas sensoriales olfativas son de tipo bipolar:

- Del polo apical sale una dendrita hacia la superficie del epitelio, donde se divide en cilios (las moléculas olorosas estimulan estos últimos). Los cilios penetran en la capa de mucosa. La mucosa olfativa también posee terminaciones nerviosas libres de axones del nervio trigémino que intervienen posiblemente en las sensaciones de dolor que, en ocasiones, se producen al oler sustancias como el amoniaco.

digitalia
www.digitalia.us

- Del polo basal, el axón de las neuronas sensoriales se proyecta hacia el bulbo olfatorio atravesando el hueso craneal por la lámina cribiforme. En el bulbo olfatorio, las células sensoriales harán sinapsis con neuronas que llevarán la información olfativa hasta el córtex.

Los cilios de las neuronas sensoriales están especializados en detectar olores.

Codificación neural del olor/transducción de la molécula olfativa

A diferencia del gusto, no ha sido posible determinar cuáles son los olores básicos. Los estudios psicofísicos han llevado a cabo algunos intentos de clasificación. Se han propuesto siete olores básicos, a partir de los cuales se derivan el resto: etéreo, afrutado, floral, alcanfor, menta, pútrido y acre. Estas clasificaciones no son satisfactorias, puesto que no han conseguido relacionar las características de la estructura molecular con la calidad sensorial.

Cuando los receptores olfativos interactúan con las moléculas olfativas, responden generando potenciales graduados (locales) que se difunden pasivamente por el soma hasta llegar al segmento inicial del axón, donde se genera un potencial de acción al llegar al umbral de descarga.

WWW Capítulo II, apartado 4. Gráfico 51.

Los cilios de las neuronas sensoriales poseen receptores acoplados a una proteína G. La unión de la molécula olorosa al receptor producirá un aumento intracelular de AMPc y la apertura de canales de cationes (Ca^{2+} / Na^{+}). La entrada de cationes despolarizará la membrana de la neurona sensorial desencadenando la generación de potenciales de acción.

Cada tipo de neurona olfatoria expresa un solo tipo de receptor y, por tanto, transmite al cerebro información de un tipo de receptor.

El bulbo olfatorio

La información sensorial se transmite a neuronas del bulbo olfatorio que están situadas en la base del cerebro. Las neuronas sensoriales hacen sinapsis con dendritas de neuronas del bulbo situadas en unas unidades funcionales denominadas *glomérulos*.

Cada célula receptora olfatoria envía un único axón al bulbo olfatorio. Por norma general, estos axones son extremadamente finos y amielínicos y van en paquetes de cien a mil, cubiertos por una capa de mielina producida por células de Schwann.

En los glomérulos se encuentran tres tipos de neurona:

- Células mitrales.
- Células empenechadas.

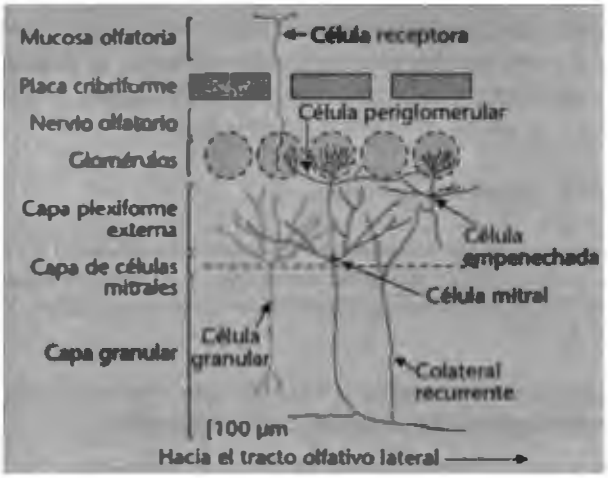
digitalia www.digitalia.us

- Células periglomerulares.

Los axones de las células mitrales y empenechadas proyectan hacia el córtex olfatorio. Las células periglomerulares son interneuronas.

Por cada mil axones sensoriales que entran en el bulbo, sólo sale uno procedente de una neurona mitral o empenechada. Estudios de registros de células mitrales en animales expuestos a diferentes olores indican que estas últimas pueden responder a múltiples olores, pero que las células mitrales de diferentes glomérulos responden a distintos tipos de olores. Los axones de las neuronas sensoriales que expresan un mismo receptor convergen en pocos glomérulos, de manera que cada uno de los mismos recibe información de un tipo de receptor.

Figura 2.69. La información sensorial puede procesarse en el bulbo antes de enviarse al córtex.



Las células periglomerulares interconectan diferentes glomérulos (por medio de sinapsis inhibitorias dendodendríticas). Asimismo, dentro del bulbo (pero en una capa más profunda) se encuentra otro tipo de interneuronas, las células granulares, que no tienen axones, y que hacen sinapsis dendrodendríticas con las células mitrales. Sus efectos también son inhibitorios.

De hecho, la codificación de la información olfativa por lo que respecta al bulbo todavía no se ha descifrado; sin embargo, se piensa que determinados glomérulos podrían responder preferentemente ante tipos de olores. Podría ser que la identidad de un olor fuera codificada por la combinación de diferentes receptores que reconozcan distintas características estructurales de aquél. Así, cada receptor podría ser como un componente del código de diferentes olores, permitiendo la discriminación de los mismos.

digitalia
www.digitalia.us

4.2.2. Vías olfatorias

Los axones de las células mitrales y empenechadas viajan a través del tracto olfatorio lateral hasta el córtex. El córtex olfatorio, definido como la parte de la corteza que recibe proyecciones directas del bulbo, incluye:

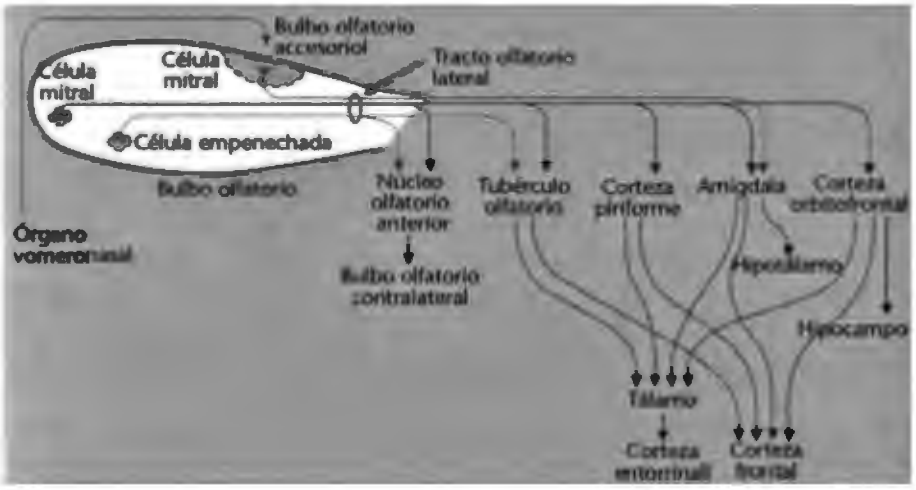
- El núcleo olfatorio anterior que proyecta hacia el bulbo contralateral (conecta los dos bulbos a través de la comisura anterior).
- Córtex piriforme.
- Tubérculo olfatorio.
- Partes del córtex entorrinal.
- Partes de la amígdala.

El córtex piriforme, el tubérculo olfatorio, el córtex entorrinal y la amígdala proyectan en el córtex orbitofrontal (a través del tálamo) y en el córtex frontal. La discriminación consciente de los olores parece depender del neocórtex (orbitofrontal y frontal).

Otras conexiones:

- La amígdala proyecta al hipotálamo. Los aspectos emocionales de los olores se relacionan con estas proyecciones.
- El córtex entorrinal proyecta al hipocampo.

Figura 2.70. Detalle de las conexiones de las células sensoriales primarias en el bulbo olfativo.



digitalia
www.digitalia.us

4.2.3. Las feromonas

Algunas especies liberan sustancias (las feromonas) que influyen en la conducta o procesos fisiológicos de otros miembros de su especie. Las feromonas son importantes en la conducta sexual. Parece que las feromonas afectan directamente a la secreción de hormonas hipotalámicas e hipofisarias del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. La fuente de las feromonas es, por norma general, la orina y las secreciones glandulares. Hace más de cuarenta años que se conoce que el olor de un macho extraño puede provocar la reabsorción de los fetos en la rata hembra preñada por un macho diferente.

¿Por medio de qué sistema ejercen sus efectos las feromonas?

Se ha descrito una estructura olfativa diferente de la misma mucosa olfativa: el órgano vomeronasal. Este último se encuentra presente en todas las categorías de mamíferos, con la excepción de los cetáceos (ballenas y delfines). El órgano vomeronasal ocupa en el cerebro un área de proyección especializada, el bulbo olfatorio accesorio, que se distingue morfológicamente del bulbo olfatorio principal y que se encuentra un poco posterior al mismo.

El bulbo olfatorio principal y el accesorio difieren en el patrón de conexiones. Las células mitrales del bulbo olfatorio accesorio proyectan casi exclusivamente a regiones de la amígdala que proyectan al hipotálamo.

digitalia
www.digitalia.us

Capítulo III

Sistema sensorial y motor. Control motor

1. Control motor

1.1. Características generales del sistema motor

En este tema explicaremos cómo se llevan a cabo las *acciones motoras voluntarias*: cómo se deciden, cómo se planifican y cómo se organiza su ejecución.

Nuestro sistema motor puede realizar tres tipos de movimiento:

1) *Movimiento voluntario* (leer, tocar el piano, etc.):

- Movimientos dirigidos a un motivo o propósito determinado.
- Su ejecución mejora con la práctica.
- Pueden producirse como respuesta a un estímulo externo, o no.

2) *Respuestas reflejas* (retirada de la mano al tocar una taza que quema):

- Respuestas rápidas estereotipadas e involuntarias ante estímulos elicitadores.

3) *Patrones motores rítmicos* (caminar, correr, masticar, etc.):

- Combinación de actos voluntarios y reflejos.
- Por norma general, el inicio y el final de estos movimientos son voluntarios; sin embargo, una vez iniciados, el movimiento continúa de una manera más o menos estereotipada.

La conducta motora constituye una de las vías de expresión más importante de las personas. Todo el comportamiento, sea consciente o inconsciente, se basa en un conjunto de contracciones musculares orquestadas por el encéfalo y la médula espinal.

digitalia
www.digitalia.us

El sistema motor se caracteriza por:

1) Recibir información sensorial constante.Presentar una doble organización: jerárquica y en paralelo.
2) El sistema motor recibe información sensorial constante

El funcionamiento del sistema motor está íntimamente relacionado con el funcionamiento de los sistemas sensoriales. La visión, la audición y los receptores situados en la superficie corporal informan de la situación de los objetos en el espacio y de nuestro cuerpo con respecto a los mismos. Los propioceptores de la musculatura y articulaciones y el sistema vestibular informan de la longitud y tensión de los músculos y de la posición del cuerpo en el espacio. El sistema motor utiliza esta información para seleccionar la respuesta apropiada (*planificar el movimiento*) y para llevar a cabo los ajustes necesarios mientras se realiza el movimiento (*refinar el movimiento*).

Cuando queremos tomar un objeto con la mano, el sistema motor utiliza la información que le proporcionan los sistemas sensoriales para corregir, en el caso de que sea necesario, la trayectoria marcada (*procesos de retroalimentación* o *feedback*). En ocasiones, es más efectivo utilizar mecanismos de anteroalimentación. Por ejemplo, cuando queremos atrapar una pelota que nos han lanzado, debemos predecir la trayectoria que seguirá para poder situar las manos correctamente. En este caso, el sistema de anteroalimentación debe interpretar las señales visuales correctamente para poder tensar la musculatura con anticipación al impacto de la pelota.

Doble organización del sistema motor: jerárquica y en paralelo

Organización jerárquica: el sistema motor está formado por diferentes componentes relacionados por vías que siguen una trayectoria descendente. Todos los movimientos son producidos por neuronas motoras de la médula y el tronco del encéfalo que inervan los músculos. Estas motoneuronas están controladas y coordinadas por el encéfalo, por neuronas de la corteza cerebral y el tronco del encéfalo. Encontramos tres niveles principales de control motor: médula espinal, tronco del encéfalo y corteza cerebral.

Motoneuronas primarias o tipo alfa de la médula y del tronco del encéfalo:

- Ocupan el nivel inferior de la jerarquía del sistema motor. Después de desconectarse la médula espinal de los centros superiores, una estimulación apropiada puede producir respuestas motoras reflejas.
- Sobre éstas convergen todas las órdenes motoras de los niveles superiores.
- Envían sus axones fuera del SISTEMA NERVIOSO CENTRAL para inervar las fibras de la musculatura esquelética. También sinaptan con interneuronas.
- Tienen autonomía para realizar movimientos estereotipados automáticos (respuestas reflejas).

digitalia
www.digitalia.us

Tronco del encéfalo

- Constituye un nivel intermedio en la jerarquía del sistema motor.
- En diferentes núcleos del tronco del encéfalo se originan vías descendentes hacia la médula espinal.

Corteza cerebral

- Es el nivel superior de la jerarquía motora.
- Incluye las áreas de asociación de la corteza parietal y prefrontal y las áreas propiamente motoras (las áreas premotoras y motora primaria).
- Es la responsable de planificar, iniciar y dirigir los movimientos voluntarios.
- La corteza cerebral ejerce esta influencia directamente por medio de proyecciones sobre la médula e, indirectamente, intercediendo proyecciones a centros del tronco del encéfalo que proyectan a la médula espinal.

Las vías motoras descendentes con origen en la corteza y el tronco del encéfalo son esenciales para el control de los movimientos voluntarios y constituyen el nexo entre los pensamientos y las acciones.

Organización en paralelo: desde los niveles superiores de la jerarquía motora las órdenes llegan a los niveles inferiores directamente o a través del tronco del encéfalo. Este hecho pone de manifiesto que los sistemas motores no sólo están organizados en serie, sino también en paralelo. El procesamiento en serie y en paralelo de las vías motoras descendentes aporta una mayor capacidad de procesamiento y de adaptación en el control motor.

Capítulo III, apartado 1. Gráfico 52.

Organización jerárquica y en paralelo del sistema motor.

Los sistemas de los ganglios basales y el cerebelo

Hemos hablado de tres niveles relacionados con el control motor: las motoneuronas alfa de la médula y el tronco del encéfalo, el tronco del encéfalo y la corteza cerebral. Es preciso destacar la existencia de otros dos subsistemas relacionados con el control motor:Los ganglios basales.El cerebelo.Estos sistemas no tienen acceso directo a las motoneuronas alfa, sino que regulan la actividad de las neuronas motoras que dan origen a las vías descendentes.

Cerebelo

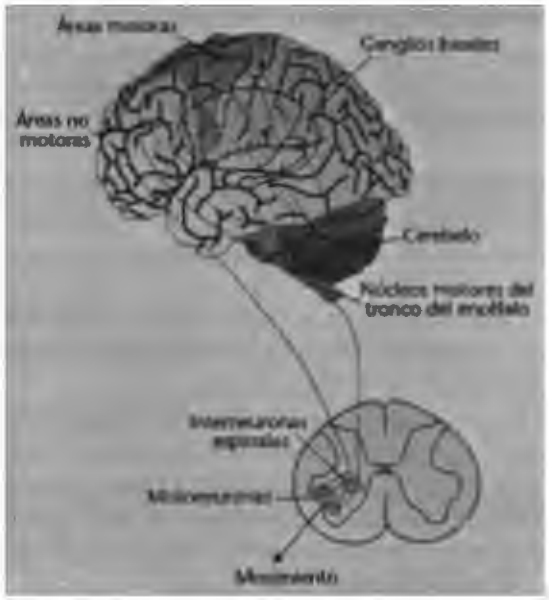
Una de las principales funciones es corregir los errores en el movimiento comparando las órdenes motoras producidas en la corteza y el tronco del encéfalo con la retroalimentación sensorial sobre los movimientos que realmente se están produciendo.

digitalia
www.digitalia.us

Ganglios basales

La importancia de los ganglios basales en el movimiento se pone de manifiesto al observar las alteraciones motoras que acompañan las disfunciones de los ganglios basales, la enfermedad de Parkinson y la de Huntington.

Figura 3.1. Organización del sistema motor.



Esta figura se ve con más resolución en la web.

Capítulo III, apartado 1. Gráfico 53.

1.2. Órganos efectores

Nuestros movimientos no son más que el resultado de la contracción de los músculos.

1.2.1. Los músculos

En los mamíferos, podemos distinguir tres tipos de músculos:

- *Estriados*: son los que posibilitan nuestro movimiento (o el de nuestro esqueleto). La mayoría de los músculos que están activados de manera vo-

digitalia
www.digitalia.us

luntaria son del tipo estriado. El nombre *musculatura estriada* se explica porque las fibras musculares aisladas aparecen con bandas o estrías cuando se observan en el microscopio óptico. Los músculos estriados también se denominan *esqueléticos*, puesto que todos los músculos que se encuentran fijados en el esqueleto son de este tipo.

- *Cardíaco*: se encuentra en el corazón y se utiliza exclusivamente para bombear la sangre.
- *Lisos*: la musculatura lisa está controlada por el sistema nervioso autónomo y es la responsable del movimiento de vísceras y órganos internos (estómago, intestino, útero, etc.).

1.2.2. Musculatura estriada

- Los músculos estriados están formados por muchas fibras: las fibras musculares. Cuando se mira en el microscopio óptico una fibra muscular, se puede observar que contiene miofibrillas, y que cada una de las mismas repite a lo largo de su longitud un patrón de bandas claras y oscuras. Por este motivo, se denomina *musculatura estriada*.
- Las bandas oscuras se corresponden con las regiones donde se encabalgan los filamentos de actina y miosina.
- Las fibras musculares son células grandes. La mayor parte de su citoplasma está formado por miofibrillas.
- Una miofibrilla consta de una cadena de pequeñas unidades repetidas regularmente, denominadas *sarcómeros* (los sarcómeros son las unidades contráctiles de las fibras).
- Cada sarcómero contiene dos tipos de filamentos dispuestos en paralelo:

1) Filamentos gruesos (formados por moléculas de miosina).
2) Filamentos delgados (formados por moléculas de actina).

La principal función del sistema nervioso motor es el control de las fibras musculares.

¿Cómo se produce la contracción muscular?

Los músculos esqueléticos están inervados por axones mielínicos de motoneuronas alfa que llevan información desde el SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. La sinapsis entre una neurona motora y la membrana de una fibra muscular constituye la unión neuromuscular.

Las motoneuronas alfa son neuronas motoras que tienen su cuerpo en el asta anterior o ventral de la médula espinal y en núcleos motores de los pares craneales. La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la degeneración progresiva de las motoneuronas alfa de la médula es-

digitalia
www.digitalia.us

pinal y tronco del encéfalo (acaban degenerando también las neuronas motoras de la corteza). Los afectados presentan debilidad y atrofia de la musculatura esquelética. En algunos casos, esta enfermedad puede tener una base genética: una mutación en el brazo largo del cromosoma 21.

La mayoría de las fibras musculares están inervadas por una sola motoneurona alfa; sin embargo, cada axón motor cuando llega al músculo se ramifica, estableciendo sinapsis con muchas fibras diferentes. Todas las fibras inervadas por un mismo axón se contraen como respuesta a los potenciales de acción de la misma motoneurona.Cada motoneurona alfa y las fibras musculares que inerva constituyen una entidad funcional, la unidad motora[8].

El número de fibras musculares inervadas por un único axón varía considerablemente dependiendo de la precisión con que el músculo se pueda controlar. Así, en los músculos que mueven los dedos o los ojos, la razón puede ser más pequeña de 1 a 10; en cambio, en los músculos que mueven las piernas, la razón puede ser de 1 a varios centenares.

¿Cómo se traducen los potenciales de acción en contracción muscular?

- Cuando un axón de una motoneurona alfa llega al músculo, pierde su capa de mielina y se ramifica.
- Los botones terminales de estas ramificaciones penetran hasta una zona especializada de la membrana de la neurona muscular denominada *placa terminal*.
- Cuando el potencial de acción llega a la terminal axónica, la motoneurona libera acetilcolina en el espacio sináptico. Esta última se une a receptores nicotínicos de la membrana de la fibra muscular.
- Como respuesta de la unión del neurotransmisor al receptor, se produce la contracción muscular (esta última se produce cuando los filamentos de actina y miosina de las miofibrillas se deslizan unos sobre otros, de manera que la longitud total de la fibra muscular se acorta; los filamentos delgados de actina aumentan su superposición respecto de los gruesos de miosina).

WWW Capítulo III, apartado 1. Gráfico 54.

Modelo de deslizamiento de los filamentos que explica la contracción muscular. El modelo de deslizamiento de los filamentos fue propuesto en 1954 por dos grupos científicos independientes, de H. Huxley y J. Hanson y de A. Huxley y R. Niedergerke.

Como podéis observar, los sistemas motores son muy diferentes de los sistemas sensoriales. Estos últimos transforman la energía física en información nerviosa, mientras que los sistemas motores traducen las señales neurales en contracción muscular para producir movimiento.

8. El término *unidad motora* fue propuesto por Sherrington en 1925.

digitalia www.digitalia.us

En el caso de los sistemas sensoriales, la información se dirige de la periferia al SISTEMA NERVIOSO CENTRAL y, por tanto, es aferente, mientras que en los sistemas motores se dirige desde los centros de control motor del SN a la periferia por medio de las vías eferentes. Los pasos que se producen desde que se libera la acetilcolina hasta que se produce la contracción muscular son los siguientes:

- La unión de la acetilcolina al receptor produce la apertura de canales de Na^+/K^+.
- Entra Na^+ y sale K^+.
- Se produce una despolarización de la membrana posináptica denominada *potencial de placa terminal.*
- Esta despolarización produce la apertura de canales de Na^+ dependientes de voltaje.
- Entra Na^+.
- Se llega al umbral de descarga: se produce una despolarización suficiente para disparar un potencial de acción.
- Este potencial de acción induce la contracción de la fibra muscular.

Cada potencial de acción de una motoneurona libera suficiente neurotransmisor para despolarizar la membrana de la fibra muscular hasta su umbral de descarga.Aunque un PEP y un potencial de placa constituyen despolarizaciones de la membrana posináptica, presentan claras diferencias: un solo PEP nunca desencadena un potencial de acción y, en cambio, la amplitud de un potencial de placa es suficiente para generar un potencial de acción que producirá la contracción de la fibra muscular.

Capítulo III, apartado 1. Gráfico 55.

Cuando un potencial de acción llega al botón terminal de la motoneruona á se libera acetilcolina que interacciona con receptores nicotínicos de la fibra muscular. En consecuencia, se abren canales de Na^+ y K^+ que despolarizan la membrana. Esta despolarización produce la apertura de canales de Na^+ dependientes de voltaje. La despolarización resultante será suficiente para desencadenar un potencial de acción.

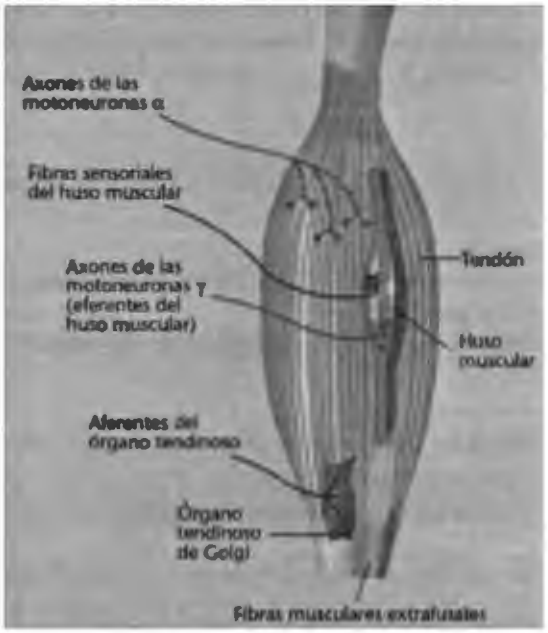
Receptores sensoriales de la musculatura esquelética

Para la producción del movimiento es esencial que los centros motores reciban información sensorial desde los músculos. Los centros de control motor necesitan información sobre la posición del cuerpo y de las extremidades y del estado de los músculos antes de realizar un acto motor y durante el mismo. En los músculos existen dos tipos de receptores musculares:

- Husos musculares.
- Órganos tendinosos de Golgi.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 3.2. Localización de los husos musculares y de los órganos tendinosos de Golgi en el músculo.



Husos musculares

Los husos musculares están formados por fibras musculares (denominadas *intrafusales*) dispuestas en paralelo entre las fibras que constituyen el músculo esquelético (que también se denominan *extrafusales*).

Los husos musculares captan información sensorial que envían al SISTEMA NERVIOSO CENTRAL por medio de axones mielinizados. Estos últimos transmiten información propiorreceptiva hasta centros encefálicos de control motor, pero también pueden hacer sinapsis con neuronas motoras de la médula espinal participando en reflejos medulares. Como el resto de las neuronas que llevan información al SISTEMA NERVIOSO CENTRAL desde la periferia, estas fibras dejan su soma en los ganglios espinales de la raíz dorsal.

Los husos musculares se activan principalmente cuando se produce un estiramiento del músculo. Por tanto, llevan información sobre la longitud del mismo. Cuando se produce un estiramiento del músculo, se deforman las fibras intrafusales produciendo un aumento en la actividad de las neuronas sensoriales que inervan los husos. Dichas neuronas sensoriales hacen sinapsis directamente sobre neuronas motoras alfa de la raíz ventral de la médula espinal, pero también transmiten la información a centros superiores de control motor.

digitalia
www.digitalia.us

El estiramiento del músculo del codo, que se produce cuando tomamos un objeto que pesa con la mano, desencadena una contracción refleja del mismo que se opone al estiramiento y que impide que el objeto nos caiga. Asimismo, los husos reciben inervación de motoneuronas gama que tienen el soma en el asta ventral de la médula espinal. La activación de dichas motoneuronas produce un aumento en la cantidad de tensión de las fibras intrafusales, pero sin producir movimiento. Estas motoneuronas están más relacionadas con procesos de regulación que con la ejecución de los movimientos: la contracción de las fibras intrafusales incrementa la sensibilidad de las fibras sensoriales al estiramiento muscular.

Recordad que las motoneruonas que inervan las fibras extrafusales también poseen su soma en la raíz ventral de la médula espinal y, asimismo, son del tipo alfa.

Órganos tendinosos de Golgi

Los órganos tendinosos de Golgi son receptores encapsulados dispuestos en serie con las fibras musculares extrafusales y situados en la unión del músculo en el tendón. La contracción del músculo suele producir un estiramiento del tendón que desencadena potenciales de acción en neuronas sensoriales. Los axones de dichas neuronas hacen sinapsis con interneuronas inhibitorias de la médula espinal que sinaptan con motoneuronas alfa que inervan el mismo músculo.

Por tanto, el órgano tendinoso de Golgi se puede considerar como un sistema de retroalimentación negativo que regula la tensión muscular, disminuyendo la activación de los músculos cuando se generan fuerzas excepcionalmente grandes. A diferencia de los husos, los órganos tendinosos de Golgi responden a la contracción muscular y, por consiguiente, codifican información sobre la tensión muscular (fuerza de estiramiento).

Capítulo III, apartado 1. Gráfico 56.

1.3. Control central del movimiento: la médula y el tronco del encéfalo

En este apartado explicaremos cómo se lleva a cabo el control motor en los niveles inferiores de la jerarquía del control motor, las motoneuronas alfa de la médula espinal y el tronco del encéfalo.

1.3.1. Médula espinal

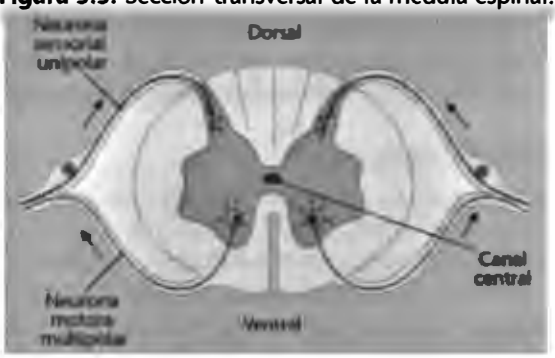
La mayoría de las motoneuronas que inervan la musculatura estriada se encuentran en el asta ventral de la médula espinal.

digitalia
www.digitalia.us

Los grupos de motoneuronas que inervan las extremidades superiores se localizan en la intumescencia cervical de la médula, y los que inervan las piernas en la lumbar.

La lesión de las neuronas motoras medulares produce parálisis o paresia (debilidad muscular) del músculo afectado. Dicha lesión impide la transferencia de todo tipo de actividad neural a las fibras musculares, sea voluntaria o refleja.

Figura 3.3. Sección transversal de la médula espinal.

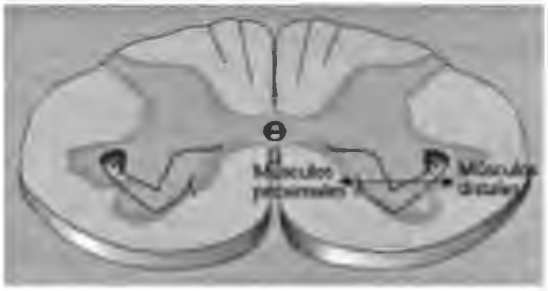


WWW Capítulo III, apartado 1. Gráfico 57.

Los cuerpos de las motoneuronas que inervan la musculatura esquelética presentan una organización espacial "distal-proximal":

- Las motoneuronas que inervan la musculatura axial (músculos del tronco: cuello y espalda) se localizan cerca de la línea media de la médula espinal.
- Las motoneuronas que inervan la musculatura proximal se localizan *medialmente*.
- Las motoneuronas que inervan la musculatura distal se localizan progresivamente más *lateralmente*.

Figura 3.4. Organización somatotópica de las neuronas motoras en un corte transversal de la médula espinal.



digitalia
www.digitalia.us

Las neuronas que inervan los músculos de los hombros están más próximas a la línea media que las que inervan los músculos de los brazos.

Los músculos proximales (especialmente los músculos extensores de las piernas) y la musculatura axial se utilizan principalmente para mantener el equilibrio y la postura.Los músculos distales (especialmente los de las extremidades superiores) se utilizan para actividades de manipulación fina.

Es conveniente recordar que en el tronco del encéfalo también se encuentran motoneuronas alfa (que tienen el soma en núcleos motores de los pares craneales) que controlan la musculatura de la cara.

1.3.2. Tronco del encéfalo

En diferentes núcleos del tronco del encéfalo se originan proyecciones hacia motoneuronas de la médula. Dichas proyecciones siguen la disposición medial lateral ya comentada en el apartado anterior. Así, las vías descendentes que parten desde el tronco del encéfalo se organizan en dos subsistemas, uno medial y uno lateral.

Vías mediales: tractos vestíbulo-espinales, tractos retículo-espinales y tracto tectoespinal

Las vías mediales acaban sobre motoneuronas que controlan los músculos axiales y proximales de las extremidades. El sistema medial posee tres componentes principales: los tractos vestíbulo-espinales, los tractos retículo-espinales y el tracto tectoespinal.

Las vías troncoencefálicas mediales forman el componente filogenéticamente más antiguo de los sistemas motores descendentes. El sistema medial se relaciona con el siguiente:

- El mantenimiento de la posición erecta del cuerpo.
- El mantenimiento de la posición estable del cuerpo mientras se realiza cualquier movimiento (integrando los movimientos del cuerpo y de las extremidades).
- Los movimientos de orientación del cuerpo y de la cabeza.
- La locomoción.

Tractos vestíbulo-espinales (lateral y medial). Los tractos vestibulares se originan en los núcleos vestibulares, donde llegan los axones del VIII par craneal que llevan información de la posición de la cabeza en el espacio desde el órgano vestibular.

Tractos retículo-espinales (lateral y medial). Los tractos retículo-espinales se originan en diferentes núcleos de la formación reticular de la protuberancia y el bulbo.

digitalia
www.digitalia.us

Tracto tectoespinal. El tracto tectoespinal se origina en los colículos superiores del mesencéfalo. Este sistema es importante para la coordinación de los movimientos de la cabeza y de los ojos.

Vía lateral: tracto rubroespinal

Las vías laterales con origen en el tronco del encéfalo finalizan sobre motoneuronas que controlan la musculatura distal de las extremidades. La principal vía de este sistema es el tracto rubroespinal.

El *tracto rubroespinal* tiene su origen en el núcleo rojo del mesencéfalo y se relaciona con el control de la musculatura distal de las extremidades (antebrazo y mano, sin los dedos, y parte inferior de las piernas y pies).

El tracto rubroespinal colabora con el tracto córtico-espinal lateral para el control de los movimientos independientes de las extremidades y de las manos (pero no de los dedos). Como veremos más adelante, el tracto córtico-espinal lateral es el responsable de los movimientos independientes de los dedos.

1.4. Control central del movimiento: la corteza cerebral

En este apartado explicaremos cómo se lleva a cabo el control motor en el nivel superior de la jerarquía motora, la corteza cerebral.

1.4.1. Cortezas de asociación

Como ya sabéis, cada área sensorial primaria proyecta un área de asociación unimodal que integra información de sólo un tipo de modalidad sensorial. Las áreas de asociación unimodal proyectan a áreas de asociación multimodal que integran información de más de una modalidad sensorial. Algunas de dichas áreas participan en la planificación y programación de los movimientos, enviando información a las áreas premotoras y motora primaria de la corteza.

El término *córtex primario* posee dos significados diferentes: las áreas sensoriales primarias son el primer lugar de procesamiento cortical de la información sensorial, mientras que el córtex motor primario es el último lugar donde se procesan las órdenes motoras.

Las áreas de asociación multimodal integran información de las diferentes modalidades sensoriales y "vinculan" la información sensorial con la planificación del movimiento.

digitalia
www.digitalia.us

Corteza de asociación parietal posterior

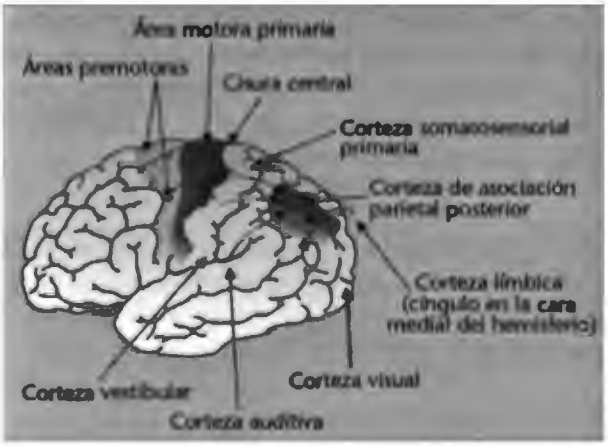
Antes de empezar un determinado movimiento, es necesario que el SN conozca la posición de las diferentes partes del cuerpo que se deben mover y la posición de los objetos a los que va dirigido el movimiento. La información referente al mundo exterior debe correlacionarse con la información de nuestro cuerpo y con nuestro estado emocional.

Capítulo III, apartado 1. Gráfico 58.

La corteza parietal posterior (áreas 5, 7, 39 y 40 de Brodmann) recibe aferencias de las cortezas siguientes:

- Las cortezas somatosensorial, vestibular, auditiva y visual. Por tanto, tiene acceso a información sobre la posición de las partes del cuerpo y de la situación de los objetos en el entorno en que se producirá el movimiento.
- La corteza motora que, por consiguiente, tiene acceso a los programas motores.
- La corteza límbica, por lo que tiene acceso al estado motivacional del organismo.

Figura 3.5. Principales aferencias corticales de la corteza de asociación parietal posterior.



La corteza parietal posterior (áreas 5, 7, 39 y 40 de Brodmann) proyecta los elementos siguientes:

- Corteza de asociación prefrontal dorsolateral.
- Áreas premotoras.

digitalia
www.digitalia.us

La corteza de asociación parietal posterior se relaciona con la integración de la información sensorial esencial para la planificación motora. Diferentes estudios de registro y lesión han puesto de manifiesto las posibles funciones de esta corteza de asociación. Aunque no parece necesaria para la ejecución del movimiento, sí que lo es para lo siguiente:

- Aportar las claves sensoriales (especialmente visuales) para los movimientos dirigidos a un blanco. Por ejemplo, los pacientes con ataxia óptica presentan lesiones en esta zona de la corteza y tienen problemas para tomar objetos (cuando el movimiento es guiado visualmente) sin que exista ningún problema motor. En estudios de registro en monos se ha puesto de manifiesto que las neuronas de esta área aumentan la tasa de descarga cuando el animal intenta asir un objeto que desea, pero no cuando realiza el mismo movimiento sin estar presente el objeto.

- Aportar señales motivacionales.

Corteza de asociación prefrontal dorsolateral

La corteza prefrontal dorsolateral es fundamental para planificar nuestro comportamiento en función de la experiencia. Para entender sus funciones, es preciso que tengamos presente su patrón de aferencias y eferencias:

- Recibe información de la corteza de asociación parietal posterior y, por tanto, dispone de una representación mental de los estímulos a los que el sujeto debe responder. Se ha propuesto que la corteza prefrontal podría almacenar la información sobre la localización de los objetos en el espacio sólo durante el tiempo suficiente para guiar el movimiento. Este tipo de memoria se llama *memoria de trabajo*.
- Envía información a las áreas premotoras.

Así pues, la corteza prefrontal dorsolateral se relaciona con la capacidad de evaluar las consecuencias de las acciones futuras, y planear y organizar las acciones en función de estas últimas. Por consiguiente, selecciona la estrategia para que se lleve a cabo el movimiento.

1.4.2. La corteza motora: áreas premotoras y corteza motora primaria

Las áreas motoras de la corteza cerebral constituyen el nivel superior de la jerarquía motora.

digitalia
www.digitalia.us

Corteza motora primaria

La corteza motora primaria (área 4 de Brodmann) se encuentra en la circunvolución precrental (en superficie medial y lateral). Los estudios de Wilder Penfield en pacientes neuroquirúrgicos pusieron de manifiesto que la estimulación eléctrica de esta área producía movimientos en diferentes partes del lado contralateral del cuerpo.

La corteza motora primaria es el área de la corteza donde intensidades de estimulación menores elicitan movimientos. Este hecho podría indicar que cerca del electrodo de estimulación se encuentran neuronas que conectan con la médula espinal directamente, o con pocas sinapsis. La corteza motora primaria contiene una representación somatotópica del cuerpo. El córtex motor primario, como la corteza somestésica, está organizado somatotópicamente (de *soma*, 'cuerpo', y *topos*, 'lugar'). Regiones específicas del córtex motor influyen sobre la actividad de grupos de músculos específicos.

La organización somatotópica del córtex motor no es fija, sino que se puede alterar durante un aprendizaje motor, o después de una lesión. En un experimento realizado en monos, se provocó una oclusión en una arteria para destruir la porción del área motora primaria que controla las manos y los dedos. Como consecuencia de ello, los animales perdieron la capacidad de tomar pellets de comida con los dedos. Una parte de los animales fueron reentrenados a utilizar la mano y el resto, no. Los animales que fueron reentrenados perdieron el área de representación cortical de la mano y el antebrazo. En cambio, se observó que los animales que utilizaron la mano diariamente, la parte no lesionada de la corteza que controlaba la mano y los dedos se expandió hacia zonas no lesionadas adyacentes y recuperaron la habilidad de tomar los pellets con la mano en tres o cuatro semanas. Este experimento pone de manifiesto la importancia de la práctica sensoriomotora en la rehabilitación tras una lesión.

El mapa motor representado en la corteza motora es desproporcionado: la musculatura utilizada en tareas que requieren un control muy fino (como la de la cara o manos) ocupa mucho más espacio que la representación de la musculatura que requiere un control motor relativamente menos preciso.

WWW Capítulo III, apartado 1. Gráfico 59.

Al observar el homúnculo motor se pone de manifiesto la cantidad desproporcionada de área cortical dedicada a los movimientos de los dedos y de los músculos utilizados por el habla.

La representación desproporcionada de las diferentes partes del cuerpo en la corteza motora forma un *homúnculo motor* (similar al de la corteza somatosensorial).

Desde el punto de vista funcional, ¿qué representan los mapas motores?

Los estudios de Penfield en humanos y de Woolsey en animales demostraron con claridad la existencia de un mapa de la musculatura en la corteza motora. Sin embargo,

digitalia www.digitalia.us

no está claro si este mapa motor representa los músculos individuales de una zona del cuerpo o si, en cambio, representa grupos de músculos que intervienen en movimientos concretos.

Los primeros estudios indicaron que la corteza motora estaba organizada en columnas que controlaban la acción de músculos individuales. Y así, que el mapa de la corteza sería una representación de músculos individuales.

Estudios más recientes indican que la organización de la corteza es más complicada. Parece que hay músculos que están representados en más de un lugar de la corteza (especialmente los músculos distales de las extremidades) y, por tanto, pueden estar activados por la estimulación de diferentes lugares de la corteza. Por ejemplo, axones individuales del tracto córtico-espinal acaban sobre conjuntos de neuronas medulares que inervan músculos diferentes. De este modo, en el área de representación de la mano se ha descubierto que la mayoría de las neuronas que controlan los dedos intervienen en los movimientos de más de un dedo, y existe un gran encabalgamiento entre las neuronas que controlan los diferentes dedos. Por consiguiente, el control del movimiento de un dedo está influido por una red de neuronas distribuidas en el área de representación de la mano.

Áreas premotoras

Las áreas premotoras incluyen la corteza premotora (área 6 de Brodmann), mayoritariamente en la superficie lateral, y la corteza motora suplementaria localizada más medialmente.

La estimulación eléctrica de estas regiones también produce respuestas motoras; sin embargo, estas respuestas difieren de las producidas por la estimulación del área motora primaria en dos aspectos:

- Se necesitan corrientes de estimulación superiores para evocar respuestas motoras (parece que las conexiones de la corteza premotora con las motoneuronas de la médula espinal son menos directas).
- Los movimientos producidos son, en general, más complejos. En ocasiones, implican acciones en múltiples articulaciones y de los dos lados del cuerpo.

1.4.3. Funciones de la corteza motora

En general, se piensa que la corteza premotora se relaciona con la programación de los movimientos, mientras que el área motora primaria controla la ejecución de los movimientos.

digitalia
www.digitalia.us

Un estudio con imágenes de tomografía para emisión de positrones pone de manifiesto estas funciones:

1) Cuando los individuos realizan un acto motor simple, el flujo sanguíneo regional aumenta en la corteza motora primaria.

2) Cuando realizan un movimiento más complejo (una secuencia de movimientos con los dedos), también aumenta el flujo en la corteza motora suplementaria.

3) Cuando ensayan mentalmente la secuencia del movimiento anterior, el flujo sanguíneo sólo aumenta en el área motora suplementaria.

Capítulo III, apartado 1. Gráfico 60.

Funciones de la corteza premotora

La corteza premotora:

- Recibe *inputs* principalmente de: 1) núcleos motores y del tálamo ventroanterior y ventrolateral (que reciben *inputs* de los ganglios basales y cerebelo), 2) corteza somatosensorial primaria y parietal posterior (que le proporcionan información de la respuesta motora que se está llevando a cabo) y prefrontal dorsolateral.
- Envía proyecciones a la corteza motora primaria y otras estructuras motoras. La corteza premotora también envía proyecciones a la médula espinal, aunque el volumen de proyecciones es menor que el de las que se originan en la corteza motora primaria.

Su función principal se relaciona con la programación motora.

Capítulo III, apartado 1. Gráfico 61.

Unos experimentos de registro en monos realizados a partir de la década de 1960 pusieron de manifiesto el papel anticipatorio de la corteza premotora. Las neuronas de la corteza premotora aumentan su tasa de descarga cuando el animal ve aparecer un objeto en su campo visual, o cuando se le presenta una señal que le indica que debe estar preparado para realizar un movimiento. Estas neuronas disminuyen su tasa de descarga cuando empieza a hacerse el movimiento.

Funciones del área motora suplementaria

El área motora suplementaria:

- Recibe proyecciones corticales de la corteza de asociación parietal posterior y prefrontal dorsolateral, y desde la corteza somatosensorial.
- Envía proyecciones a la corteza motora primaria.

digitalia
www.digitalia.us

Su función principal se relaciona con la programación y coordinación de movimientos complejos (coordinación bimanual). Las neuronas del área motora suplementaria, como las de la corteza premotora, también se activan antes del inicio del movimiento. Ciertos experimentos con monos ponen de manifiesto la relación del área motora suplementaria con la coordinación motora de las manos. Cuando se lesiona esta zona de la corteza, se altera la coordinación de las manos para llevar a cabo una tarea.La estimulación de la corteza motora suplementaria produce movimientos bilaterales sugiriendo que está relacionada en la coordinación de los dos lados del cuerpo.

Funciones de la corteza motora primaria

El área motora primaria:

- Recibe proyecciones corticales de las áreas premotoras y la corteza somatosensorial primaria. Asimismo, recibe proyecciones subcorticales desde el núcleo ventral posterolateral del tálamo. La información sensorial que recibe la corteza motora primaria desde la corteza somatosensorial y el núcleo ventral posterolateral del tálamo es importante, puesto que le proporcionan retroalimentación sensorial sobre la contracción de los músculos y la magnitud de los movimientos que se están realizando.
- Envía proyecciones a diferentes núcleos del tronco del encéfalo, a motoneuronas del tronco del encéfalo y de la médula espinal.

La corteza motora primaria interviene en la ejecución de los movimientos voluntarios estableciendo las órdenes motoras de "cuándo" y "cómo" se deben mover los músculos.

La corteza motora primaria se activa durante la ejecución del movimiento. Sus neuronas codifican la fuerza de la contracción muscular y la dirección de los movimientos.

A modo de resumen, podríamos decir que existen tres aspectos implicados en los movimientos voluntarios: qué hacemos, cómo lo hacemos y cuándo lo hacemos. Diferentes estructuras están implicadas en el *qué*, el *cómo* y el *cuándo* del movimiento: las cortezas de asociación participan en la planificación del movimiento (*qué*), las áreas premotoras en la programación del movimiento (*cómo*) y la corteza motora primaria en la ejecución del movimiento (*cuándo*).

1.5. Proyecciones descendentes desde la corteza motora

En este apartado nos centraremos en las proyecciones con origen en la corteza motora relacionadas con el control motor.

digitalia
www.digitalia.us

1.5.1. Proyecciones descendentes desde la corteza motora

La corteza motora participa en el control motor directa e indirectamente:

1) Directamente, por medio del contacto con motoneuronas e interneuronas de la médula espinal y núcleos de los nervios craneales. La corteza motora influye directamente en las motoneuronas de la médula por medio de los tractos córtico-espinales[9] (control motor de tronco y extremidades). La corteza motora influye directamente sobre las motoneuronas del tronco del encéfalo por medio del tracto córtico-bulbar (control motor de la cabeza y la cara).

2) Indirectamente, por medio de la inervación de neuronas en centros de control motor troncoencefálicos como la formación reticular y el núcleo rojo. La corteza motora puede influir indirectamente en las motoneuronas de la médula espinal por medio de las fibras córtico-rubrales y córtico-reticulares.

Se ha puesto de manifiesto que después de una lesión de los tractos córtico-espinales a la altura del bulbo, se produce una recuperación del movimiento parcial después de unos meses. Esta recuperación es posible porque las órdenes motoras desde el córtex también tienen acceso a las motoneuronas de la médula y tronco por medio de sistemas descendentes del tronco del encéfalo; es decir, por medio de la vía indirecta. Es conveniente remarcar, sin embargo, que el movimiento independiente de los dedos se pierde permanentemente.

1.5.2. Tractos córtico-espinales

Las fibras de los tractos córtico-espinales (o piramidales) se originan en las zonas de representación del tronco y de las extremidades de la corteza motora.

La contribución de la corteza primaria (área 4 de Brodmann) explica sólo un 40% de las fibras córtico-espinales. El resto de los axones provienen de neuronas del área premotora, así como de la corteza somatosensorial.

Las proyecciones desde las áreas premotora y motora acaban en las astas ventrales e intermedias de la médula espinal. Las proyecciones desde la corteza somatosensorial acaban en el asta dorsal. Por tanto, es poco probable que las proyecciones desde la corteza somatosensorial participen en el control motor. Se piensa que podrían regular la transmisión de información sensorial desde el asta dorsal hasta los centros encefálicos superiores.

Los tractos córtico-espinales son el tracto córtico-espinal lateral y el tracto córtico-espinal ventral. Los tractos córtico-espinales cruzan la línea media y, así, la corteza motora derecha controla los movimientos del lado izquierdo del cuer-

9. Los tractos córtico-espinales también reciben el nombre de *piramidales*.

digitalia
www.digitalia.us

po, y a la inversa. La mayoría de las fibras córtico-espinales cruzan la línea media a la altura del bulbo (en la decusación de las pirámides). Sin embargo, un 10% de las fibras córtico-espinales no cruzan la línea media hasta que llegan al segmento medular de destino.

El recorrido de los tractos córtico-espinales es el siguiente:

- El origen se encuentra en las neuronas piramidales de la capa cortical V de la corteza motora.
- Los axones de estas neuronas viajan a través de la cápsula interna del encéfalo anterior y el pedúnculo cerebral del mesencéfalo.
- En su paso por la protuberancia, los axones se dispersan entre las fibras y los núcleos pontinos, y se vuelven a reagrupar a la altura del bulbo, en las pirámides del bulbo.
- En el extremo caudal del bulbo, aproximadamente un 90% de los axones decusan (cruzan la línea media) entrando en la médula, donde forman el *tracto córtico-espinal lateral*.
- El resto de los axones no cruzan la línea media en las pirámides, sino que siguen un curso medial para la columna ventral de la médula espinal formando el **tracto córtico-espinal ventral**. Las fibras del tracto córtico-espinal ventral cruzan la línea media en la médula espinal.

Capítulo III, apartado 1. Gráfico 62.

Capítulo III, apartado 1. Gráfico 63.

Los tractos córtico-espinales pueden efectuar contactos monosinápticos con motoneuronas (estas conexiones son especialmente importantes en el movimiento individual de los dedos), o pueden establecer contactos con interneuronas de la médula (estas conexiones indirectas son especialmente importantes para la coordinación de grandes grupos de músculos que participan en movimientos como el de caminar).

Capítulo III, apartado 1. Gráfico 64.

Disposición somatotópica de los axones motores corticales en la cápsula interna, pedúnculo cerebral y tracto córtico-espinal.

Diferencias funcionales de los tractos córtico-espinales

Para entender cuáles son las diferencias funcionales entre los tractos córtico-espinales ventral y lateral, será útil que nos fijemos en el origen de cada uno de estos tractos.

Capítulo III, apartado 1. Gráfico 65.

Origen en la corteza motora de las proyecciones hacia los tractos córtico-espinales lateral y ventral, y hacia los tractos córtico-bulbares.

digitalia
www.digitalia.us

El destino de estos dos tractos son las motoneuronas de la médula espinal que inervan los músculos representados en las zonas de origen. De hecho, los tractos córtico-espinales ventral y lateral acaban aproximadamente en las mismas regiones de la sustancia gris medular que las vías descendentes mediales y laterales, respectivamente, del tronco del encéfalo.

El tracto córtico-espinal lateral controla los músculos distales de las extremidades. Su influencia es fundamental para la realización de movimientos voluntarios precisos, sobre todo de las manos y dedos. El tracto córtico-espinal lateral se relaciona con el control de los movimientos independientes de los dedos y manos. Ciertos estudios con monos han puesto de manifiesto que la transección bilateral del tracto córtico-espinal lateral produce una incapacidad para utilizar los dedos de manera independiente (al asir un objeto, lo hacen moviendo todos los dedos juntos, como si estuvieran enganchados). Los movimientos independientes de las manos implican que la mano derecha efectúe movimientos simultáneos y diferentes de los de la mano izquierda.

El tracto córtico-espinal ventral interviene en el control de los músculos del cuello, tronco y músculos proximales de las extremidades. El tracto córtico-espinal ventral se relaciona con la locomoción y el control de la postura.

1.5.3. Tracto córtico-bulbar

Los axones que descienden desde las neuronas situadas en la zona de representación de la cara en la corteza motora abandonan la vía córtico-espinal en diferentes niveles del tronco del encéfalo para inervar núcleos sensoriales y motores de los pares craneales, formando así las vías córtico-bulbares.

Proyecciones hasta los núcleos motores: llegan principalmente a los núcleos trigémino, facial, hipogloso y ambiguo, que controlan la musculatura de las mandíbulas, la expresión facial, lengua, faringe y laringe.

1.5.4. Fascículos córtico-rubrales y córtico-reticulares

W.W.W. Capítulo III, apartado 1. Gráfico 66.

Proyecciones desde la corteza primaria al núcleo motor del nervio facial.

El fascículo córtico-rubral se origina en la corteza motora y finaliza en el núcleo rojo, donde se origina el fascículo rubroespinal. Si recordáis, el tracto rubroespinal se relaciona con el control voluntario de las extremidades contralaterales. En este

digitalia www.digitalia.us

sentido, el origen del fascículo córtico-rubral se encuentra en las zonas de representación de las extremidades.

El fascículo córtico-reticular tiene el origen en la corteza motora y el destino en la formación reticular. Si recordáis, de la formación reticular parte el fascículo retículo-espinal, que forma parte de las "vías mediales", que controlan las motoneuronas que inervan los músculos axiales y proximales de las extremidades. Por tanto, el origen del fascículo córtico-reticular se encuentra en las zonas de representación del cuello, tronco y de las zonas proximales de las extremidades.

Tabla 3.1. Principales vías motoras.

	Origen	Terminación	Grupo muscular
Grupo lateral			
Fascículo córtico-espinal lateral	Región de la corteza motora correspondiente a los dedos, mano y brazo	Médula espinal	Dedos, manos y brazos
Fascículo rubroespinal	Núcleo rojo	Médula espinal	Manos (no los dedos), antebrazos, pies y parte inferior de las piernas
Fascículo córtico-bulbar	Región de la corteza motora correspondiente a la cara	Núcleos de los nervios craneales 5, 7, 9, 10, 11 y 12	Cara y lengua
Grupo ventromedial			
Fascículo vestíbulo-espinal	Núcleo vestibulares	Médula espinal	Tronco y piernas
Fascículo tectoespinal	Colículos superiores	Médula espinal	Cuello y tronco
Fascículo retículo-espinal lateral	Formación reticular bulbar	Médula espinal	Músculos flexores de las piernas
Fascículo retículo-espinal medial	Formación reticular pontina	Médula espinal	Músculos extensores de las piernas
Fascículo córtico-espinal ventral	Región de la corteza motora correspondiente al tronco y parte superior de la pierna	Médula espinal	Manos (no los dedos), antebrazos, pies y parte inferior de las piernas

1.6. Sistemas moduladores del movimiento: ganglios basales y cerebelo

En los apartados que siguen explicaremos el papel de dos sistemas moduladores del control motor: los ganglios basales y el cerebelo. Estos sistemas no se caracterizan por enviar fibras directamente a la médula espinal, sino que ejercen su influencia por medio de conexiones a los centros motores donde se originan

digitalia
www.digitalia.us

los tractos motores descendentes. Los dos sistemas modulan y controlan la actividad motora que inicia la corteza cerebral consiguiendo una planificación, inicio, coordinación, guía y fin apropiados de los movimientos voluntarios.

Puede darse movimiento voluntario sin estos sistemas; sin embargo, su lesión produce dificultades en el inicio, ejecución y coordinación de las secuencias complejas de movimientos.

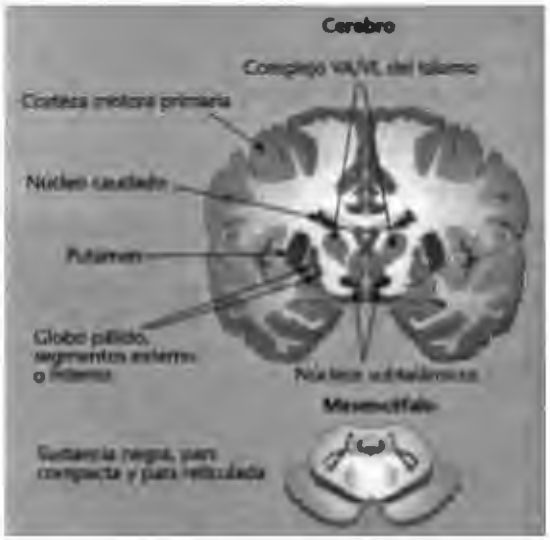
1.6.1. Ganglios basales

Los *ganglios basales* son un conjunto de núcleos subcorticales interconectados y situados principalmente en el encéfalo anterior basal.

Los principales núcleos de los ganglios basales son los siguientes:

- Caudado[10]
- Putamen.
- Globo pálido.
- Núcleo subtalámico.[11]
- Sustancia negra.[12]

Figura 3.6. Componentes de los ganglios basales.



10.El caudado y el putamen se llaman conjuntamente *neoestriado* o *estriado*.
11.El núcleo subtalámico forma parte del diencéfalo.
12.La sustancia negra se sitúa en el mesencéfalo.

digitalia
www.digitalia.us

Esta figura se ve con más resolución en la web.

WWW Capítulo III, apartado 1. Gráfico 67.

Organización de aferencias y eferencias

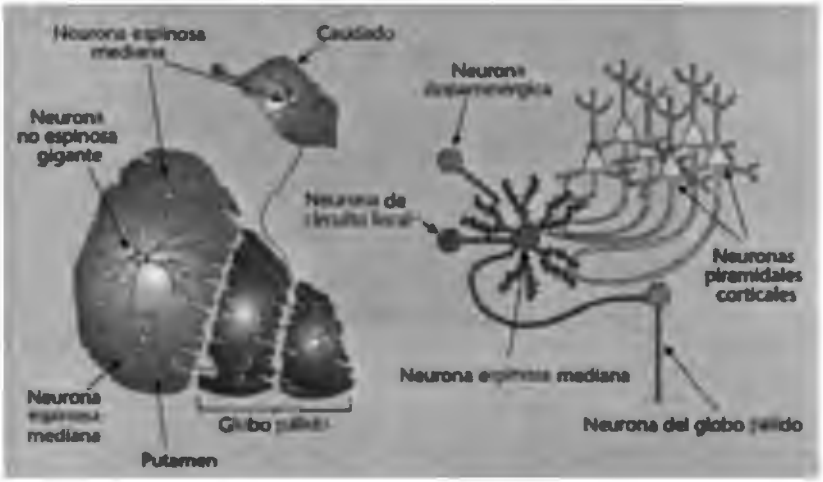
Al estriado (caudado y putamen) llegan proyecciones principalmente desde la corteza cerebral. Estas últimas son excitatorias (el neurotransmisor utilizado es el glutamato) y llegan sobre las neuronas espinosas intermedias del estriado (neuronas gabaérgicas).

Tabla 3.2. Principales aferencias a los ganglios basales

Desde la corteza cerebral:
Corteza parietal (visual secundaria, somatosensitiva primaria y secundaria)
Corteza temporal (visual y auditiva secundaria)
Corteza del cíngulo (límbica)
Corteza frontal (motora primaria y secundaria)
Corteza prefrontal
Otras fuentes
Sustancia negra, *pars compacta*

Las proyecciones corticales desde las cortezas de asociación viajan por la cápsula interna hasta el estriado.

Figura 3.7. Neuronas y circuitos de los ganglios basales.



digitalia
www.digitalia.us

Esta figura se ve con más resolución en la web.

Capítulo III, apartado 1. Gráfico 68.

El globo pálido está dividido en dos porciones, la porción externa (GPe) y la interna (GPi). Las proyecciones en una u otra porción constituyen la vía directa o indirecta de los ganglios basales. El estriado también proyecta a la sustancia negra (*pars reticulada*) que envía axones al tálamo y al colículo superior.

Vía directa: el estriado proyecta al GPi, que envía proyecciones directamente al tálamo (complejo VA/VL).

Vía indirecta: el estriado proyecta al GPe, que envía proyecciones al núcleo subtalámico. Este último envía proyecciones a GPi, que lo hace en el tálamo VA/VL.

Como ya hemos comentado, el complejo talámico ventral anterior y ventral lateral (VA/VL) envía proyecciones hacia el área premotora y otras regiones de asociación del lóbulo frontal por delante de la corteza motora primaria. Así los ganglios basales influyen en la corteza motora primaria indirectamente, modulando la actividad en las áreas de asociación motoras.

Capítulo III, apartado 1. Gráfico 69.

Vía directa

Las neuronas del estriado son neuronas inhibitorias (GABA) activas transitoriamente (tienen poca o ninguna actividad espontánea). En cambio, las neuronas del GPi, que también son inhibitorias, se encuentran tónicamente activas y, por consiguiente, inhiben de manera tónica (continua) las neuronas del tálamo.

¿Qué sucede cuando el estriado recibe aferencias desde el córtex? La actividad cortical dispara las neuronas del estriado que, al ser gabaérgicas, inhiben la actividad del GPi. Al inhibir las neuronas del GPi, desaparece la inhibición tónica sobre el tálamo, permitiendo que las neuronas talámicas sean excitadas por otras aferencias (especialmente desde regiones corticales). Las neuronas del tálamo estimulan la generación de señales otra vez hacia la corteza.

Figura 3.8. Vía directa.



digitalia
www.digitalia.us

Capítulo III, apartado 1. Gráfico 70.

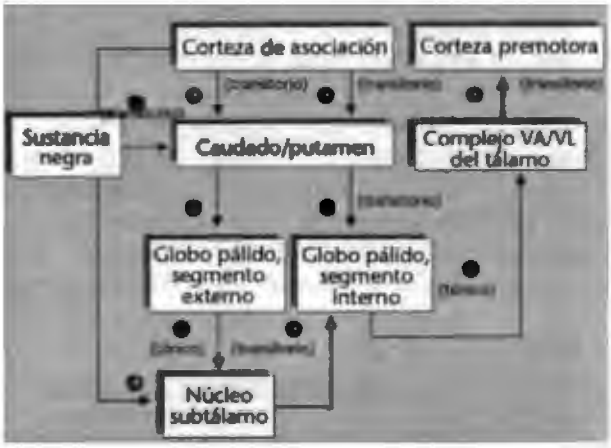
Para entender cómo los ganglios basales influyen sobre la corteza motora, es imprescindible comprender el concepto de desinhibición. Imaginad que una neurona inhibitoria transitoriamente activa hace sinapsis sobre una neurona inhibitoria tónicamente activa que, a su vez, sinapta sobre una neurona excitatoria. Cuando la actividad de la neurona inhibitoria transitoria interrumpe la inhibición tónica del circuito, otras aferencias pueden excitar la última neurona de la cadena y conseguir que dispare. De este modo, dos neuronas inhibitorias pueden facilitar la excitación transitoria de una tercera neurona.

Cuando se activa la vía directa, el globo pálido deja de inhibir el tálamo, y permite que este último y el córtex se activen.

Vía indirecta

Como ya hemos dicho, las neuronas del estriado son neuronas inhibitorias (GABA) activas transitoriamente. Por su parte, las neuronas del GPe son neuronas inhibitorias tónicamente activas que proyectan al núcleo subtalámico y lo inhiben. Las neuronas del núcleo subtalámico son excitatorias (utilizan glutamato) y proyectan al GPi, proporcionando excitación adicional a las neuronas tónicamente inhibitorias del GPi. Por tanto, el núcleo subtalámico puede aumentar la inhibición tónica que llega al tálamo desde el GPi.

Figura 3.9. Vía indirecta.



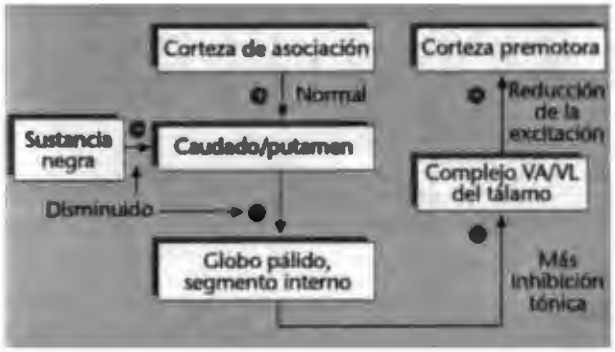
El efecto de la actividad de la vía indirecta es el aumento de la influencia inhibitoria sobre el tálamo y, por tanto, sobre el córtex. En general, pues, podemos decir que la activación de la vía directa desinhibe el tálamo (aumenta la actividad talamocortical). Se relaciona con facilitación del movimiento. Y que la activación de la vía indirecta aumenta la inhibición del tálamo. Se relaciona con inhibición del movimiento.

digitalia
www.digitalia.us

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es un trastorno hipocinético. Los pacientes de Parkinson muestran temblor constante en reposo, rigidez muscular, inestabilidad postural, disminución de los movimientos espontáneos y lentitud en la ejecución de los movimientos. La enfermedad de Parkinson se produce por la pérdida de las neuronas dopaminérgicas que, desde la sustancia negra, inervan el estriado (degeneración de la vía nigroestriada). Las aferencias dopaminérgicas de la vía nigroestriada refuerzan o amplifican las señales corticales que activan la vía directa. Por tanto, la degeneración de vía nigroestriada reduce esta influencia sobre la vía directa, disminuyendo la probabilidad de que se produzca la activación del córtex por medio del tálamo.

Figura 3.10. Explicación celular de la enfermedad de Parkinson.



De hecho, el putamen está formado de dos zonas diferentes, cada una de las cuales recibe inervación dopaminérgica de la sustancia negra. Una de estas zonas posee receptores dopaminérgicos D1, que producen efectos excitatorios. Las neuronas de esta zona envían axones a GPi. La otra zona del putamen tiene receptores D2, que producen efectos inhibitorios. Estas neuronas proyectan en GPe. El primero de estos circuitos posee un efecto inhibitorio sobre la conducta y el segundo, un efecto excitatorio. Una disminución en la actividad de esta eferencia inhibitoria podría ser la causa de la rigidez muscular y el pobre control postural de los enfermos de Parkinson.

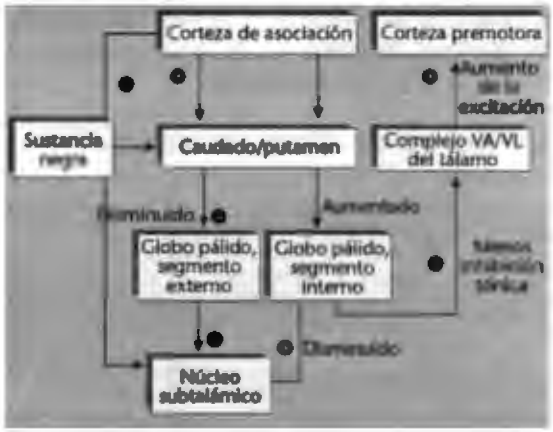
Enfermedad de Huntington

La corea de Huntington constituye un trastorno hipercinético que se caracteriza por un exceso de movimientos incontrolables y rápidos que, en principio, sólo implican la cara y las manos; sin embargo, cuando la enfermedad avanza, se extienden por todo el cuerpo. Es una enfermedad progresiva que, finalmente, produce la muerte. Estos síntomas reflejan la liberación de las conductas motoras que los ganglios basales deberían mantener controladas.

digitalia
www.digitalia.us

Por tanto, disminuyen las eferencias excitatorias del núcleo subtalámico al GPi, y la vía indirecta es anormalmente eficiente para desinhibir el tálamo. La desinhibición del tálamo sin la oposición de la vía indirecta aumenta la probabilidad de que señales no apropiadas lleguen a la corteza produciendo los movimientos balísticos y coreicos que caracterizan a la enfermedad de Huntington.

Figura 3.11. Explicación celular de la enfermedad de Huntington.



1.6.2. El cerebelo

El sistema modulador del cerebelo incluye lo siguiente:

- La corteza cerebelosa.
- Los núcleos profundos del cerebelo: núcleo dentado, núcleos interpuestos (formados por el núcleo emboliforme y el globoso) y núcleo fastigio.
- La sustancia blanca.

Organización de las aferencias y eferencias del cerebelo

Las neuronas principales de la corteza cerebelosa son las células de Purkinje, que procesan información que llega desde la corteza.

Capítulo III, apartado 1. Gráfico 72.

Las proyecciones corticales a las células de Purkinje no son directas, sino que llegan por medio de núcleos pontinos que proyectan a las células granulares del cerebelo. Las células granulares establecen sinapsis excitatorias con las células de Purkinje. Las terminaciones sinápticas de los axones pónticos (y otras aferencias hacia las células granulares) se denominan *fibras musgosas*. Por medio de estas últimas,

digitalia
www.digitalia.us

el cerebelo también recibe información sensorial de la periferia desde la médula espinal y tronco del encéfalo. Las células de Purkinje también reciben aferencias moduladoras desde las células en cesta (de carácter inhibitorio) y de las fibras trepadoras (de carácter excitatorio) desde la oliva inferior. Las fibras trepadoras se originan en la oliva inferior y llevan información somatosensorial, visual e información de la corteza.

Tabla 3.3. Principales aferencias del cerebelo.

Desde la corteza cerebral
Corteza parietal (visual secundaria, somatosensorial primaria y secundaria).
Corteza del cíngulo (límbica).
Corteza frontal (motora primaria y secundaria).
Otras fuentes
Médula espinal (columna de Clarke).
Laberinto y núcleos vestibulares.
Núcleo olivar inferior.
Locus coeruleus.

Las células de Purkinje proyectan hasta los núcleos cerebelosos profundos. Asimismo, son gabaérgicas y, por tanto, el *output* de la corteza cerebelosa tiene carácter inhibitorio.

La actividad neural en el cerebelo cambia continuamente durante el curso de un movimiento. Tanto las células de Purkinje como las de los núcleos profundos se encuentran tónicamente activas en reposo y cambian la frecuencia de descarga a medida que se desarrollan los movimientos. Las neuronas del cerebelo responden selectivamente a diferentes aspectos del movimiento, como la extensión o la contracción de los músculos o la posición de las articulaciones.

Desde un punto de vista funcional, podemos distinguir tres regiones diferentes: el vestíbulo-cerebelo, el espino-cerebelo y el cerebro-cerebelo.Cada una de las divisiones funcionales del cerebelo se ocupa de aspectos diferentes del control motor.

El vestíbulo-cerebelo

Se corresponde anatómicamente con el lóbulo floculonodular. Recibe información del sistema vestibular (orientación de la cabeza con respecto a la gravedad y de los movimientos de la cabeza) e *inputs* visuales desde los colículos superiores y córtex estriado.

Las células de Purkinje del vestíbulo-cerebelo inhiben las neuronas de los núcleos vestibulares, mediales y laterales. Por medio del núcleo lateral, el cerebelo puede modular los tractos vestíbulo-espinales lateral y medial que controlan predominantemente la musculatura axial y los extensores de las extremidades, asegurando el equilibrio en reposo y movimiento. La proyección inhibitoria al

digitalia
www.digitalia.us

núcleo medial controla los movimientos de los ojos y coordina los de la cabeza y los ojos por medio del fascículo longitudinal medial.

El vestíbulo-cerebelo está involucrado en el control del equilibrio y de los movimientos de los ojos. Las lesiones en el vestíbulo-cerebelo producen alteraciones en el equilibrio e incapacidad de utilizar la información vestibular para controlar los movimientos de los ojos durante movimientos de rotación de la cabeza.

El espino-cerebelo

Está formado por el vermis y porciones intermedias de los hemisferios. El espino-cerebelo recibe información que representa los efectos que las órdenes motoras descendentes están produciendo sobre los músculos. Esta información le permite comparar la acción que se pretende realizar con la que están llevando a cabo los músculos. Cuando se detectan disonancias en el espino-cerebelo, se generan señales que corrigen dichos errores. Estas señales no se transmiten directamente a la médula, sino por medio de los sistemas descendentes del tronco del encéfalo.

Los diferentes componentes del espino-cerebelo, vermis y zona intermedia de los hemisferios realizan funciones diferentes.

El vermis recibe información visual, auditiva y vestibular, así como información somestésica de la cabeza y las partes proximales del cuerpo. Proyecta a través del núcleo fastigio a zonas del córtex y tronco del encéfalo relacionadas con el sistema descendente medial que controla los músculos proximales del cuerpo y extremidades. En la figura 3.32 se puede ver que el vermis recibe información del cuello y tronco, visual y vestibular, y se relaciona con los sistemas descendentes mediales del tronco del encéfalo (tracto vestíbulo-espinal y retículo-espinal). El vermis se relaciona con el control de la postura y locomoción.

Las partes adyacentes de los hemisferios también reciben información somestésica de las extremidades y proyectan a través de los núcleos interpuestos hasta el núcleo rojo (origen del tracto rubroespinal). Otros axones del núcleo *interpositus* llegan hasta el tálamo. Las neuronas talámicas proyectan hasta zonas del córtex motor primario que controlan las extremidades. Actuando sobre las neuronas origen del tracto rubroespinal y córtico-espinal, el cerebelo controla la musculatura de las extremidades.

La zona intermedia de los hemisferios se relaciona con el control de los músculos más distales de las extremidades. Las lesiones en el vermis producen alteraciones en el equilibrio, y en la zona intermedia de los hemisferios produce rigidez en las extremidades.

Cerebro-cerebelo

Formado por las partes más laterales de los hemisferios y el núcleo dentado. Es la única parte del cerebelo que recibe proyecciones exclusivamente desde la corteza cerebral. Las zonas corticales que proyectan hacia el cerebelo son las siguientes:

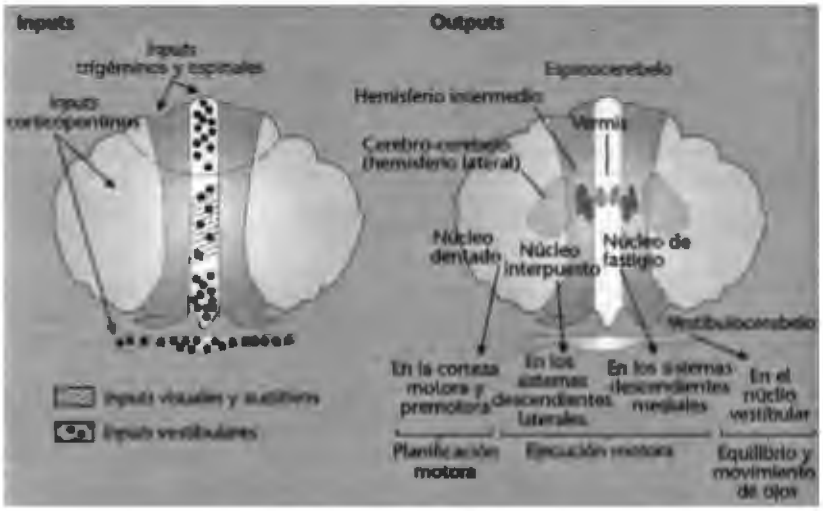
digitalia
www.digitalia.us

- Corteza motora y premotora. Mediante estas proyecciones, el cerebelo tiene información de los movimientos intencionados.
- Corteza somato sensorial primaria y de asociación. Por medio de estas proyecciones, el cerebelo recibe información de la posición actual del cuerpo y de la tasa de movimiento de las extremidades. Las aferencias desde la corteza somestésica mantienen la organización somatotópica en el cerebelo, de manera que en este último existe una representación ordenada de la superficie corporal.
- Regiones de asociación visual. Las aferencias visuales en el cerebelo se originan principalmente en las áreas de asociación relacionadas con el procesamiento de los estímulos visuales en movimiento. Estas proyecciones implican que la coordinación guiada visualmente del movimiento progresivo constituye una de las tareas principales que realiza el cerebelo.

Cuando el cerebelo recibe información de que la corteza motora ha empezado a iniciar un movimiento, calcula cuál debería ser la contribución de diferentes músculos para llevar a cabo aquel movimiento. El resultado de este análisis es enviado al núcleo dentado que proyecta al córtex motor a través del tálamo. En la figura 3.33 se puede ver que la zona lateral de los hemisferios del cerebelo, cerebro-cerebelo, recibe input cortical por medio de los núcleos pontinos e influye sobre el córtex motor y premotor por medio del núcleo ventral lateral del tálamo.

Las proyecciones en la corteza permiten al cerebelo modificar el movimiento en curso que había sido iniciado en la corteza frontal. El cerebro-cerebelo está relacionado con la planificación y programación de movimientos voluntarios complejos.

Figura 3.12. Relación de las diferentes partes del cerebelo con el control motor.



digitalia
www.digitalia.us

This page intentionally left blank

digitalia
www.digitalia.us

Capítulo IV

Sistemas reguladores y emocionales. Ritmos biológicos, sueño y vigilia

1. Sueño y vigilia

1.1. Los ritmos circadianos

1.1.1. Introducción

En este tema analizaremos uno de los ritmos biológicos circadianos más estudiado, el ciclo sueño-vigilia. En primer lugar, llevaremos a cabo una introducción sobre los ritmos biológicos en general y veremos que prácticamente todos los organismos presentan actividades biológicas repetitivas a lo largo del tiempo y con una periodicidad característica.

De entrada, podríamos pensar que al menos algunos de estos ritmos representan una respuesta pasiva al ciclo día-noche; sin embargo, en la actualidad, ya sabemos que no es eso, puesto que parece que están determinados genéticamente.

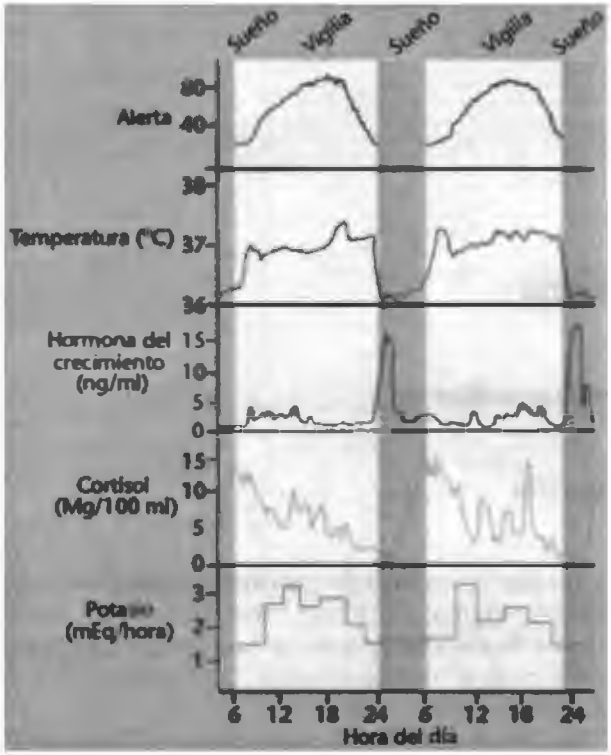
1.1.2. Concepto y principales características de los ritmos biológicos

La mayoría de los organismos presentan actividades biológicas repetitivas a lo largo del tiempo y con una periodicidad definida. Muchas de estas actividades biológicas están relacionadas con los cambios producidos por la rotación y translación de la Tierra. Considerando esto último, es lógico que para competir y adaptarnos de manera efectiva a este entorno, nuestra conducta también siga unos ritmos.

Si los ritmos biológicos fueran respuestas a las señales periódicas ambientales, deberían desaparecer cuando el organismo fuera sometido a condiciones ambientales constantes. Sin embargo, ello no es así, puesto que los ritmos biológicos son endógenos.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 4.1. Muestra de algunos ritmos circadianos que se dan en las respuestas fisiológicas durante cuarenta y ocho horas seguidas.



Estado de vigilia, temperatura corporal, hormona del crecimiento, niveles de cortisol y niveles de potasio excretado por los riñones.

El ritmo actividad-reposo que muestran, por ejemplo, las ratas en ausencia del ciclo luz-oscuridad mantiene su periodicidad.

No obstante la gran variabilidad de factores que pueden determinar el periodo de un ritmo biológico, existe una necesidad de sincronización entre sí para que el organismo muestre una conducta lo más organizada posible; y, por tanto, adaptada a su entorno. Los ritmos proporcionan la organización temporal de la conducta de un animal.

Un ritmo biológico se define como la ocurrencia de cualquier fenómeno, dentro de un sistema biológico, a intervalos más o menos regulares; y la cronobiología es el estudio de la estructura temporal de los organismos. Aunque los ritmos biológicos pueden sincronizarse con estímulos externos (*zeitgeber*), una de sus características principales es su persistencia en ausencia de estímulos exógenos. Ya en 1729, el geólogo (físico) J. Ortous de Marian observó que en las

digitalia
www.digitalia.us

plantas de mimosa había una ritmicidad endógena que se mantenía con independencia de la presencia del ciclo luz-oscuridad (aunque él creía que, de algún modo, era sensible a los movimientos solares).

Los ritmos deben ser generados por los denominados *relojes biológicos*, que se localizan en el sistema nervioso central. Se entiende por reloj biológico una estructura interna responsable de la generación de una categoría de oscilación biológica, con un periodo sincronizado seguramente con el de algún ciclo ambiental externo.

Los ritmos biológicos suelen sincronizarse con determinados factores ambientales externos (por ejemplo, luz y temperatura), así como con estímulos que nos proporcionan indicios del tiempo. Todos estos factores que pueden vincularse con el ritmo se conocen como *zeitgebers* ('donantes de tiempo'), y adaptan el ritmo con el entorno. El *zeitgeber* primario para los humanos es la luz.

Estos relojes biológicos son de extrema necesidad para la supervivencia, puesto que, aparte de regular el valor de la variable, miden el tiempo. En principio, cualquier ritmo biológico presentará las características siguientes:

- Carácter endógeno.
- Carácter hereditario.
- Mecanismo básico de generación.

Clasificación de los ritmos biológicos

Pueden existir diferentes clasificaciones de los ritmos biológicos; sin embargo, la más sencilla sería según la duración del ritmo:

- Circadiano (veinticuatro horas).
- Ultradianos (menos de veinticuatro horas, frecuencia alta).
- Infradianos (más de veinticuatro horas, frecuencia más baja).

El ritmo circadiano (*circa* -'aproximadamente'- *diem* -'día'-) más conocido es el de la actividad/reposo y todas las variables que están asociadas con el mismo. Como ritmos ultradianos encontramos un ejemplo en la conducta alimenticia, nivel de atención, conducta motora, diferentes fases del sueño, etc. Y como ritmos infradianos tenemos, por ejemplo, la ovulación femenina, la vulnerabilidad del estado emocional, etc.

Determinación genética de los ritmos biológicos

La descripción del ajuste de los relojes tiene su base en la Genética. Ello se ha demostrado con estudios en los que se han utilizado mutantes (seleccionados o inducidos). Estos estudios se iniciaron por vez primera en la mosca del vinagre; sin embargo, en la actualidad se han desarrollado mutantes de genes de mamíferos en funciones homólogas a las de esta especie.

Se han identificado dos genes básicos: *per* (*period*) y *tim* (*timeless*). La concentración de las proteínas expresadas por estos genes está determinada por

digitalia
www.digitalia.us

el periodo de luz y oscuridad. A modo de resumen, el proceso sería el siguiente:

- La información que codifican estos genes se transcribe en forma de ARN-m, que sale del núcleo, se une a los ribosomas y desencadena la producción de proteínas per y tim.
- La tim se disipa en presencia de la luz; por tanto, aumenta su concentración por la noche. En este periodo de oscuridad, ambas proteínas se unen y entran en el núcleo celular, donde suprimen la actividad de los genes per y tim.
- Cuando vuelve a aparecer la luz, desaparece la proteína tim y se activan ambos genes, empezando de nuevo el ciclo.
- La acción combinada de ambas proteínas en el núcleo de la célula tiene como resultado la regulación en la transcripción de otras proteínas. Cambios significativos en el entorno del organismo (por ejemplo, cambios lumínicos bruscos) pueden influir en la concentración de proteína inducida, y ajustan así el reloj biológico (adelantando o retrasando).

Capítulo IV, apartado 1. Gráfico 74.

1.1.3. Bases neurales de los ritmos circadianos

Todo sistema circadiano debe tener, como mínimo, tres elementos:

1) Una señal para su sicronización con los cambios que se producen en su entorno. En mamíferos, que tienen como principal zeitgeber la luz, la principal vía de entrada es la retino-hipotalámica (vías visuales). Los denominados *fotorreceptores circadianos* envían la señal al núcleo supraquiasmático del hipotálamo y a la lámina intergeniculada talámica. La fotorrecepción circadiana se lleva a cabo sin los bastones, sólo con algunos conos (núcleos fotorreceptores). Son especialmente importantes los estudios con *ratones rd/rd* que, a causa de una alteración genética, han perdido los fotorreceptores (total de los bastones y prácticamente todos los conos). Aunque los ratones son ciegos funcionalmente, la sensibilidad a la luz de los ritmos circadianos de dichos ratones es *igual* a la de los ratones normales.

2) Un marcapasos o reloj biológico que genere la oscilación aprovechando algunas propiedades oscilatorias de la maquinaria celular. En los mamíferos, el principal *marcapasos* o reloj biológico se ha localizado en el *núcleo supraquiasmático (NSQ)* del hipotálamo. El mecanismo temporal es interno a cada célula. El NSQ recibe la señal de sincronización por medio de la vía retino-hipotalámica y de la vía genículo-hipotalámica. Aunque seguramente éste no es el único reloj interno, sí que es de los más estudiados hoy día. Es un núcleo que contiene una gran cantidad de neuronas, todas estrechamente conectadas (sus dendritas forman sinapsis las unas con las otras).

digitalia
www.digitalia.us

La lesión del NSQ comporta la desincronización de ritmos como, por ejemplo, el del sueño; sin embargo, el total de horas dormidas a lo largo del día no se ve afectado.

Estas alteraciones se pueden corregir con el transplante de células fetales del NSQ. Sorprendentemente, no es preciso restablecer las conexiones del NSQ con sus aferencias, ni situar estas células en el lugar neuroanatómico adecuado. Todo ello va a favor del hecho de que sean *sustancias segregadas por el propio NSQ* las que controlen el ritmo; aunque no se descarta que la acción del NSQ vaya por la vía de los neuromoduladores. Sylver y sus colaboradores (1996) destruyeron el NSQ de un grupo de hámsteres, con lo que suprimieron sus ritmos circadianos. Semanas más tarde se les trasplantaron células del NSQ de donantes. Estas últimas estaban encapsuladas, de tal manera que permitían el paso de nutrientes para la supervivencia de la célula, pero no pudieron restablecerse las conexiones del núcleo. No obstante, se recuperaron los ritmos circadianos.

Pero ¿cómo consigue el NSQ medir y dividir en unidades temporales? En estudios realizados con células del NSQ en cultivo, se ha visto que presentan ritmos circadianos individuales e independientes. Sin embargo, en un animal intacto estos ritmos están sincronizados, ¿cómo se puede hacer? Seguramente, liberando sustancias que sincronicen su actividad celular. En diferentes experimentos con neuronas del NSQ en cultivo, se ha visto que estas últimas mantienen sus ritmos circadianos en su tasa de potenciales de acción y en los niveles de proteína fos. Cada una de las neuronas observadas en cultivo presenta picos de actividad en diferentes momentos del día.

3) Una estructura de salida o vía efectora por la que se hace evidente el ritmo. El NSQ envía información a diferentes núcleos del tálamo e hipotálamo, pero, especialmente al *núcleo paraventricular*, desde el cual la información se transmite a la *glándula pineal*.

Figura 4.2. Sección sagital cerebral en la que se observa la glándula pineal.



Esta glándula elabora y libera *melatonina* al sistema circulatorio. Ello se produce durante la noche en respuesta a *inputs* provenientes del NSQ (ello es así tanto en especies nocturnas como diurnas). La melatonina influye en un gran número de va-

digitalia
www.digitalia.es

riables fisiológicas y conductuales por medio del sistema porta hipotálamo-hipofisiario. Sobre todo se implica a la melatonina en los ritmos estacionales. La *melatonina* posee distintas funciones conocidas, de entre las que se destaca su papel en el ritmo circadiano de sueño/vigilia de algunas especies y el de señal cronológica circulante que permite informar sobre la duración del día y, por consiguiente, influir en un buen número de señales. La melatonina tiene efectos antitumorales, anticonvulsivos, sedantes, hipnóticos ligeros, y parece ser que también un efecto antioxidante.

Estudios recientes han mostrado que la melatonina, actuando sobre receptores del NSQ, puede afectar a la sensibilidad de las neuronas de este núcleo en los *zeitgebers* y, por tanto, puede alterar los ritmos circadianos.

Funciones biológicas de la melatonina

- En mamíferos, sincronización de los ritmos biológicos con las condiciones ambientales.
- Regulación de los cambios estacionales en animales (conducta reproductiva, peso corporal, etc.).
- Efectos hipnóticos en dosis bajas que parece funcionar por medio de mecanismos termorreguladores, separado de los ritmos circadianos.
- Protección contra los radicales libres, efecto antioxidante.
- Participación en la fisiología retinal. En este caso, la melatonina parece estar segregada por la misma retina.

1.1.4. Cronopatología

La importancia de los ritmos biológicos hace recomendable que la conducta se adapte a estos ciclos para evitar los efectos perniciosos de la desincronización. En algunas situaciones es inevitable el desfase de algunos ritmos (turnos de trabajo nocturnos, viajes transmeridianos), que producen síntomas como apatía, cansancio, insomnio, problemas digestivos, etc. Más que un problema horario por sí mismo, es un problema de diferentes ritmos de resincronización que muestran las diferentes variables fisiológicas. Así, por ejemplo, el ciclo sueño/vigilia se adapta con rapidez, mientras que la temperatura puede requerir días o semanas.

1.2. Electrofisiología del sueño y la vigilia

1.2.1. Introducción

En todos los organismos se presentan estados de reposo y de actividad. Sin embargo, si estudiamos el sueño desde un punto de vista conductual, diferen-

digitalia
www.digitalia.us

ciándolo de otros estados de reposo, entonces veremos que básicamente sólo se da en vertebrados superiores.

Es preciso entender el sueño como una conducta y como un estado fácilmente reversible de disminución de sensibilidad al entorno y de reducción de la interacción con el mismo. Las causas principales que hacen entender el sueño como una conducta son las siguientes:

- Reducción de la actividad motora.
- Disminución del umbral de respuesta a estímulos externos.
- Posturas estereotipadas.
- Fácil reversibilidad.

Los humanos pasamos una tercera parte de nuestra existencia durmiendo, y lo hacemos de forma recurrente alternando con la vigilia cada veinticuatro horas, con una periodicidad circadiana. Pero ¿por qué necesitamos dormir? ¿Qué mecanismos producen este estado? Hasta la década de los cincuenta, el sueño era considerado como un fenómeno unitario, con una fisiología pasiva y con un objetivo reparador. Fue entonces cuando se observó, a partir de registros electroencefalográficos, que el sueño constaba de dos componentes muy diferentes.

La acitividad fisiológica durante el sueño se puede monitorizar por medio de registros electroencefalográficos, electromiográficos y electrooculográficos. Véase Estudio del sistema nervioso humano en vivo. Todos estos tipos de estudios han permitido constatar que dentro del periodo de sueño existen diferentes fases o etapas con manifestaciones bioeléctricas y conductuales propias. Se ha diferenciado entre sueño no REM y sueño REM.

1.2.2. Fases del sueño

A lo largo de los años, diferentes hechos han conducido a establecer una clasificación de las distintas fases del sueño:

1) Estudios de Berger en la década de los años treinta, que establecían que existía una correspondencia entre las características del EEG y los niveles de conciencia.

2) Primera clasificación, propuesta por Loomis en 1935, de las etapas de vigilia y sueño según los diferentes niveles de conciencia.

3) Estudios de N. Kleitmann y A. Aserinsky, que llevaron a una clasificación de los diferentes estadios o fases del sueño teniendo en cuenta sus características electrofisiológicas y conductuales.

digitalia
www.digitalia.us

4) Los criterios definitivos para una valoración unitaria y homogénea para registrar y clasificar las etapas del sueño en el hombre fueron publicados en 1968 por Rechtschaffen y Kales.

De acuerdo con estos criterios, la clasificación es la siguiente:

1) *Sueño no REM*

- Estadio 1 (E1).
- Estadio 2 (E2).
- Estadio 3 (E3) - estadio 4 (E4) o sueño de ondas lentas (SOL).

2) *Sueño REM*

Los principales patrones básicos de actividad eléctrica que pueden darse en un ciclo de sueño normal están resumidos en los apartados siguientes:

Vigilia

Sus principales características electrofisiológicas son las siguientes:

- Ondas beta (α), rápidas y de baja amplitud cuando la persona está activa o con los ojos abiertos.
- Ritmo alfa (β) cuando la persona está con los ojos cerrados o relajada.
- Tono musculado tónico y apreciable.

Sueño no REM

Las principales características de esta fase son las siguientes:

- Actividad metabólica baja.
- Temperatura cerebral baja.
- Presión arterial, tasa cardíaca y actividad del SNP simpático baja.
- Aumento de la actividad del SNP parasimpático.
- División en cuatro estadios:

a) *Estadio 1*: (10 minutos)

Transición de la vigilia (ondas β) al sueño. Al entrar en el estadio 1, se van intercalando entre las ondas rápidas ondas á, alguna actividad del sistema esquelético y movimientos oculares leves. Asimismo, aparecen ondas theta.

b) *Estadio 2* (15 minutos)

Aparición de las ondas denominadas *husos de sueño*, con un voltaje que va aumentando gradualmente y que después disminuye, dando la forma característica

digitalia www.digitalia.us

de huso. Se cree que marcan una disminución de la sensibilidad del cerebro en la entrada de la estimulación sensorial. En este estadio, también aparecen los *complejo K* (ondas bruscas creadas por estímulos no esperados). El resto de las ondas EEG son comparables a las del E1. Continúa bajando el metabolismo.

c) *Estadio 3*

EEG en el que aparecen *ondas delta* (20-50%).También pueden aparecer husos de sueño.

d) *Estadio 4*

Ondas delta en más del 50% del registro. Son más profundas. Metabolismo muy bajo. Pesadillas y terrores nocturnos.

En conjunto, la suma del tiempo en E3 y E4 es de, aproximadamente, unos sesenta minutos. La suma de ambos estadios se denomina periodo de *sueño de ondas lentas (SOL)*. Durante el SOL se produce una disminución de la temperatura cerebral y se produce también la liberación de la hormona del crecimiento.

Sueño REM o sueño paradójico

Reversión del EEG a un patrón de bajo voltaje, patrones de frecuencia mixta. *Desincronización cortical*. El patrón es muy similar al de la vigilia; por este motivo, también se denomina *sueño paradójico*, puesto que la activación neuronal se parece mucho a la de la vigilia (algunas neuronas descargan con mayor intensidad en esta fase que en la vigilia).

La aparición del fenómeno de los *movimientos oculares rápidos o REM* (*Rapid Eye Movement*) es lo que ha dado nombre a esta fase del sueño. Una vez la persona ha entrado en esta fase, los ojos muestran movimientos rápidos bajo los párpados cerrados.

Aparición de las ondas características llamadas *PGO* (pontogeniculooccipitales). Las PGO consisten en breves ráfagas fásicas de actividad eléctrica que se originan en la protuberancia y se propagan a los geniculados laterales, y de allí al occipital. No ha sido registrado en humanos porque hay que insertar electrodos directamente en el cerebro. Correlación de estas ondas con los REM característicos de esta fase. Se pueden evocar ondas similares a las PGO en la vigilia por la aparición de estímulos de forma brusca.

- *Atonía* muscular total (a excepción de la musculatura ocular, del oído medio y del diafragma), así como del sistema de control de la temperatura corporal que se adecua a la temperatura ambiental.
- Aparición de las ondas theta hipocampales (ondas EEG del hipocampo de entre 5 y 8 Hz).

digitalia
www.digitalia.us

- Aumento de la temperatura cerebral y la tasa metabólica (puede ser más elevado que durante la vigilia).
- Aumento del flujo sanguíneo, erecciones e irrigación del clítoris.
- Se dan algunos pequeños espasmos musculares.
- Periodo en el que se dan los sueños como estructura narrativa.

Organización cíclica

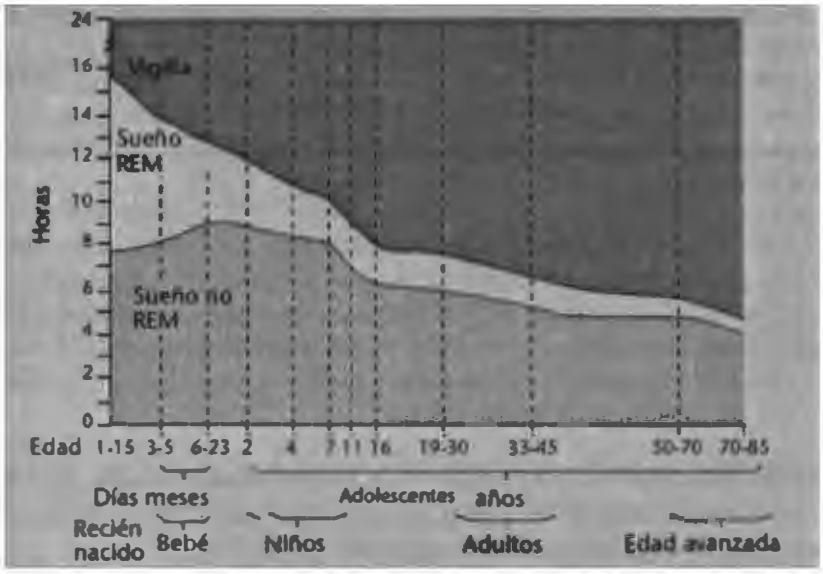
A lo largo de la noche se van alternando las diferentes fases del sueño:

Primer ciclo: *E1→ E2→ E3→ E4→ E3→ E2→ REM*. Cada ciclo dura unos noventa minutos y estamos en REM aproximadamente entre veinte y treinta minutos.

1.2.3. Ontogénesis

En humanos, las horas de sueño diarias disminuyen desde las diecisiete o dieciocho horas de los bebés, pasando por las catorce horas de los niños de cuatro años, y así gradualmente hasta llegar a las aproximadamente siete u ocho horas de la edad adulta. Asimismo, a lo largo de los años, pasa de estar repartido en distintos ciclos al día (hasta los cuatro años, aproximadamente) a consolidarse como un único periodo nocturno.

Figura 4.3. Esquema que nos muestra cómo varía el ciclo del sueño durante la vida de una persona.



En los primeros años de vida pasamos un 50% del tiempo total de sueño en REM, mientras que en la etapa adulta el tiempo total de REM durante el sueño baja hasta el 20%.

digitalia
www.digitalia.us

En el bebé, la fase REM constituye aproximadamente un 50% del sueño total; sin embargo, difiere en la forma con respecto al REM adulto en lo que concierne a los movimientos oculares rápidos, atonía, espasmos musculares, etc. A partir de los cuatro años, el tiempo total en REM ya es muy similar al de la vida adulta (20-25%). A medida que avanza la edad, el REM va declinando hasta constituir un 15-20% del sueño total. Las ondas lentas y de alta amplitud presentes en la fase no REM no se observan en los bebés, puesto que aparecen a partir del primer año de vida. Sin embargo, a partir de la adolescencia dichas ondas vuelven a declinar, hecho que provoca que el sueño sea mucho más inestable, dado que existe una mayor probabilidad de que se produzcan despertares.

Todos estos cambios son mucho más acelerados en animales que maduran muy rápidamente.

1.2.4. Filogénesis

Aunque todos los mamíferos duermen, la duración y forma del ciclo varía. Por norma general, los pequeños mamíferos duermen más que los grandes mamíferos. Cuanto más inmaduro nace un mamífero, más tiempo dedica en proporción al SP, tanto en la infancia como en la edad adulta. Asimismo, se ha correlacionado positivamente la duración del tiempo total de sueño con el peso del cerebro.

Algunas características del sueño son consecuencia del estilo de vida del organismo. Así, algunos mamíferos marítimos muestran patrones de sueño no REM en sólo un hemisferio cerebral cada vez, con aparente coordinación con la respiración (delfín nariz de botella). Parece que ello sería un mecanismo adaptativo para permitir que el animal estuviera siempre en estado de alerta.

Las diferencias filogenéticas sugieren que el sueño está bajo control genético. Se ha visto que existen correlaciones significativas entre el tiempo total de sueño y la proporción de REM en gemelos monocigóticos, pero no en dicigóticos. Asimismo, se ha demostrado que los patrones de sueño se heredan. Distintas cepas de ratas consanguíneas muestran diferencias en el tiempo total de sueño, de REM y de ritmos circadianos. Estudios de cruce en ratones indican que cada una de estas características se hereda por separado.

1.3. Mecanismos neurales

1.3.1. Introducción

En los años treinta, Bremer empezó a investigar las bases neurales del sueño. Para ello, examinó los efectos producidos en el EEG del gato después de realizar transecciones a diferentes niveles.

digitalia
www.digitalia.us

Al final de la década de los cuarenta, Moruzzi y Magoun observaron que la estimulación eléctrica de la formación reticular mesencefálica inducía un estado de vigilia; por tanto, ello implicó que la vigilia requería un mecanismo especial. Con posterioridad, la lesión, registro y estimulación de zonas definidas, junto con la mejora de las técnicas, significó un avance en el conocimiento del control neural del ciclo sueño-vigilia.

1.3.2. Vigilia

Desde una perspectiva neuroquímica, existen tres sistemas implicados en los procesos de *arousal* y vigilia:

a) *Sistema noradrenérgico del locus coeruleus (LC, protuberancia dorsal).* En periodos previos y durante el sueño no REM, hay una disminución de la tasa de descarga de las neuronas del LC, que es máxima durante el REM. En cambio, al despertar, esta última aumenta considerablemente. El LC recibe aferencias del bulbo ventrolateral y dorsomedial y envía información a todo el neocórtex, hipocampo, tálamo, cerebelo y al mismo tronco del encéfalo. Este sistema interviene sobre todo en la mediación de los efectos activadores de los agonistas catecolaminérgicos (por ejemplo, anfetamina). La activación de las neuronas del LC se da, sobre todo, cuando se presentan estímulos que representan un cambio en la conducta, cuando el animal está atento o presta atención a dichos estímulos.

b) *Sistema colinérgico (protuberancia y prosencéfalo basal; Pptg y Ltdg).* La estimulación de este sistema produce activación o *arousal* cortical. Los agonistas colinérgicos aumentan las señales de *arousal* cortical en el EEG, mientras que los antagonistas las disminuyen. Los niveles de acetilcolina en áreas relacionadas con estados de alerta y *arousal* conductual correlacionan con el estado de activación del animal.

c) Sistema serotoninérgico del núcleo del rafe

1.3.3. Sueño no REM

Empezaremos el estudio de los mecanismos neurales del sueño no REM estudiando cuál es la génesis de dos de sus elementos más característicos:

- **Husos de sueño**

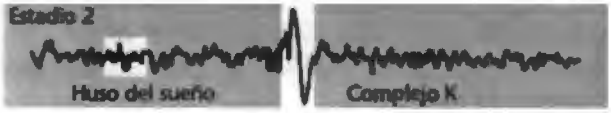
Mediante experimentos clásicos con EIC de los núcleos de la línea media del tálamo, se observó la aparición de una respuesta cortical que iba aumentando de ta-

digitalia
www.digitalia.us

maño durante el pulso de estimulación. Tras unas cuantas respuestas de amplitud creciente, estos potenciales evocados tendían a desaparecer. Son lo que se denomina *ondas reclutantes* (*recruiting response*) que aparecían con una latencia relativamente larga y de forma ampliamente distribuida en diferentes territorios corticales.

Recordemos que la entrada en el E2 en el hombre, y en SOL en el gato, la marca la aparición de los husos de sueño.

Figura 4.4. EEG correspondiente al estadio 2 en que pueden observarse los *husos de sueño.*

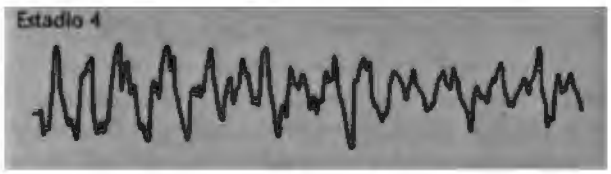


Una estructura básica para la aparición de los husos es el núcleo reticular talámico (NRT), que actúa de marcapasos haciendo que los sistemas talamocorticales oscilen en esta frecuencia. Se ha visto que la lesión del NRT o la abolición de sus conexiones con los núcleos de relevo talámicos abolen la expresión de los husos; así como se ha visto que la actividad en la frecuencia de los husos de sueño puede registrarse en neuronas del NRT aisladas de sus aferencias con el relevo talámico y el córtex. En todo ello, básicamente es preciso considerar las neuronas gabaérgicas del NRT, que son las que descargan de forma espontánea en la frecuencia de los husos. Dicha descarga produce en los núcleos de relevo talámicos hiperpolarizaciones rítmicas. La hiperpolarización produce la activación de una corriente de bajo umbral de calcio, que a su vez genera una espiga y una ráfaga de potenciales de acción. Los núcleos de relevo transmiten hacia la corteza esta actividad y, al mismo tiempo, este efecto en los núcleos de relevo excita las neuronas del NRT, empezando el ciclo de nuevo.

- **Ondas delta**

Estas ondas lentas reemplazan progresivamente los husos, que son especialmente abundantes en los estadios 3 y 4 del sueño humano y en el REM de algunos animales de laboratorio.

Figura 4.5. EEG correspondiente al estadio 4 en que puede observarse mayoritariamente la presencia de *ondas delta.*



digitalia
www.digitalia.us

El elemento fundamental para la aparición de las ondas lentas es la corteza, sobre todo la orbitofrontal. Las células piramidales de las capas IV y V y las interneuronas corticales están implicadas en la aparición de las ondas delta. Registros intracelulares han probado la existencia de dos actividades diferentes en la corteza con distintos orígenes (oscilación delta en sentido estricto y oscilación lenta).

Es en el tronco cerebral donde se han localizado estructuras facilitadoras del sueño lento, en concreto en la parte caudal del tronco, cerca del suelo del IV ventrículo. En este nivel (bulbo), la principal zona hipnogénica es la del núcleo del tracto solitario: su EIC a baja frecuencia o estimulación química con agonistas produce sincronización en el EEG y conducta del sueño.

En general, independientemente de los fenómenos asociados al sueño no REM, se ha encontrado lo siguiente:

- En el puente del tronco del encéfalo existen estructuras que, si las lesionamos, supone una disminución en la sincronización del EEG y la aparición de la vigilia; también el *locus coeruleus* se ha implicado en la generación del SOL. Durante mucho tiempo también se implicaron los núcleos del rafe (teoría monoaminérgica del sueño de Jouvet) en la génesis del SOL; sin embargo, esta teoría fue perdiendo fuerza después de verse que la liberación de 5 HT es mayor durante la vigilia que durante el sueño y que su lesión comporta un efecto primario en la vigilia.
- En el prosencéfalo basal también encontramos dos áreas implicadas en la génesis del sueño no REM: la *región preóptica* (existen neuronas que descargan en frecuencia delta y en relación con las ondas delta EEG) y el *hipotálamo anterior*. Constituyen dos áreas adyacentes que se conocen como *área POAH*. En estas estructuras encontramos neuronas que descargan selectivamente en el SOL.

Se ha visto que el prosencéfalo basal provoca inhibición de las células de la formación reticular, hecho que valida el sueño como un fenómeno activo, con un inicio que implica también un proceso activo. El área POAH también posee un papel decisivo en la termorregulación, puesto que recibe información de los termorreceptores corporales y cerebrales. Tanto el EIC de las neuronas de la POAH, como el aumento de su temperatura comportan una inducción al sueño no REM (lo que se podría vincular con el hecho de que los estados febriles o aumentos de temperatura ambiental provocan somnolencia). Recordad que el sueño parece reducir la temperatura cerebral.

Aunque el tálamo no es decisivo en la génesis del SOL, sí que posee un papel clave para ayudar el hecho de que el SOL tenga un patrón normal, sobre todo desde la descripción del insomnio familiar fatal. El insomnio familiar fatal supone atrofia de los núcleos anterior y dorsomedial del tálamo y cursa con lo siguiente: 1) trastornos endocrinos relativos a la pérdida de ritmicidad en la

digitalia
www.digitalia.us

liberación de somatotropina y prolactina; y 2) sobre todo, en una pérdida grave de las fases de SOL y REM que lleva al individuo a la muerte (modelo experimental en gatos por lo que respecta al dorsomedial).

1.3.4. Sueño REM

Durante la vigilia y el SOL, el REM está inhibido por las neuronas serotonérgicas del rafe y las noradrenérgicas del LC. El principal mecanismo ejecutivo del REM está localizado en la protuberancia dorsolateral (Pptg/Ltdg), también denominado *área peribraquial* (Brachium conjunctivum), en neuronas colinérgicas.

De hecho, estos grupos celulares aumentan su tasa de descarga tanto durante el REM (células REM-*ON* aumentan su actividad 80 s antes de la entrada en REM) como durante la vigilia activada. Los agonistas colinérgicos (organofosfatos) facilitan el REM acortando los periodos entre las fases de este último. En cambio, lesiones con kaínico del área peribraquial implican una drástica reducción del REM y, en cualquier caso, la cantidad del mismo que se conserva está directamente relacionada con las neuronas ACh no lesionadas.

Si administramos carbacol (agonista ACh) en la formación reticular pontomedial (FRPM, región de la protuberancia ventral al LC), el animal mostrará algún o todos los componentes del REM. En este caso, el carbacol estimula los receptores colinérgicos posinápticos de neuronas que reciben proyecciones de las células ACh del área peribraquial (región colinoceptiva de la FRPM). Esta región, sin embargo, continúa siendo controvertida, puesto que existen diferentes trabajos que apuntan en distintos sentidos.

Aunque todavía no existe acuerdo sobre cuál sería la zona exacta responsable de coordinar todas las características del REM, sí que cada una de las mismas está muy bien estudiada por separado.

1) Atonía muscular

Es consecuencia de la parada de la actividad de las motoneuronas que inervan la musculatura antigravitatoria, a causa de una hiperpolarización de su membrana. Sin embargo, intermitentemente pueden producirse despolarizaciones breves y momentáneas provocadas por un aumento de la actividad excitadora descendente desde sistemas supraespinales (es aquí cuando se producen los típicos espasmos musculares del REM). La región crítica para esta atonía parece ser la parte dorsolateral de la protuberancia, en concreto, el núcleo subcoeruleus.

En el gato, su lesión bilateral produce la desaparición de atonía durante el REM, lo que hace que exhiba una conducta motora producto de su actividad onírica y de la gran activación cerebral durante el REM.

digitalia
www.digitalia.us

Estas neuronas de la protuberancia dorsolateral actúan inhibiendo la formación reticular (FR) bulbar magnocelular, que inhibe a la vez las motoneuronas espinales por medio de interneuronas espinales. En humanos también se ha implicado la protuberancia dorsal en la atonía del REM, y se han dado casos en los que la lesión de esta zona comporta una conducta motora muy activa, violenta, con autolesiones.

2) Desincronización cortical

Estas neuronas colinérgicas del área peribraquial (Pptg/Ltdg) constituyen una parte integral del sistema reticular activador ascendente. En el REM la liberación de acetilcolina en el córtex aumenta, mientras que la de noradrenalina y serotonina disminuye. Estas estructuras ejercerían una acción bloqueante en las de generación de sincronización talámicas, actuando sobre los núcleos de relevo, sobre el núcleo reticular talámico (NRT), sobre las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal que bloquean la generación de ondas lentas; todo ello produce *arousal* y desincronización cortical.

3) Movimientos oculares

La formación reticular (FR) pontomedial será la estructura preoculomotriz encargada de iniciar los movimientos oculares rápidos por medio de sus conexiones con los núcleos del VI par craneal.

4) Ondas PGO

El núcleo colinérgico peduculopontino del área peribraquial constituye una estructura clave para el desencadenamiento de las ondas PGO. La aparición de estas últimas en el tálamo es un fenómeno mediado por receptores nicotínicos. Durante la víspera y el SOL, el REM está inhibido por las neuronas 5 HT de los núcleos del rafe y las NE del LC.

1.4. Funciones del sueño

Evidentemente, el hecho de que el sueño haya persistido a lo largo de la evolución y que nos pasemos una tercera parte de nuestra vida durmiendo nos hace pensar que, desde un punto de vista funcional, es capital. Sin embargo, la naturaleza y las funciones del sueño todavía son objeto de muchas discusiones y se han propuesto diferentes hipótesis que pueden llegar a ser complementarias entre sí.

Los diferentes experimentos con privación de sueño indican que este último debe poseer un papel primordial en el sistema homeostático corporal, control de la temperatura y equilibrio del sistema inmunitario y que participa probablemente en funciones cognitivas.

digitalia
www.digitalia.us

En cualquier caso, el hecho de que encontremos el sueño como fenómeno en todas las especies de mamíferos y aves nos indica que, al menos en parte, es fisiológicamente necesario. Los efectos de la privación de sueño no parecen ser tan drásticos en humanos como en animales. Uno de los casos más espectaculares descritos en humanos es el caso de un chico que estuvo once días sin dormir. Los síntomas que fueron apareciendo progresivamente fueron mal humor, mareo y náuseas, problemas de memoria, sensación de cansancio y temblores. Cuando decidió dormir, lo hizo durante quince horas seguidas, después aguantó veintitrés horas despierto, para volver a dormir durante diez horas. Contra todo pronóstico, no aparecieron efectos secundarios y, al cabo de una semana, su ritmo de sueño era totalmente normal.

1.4.1. Conservación de la energía

Cuando dormimos gastamos menos energía, puesto que cuando estamos en el SOL, hay una disminución de la presión arterial, de la tasa cardíaca, del ritmo respiratorio, del tono muscular, de la temperatura corporal, etc. Todo ello ha sugerido que si se hipotetizara sobre un posible papel del sueño, sería la conservación de la energía.

La idea de que el sueño fuerza al descanso es apoyada por el hecho de que los pequeños mamíferos duermen mucho más tiempo, proporcionalmente, con respecto a los grandes mamíferos. Son animales con una gran demanda de energía por su termorregulación y locomoción, pero con pocas reservas.

Pero ¿por qué, si se podría descansar durante la vigilia sin perder la atención o vigilancia, no se hace? ¿Cómo explicamos que durante el REM haya un gasto metabólico alto?

1.4.2. Proceso restaurador

La tasa metabólica durante el sueño representa el 15% de la que mantenemos en vigilia. La reducción de los procesos metabólicos también está relacionada con la bajada característica de la temperatura corporal.

El sueño sería un proceso en el cual se dan diferentes procesos anabólicos que intentan compensar el desgaste físico y emocional de la vigilia; así sería una necesidad fisiológica vital, dormimos porque necesitamos descansar y recuperar fuerzas. El hecho de que durante algunos periodos del sueño se produzca liberación de hormonas podría apoyar esta hipótesis.

Los estudios de privación de sueño no han proporcionado pruebas convincentes de que el sueño sea necesario para mantener un funcionamiento normal

digitalia
www.digitalia.us

del organismo, puesto que en estos estudios no se observa una respuesta de estrés importante del organismo. Asimismo, por un lado, la privación de sueño no dificulta la capacidad de las personas para llevar a cabo ejercicio físico; y por otro, tenemos que el ejercicio físico no hace que la persona duerma más horas (aunque sí puede ser que se duerma antes).

1.4.3. Adaptación

Según esta hipótesis, dormimos para evitar problemas en periodos en los que la especie es más vulnerable. Partiendo de esta hipótesis, en 1969 F. Snyder sugirió que el sueño REM podría ser un periodo en el que hay más activación cerebral por si es preciso estar alerta ante posibles peligros. Pero ¿por qué el sueño se da en algunas especies que estarían más seguras si nunca durmieran? Algunas especies, para evitar posibles peligros que les comporta el hecho de entrar en sueño, han desarrollado un patrón de sueño diferente por cada hemisferio cerebral. Éste es el caso, por ejemplo, del delfín *Tursiops truncatus*, en el que cada hemisferio duerme por separado.

1.4.4. Funciones cognitivas

Los humanos mostramos pocos déficits fisiológicos después de algunos días de privación; en cambio, sí que se ven alteradas las capacidades intelectuales. Después de un periodo de privación de sueño, pueden aparecer alteraciones perceptivas y alucinaciones. El sueño parece necesario para el funcionamiento normal del cerebro. Después de periodos prolongados de privación de sueño, los sujetos muestran una mayor cantidad de sueño REM y, sobre todo, de SOL.

Muchos estudios, sobre todo con animales, han investigado la relación con el sueño REM y los procesos de aprendizaje y memoria, sobre todo a partir de las observaciones siguientes:

- Existencia de desincronización cortical.
- Aparición del ritmo theta hipocampal.
- Aumento del flujo sanguíneo.
- Incremento de la síntesis de proteínas.
- Cierta correlación filogenética entre el sueño REM y la capacidad de aprendizaje de las especies.
- Existencia de correlaciones significativas entre el sueño REM y la capacidad de aprendizaje y memoria de los sujetos.

digitalia
www.digitalia.us

- Activación durante el sueño REM de estructuras con un fuerte componente afectivo de la memoria, como por ejemplo la amígdala.

En un experimento realizado en 1994 por Karni y otros, se observó que la privación del sueño REM después de una sesión de aprendizaje implicaba una mala retención de la tarea el día siguiente. En cambio, la privación del SOL no producía estos efectos deteriorantes.

Algunos autores, como F. Crick, creen que el sueño REM permitiría una eliminación de la memoria de aquellas informaciones que no nos son útiles, que no necesitamos retener. En cambio, otros autores creen que ello sería una función del SOL. También puede ser que cada periodo contribuya de diferente manera a los procesos de aprendizaje y memoria. En un experimento reciente se ha demostrado que los patrones cerebrales que se registran en el hipocampo de ratas que durante el día han recorrido un laberinto (se las recompensaba con comida), se reproducen con mucha exactitud cuando las ratas duermen. Esta relación llega a ser tan precisa que los investigadores podrían decir en qué parte del laberinto estaría el animal si estuviera despierto.

1.5. Trastornos del sueño

Existen diferentes clasificaciones de los trastornos del sueño, pero, en cualquier caso, siempre encontraremos aquellos que afectan al inicio y al mantenimiento del sueño –insomnio–, los que implican una excesiva somnolencia, los del ritmo sueño-vigilia o disfunciones asociadas al sueño.

1.5.1. Insomnio

Constituye uno de los trastornos del sueño más frecuente, puesto que se calcula que una tercera parte de la población presenta algún tipo de insomnio, siendo en el sexo femenino donde se da una mayor prevalencia. Conviene señalar que en muchos casos se da lo que se conoce con el nombre de *percepción errónea del estado de sueño;* es decir, se produce una contradicción entre la incapacidad de dormir que una persona considera que posee y su indicadores EEG en cuanto al sueño.

Entre los factores situacionales que predisponen al insomnio encontramos situaciones de estrés, cambio de los hábitos y espacios usuales, cambio del turno de trabajo, etc. Cuando el insomnio es de larga duración, persiste durante meses, se le puede considerar como efecto secundario de otras patologías o también como efecto secundario a causa de la ingesta de determinados fármacos.

digitalia
www.digitalia.us

1.5.2. Somnolencia excesiva

Existen personas con verdaderos problemas para mantener la atención durante el día, puesto que sufren una excesiva somnolencia o ataques de sueño durante el día. Así, por ejemplo, tenemos los pacientes narcolépticos.

Narcolepsia

Trastorno en el que el paciente sufre frecuentes e intensos ataques de sueño que pueden producirse en cualquier momento de la vigilia, y con una duración cada uno de entre cinco y treinta minutos.

Parece que este trastorno es, en realidad, una disfunción de los mecanismos de la vigilia que deberían inhibir los centros responsables de la entrada en sueño REM.

Muchos narcolépticos presentan también *cataplexia*; es decir, una pérdida brusca del tono muscular, inhibición motora repentina, pero sin la pérdida de conciencia. En el inicio del sueño también muchos narcolépticos presentan una incapacidad temporal para moverse o hablar, fenómeno que se conoce como *parálisis del sueño*.

La narcolepsia se da en diferentes especies animales, aparte de en humanos. En 1999, un grupo de investigadores de la Universidad de Stanford (Mignot y col.) encontraron que la narcolepsia en perros viene determinada por una mutación en el gen de uno de los receptores de la *orexina* (péptido cerebral, sintetizado básicamente por neuronas del hipotálamo, que estimula la conducta de ingesta).

Resultados recientes sugieren que en el hipotálamo se dan interacciones complejas entre mecanismos de diferentes ritmos diarios, como por ejemplo el del sueño y el de la ingesta.

1.5.3. Trastornos del ritmo sueño-vigilia

De los posibles trastornos del ritmo, el más frecuente es el trastorno de horario (*jet lag*) que se da como consecuencia de cambios de huso horario. Diferentes experimentos apuntan a la ingesta de melatonina como posible solución de estos trastornos.

digitalia
www.digitalia.us

Capítulo V
Sistemas reguladores y emocionales. Conductas motivadas

1. Conducta reproductora

1.1. Desarrollo sexual

Podemos distinguir de una manera muy esquemática entre conductas que promueven la supervivencia del organismo (como la ingesta y la bebida, por ejemplo) y entre aquellas que promueven la supervivencia de la especie; dentro de estas últimas deberíamos ubicar la conducta reproductora. Durante el desarrollo de los mamíferos, las hormonas liberadas antes y después del nacimiento regulan la aparición de conductas sexuales diferenciadas en machos y hembras.

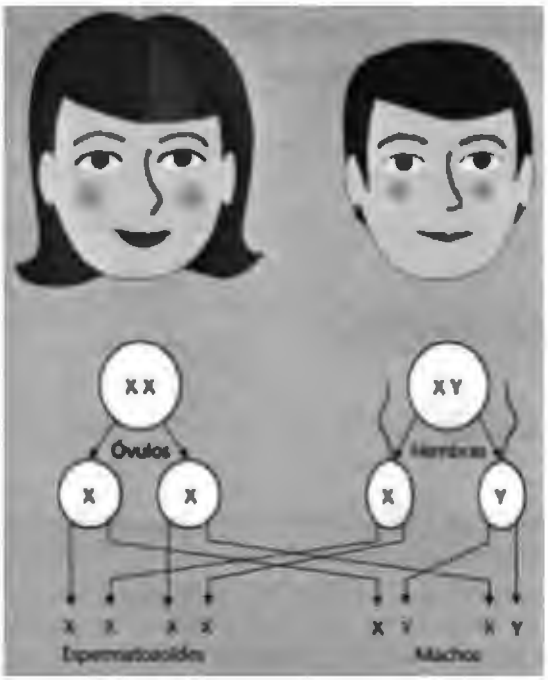
1.1.1. Genética del sexo

EL ADN de todas las células somáticas se encuentra organizado en cuarenta y seis cromosomas, veintitrés procedentes del padre y veintitrés procedentes de la madre. Las células sexuales o gametos (espermatozoides y óvulos) contienen únicamente un par de los cromosomas.

La determinación del sexo genotípico está determinado por los cromosomas sexuales: el genotipo femenino es denotado por el par cromosómico XX y el masculino, por el XY.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 5.1. Sexo y cromosomas sexuales.



El sexo genotípico depende de los cromosomas sexuales. De este modo, por ejemplo, si un espermatozoide posee el cromosoma sexual X, a la hora de fecundar el óvulo (que siempre contiene el cromosoma X) dará lugar a un óvulo fertilizado XX. Sin embargo, si la célula sexual masculina posee el cromosoma Y en su cariotipo, dará lugar a un óvulo XY.

En la unión de un espermatozoide con el óvulo se comparten los veintitrés cromosomas del gameto masculino con los veintitrés del femenino. El óvulo fecundado contiene el genoma haploide (una dotación cromosómica) de cada gameto (pronúcleo masculino y pronúcleo femenino); los pronúcleos se asocian formando un núcleo diploide (doble dotación cromosómica).

1.1.2. Diferenciación sexual de los órganos reproductores

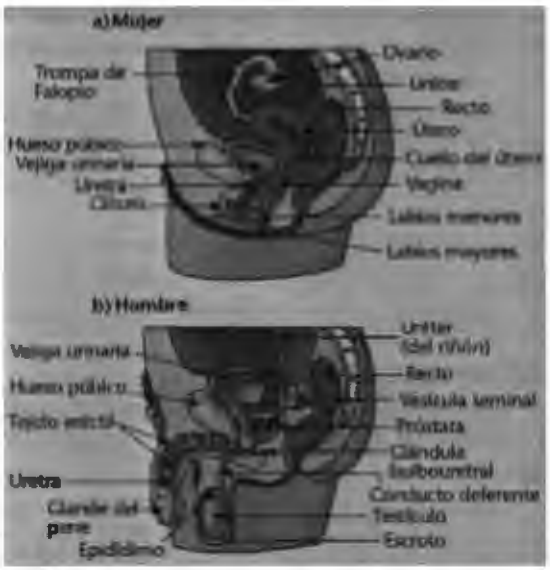
En los seres humanos, los órganos reproductores pueden dividirse en tres tipos:

1) Gónadas: testículos (hombre) y ovarios (mujer).
2) Órganos sexuales internos: epidídimo, conducto deferente, vesículas seminales y próstata (hombre); útero, parte superior de la vagina y las trompas de Falopio (mujer).

digitalia
www.digitalia.us

3) Órganos sexuales externos: glande, tallo del pene y escroto (hombre); clítoris, parte externa de la vagina, labios menores y labios mayores (mujer).

Figura 5.2. Anatomía del aparato reproductor de la mujer (parte superior) y del hombre (parte inferior).



Gónadas

En las etapas tempranas del desarrollo embrionario, las gónadas son estructuralmente iguales en ambos sexos.

El síndrome de Turner constituye una anomalía cromosómica caracterizada por la presencia de un solo cromosoma X (X0, donde 0 indica ausencia de un cromosoma en el par cromosómico sexual). Las personas que tienen esta patología no desarrollan gónadas masculinas (dado que carecen de cromosoma Y y, por tanto, del gen SRY), ni femeninas (puesto que para producir ovarios se necesitan los dos cromosomas X). No obstante, tanto los órganos sexuales internos como externos muestran un fenotipo femenino normal.

La presencia del factor determinante de los testículos determina la diferenciación de las gónadas primordiales como testículos.

Órganos sexuales internos

Al cabo de seis semanas de gestación, los precursores de los órganos sexuales internos están indiferenciados:

a) El conducto mesonéfrico o conducto de Wolff, cuyo desarrollo generará los órganos sexuales internos masculinos.

digitalia
www.digitalia.us

b) El conducto paramesonéfrico o conducto de Müller, cuyo desarrollo dará lugar a los órganos sexuales internos femeninos.

En los testículos, las células de Leyding producen testosterona, hormona esteroidal que promueve el crecimiento del conducto de Wolff como epidídimo, conducto deferente y próstata. Al mismo tiempo, las células testiculares de Sertoli producen una hormona peptídica, la hormona antimülleriana (AMH), que promueve la regresión del conducto de Müller.

En las hembras, como las células tecales y granulares de los ovarios no producen ni testosterona ni AMH, el conducto de Wolff tiende a la regresión de manera natural y el conducto de Müller se desarrolla en forma de oviducto, útero y parte interna de la vagina.

La diferenciación del conducto de Wolff es ciertamente compleja, puesto que a ambos sexos sirve como conducto urinario. Existen diferentes procesos patológicos que pueden llevar a alteraciones en los órganos sexuales internos:

- El *síndrome de insensibilidad a los andrógenos* se caracteriza por una alteración genética que impide la síntesis de proteínas receptoras funcionales para los andrógenos. Es decir, mujer con un genotipo XY con insensibilidad a los andrógenos: las gónadas primordiales se diferencian como testículos por la expresión correcta del gen SRY. Los testículos segregan testosterona y AMH. El AMH representa un efecto que provoca la regresión del conducto de Müller; la testosterona, sin embargo, no puede inducir el desarrollo del conducto de Wolff, puesto que los receptores para los andrógenos no son funcionales. Los órganos sexuales externos se desarrollan como femeninos.
- El *síndrome del conducto mülleriano persistente* se caracteriza por una alteración genética que impide la correcta síntesis de proteínas receptoras funcionales para el AMH. Así, en los sujetos con el genotipo XY, los testículos segregarán testosterona y AMH; la testosterona inducirá el desarrollo del conducto de Wolff, pero el AMH no podrá inhibir el conducto de Müller. Por consiguiente, el sujeto tendrá tanto los órganos sexuales internos masculinos como los femeninos.

Los testículos producen hormona antimülleriana, que evita la diferenciación de los órganos sexuales internos femeninos, y testosterona, estimuladora del desarrollo y diferenciación del conducto de Wolff.

Órganos sexuales externos

El desarrollo de los órganos sexuales externos se genera a partir de la diferenciación del tubérculo genital, eminencia (protuberancia) situada frente a la cloaca del embrión.

digitalia
www.digitalia.us

En respuesta a las hormonas testiculares, el tubérculo o eminencia genital se diferencia en glande, tallo del pene y escroto. En ausencia de estos estímulos hormonales, se diferencia en clítoris, parte externa de la vagina, labios menores y labios mayores.

En el tubérculo genital externo, la enzima 5-α-reductasa convierte la testosterona segregada por las células de Leyding en 5-α-dihidrotestosterona (DHT). La DHT activa los receptores por los andrógenos y genera la diferenciación del tubérculo genital como órganos sexuales externos masculinos.

Existen diferentes procesos patológicos que pueden llevar a alteraciones de los órganos sexuales externos:

- La *hiperplasia adrenal congénita* se caracteriza por el hecho de que las glándulas suprarrenales segregan cantidades anormalmente grandes de andrógenos en lugar de segregar córtico-esteroides. Esta patología congénita puede darse tanto en hombres como en mujeres y, en el primer caso, generan una pubertad precoz y, en el caso de las mujeres, una disrupción del desarrollo normal de los genitales. La hiperplasia adrenal congénita genera un fenotipo intersexual debido al hecho de que los sujetos XX están expuestos a los andrógenos durante el desarrollo prenatal. Estas personas poseen ovarios normales y no presentan testículos. Las estructuras de la diferenciación del conducto de Müller están plenamente desarrolladas.
- En los sujetos XY puede encontrarse una mutación genética que altera la 5-α-reductasa y que, por consiguiente, impide la catalización de la testosterona como DHT. Las gónadas masculinas y los órganos sexuales internos se desarrollan de manera normal; sin embargo, la ausencia de DHT hace que la masculinización de los órganos sexuales externos sea mínima, y estos sujetos presentan un falo con forma de clítoris y pliegues genitales con forma de labios vaginales. En la República Dominicana hay una alta incidencia del síndrome de deficiencia de la 5-α-reductasa: muchos bebés nacen con apariencia femenina y son educados como niñas. En la pubertad, las gónadas masculinas segregan andrógenos que masculinizan los órganos sexuales externos y las características sexuales secundarias (como, por ejemplo, la disposición del tejido muscular y del tejido adiposo, la ausencia de pechos, etc.). Por norma general, estos sujetos presentan una orientación heterosexual en la edad adulta.

El tubérculo genital se diferencia hacia órganos sexuales externos masculinos en presencia de la 5-α-dihidrotestosterona.

Factores genéticos y hormonales

digitalia
www.digitalia.us

Hasta ahora se ha visto que los órganos reproductores se diferencian por medio de distintos mecanismos genéticos y hormonales. Con la expresión del gen SRY, las gónadas indiferenciadas dan lugar a la aparición de los testículos, los cuales segregan testosterona y AMH con el fin de estimular e inhibir los conductos de Wolff y Müller, respectivamente. Asimismo, la secreción de la enzima 5- α-reductasa permite la transformación de testosterona en DHT, hormona que diferencia el tubérculo genital hacia órganos sexuales externos masculinos.

Figura 5.3. Mecanismos genéticos y hormonales de la diferenciación sexual del embrión.



Diferentes mecanismos genéticos y endocrinos controlan la diferenciación gonadal y el desarrollo genital en los mamíferos.

1.1.3. Diferenciación sexual de los caracteres secundarios

Cuando se habla de los caracteres sexuales secundarios, se quiere hacer referencia a aquellos aspectos del desarrollo sexual que aparecen en la pubertad. La disposición del tejido adiposo en el cuerpo, el crecimiento diferencial de la masa muscular, la aparición de barba, el crecimiento de los pechos o el cambio de la voz constituyen algunos de los caracteres secundarios de la maduración sexual. A lo largo de la pubertad, las gónadas liberan los esteroides gonadales, responsables de los cambios mencionados durante la maduración sexual del sujeto.

El estradiol y la testosterona detienen el crecimiento óseo. En concreto, esta última hormona estimula el crecimiento del tejido muscular, el crecimiento del

digitalia
www.digitalia.us

pelo, la maduración de los genitales masculinos y el cambio tonal de la voz. La testosterona también provoca cambios en la línea capilar de la cabeza. El estradiol, por su parte, induce el crecimiento de la mucosa uterina, la maduración de los genitales femeninos, el crecimiento de los pechos y cambios en la disposición del tejido adiposo.

Los caracteres sexuales secundarios dependen de la liberación de esteroides gonadales durante la pubertad.

1.2. Efectos hormonales sobre la conducta sexual

Existen conductas y procesos cognitivos sexualmente dimórficos en muchas especies (incluyendo el ser humano): la conducta parental, la agresividad y territorialidad, la regulación de la ingesta y peso corporal, las conductas sociales, el aprendizaje y la memoria, etc. Estas diferencias fisiológicas, conductuales y cognitivas entre machos y hembras resultan, como mínimo en parte, de la diferenciación sexual del sistema nervioso central realizada por los esteroides sexuales.

1.2.1. Hormonas sexuales

Las hormonas sexuales, que incluyen progestágenos, andrógenos y estrógenos, son esteroides derivados del colesterol.

Las hormonas esteroidales

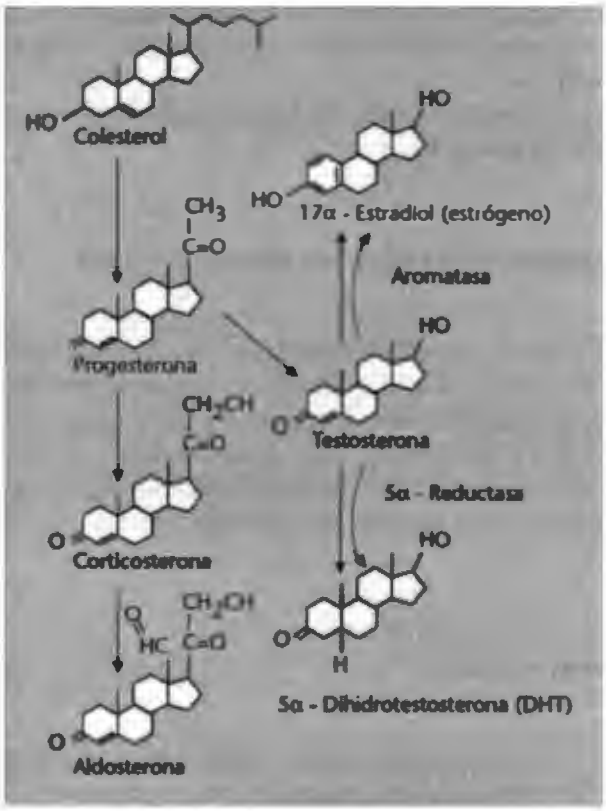
En los mamíferos, las hormonas esteroidales proceden, habitualmente, de las gónadas y de las glándulas suprarrenales. Las hormonas esteroidales poseen en su estructura química tres anillos de seis carbonos más un anillo conjugado de cinco carbonos. El precursor de las hormonas esteroidales es el colesterol. Estas últimas son liposolubles, característica que les permite atravesar libremente las membranas celulares; la falta de hidrosolubilidad provoca que estén unidas a proteínas para su transporte a través de la sangre.

El colesterol, en la glándula suprarrenal y en las gónadas, en respuesta a diferentes hormonas peptídicas de la adenohipófisis, es transformado en la hormona esteroidal pregnenolona. Esta última será la precursora de la progesterona (hormona esteroidal que será la precursora del resto de los esteroides).

Las hormonas sexuales son esteroides segregados por las gónadas, así como por la corteza de la glándula suprarrenal.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 5.4. Síntesis y metabolismo de las hormonas esteroidales.



El colesterol es el precursor común tanto de los esteroides suprarrenales como de los gonadales. En las gónadas, el colesterol es transformado, por medio de procesos metabólicos, en pregnenolona, y esta última hormona, a su vez, en progesterona. La progesterona da lugar a la testosterona, que se puede aromatizar por medio de la acción de la enzima aromatasa, convirtiéndose en estradiol. Asimismo, la testosterona se puede metabolizar en dihidrotestosterona, por medio de la enzima 5-α-reductasa.

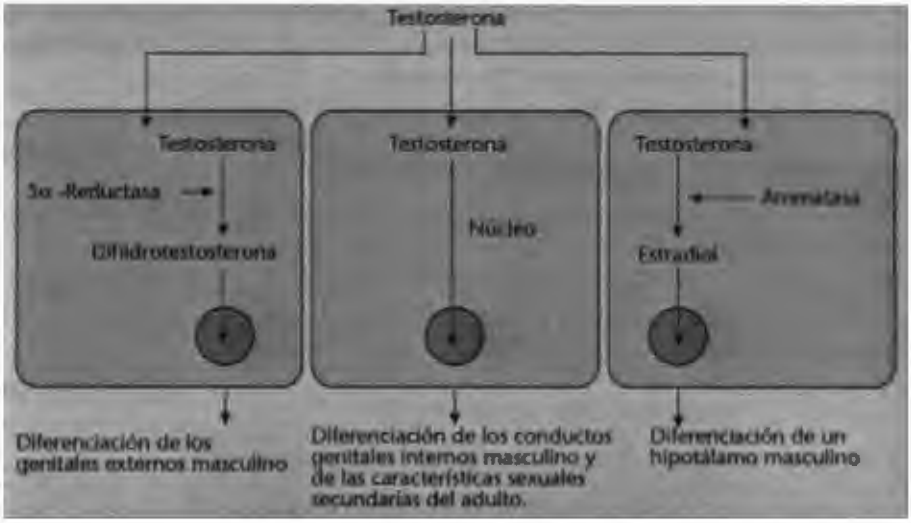
Andrógenos

Los andrógenos son las hormonas sexuales de acción masculinizante segregadas por el córtex suprarrenal, por los testículos, y, en una pequeña cantidad, por los ovarios.

La testosterona, la androstendiona, la 5-α- dihidrotestosterona y la 5-β- dihidrotestosterona son andrógenos con gran importancia dentro del desarrollo sexual de los mamíferos machos. Estas hormonas están producidas por las células testiculares de Leydig.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 5.5. Testosterona.



Ya se ha visto en el apartado anterior el papel de los andrógenos en el desarrollo de los órganos sexuales y de los caracteres sexuales secundarios. No obstante, estas hormonas esteroidales también participan en la espermatogénesis, en el metabolismo respiratorio y anabólico, en la morfología corporal y dimensiones de diferentes órganos (como el hígado, el corazón o los riñones). Asimismo, la testosterona aromatizada en estradiol posee un papel primordial en la diferenciación masculina de estructuras cerebrales como el hipotálamo.

Los andrógenos son hormonas esteroidales sexuales masculinas.

Estrógenos

Todos los estrógenos provienen de los andrógenos: diferentes enzimas ováricas convierten la testosterona y la androstendiona en estrógenos por medio de un proceso denominado *aromatización*. El 17β-estradiol, la estrona y el estriol constituyen los tres estrógenos naturales. Por su uso terapéutico (anticoncepción, trastornos de la menopausia, inhibición de la lactancia, el hipogonadismo femenino, osteoporosis, tratamiento paliativo del cáncer de pecho y de próstata), existen estrógenos semisintéticos (etinilestradiol, mestranol), así como estrógenos sintéticos no esteroidales, como el dietilestilbestrol.

Los estrógenos son segregados, sobre todo, en los ovarios, los testículos, la corteza suprarrenal y la unidad fetoplacentaria. Los andrógenos se producen en los ovarios y son convertidos de manera inmediata en estrógenos. No obstante, algunos andrógenos pueden pasar a la circulación sanguínea sin haberse aromatizado. Las células tecales de los ovarios producen andrógenos a partir de progestinas. El flujo sanguíneo del ovario mueve los andrógenos producidos por medio de las células granulares intersticiales. En dichas células, los andrógenos devienen estrógenos.

Los estrógenos, además de su influencia sobre la conducta reproductora y sexual y sobre el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios en las hem-

digitalia
www.digitalia.us

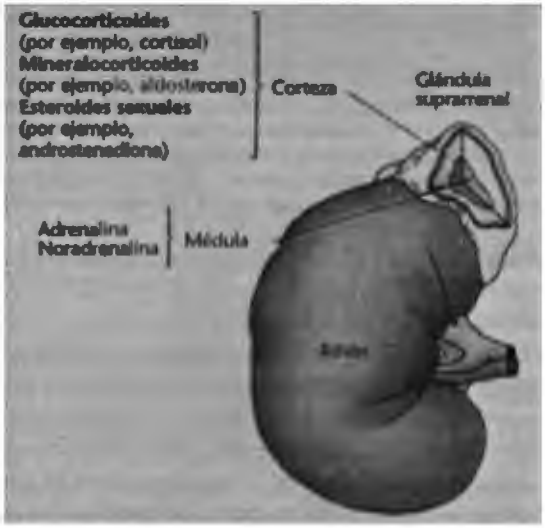
bras, son capaces de influir sobre el metabolismo del agua (fomentan la retención de líquidos) y del calcio (regeneración y crecimiento óseo). Por ejemplo, los estrógenos intervienen en la regulación del ciclo menstrual acondicionando el endometrio para recibir el óvulo fecundado.

Los andrógenos son los precursores de todos los estrógenos.

Esteroides sexuales de la glándula suprarrenal

La corteza suprarrenal produce esteroides sexuales. Estas hormonas son muy parecidas, estructuralmente, a las de otros esteroides suprarrenales, como los glucocorticoides y los mineralocorticoides. Por ejemplo, la androstendiona es una hormona sexual, segregada por la corteza suprarrenal, que se encuentra implicada en el desarrollo del pelo corporal.

Figura 5.6. Glándula suprarrenal.



La corteza de la glándula suprarrenal segrega diferentes hormonas esteroidales, tales como algunos esteroides sexuales (la androstendiona constituye un ejemplo de ello).

Algunos esteroides sexuales son segregados por la corteza de la glándula suprarrenal.

1.2.2. Otras hormonas: oxitocina y vasopresina

Se ha podido comprobar que la hormona neurohipofítica oxitocina tiene un papel regulador sobre la conducta sexual y parental de los mamíferos. Se ha des-

digitalia
www.digitalia.us

crito que la oxitocina facilita la formación de vínculos afectivos al promover los contactos táctiles entre sujetos.

La vasopresina interviene en las conductas sexuales relacionadas con el establecimiento de jerarquías de dominancia social. Asimismo, se ha comprobado que la estimulación táctil sirve como factor desencadenante para la liberación de esta hormona.

La vasopresina y la oxitocina constituyen dos hormonas segregadas por la neurohipófisis, implicadas en la conducta sexual y parental.

1.2.3. Diferenciación sexual del sistema nervioso

Diferentes estructuras cerebrales tienen un papel primordial en el control de la conducta reproductiva, de la función gonadal e, incluso, de la ovulación. Se han podido describir diferencias sexuales, dependientes de las hormonas gonadales, en algunas de estas estructuras. Así, por ejemplo, un experimento clásico, realizado en 1936 por Carroll Pfeiffer, puso de manifiesto la relación entre las hormonas y la diferenciación sexual del sistema nervioso. Este investigador implantó testículos en bebés hembras de ratas. Pfeiffer vio que la ovulación de estos animales fue bloqueada permanentemente. Por consiguiente, los productos de secreción de las gónadas masculinas implantadas eran capaces de inhibir una conducta sexual normal en hembras como la ovulación a causa de que las hormonas testiculares habían cambiado la diferenciación del cerebro.

En 1959, Phoenix y colaboradores, basándose en estudios sobre la exposición temprana a la testosterona durante el desarrollo sexual y su influencia posterior sobre la conducta sexual, propusieron que los esteroides sexuales podían tener dos efectos diferentes:

1) Efectos organizadores: estas hormonas actuarían durante periodos tempranos del desarrollo organizando las estructuras y vías neurales involucradas en la conducta sexual y reproductora.

2) Efectos activadores: cuando el sujeto es adulto, los esteroides sexuales cumplirían un papel activador de conductas previamente organizadas.

En 1980, Goy y McEwen distinguieron tres tipos de dimorfismo:

a) Tipo I: diferenciación donde las hormonas organizan, durante periodos tempranos del desarrollo, diferentes tejidos, y generan un efecto activador durante periodos de la edad adulta.

b) Tipo II: dimorfismo donde sólo se da el efecto activador de las hormonas.

c) Tipo III: dimorfismo relativo a conductas que necesitan los efectos organizadores de las hormonas, pero no de los activadores con el fin de llevarse a cabo.

digitalia
www.digitalia.us

Existen diferencias en la estructura del sistema nervioso entre los machos y las hembras. Por norma general, las estructuras nerviosas sexualmente dimórficas se aglutinan en el hipotálamo anterior, alrededor del tercer ventrículo.

Ciertas conductas sexualmente dimórficas requieren la acción organizadora de las hormonas gonadales durante el desarrollo y su acción activadora durante la edad adulta.

Periodos críticos

Los efectos de los esteroides gonadales sobre el sistema nervioso y la conducta se llevan a cabo durante periodos críticos, donde hay máxima susceptibilidad por la acción de estas hormonas sobre diferentes tipos celulares involucrados en el control de las conductas sexualmente dimórficas (diferentes en machos y hembras).

Mecanismo de acción de los esteroides gonadales sobre el sistema nervioso

En las neuronas, la testosterona puede convertirse en estradiol y afectar a los procesos génicos que alterarían los circuitos neuronales durante el desarrollo, tanto en machos como en hembras.

Los esteroides gonadales afectan al cerebro, actuando de dos maneras:

- *Acción no genómica*: los esteroides gonadales actúan directamente sobre la membrana de la neurona presináptica o posináptica, alterando la síntesis, liberación o recaudación de un neurotransmisor determinado. Estaría relacionada con los efectos activadores de las hormonas sexuales.
- *Acción genómica*: modifica la expresión de los genes, actuando mediante receptores en el interior de la neurona. Estaría relacionada con los efectos organizadores de las hormonas sexuales.

Los estrógenos son los factores principales que mediatizan los efectos diferenciadores de las hormonas gonadales sobre el cerebro.

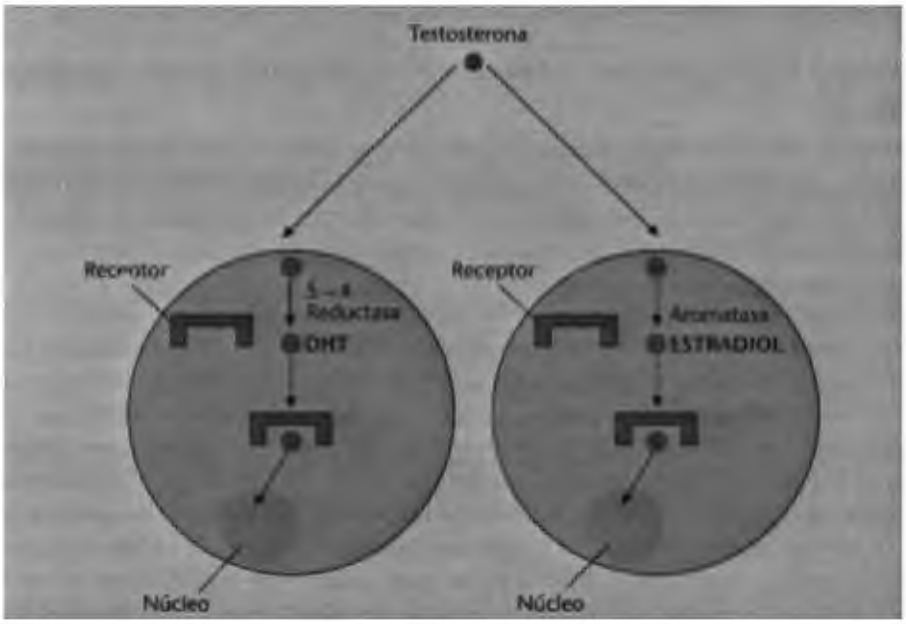
Exposición a los esteroides testiculares durante el desarrollo

La exposición perinatal de los mamíferos a la testosterona promueve la diferenciación de patrones de conducta sexual masculina típicos de la especie. La masculinización de la conducta sexual y de la preferencia por la pareja requieren un largo periodo de exposición a los esteroides testiculares; así, se necesita testosterona durante la vida fetal y durante el periodo posterior al nacimiento.

Durante el desarrollo temprano, en presencia de andrógenos, el cerebro se organizará de manera que en la edad adulta se desarrollen conductas sexuales masculinas (dimorfismo tipo III). En ausencia de estos esteroides masculinos, el sistema nervioso se estructurará para dar lugar a una conducta sexual femenina.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 5.7.



La testosterona puede actuar genómicamente en el sistema nervioso al ser metabolizada en el interior de la neurona en DHT y estradiol. En el sistema nervioso central se ha encontrado actividad de la enzima 5-α-reductasa en la adenohipófisis, el hipocampo, la amígdala, el hipotálamo, el cerebelo y la corteza, durante la etapa fetal. Asimismo, durante este periodo se ha descrito actividad de la aromatasa en la amígdala, el área preóptica y el hipotálamo.

En referencia a los efectos de la testosterona sobre el sexo véase la figura 5.12. Ésta, tal como se ha visto en el apartado relativo al desarrollo sexual, interviene en la diferenciación de los órganos sexuales internos y de las características sexuales secundarias de los machos. Asimismo, esta hormona posee un papel crítico dentro de la diferenciación sexual del sistema nervioso del hombre.

Algunas conductas sexuales no responden a la exposición temprana a los andrógenos; sin embargo, una exposición a dichas hormonas en la edad adulta generará cambios dimorfos. Este dimorfismo sexual en la conducta es de tipo II, donde los efectos de los esteroides sexuales son activadores. Otras conductas sexuales necesitan la acción de los esteroides testiculares durante el desarrollo (efectos organizadores) y durante la vida adulta (efectos activadores). La conducta de copulación en ratas machos, por ejemplo, sigue un patrón de dimorfismo tipo I. Los esteroides testiculares organizan el sistema nervioso de los machos para posibilitar la posterior conducta de cópula. Sin embargo, si se le extraen los testículos a un macho en la edad adulta, quedará inhibida su conducta copulatoria, a menos que se le administre testosterona.

La exposición a los esteroides testiculares durante el desarrollo genera diferencias sexuales en el sistema nervioso: el estradiol proveniente de la aromati-

digitalia
www.digitalia.us

zación de la testosterona parece ser el principal responsable de la diferenciación masculina del sistema nervioso.

Efectos de los estrógenos sobre características cerebrales sexualmente dimórficas

Como se ha visto hasta ahora, la metabolización de la testosterona hacia estradiol constituye una condición necesaria para la masculinización del cerebro. Asimismo, parece que, en ausencia de estos esteroides sexuales, la diferenciación del cerebro es femenina. Durante el embarazo, las gónadas y la placenta liberan gran cantidad de estrógenos en la sangre. Asimismo, justo después del nacimiento, los niveles de estrógenos en el plasma son bastante elevados.

Partiendo del hecho de que los niveles de estrógenos son altos durante el periodo perinatal (periodo crítico para la diferenciación sexual), ¿por qué el cerebro de las hembras de los mamíferos no se masculiniza por la acción de estos estrógenos que circulan por la sangre? Hay una proteína hepática en la sangre y en el líquido cefalorraquídeo, la α-fetoproteína, que es capaz de unirse a los estrógenos, evitando su efecto masculinizante sobre el cerebro de las hembras. No obstante, en los machos, la testosterona (que no se une a la ?-fetoproteína) puede llegar al sistema nervioso central, penetrando en las neuronas y ser metabolizada en estradiol con el fin de ejercer sus efectos masculinizadores sobre el cerebro. El estradiol también ejerce efectos sobre la morfología neuronal:

- Durante el desarrollo, este esteroide sexual aumenta el crecimiento neurítico y la ramificación de las dendritas. Se ha podido comprobar, por ejemplo, que los estrógenos estimulan el crecimiento neurítico en explantes (fragmentos de tejido vivo que se planta en un medio de cultivo) hipotalámicos de ratones neonatos. Este efecto es requerido por el crecimiento de axones de neuronas que responden a los estrógenos.
- En la edad adulta, el estradiol puede actuar como factor de crecimiento, estimulando el aumento del tamaño somático y nuclear de las neuronas y modificando la cantidad de sinapsis establecidas, así como la densidad de espinas dendríticas en algunas regiones del encéfalo.

En 1990, E. Gould, C Woolley y B. McEwen, de Rockefeller University, describieron fluctuaciones en el número de espinas dendríticas durante los cinco días del estro en las neuronas hipocampales. Como añadido, estos investigadores observaron que las nuevas espinas parecían poseer más receptores glutamatérgicos del tipo NMDA. Este hecho podría explicar por qué el estradiol puede aumentar los mecanismos de plasticidad a largo plazo en el hipocampo. Otras investigaciones de D. Murphy, M. Segal y colaboradores, del Instituto Weizmann de Israel, han sugerido la idea de que el efecto directo del estradiol en el hipocampo se lleve a cabo con el fin de deprimir la inhibición sináptica,

digitalia
www.digitalia.us

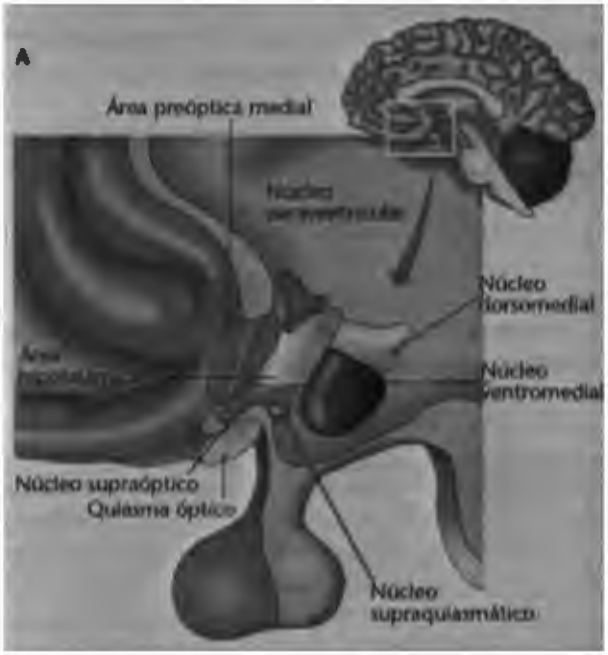
puesto que este esteroide gonadal induce a las interneuronas gabaérgicas a producir menos neurotransmisor.

Los estrógenos tienen una acción masculinizante en el cerebro.

1.2.4. Estructuras del sistema nervioso sexualmente dimórficas

Existen diferentes aspectos de dimorfismo sexual en el sistema nervioso: diferencias en el número o tamaño de neuronas en áreas concretas, forma neuronal, densidad sináptica, neurotransmisores utilizados, etc.

Figura 5.8. Algunos núcleos hipotalámicos donde se han observado dimorfismos sexuales en los seres humanos.



Área preóptica del hipotálamo

En 1978, Gorski y colaboradores encontraron que en el área preóptica del hipotálamo de las ratas había un núcleo que era mayor en machos que en hembras. Dicho núcleo se denominó *núcleo sexodimórfico del área preóptica (NSD).*

Varios experimentos han puesto de manifiesto que los andrógenos segregados justo después del nacimiento son los responsables de esta diferencia estructural en el NSD entre machos y hembras.

digitalia
www.digitalia.us

Núcleo periventricular anteroventral

El núcleo periventricular anteroventral constituye uno de los pocos núcleos que es mayor en ratas hembras que en ratas machos. No obstante, las diferencias de tamaño únicamente se hacen plausibles a partir de la pubertad.

Tanto la administración de testosterona en hembras como la castración en machos neonatos elimina esta diferencia en lo que concierne al número de neuronas de este núcleo.

El núcleo periventricular anteroventral es mayor en ratas hembras que en machos.

Médula espinal

En el segmento lumbar de la médula espinal de los roedores hay un núcleo, el núcleo espinal del bulbocavernoso (NEB), que es un pequeño conjunto de neuronas motoras. Este núcleo espinal está casi ausente en el cerebro de las hembras.

En ambos sexos, las neuronas del NEB están presentes en el momento del nacimiento; sin embargo, tras la primera semana de vida, desaparecen en el cerebro femenino.

En los seres humanos, la región correspondiente al NEB se denomina *núcleo de Onuf* y se localiza en la médula espinal sacra. Este núcleo se divide en dos grupos celulares: el ventrolateral y el dorsomedial. Los hombres poseen un número más elevado de neuronas en el conjunto celular ventromedial que las mujeres.

La testosterona actúa sobre la musculatura pelviana, promoviendo la supervivencia de las neuronas del núcleo espinal del bulbocavernoso en la médula espinal de ratas machos.

Estructuras cerebrales del canto en los pájaros

En 1976, F. Nottebohm y A. Arnold estudiaron las regiones cerebrales implicadas en el canto de dos especies de aves: el *pinzón cebra* y el *canario salvaje*. Los machos de ambas especies presentan la conducta de canto. Este dimorfismo sexual en la conducta es generado por un dimorfismo neural: existe un órgano especializado en los pájaros que controla el canto. Dicho órgano, que recibe el nombre de *siringe*, está formado por cartílagos anulares entre los que se encuentran dos membranas (las cuerdas vocales). Los músculos de la siringe responden a la activación del par craneal XII (hipogloso), el cual está controlado por todo un conjunto de núcleos que conforman las *regiones de control vocal* (RCV). En los machos, estos núcleos poseen un tamaño cinco o más veces superior que en el caso de las hembras. La exposición de una hembra, en el periodo posnatal, a la testosterona provocará un aumento del tamaño de los RCV. Si en la edad adulta se administra testosterona a esta hembra androgenizada, este esteroide masculino generará todavía más aumento del tamaño de los RCV, así como la aparición de la conducta del canto. Por tanto, el canto en los pájaros necesita tanto el efecto organizador de los andrógenos, como

digitalia
www.digitalia.us

su efecto activador en la edad adulta. No obstante, en el caso de los canarios salvajes, los machos desarrollan patrones muy variados de canto (a diferencia de los machos de los pinzones cebra, que muestran un canto único). Ello se debe al hecho de que su cerebro es susceptible a los efectos organizadores de los andrógenos no sólo durante la época posnatal.

Los núcleos que ejercen un control neural sobre la conducta de canto en los pájaros tienen un tamaño cinco o más veces superior en los machos que en las hembras.

Diferencias sexuales estructurales en el cerebro humano

En el cerebro humano se han encontrado diferencias estructurales según el sexo. No obstante, tanto estas diferencias como su importancia fisiológica son menores que en el caso de los roedores.

Tabla 5.1. Diferencias estructurales en el cerebro humano masculino y femenino.

Diferencias estructurales en el sistema nervioso central según el sexo	
Mayor en los machos que en las hembras	Componente central del núcleo del lecho de la estría terminal Componente de tinción oscura del núcleo del lecho de la estría terminal Segundo núcleo intersticial del hipotálamo anterior Tercer núcleo intersticial del hipotálamo anterior Núcleo sexualmente dimórfico del área preóptica Núcleo de Onuf en la médula espinal
Mayor en las hembras que en los machos	Comisura anterior (área sagital medial) Cuerpo calloso (área sagital medial) Istmo del cuerpo calloso (comparado sólo con los hombres realmente diestros) Masa intermedia (incidencia y área de la superficie sagital medial)
La mayor asimetría en los machos	Plan temporal
Diferencias de configuración	Esplenio de cuerpo calloso (más bulboso en las hembras) Núcleo supraquiasmático (alargado en las hembras, más esférico en los machos)

Así, por ejemplo, el núcleo sexodimórfico del área preóptica hipotalámica o el núcleo intersticial del hipotálamo anterior 2 y 3 son mayores y con un número superior de neuronas en el hombre que en la mujer. Contrariamente, también se ha observado que la parte posterior del cuerpo calloso (*esplenium*) y la comisura anterior son selectivamente más largos en mujeres que en hombres.

Existen menos diferencias sexualdimórficas en la estructura cerebral humana que en otros mamíferos.

digitalia
www.digitalia.us

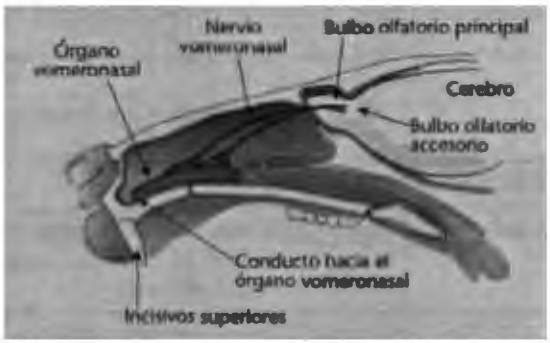
1.2.5. Feromonas y órgano vomeronasal

El concepto de feromona fue creado en 1959 por M. Luscher y P. Karlson, con el fin de designar los mensajes químicos que, por norma general, afectan al desarrollo, a la reproducción y al comportamiento.

Las feromonas son moléculas no volátiles segregadas por glándulas epiteliales especializadas, que proporcionan señales entre machos y hembras de numerosas especies. Estas sustancias desarrollan varias funciones sociales, como, por ejemplo, la comunicación entre madres y crías, la demarcación del territorio o la atracción entre individuos, entre otros. Así, por ejemplo, por medio de la exposición a un macho sexualmente activo o a su orina, se pueden acelerar los mecanismos hormonales de la pubertad en ratas hembras (efecto Vandenbergh) y se puede interrumpir la gestación de una hembra fecundada recientemente (efecto Bruce). Asimismo, se ha verificado en ratones hembras que viven en grupo cómo su estro se acaba deteniendo como consecuencia de la acción de las feromonas (efecto Lee-Boot); no obstante, si este grupo de ratones hembras está expuesto a la orina de un macho, el estro se reinicia y se sincroniza entre las hembras (efecto Whitten).

Procesamiento neural

Figura 5.9. Órganos que intervienen en la detección de las feromonas.



Las feromonas son detectadas por receptores sensoriales ubicados en el órgano vomeronasal, cuyos axones llevan a cabo la primera sinapsis en el bulbo olfativoaccesorio. De este último se proyecta hacia los núcleos corticales y mediales de la amígdala. De este último núcleo se proyecta hacia el núcleo del lecho de la estría terminal, el área preóptica, el hipotálamo anterior y el hipotálamo ventromedial.

La estructura alomórfica del desarrollo de la vía vomeronasal resulta de las acciones perinatales de los estrógenos en machos.

digitalia
www.digitalia.us

¿Afectan las feromonas a los seres humanos?

En 1989, se realizó un experimento que tenía como escenario la sala de espera de una consulta odontológica. La experiencia consistió en aplicar una sustancia hormonal masculina, el androstenol (que, por norma general, se encuentra diluido en el sudor axilar de los hombres), sobre una silla de la misma sala de espera. Con el fin de establecer un control de la situación experimental se cambió sistemáticamente la posición de la silla y, de este modo, evitar preferencias por la posición de la silla ocupada en el espacio concreto de la consulta. Se observó que la mayoría de las mujeres elegía para sentarse la silla que contenía el androstenol.

Algunos estudios han mostrado que las mujeres que pasan más tiempo juntas tienen más probabilidad de menstruar al mismo tiempo. En 1971, McClintock describió que las mujeres que dormían en la misma habitación en una residencia universitaria tenían sincronizados sus ciclos menstruales. En 1998, Stern y McClintock vieron que la aplicación de sudor de otras mujeres con una tira en la base de la nariz de voluntarias alteraba el ciclo menstrual de estas últimas, con el fin de sincronizarse con las primeras.

1.3. Bases neurales de la conducta y orientación sexual

1.3.1. Control neural de los órganos reproductores

En los seres humanos, el control de la respuesta sexual proviene en parte de la corteza cerebral; sin embargo, es la médula espinal la encargada de coordinar esta actividad cerebral con la información sensorial que proviene de los genitales, generando una actividad crítica que mediatiza la respuesta sexual de las estructuras genitales.

WWW Capítulo IV, apartado 1. Gráfico 75.

a) *Vía sensorial*: los mecanorreceptores del pene y del clítoris envían sus axones hacia la raíz dorsal de la médula espinal, para llegar al asta dorsal de la médula y proyectar por las columnas dorsales hacia el encéfalo.

b) *Vía parasimpática*: la erección está controlada principalmente por los axones del sistema nervioso parasimpático. En la región sacra de la médula espinal, las neuronas parasimpáticas se pueden activar directamente gracias a los axones de los mecanorreceptores de los genitales y a los axones descendentes del encéfalo. El incremento de volumen y la erección del pene y del clítoris dependen del flujo sanguíneo; el sistema parasimpático estimula la liberación de acetilco-

digitalia www.digitalia.us

lina, de polipéptido intestinal vasoactivo y óxido nítrico, directamente a los tejidos eréctiles. Durante la cópula, el sistema parasimpático también estimula la liberación de sustancias lubrificantes de las paredes vaginales (glándulas de Bartholin en la mujer) y de la glándula bulbouretral (hombre). El sildenafil, un potente fármaco comercializado bajo el nombre de Viagra ©, se utiliza como tratamiento de la disfunción eréctil. En concreto, es un inhibidor selectivo de la 5-fosfodiesterasa presente en el cuerpo cavernoso. Este compuesto actúa aumentando los efectos del óxido nítrico sobre los tejidos eréctiles

c) *Vía simpática:* cuando la estimulación sexual es bastante intensa, las neuronas descendentes del encéfalo y los axones procedentes del pene y del clítoris activan las neuronas simpáticas ubicadas en los segmentos lumbares y torácicos de la médula espinal. En el hombre, los axones eferentes simpáticos desencadenan los procesos de emisión y eyaculación del semen y, en las mujeres, la activación simpática genera (a lo largo del orgasmo) fuertes contracciones musculares, dilatación del conducto cervical y un aumento de la motilidad del útero y de las trompas de Falopio, de manera que facilite el transporte de los espermatozoides hacia el óvulo. En el hombre, las contracciones musculares producidas por la activación simpática desplazan el esperma desde su lugar de almacenamiento, por medio de los conductos deferentes. El esperma se combina con diferentes sustancias producidas por varias glándulas, y dan lugar al semen (emisión) en la uretra. Una vez el semen se encuentra formado en la misma, se desencadenan unas señales sensitivas que estimulan la contracción de los órganos sexuales internos y dan lugar a la contracción de los músculos, que comprimen el tejido eréctil del pene y, finalmente, se produce el paso del semen al exterior del pene (eyaculación).

Los mecanismos neurales subyacentes a las sensaciones y percepciones del clímax sexual son, hoy por hoy, desconocidos en ambos sexos. En la respuesta sexual se produce una activación sensorial de los mecanorreceptores de los órganos sexuales y una estimulación de las eferencias parasimpáticas y simpáticas.

1.3.2. Mecanismos cerebrales de la conducta sexual

Machos

En el hipotálamo humano, así como en otras especies animales, el área preóptica medial ha estado muy relacionada con el control encefálico de la conducta sexual masculina (véase la figura 5.8). Diferentes estudios experimentales han mostrado lo siguiente:

- La estimulación eléctrica del área preóptica medial genera la activación de conductas de copulación.
- Su lesión suprime, irreversiblemente, la conducta sexual en los machos. Hay investigadores que exponen que los efectos disruptores de la lesión

digitalia
www.digitalia.us

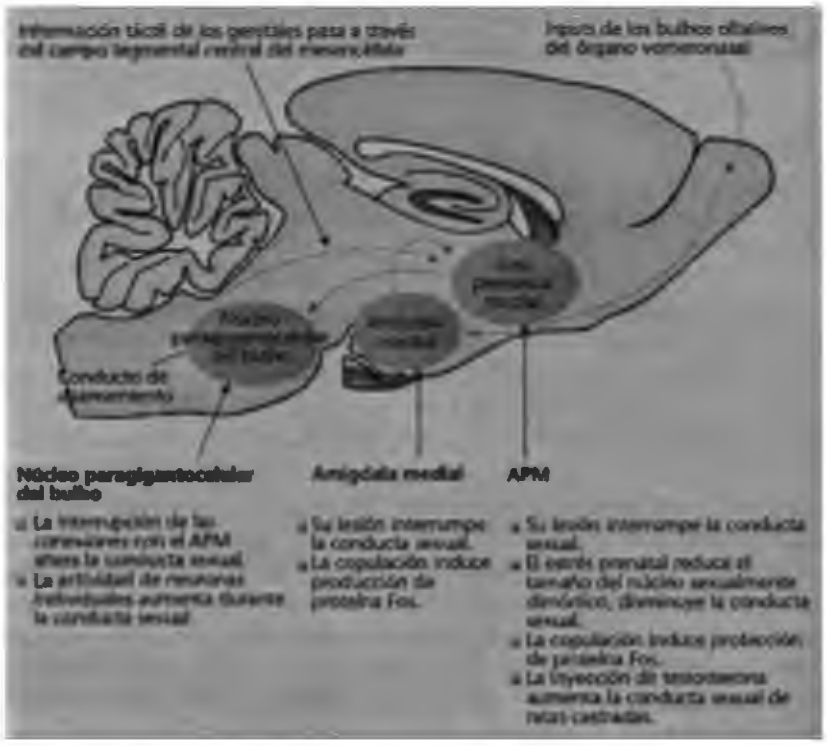
del área preóptica medial sobre la conducta sexual parece que se explican por una alteración de las conductas de cópula y no por una inhibición de la motivación sexual; no obstante, trabajos experimentales recientes (Shimura y colaboradores, 1994) apuntan en sentido contrario, puesto que han encontrado una activación de las neuronas de esta área cerebral en conductas anticipatorias de las consumatorias.

Por ejemplo, ha sido posible comprobar que el volumen del núcleo sexodimórfico del área preóptica medial está relacionado con la actividad sexual de ratas machos y que su lesión reduce la conducta sexual masculina.

El área preóptica medial ejerce un control sobre la conducta sexual, por medio de sus proyecciones en el campo tegmental lateral mesencefálico; la interrupción de esta vía neural de comunicación altera la conducta sexual masculina.

Tanto el sistema principal olfativo como el accesorio envían sus axones a la amígdala medial. Se ha podido comprobar que lesiones de esta estructura alteran algunos aspectos sexuales masculinos. Asimismo, la extirpación bilateral de todo el complejo amigdalino genera cuadros de hipersexualidad en primates.

Figura 5.10. Diferentes mecanismos neurales implicados en la conducta sexual masculina.



digitalia
www.digitalia.us

El área preóptica medial ejerce un papel crítico en el control neural de la respuesta sexual masculina.

Hembras

De la misma manera que los machos, la información quimiosensorial del sistema principal olfativo y del accesorio, así como la información somatosensorial de los mecanorreceptores genitales llega al núcleo medial de la amígdala.

En las hembras, las neuronas de la amígdala medial proyectan al área preóptica medial y al núcleo ventromedial del hipotálamo. Así, por ejemplo, tanto las lesiones de la sustancia gris periacueductal como la transección de los axones que la comunican con el hipotálamo ventromedial producen un deterioro en la conducta sexual.

El núcleo ventromedial del hipotálamo envía sus axones hacia la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo. Desde esta región, se envía la información hacia la formación reticular del bulbo, para llegar, en última instancia, a la médula espinal y poder poner en marcha los mecanismos eferentes que controlan la conducta de cópula. El núcleo ventromedial del hipotálamo es la región prosencefálica crítica para el control de la conducta sexual femenina.

1.3.3. Mecanismos neuroquímicos de control de la conducta sexual

Machos

Algunas hormonas, como los esteroides gonadales y las hormonas peptídicas neurohipofíticas, pueden actuar sobre receptores de células nerviosas, alterando los patrones de la conducta sexual.

1) *Esteroides gonadales*: como se ha visto en el apartado anterior, las hormonas gonadales poseen efectos organizadores y activadores sobre el cerebro y la conducta sexual. En concreto, los andrógenos tienen efectos activadores de la conducta sexual masculina con su actuación sobre receptores de las neuronas del área preóptica medial. Así, por ejemplo, si a una rata macho se le extraen los testículos, su conducta sexual quedará inhibida; no obstante, por medio de la administración intracerebral de testosterona al área preóptica medial se pueden reinstaurar los patrones normales de respuesta sexual.

2) *Oxitocina*: ya se ha comentado con anterioridad que la oxitocina posee un papel regulador sobre la conducta sexual de los mamíferos: la administración intracerebral de oxitocina genera una conducta sexual más vigorosa y persistente, en ambos sexos. La oxitocina puede actuar en el cerebro potenciando la inducción de deseo sexual: en concreto, sus efectos neurales se concentran en el núcleo del lecho de la estría terminal, en el área preóptica

digitalia
www.digitalia.us

medial y en el núcleo ventromedial del hipotálamo. Esta hormona también interviene en los mecanismos de erección peneana y eyaculación. Como ejemplo, se cita la disminución de la latencia de eyaculación y un aumento de la probabilidad de erección peneana, después de la administración cerebral de oxitocina.

3) Vasopresina: otra hormona peptídica neurohipofítica, la vasopresina, es segregada por neuronas de la amígdala medial y del núcleo del lecho de la estría terminal. La administración intracerebral de antagonistas de esta hormona inhibe la conducta sexual masculina en ratas. Se ha podido comprobar que la administración de testosterona induce la recuperación de los niveles de vasopresina encefálica, minimizados después de una extirpación testicular. Este efecto coincide con la recuperación de la actividad sexual.

4) Además del control neural de las hormonas, algunos neurotransmisores clásicos resultan esenciales para la conducta sexual masculina.

5) *Dopamina*. En 1995, Hull y colaboradores encontraron que las neuronas del área preóptica medial liberaban dopamina durante la actividad sexual. Por ejemplo, la administración de agonistas dopaminérgicos en el área preóptica medial facilita los mecanismos de erección y aumenta la conducta de cópula.

Tanto los esteroides gonadales como la dopamina, la oxitocina y la vasopresina parece que poseen un papel primordial en la conducta sexual masculina.

Hembras

La conducta sexual femenina depende de la secreción de estradiol y progesterona. Los efectos del estradiol y la progesterona sobre la conducta sexual femenina se llevan a cabo por medio de la activación de los receptores del núcleo ventromedial del hipotálamo, por parte de estas hormonas. La administración intracerebral de estas dos hormonas al núcleo ventromedial del hipotálamo activa los patrones de la conducta sexual femenina, incluso en ausencia de las gónadas.

El mecanismo de actuación del estradiol y la progesterona está concatenado: el estradiol aumenta la sensibilidad celular a la progesterona; para ello, incrementa la cantidad de receptores para la misma; de este modo, se genera un efecto de amplificación de la señal hormonal.

De la misma manera, la hormona peptídica oxitocina es capaz de facilitar la respuesta sexual en hembras, previamente tratadas con estradiol y progesterona. En 1990, Schumacher y colaboradores comprobaron que la administración de estradiol y progesterona aumenta el número de receptores para la oxitocina en el hipotálamo ventromedial.

La estimulación mecánica de los receptores de los órganos sexuales genera una activación noradrenérgica. Así, la transección de las vías noradrenérgi-

digitalia
www.digitalia.us

cas que proyectan a la médula o al prosencéfalo deterioran la conducta sexual.

Los estrógenos y la progesterona estimulan la conducta sexual femenina, actuando sobre sus receptores en el hipotálamo ventromedial.

1.3.4. Copulación en los roedores: efectos hormonales

Las hormonas gonadales tienen un efecto activador sobre la cópula en ratas. La testosterona, por ejemplo, aumenta la rapidez del acto de montar y permite la eyaculación del semen. Asimismo, las hembras exhiben la postura lordótica únicamente cuando son sexualmente receptivas; es decir, durante una noche de su ciclo ovulatorio de cuatro o cinco días. Esta receptividad puede inducirse experimentalmente, por medio de la administración de estradiol y progesterona.

Durante la reproducción en los roedores, el macho se acopla por detrás de la hembra, tomándola por los flancos posteriores. La hembra, por su lado, arquea la espalda y levanta la cabeza produciendo una curvatura de la columna vertebral, con la convexidad en la parte anterior, y generando una postura denominada *lordosis* que se completa con el desvío de la cola, cuyo objetivo consiste en facilitar la penetración del macho.

La testosterona y el estradiol activan los mecanismos de las conductas de monta y lordótica en ratas machos y hembras, respectivamente.

WWW Capítulo IV, apartado 1. Gráfico 76.

1.3.5. Orientación sexual

El hecho de encontrar dimorfismo sexual en el cerebro humano llevó a pensar que, probablemente, había algunas diferencias estructurales según la orientación sexual del sujeto. Debemos tener en cuenta que la conducta sexual humana es muy compleja y que los mecanismos de elección de una pareja sexual son amplios e influenciables por factores educacionales y sociales.

1.3.6. Cerebro y orientación sexual

En 1989, Laura Allen y Roger Gorski, investigadores de la Universidad de California, encontraron que los núcleos intersticiales 2 y 3 del hipotálamo anterior eran mayores en machos que en hembras.

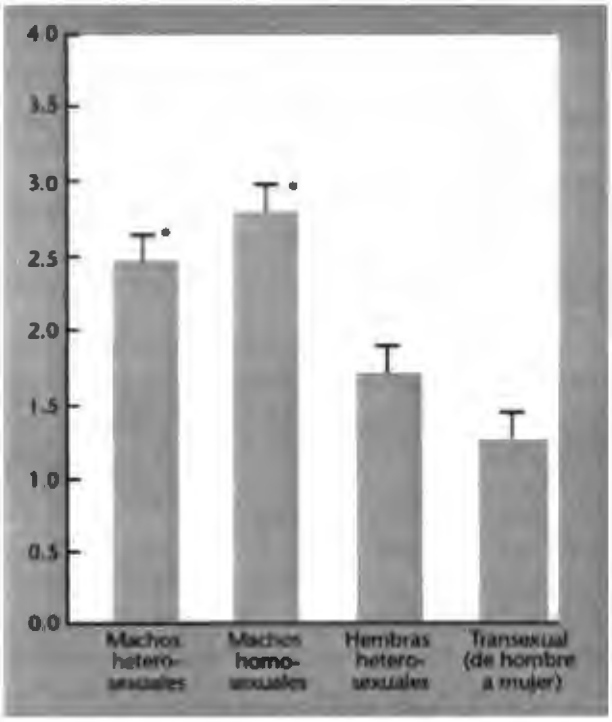
En 1991, Simon Le Vay, neuroanatomista que trabajaba en aquel momento en el Instituto Salk de San Diego, en California, publicó un artículo en la

digitalia www.digitalia.us

revista *Science*, donde describía que el núcleo intersticial 3 del hipotálamo anterior parecía mostrar el doble de tamaño en el cerebro de hombres heterosexuales en comparación con hombres con una orientación homosexual. Esta misma comparación realizada entre cerebros de hombres homosexuales y mujeres heterosexuales mostraba cómo el tamaño del núcleo en ambos grupos era muy similar.

Por otro lado, Dick Swaab y colaboradores, del Instituto de Investigación Cerebral de Amsterdam, describieron diferencias estructurales en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, según la orientación sexual del sujeto: este núcleo tenía un mayor número de células en el hipotálamo de hombres homosexuales que en el de hombres heterosexuales.

Figura 5.11. Volumen del núcleo del lecho de la estría terminal en cuatro grupos poblacionales.



Hombres heterosexuales, hombres homosexuales, mujeres heterosexuales y mujeres transexuales (hombres a los que se ha intervenido quirúrgicamente): Dick Swaab y colaboradores encontraron que el núcleo del lecho de la estría terminal tenía más volumen en hombres que en mujeres, sin presentar variaciones según la orientación sexual del sujeto. No obstante, en mujeres transexuales el volumen del núcleo era incluso inferior al de las mujeres heterosexuales.

digitalia
www.digitalia.us

En el núcleo supraquiasmático del hipotálamo y en el núcleo intersticial 3 del hipotálamo anterior se han encontrado diferencias estructurales según la orientación sexual del sujeto.

Genética y orientación sexual

Diferentes estudios genéticos muestran que la homosexualidad no se distribuye al azar en las familias. Dean Hamer y colaboradores, del National Cancer Institute de Washington, encontraron que la probabilidad de que un hombre fuera homosexual era más alta si otros hombres de su familia tenían esta orientación sexual. Con un estudio con marcadores genéticos, Hamer y colaboradores estudiaron el ADN de cuarenta pares de hermanos no gemelos, donde ambos tenían una orientación homosexual. De estos cuarenta pares, treinta y tres habían heredado el mismo marcador cromosómico de una región del brazo largo del cromosoma X (la Xq28). Esta región se asoció de manera específica con la tendencia homosexual que presentaban los sujetos. Es conveniente no olvidar que en este estudio casi el 18% de los pares no mostraban este marcador; por tanto, deben existir necesariamente otros mecanismos que participen en la elección de la pareja sexual.

Tanto la predisposición genética como la organización anatómica del cerebro participan en la orientación sexual.

1.4. Conducta parental

En términos biológicos, la conducta parental tiene como finalidad facilitar la supervivencia de sujetos inmaduros de la misma especie, a fin de que alcancen su madurez sexual y puedan, de este modo, tener descendencia que contribuya a la perpetuación de la especie. La conducta parental, por tanto, depende del grado de madurez que tengan las crías al nacer.

Históricamente, durante muchos años, las mujeres se han encargado del cuidado y de la alimentación de los niños. Hoy día, a causa de los requerimientos de la sociedad actual y teniendo en cuenta diferentes circunstancias profesionales, los padres están alcanzando este papel dentro de la conducta parental. Hay muchas evidencias experimentales que exponen el hecho de que la conducta paternal puede estar bajo el control de los mismos mecanismos que regulan la maternal. No obstante, la mayoría de los trabajos experimentales sobre la neurobiología de la conducta parental se han centrado en el estudio de la maternal.

A pesar de la gran importancia que constituye la conducta parental en el ser humano, los estudios neurales y endocrinos se han abordado desde la investigación básica con animales de laboratorio, sobre todo roedores.

digitalia
www.digitalia.us

La conducta parental es, igual que la conducta sexual, una de las conductas sexualmente dimórficas críticas para la reproducción, supervivencia y continuidad de la especie.

1.4.1. Interacciones madre-cría

Entre madre y cría se establecen una serie de interacciones olfativas, táctiles, auditivas y visuales a lo largo del periodo gestacional, así como durante la lactancia y los primeros días de vida, que serán fundamentales a la hora de establecer los vínculos necesarios entre ambas partes. Existen unos periodos críticos para el establecimiento de estos vínculos maternofiliales.

Parto

Durante la gestación, la placenta hace de unión entre el útero, el corion y el alantoides del embrión para generar el traspaso, por un lado, de sustancias nutritivas y de oxígeno de la madre al feto y, por el otro, de dióxido de carbono y de productos del metabolismo del embrión a la madre. En este periodo, se establecen las primeras interacciones entre la madre y el hijo (intercambio de sustancias).

Un segundo momento importante, de interacción entre la madre y los hijos, tiene lugar durante el parto. El parto ordinario consiste en el conjunto de mecanismos fisiológicos que se llevan a cabo con la expulsión, por las vías naturales, de un feto viable. Durante este proceso, se genera la dilatación del cuello uterino, con el paso de las crías por medio del canal del parto. Esta dilatación uterina estimula la conducta maternal. Algunos trabajos, como los de Graber y Kristal (1977), o los de Yeo y Keverne (1986), pusieron de manifiesto que la dilatación artificial del cuello uterino en hembras no gestantes era capaz de activar la conducta maternal en las mismas.

Algunos estímulos somatosensoriales son primordiales para la iniciación de la conducta maternal.

Sensibilización y sistema olfativo

Varios estudios han puesto de manifiesto que debe haber un proceso de sensibilización en hembras jóvenes que no están amamantando, con el fin de establecer conductas de nutrimento y protección para con las crías; en este proceso, devienen fundamentales los estímulos olfativos.

Las hembras vírgenes de algunas especies animales muestran una tendencia natural de rechazo hacia los bebés ajenos; no obstante, en los primates no se dan estas tendencias maternales restrictivas en hembras que no se encuentran en lactancia.

digitalia
www.digitalia.us

En ratas hembras que no han pasado nunca por un proceso gestacional existe cierta respuesta inicial negativa hacia el olor de las crías de otros. No obstante, después de unos días de exposición a las mismas, las hembras vírgenes acaban por presentar conductas maternales (proceso de sensibilización). Así, en los años ochenta, en la Universidad de Carolina del Norte, pudo comprobarse que la administración de oxitocina a ratas vírgenes generaba conductas de cuidado hacia crías ajenas.

Tanto el sistema olfatorio primario como el vomeronasal (accesorio) tienen un papel fundamental en el control neural de la conducta maternal.

Estímulos auditivos

Se ha podido comprobar en diferentes especies animales, como los roedores, que existen sonidos que se encuentran fuera del umbral auditivo del hombre. Estos ultrasonidos se componen de ondas mecánicas longitudinales, pero de frecuencia superior a la máxima audible por el hombre (20.000 Hz).

1.4.2. Hormonas y conducta parental

La conducta parental es sexualmente dimórfica; no obstante, no hay evidencias experimentales directas de un efecto organizador por parte de las hormonas gonadales sobre el sistema nervioso que pueda explicar este patrón de comportamiento. Las hormonas no son críticas para la iniciación de la conducta parental, pero intervienen en diferentes aspectos de la misma. Los nidos o abrigos, donde algunos animales crían a los pequeños, son de gran importancia para facilitar la supervivencia de la progenie. Diferentes trabajos han descrito una facilitación en la construcción de los nidos después de la administración de progesterona durante la gestación o de prolactina después del parto.

Existen diferentes hormonas implicadas en la conducta maternal: el estradiol, la prolactina, la progesterona, la oxitocina y la vasopresina.

a) La administración de progesterona y estradiol en ratas con ooforectomía (concretamente con la extirpación de los dos ovarios) reduce el periodo necesario para inducir la conducta maternal.

b) La prolactina tiene efectos estimulantes sobre la conducta maternal.

c) La oxitocina es importante para el desarrollo de la conducta parental; se ha descrito que la oxitocina facilita la formación de vínculos afectivos, al promover los contactos táctiles entre sujetos. Asimismo, esta hormona interviene en el inicio de los repertorios de la conducta maternal.

d) La vasopresina está liberada ante la estimulación táctil de las crías sobre la madre.

En 1992, E. Keverne y K. Kendrick observaron que la tendencia general de las ovejas de no aceptar ninguna cría que no fuera la suya se podía revertir por medio

digitalia
www.digitalia.us

de la administración intracerebral de oxitocina. Desde hace años, es conocido el hecho de que los ganaderos utilizan la técnica de la estimulación vaginal con el fin de que madres adoptivas alimenten y protejan las crías ajenas. Se ha comprobado que la estimulación mecánica de la vagina produce la secreción de oxitocina en el cerebro; dicha oxitocina liberada por la manipulación táctil de las zonas erógenas parece iniciar los repertorios de conducta maternal.

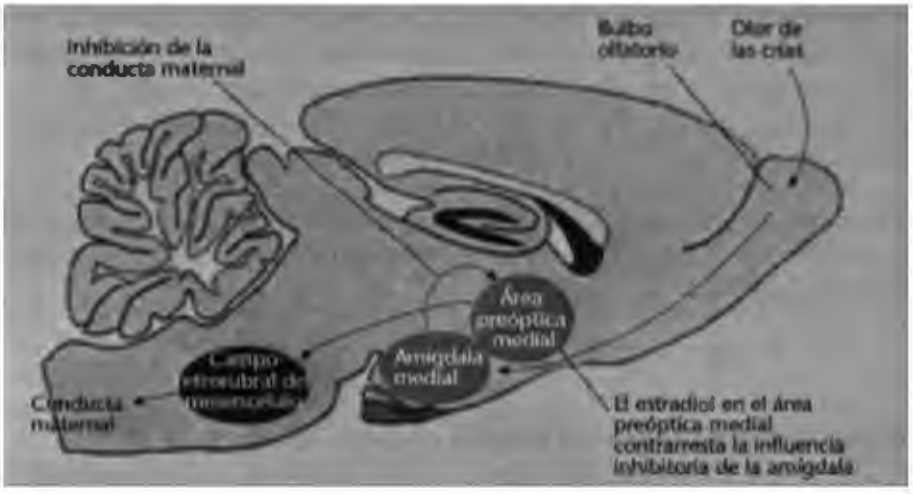
Algunas hormonas hipofíticas y gonadales facilitan muchos aspectos de la conducta parental.

1.4.3. Control neural de la conducta parental

Conducta maternal

Tal como se ha visto al principio, en algunas especies animales el olor de las crías induce a una tendencia de rechazo en hembras vírgenes. Así, se ha podido comprobar que la transección del nervio vomeronasal, las lesiones del núcleo del tracto olfativo y de la amígdala medial o la transección de los axones (la estría terminal) que comunican esta última estructura con el área preóptica medial inhiben este rechazo, facilitando el proceso de sensibilización en estas ratas jóvenes.

Figura 5.12. Circuitos neurales implicados en la conducta maternal.



En 1982, S. Segovia y A. Guillamón, investigadores de la Universidad de Educación a Distancia (UNED), pensaron que el sistema vomeronasal podría ser sexualmente dimórfico. Con posterioridad, se corroboró esta hipótesis inicial y se observó que este sistema tenía un papel controlador sobre la expresión e inhibición de la conducta maternal.

digitalia
www.digitalia.us

En los años setenta y ochenta, diferentes trabajos sobre el efecto de facilitación del estradiol sobre la conducta maternal describieron que podían localizarse un número ingente de receptores para esta hormona esteroidal en el área preóptica medial. Se ha visto que durante la gestación, estos receptores aumentan como un mecanismo preparatorio e inductor de la conducta maternal después del parto.

El área preóptica medial genera un efecto estimulante sobre la conducta maternal. Así, se ha verificado la relación con diferentes mecanismos somáticos y sensoriales (asociados a las conductas de nutrimento y cuidado de las crías) y esta estructura del prosencéfalo.

En los años ochenta, Numan y colaboradores observaron que las transecciones de los axones procedentes del área preóptica medial que pasaban por medio del área tegmental ventral hacia regiones troncoencefálicas interrumpían la conducta maternal.

Como añadido, parece que el inicio de los repertorios de conducta maternal se inician en el núcleo del lecho de la estría terminal, donde la oxitocina ejerce un papel regulador capital.

El área preóptica medial ejerce un control de la conducta maternal, por medio de sus eferencias troncoencefálicas.

Conducta paternal

El área preóptica medial es una estructura prosencefálica que presenta dimorfismo sexual. Diferentes estudios han comprobado que en las especies animales donde los machos muestran un papel más relevante en el cuidado y nutrimento de las crías, este dimorfismo es insignificante. No obstante, en especies donde los machos no presentan conducta paternal, el tamaño del núcleo es muy diferente respecto del mostrado por las hembras.

En 1994, Wang, Ferris y DeVries vieron que la administración intracerebral de vasopresina en el tabique lateral era capaz de inducir patrones de conducta paternal. En especies donde se da conducta paternal, el dimorfismo sexual del área preóptica medial se reduce.

2. Conductas de ingesta: hambre y sed

2.1. El metabolismo

Comer constituye una de las actividades primordiales que realizan los individuos. Muchas de las conductas que un animal puede aprender están motiva-

digitalia
www.digitalia.us

das por su lucha constante para la obtención de comida. Así, la necesidad de comer ha modulado el desarrollo evolutivo de nuestra propia especie.

Comiendo obtenemos la energía y los nutrientes necesarios para el funcionamiento eficaz del organismo. Los nutrientes son sustancias químicas que no se utilizan como fuente de energía, sino que son necesarias para el crecimiento, mantenimiento y reparación de las estructuras corporales.

Nuestro cuerpo necesita energía continuamente. Mientras estamos comiendo, la energía que nos proporcionan los alimentos se absorbe en el torrente sanguíneo y puede responder a las necesidades energéticas inmediatas del organismo. Pero ¿qué sucede cuando no comemos? ¿De dónde sacamos la energía en los intervalos entre comidas, por ejemplo, cuando dormimos? La respuesta a estas preguntas se encuentra en la capacidad del organismo de almacenar cantidades suficientes de energía para utilizarla cuando los intestinos están vacíos. Toda la energía que necesitamos se libera cuando los enlaces químicos de moléculas complejas se rompen para formar compuestos más pequeños y sencillos. Por ejemplo, para aumentar la temperatura del cuerpo, liberamos la energía de los enlaces en forma de calor. Evaluamos en calorías la cantidad de energía utilizada.

Podemos distinguir dos estados metabólicos o dos fases del metabolismo energético:

1) El estado de absorción.
2) El estado de postabsorción o de ayuno.

La *fase de absorción* tiene lugar poco después de comer, cuando hay alimentos en el tracto digestivo. Durante esta fase, la energía que proporciona la comida es absorbida desde los intestinos hasta el torrente sanguíneo.

La *fase de postabsorción o de ayuno* se caracteriza por la ausencia de calorías entrando en la circulación desde el tracto gastrointestinal. Durante esta fase, el organismo obtiene la energía de las reservas.

Tanto durante la fase de absorción como la de ayuno, los tejidos obtienen los nutrientes de la sangre; sin embargo, durante la fase de absorción la energía entra en la circulación desde el duodeno y durante la fase de ayuno de los almacenes de energía. Aunque los hábitos de ingesta son bastante regulares, existe cierta variabilidad tanto en el número como en la cantidad de alimento que ingerimos. No obstante, solemos mantener un peso más o menos estable; es decir, mantenemos más o menos estable la cantidad de grasa almacenada. Este hecho implica que la ingesta y el gasto de energía se encuentran bastante igualados a pesar de la variabilidad en los patrones de ingesta.

El flujo energético durante estas fases del metabolismo está regulado por dos hormonas pancreáticas:

- La insulina.
- El glucagón.

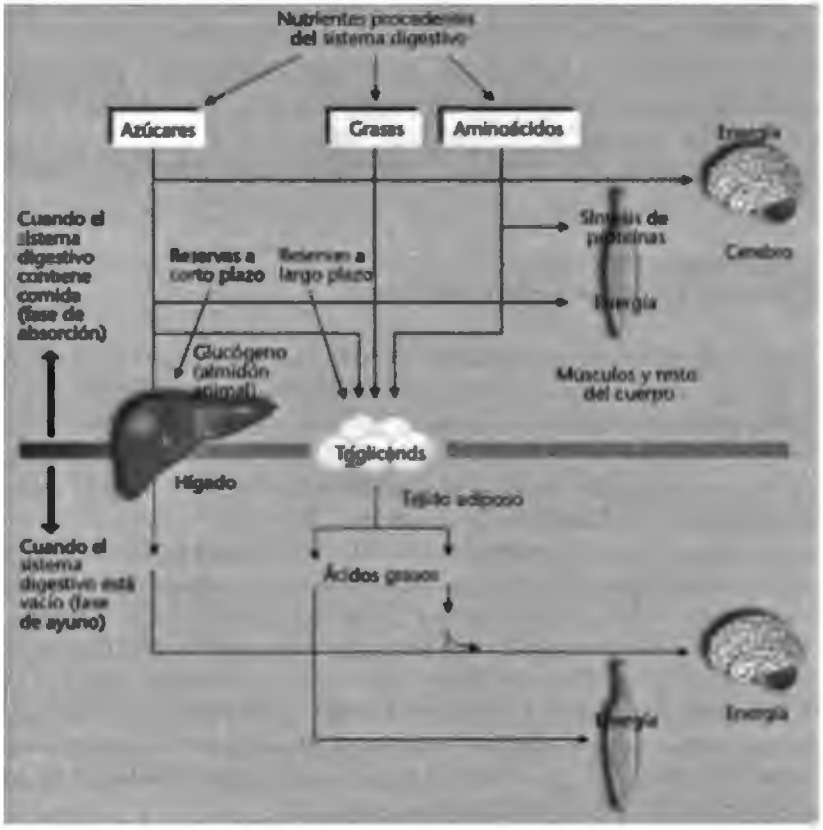
digitalia
www.digitalia.us

2.1.1. Fase de absorción

Cuando comemos, incorporamos, entre otros, carbohidratos, lípidos (grasas) y proteínas. Estas moléculas, y como resultado de la digestión, se descomponen en moléculas más sencillas que las células pueden utilizar como fuente de energía:

- Los carbohidratos se descomponen en glucosa (principal fuente de energía utilizada por el organismo).
- Las grasas casi no sufren transformaciones.
- Las proteínas se descomponen en aminoácidos.

Figura 5.13. Vías metabólicas durante las fases de ayuno y absorción.



Durante la fase de absorción:

1) El organismo utiliza la glucosa sanguínea como fuente de energía y almacena el exceso (durante las comidas ingerimos más energía de la que necesita-

digitalia
www.digitalia.us

mos para cubrir las demandas energéticas inmediatas). El exceso de glucosa puede almacenarse en forma de glucógeno (almacén a corto plazo, en hígado y músculos) y de triglicéridos (almacén a largo plazo, en tejido adiposo).

2) Las grasas no se utilizan inmediatamente, sino que se almacenan en el tejido adiposo.

3) Una pequeña proporción de aminoácidos procedentes del tracto digestivo se utiliza como materia prima para construir proteínas y péptidos. El resto se convierte en grasas y se almacena en el tejido adiposo.

Los triglicéridos son moléculas complejas formadas por glicerol (un carbohidrato soluble denominado también *glicerina*) combinado con tres tipos de ácidos grasos (ácido esteárico, ácido oleico y ácido palmítico). El tejido adiposo se encuentra bajo la piel y en varios lugares de la cavidad abdominal. Está formado por células que poseen la capacidad de absorber nutrientes de la sangre, convirtiéndolos en triglicéridos, y almacenarlos. Estas células pueden aumentar mucho de tamaño y, de hecho, la principal diferencia física entre una persona obesa y una de peso normal se encuentra en el tamaño de sus células adiposas, que depende de la cantidad de triglicéridos almacenados.

¿Qué hormonas participan en el control de la fase de absorción?

La fase de absorción se caracteriza por lo siguiente:

1) Niveles altos de insulina.
2) Niveles bajos de glucagón.

¿Qué factores determinan la secreción de insulina?

- Cuando se empiezan a absorber los nutrientes, el nivel de glucosa en la sangre aumenta.
- Dicho aumento es detectado por las células del encéfalo, provocando una disminución de la actividad del sistema nervioso simpático (la actividad del sistema enérgico simpático inhibe la liberación de insulina) y un aumento del parasimpático (la actividad del sistema colinérgico parasimpático estimula la secreción de insulina).

Cuando una persona con hambre anticipa la comida, su aroma y gusto estimulan la secreción de insulina por vía neural: la información gustativa y olfativa llega al córtex, desde donde descienden señales por el hipotálamo, el núcleo motor dorsal del vago y a través de las vías colinérgicas del nervio vago, hasta el páncreas. Esta secreción de insulina prepara el organismo para la entrada de alimentos. Cuando la comida entra en el estómago y en el duodeno, varias hormonas gastrointestinales estimulan las células B del páncreas para que segreguen más insulina. Esta secreción de insulina asegura que su nivel en la circulación es alto cuando los nutrientes pasen a la sangre. Cuando los alimentos se absorben desde los intestinos, todavía se estimula más la secreción de insulina.

digitalia
www.digitalia.us

¿Qué funciones tiene la insulina?

- La insulina hace posible que las células de nuestro cuerpo (las células del cerebro son una excepción) utilicen la glucosa como combustible. Las células necesitan un transportador que lleve moléculas de glucosa al interior de las células. Dicho transportador debe interaccionar con la insulina para poder funcionar.
- La insulina liberada también se relaciona con el almacenamiento, en forma de glucógeno y grasas, del exceso de glucosa. La insulina promueve el almacenamiento de glucógeno en el hígado (y también en los músculos) y de triglicéridos en el tejido adiposo. La insulina también promueve la transformación de aminoácidos en proteínas y su almacenamiento en los músculos.

Funciones de la insulina:

1) Promover el uso de la glucosa sanguínea como fuente de energía.
2) Promover la transformación del exceso de glucosa en glucógeno (que se almacena en el hígado y músculos) y grasas (que se almacena en el tejido adiposo).

2.1.2. Fase de ayuno

Cuando el tracto gastrointestinal está vacío, necesitamos movilizar las reservas de combustible para poder suministrar energía a las células. Por ello, el glucógeno del hígado (almacén de reservas a corto plazo) se debe convertir en glucosa que pasará al torrente sanguíneo. Nuestro cuerpo también puede transformar las grasas (almacén de reservas a largo plazo) en ácidos grasos libres que se pueden utilizar como fuente de energía.

¿Qué hormonas participan en el control de la fase de ayuno?

La fase de ayuno se caracteriza por lo siguiente:

1) Niveles altos de glucagón.
2) Niveles bajos de insulina.

¿Qué factores determinan los niveles altos de glucagón y los niveles bajos de insulina?

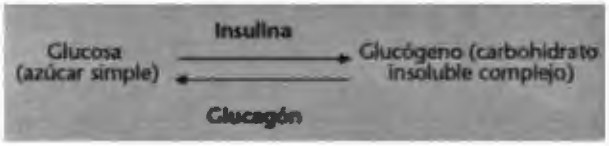
El factor capital para la movilización de las reservas de energía es la desaparición de la insulina:

- Cuando las células del encéfalo detectan una disminución de los niveles de glucosa, se produce un aumento de la actividad del sistema sim-

digitalia
www.digitalia.us

pático que inerva en el páncreas (también se produce una disminución de la actividad parasimpática de este último). Esta activación inhibe la secreción de insulina y hace que otro grupo de células pancreáticas segregue el glucagón.

Figura 5.14. Efectos de la insulina y el glucagón sobre la glucosa y el glucógeno.



Por tanto, cuando disminuyen los niveles de glucosa en la sangre, el páncreas deja de liberar insulina y empieza a liberar glucagón.

¿Qué sucede cuando los niveles de glucagón son elevados y los de insulina bajos?

El glucagón promueve la transformación de glucógeno (almacenado en el hígado) en glucosa, y de grasas (almacenadas en el tejido adiposo) en ácidos grasos libres y glicerol. En casos de ayuno prolongado, el glucagón también promueve la transformación de las proteínas almacenadas en los músculos en aminoácidos. Estos últimos pueden ser utilizados como fuente de energía por las células del cuerpo, con excepción del cerebro.

Cuando empezamos a utilizar las reservas de carbohidratos a corto plazo, las células del tejido adiposo empiezan a convertir los triglicéridos en combustible que se libera en el torrente sanguíneo.

Durante la fase de ayuno:

1) El almacén hepático de glucosa se reserva principalmente al funcionamiento del sistema nervioso central. El cerebro funciona gracias a la glucosa.
2) El resto del cuerpo *vive* de los ácidos grasos.

Cuando el tracto digestivo está vacío, nuestro cerebro (de hecho, todo el sistema nervioso central) se mantiene vivo gracias a la glucosa liberada por el hígado. ¿Y el resto de las células del cuerpo? El resto de las células se mantienen vivas gracias a los ácidos grasos, puesto que la glucosa se reserva para el cerebro.

Los triglicéridos en presencia de glucagón se descomponen en ácidos grasos y glicerol. Los ácidos grasos pueden ser metabolizados por todas las células del cuerpo (pero no las del cerebro). El hígado capta el glicerol y lo convierte en glucosa, la cual también puede ser utilizada por el cerebro.

digitalia
www.digitalia.us

¿Por qué se reserva la glucosa para el cerebro durante la fase de ayuno?

El cerebro depende casi exclusivamente de la glucosa para la obtención de energía. Por consiguiente, la provisión constante de glucosa es esencial para el buen funcionamiento cerebral y su supervivencia. Cuando falta la glucosa, las neuronas dejan de funcionar, se produce pérdida de conciencia e, incluso, se puede producir la muerte. Durante la fase de ayuno, los niveles de insulina en sangre son muy bajos y, por tanto, las células del organismo no pueden utilizar la glucosa que circula en la sangre (recordad que las células necesitan un transportador de moléculas de glucosa cuyo funcionamiento depende de la insulina). En cambio, las células del sistema nervioso pueden consumir glucosa en ausencia de insulina y, por tanto, durante la fase de ayuno toda la glucosa se reserva para el cerebro (véase la figura 5.13).

2.2. Factores que inician y detienen la conducta de comer

Son varios los factores que influyen en qué momento comemos, la cantidad que ingerimos y cuándo dejamos de hacerlo.

2.2.1. ¿Qué inicia la conducta de comer?

Tenemos la tendencia a considerar que la comida está desencadenada sólo por procesos fisiológicos. Es decir, que comemos cuando necesitamos calorías. Si experimentalmente inducimos niveles de combustible por debajo de los necesarios para el funcionamiento de los tejidos (por ejemplo, con la administración de fármacos), se crea una situación de emergencia que resulta en la búsqueda e ingesta de alimento.

Sin embargo, en condiciones normales, no es frecuente que los niveles de combustible en sangre estén por debajo de los necesarios para cubrir las necesidades de los diferentes tejidos. Y, por tanto, empezamos a comer cuando todavía poseemos importantes cantidades de energía disponible. Conviene tener presente que la comida es una vía relativamente ineficaz de obtener rápidamente calorías en la sangre. Con el fin de que aumenten los niveles de nutrientes en la sangre, los alimentos se deben procesar, digerir en el estómago, pasar a los intestinos y absorber en la sangre.

La conducta de comer está muy influida por factores sociales y culturales. En numerosas ocasiones, comemos por hábitos o por la acción de diferentes estímulos del ambiente como la visión o el aroma a comida, un reloj que indica que es la hora de comer, etc. Muchos estudios han puesto de manifiesto que la conducta de comer puede condicionarse clásicamente y, por tanto, cualquier estí-

digitalia
www.digitalia.us

mulo que haya sido asociado a la ingesta de comida puede provocar la conducta de comer.

La ingesta también depende de factores metabólicos. Si nos saltamos comidas, cada vez tendremos más hambre, y seguramente ello sucede por la existencia de señales fisiológicas que indican la disminución de nutrientes de nuestras reservas a largo plazo. Así, la utilización de las reservas a largo plazo podría proporcionar una señal indicadora de que es la hora de comer. Parece claro que la sensación de hambre está inversamente relacionada con la cantidad de nutrientes ingeridos en exceso en la comida anterior.

El encéfalo responde a dos tipos de señales del hambre:

- *Señal a corto plazo*. Las señales a corto plazo son determinadas por la disponibilidad de nutrientes en la sangre y son detectadas por receptores hepáticos y cerebrales.
- *Señal a largo plazo*. Las señales a largo plazo se originan en el tejido adiposo que contiene las reservas a largo plazo.

Cuando las reservas están llenas, se segrega una hormona peptídica que tiene un efecto inhibitorio sobre los mecanismos cerebrales que controlan la conducta de comer. Cuando el nivel de esta hormona es elevado, el cerebro se vuelve menos sensible a las señales de hambre a corto plazo que informan de la disponibilidad de nutrientes, produciendo una disminución de la ingesta.

Ante un periodo de ayuno prolongado, las reservas a largo plazo disminuyen, y las células adiposas disminuyen la liberación de esta hormona, haciendo que los mecanismos cerebrales que controlan la conducta de comer se vuelvan más sensibles a las señales de hambre a corto plazo.

2.2.2. ¿Qué detiene la conducta de comer? (señales de saciedad)

Las señales de saciedad no son necesariamente las mismas que inician la conducta de comer. No dejamos de comer porque hayamos recuperado los diferentes nutrientes, sino que lo hacemos mucho antes de que ello suceda.

Existen dos fuentes principales de señales de saciedad:

- *Señales a corto plazo*: están relacionadas con las consecuencias inmediatas de ingerir una comida concreta e implican factores cefálicos, gástricos, intestinales y hepáticos. Son señales que provienen de las consecuencias inmediatas de comer. En estas señales pueden estar implicados receptores situados en la cara (que proporcionan información del gusto, olor, textura de la comida), en el estómago, en el duodeno y en el hígado. Estas señales pueden constituir indicadores de que la comida ha sido absorbida y se está digiriendo.

digitalia
www.digitalia.us

- *Señales a largo plazo*: se originan en el tejido adiposo y permiten mantener el peso corporal. Estas señales controlan las calorías modulando la sensibilidad de los mecanismos cerebrales implicados en la ingesta.

El control de la ingesta implica una interacción entre señales a corto plazo y a largo. Si un individuo no ha estado comiendo lo suficiente para mantener su peso, será menos sensible a las señales de saciedad proporcionadas por la comida (señales a corto plazo) y, por tanto, tenderá a comer más. Si un individuo ha estado comiendo en exceso, y ha ganado peso, será más sensible a las señales de saciedad a corto plazo proporcionadas por la misma comida.

2.2.3. Señales de saciedad a corto plazo

Los factores cefálicos hacen referencia a las señales relacionadas con el gusto, el olor y la textura de la comida. Estos factores, anticipatorios, parecen poco importantes si los comparamos con otras señales provenientes del estómago, de los intestinos o de etapas posteriores a la absorción de los alimentos. Cuando se implanta en una rata una fístula gástrica que impide que el alimento llegue al estómago, el animal come continuamente sin mostrar signos de saciedad. Parece que el alimento debe llegar, como mínimo, al estómago para que se desencadenen señales de saciedad.

El hecho de que dejemos de comer mucho antes de que tenga lugar la digestión y la absorción de alimentos en el intestino parece indicar que señales originadas en el estómago podrían ser importantes en los mecanismos de saciedad.

En las paredes del estómago hay receptores que aumentan su actividad proporcionalmente al volumen del estómago. Estas señales de distensión llegan a través del nervio vago al núcleo del tracto solitario (NTS) y al área postrema (AP) del tronco del encéfalo. Esta información llega al hipotálamo y, en último lugar, al córtex (donde tiene lugar la percepción de la distensión).

Cuando los alimentos llegan al estómago y a los intestinos, dichos órganos liberan diferentes hormonas peptídicas. Estos péptidos podrían estimular fibras sensoriales, proporcionando al cerebro señales relacionadas con la cantidad de calorías ingeridas. El péptido intestinal colecistocinina (CCK) constituye el ejemplo más conocido de estas señales generadas por la misma comida y que controlan la cantidad de alimento que ingerimos.

A medida que se va haciendo la digestión, la comida se va introduciendo en el duodeno, donde se mezcla con la bilis y enzimas pancreáticas. El duodeno controla la tasa de vaciado del estómago por medio de la secreción de CCK. Cuando los receptores de las paredes del duodeno detectan la presencia de grasas, se segrega CCK, que proporciona una señal inhibitoria del vaciado del estó-

digitalia
www.digitalia.us

mago en el duodeno. La bilis descompone las grasas en pequeñas partículas que pueden ser absorbidas por los intestinos.

Sin embargo, la CCK no sólo tiene un efecto periférico controlando el vaciado del estómago, sino que también actuando sobre receptores localizados en las fibras aferentes del nervio vago lleva información hasta el tronco del encéfalo. En este último, estas fibras sensoriales sinaptan con neuronas que controlan reflejos y respuestas digestivas. Algunos autores han cuestionado si la CCK inhibe la conducta de comer, puesto que representa una señal de saciedad, o por los efectos adversos que produce. Su administración provoca malestar y náuseas, y dichos efectos podrían ser los que detuvieran la ingesta. Algunos autores han demostrado que las dosis de CCK que reducen la cantidad de comer no tienen propiedades adversas.

Se ha propuesto que la actividad del nervio vago producida por la CCK se combina sinérgicamente con la causada por la distensión del estómago (y duodeno), y de esta manera toda esta información converge en el tronco del encéfalo. Cuando se lesiona el nervio vago (vagotomía) o se lesionan las áreas de proyección del tronco del encéfalo, disminuye la capacidad de la distensión estomacal y de la CCK de inhibir la conducta de ingesta.

El hígado también proporciona señales de saciedad. La administración de glucosa a la cavidad abdominal (que es captada por el hígado y convertida en glucógeno) reduce la ingesta enviando señales al encéfalo por medio del nervio vago.

2.2.4. Señales de saciedad a largo plazo

Se ha puesto de manifiesto que el control de la ingesta está relacionado con el mantenimiento del peso corporal. La mayoría de los mamíferos tienden a mantener su peso estable, aunque pueda haber cierta variabilidad en la cantidad de energía consumida y en la gastada. Después de un periodo de privación y, por tanto, de pérdida de peso, los animales comen más hasta recuperar los niveles de adiposidad. La cantidad de grasas que se almacenan varía considerablemente entre las diferentes especies. En humanos, esta cantidad depende de la interacción entre factores ambientales (ejercicio, estrés, cantidad de grasas ingeridas) y genéticos.

Existen dos compuestos que se podrían definir como "señales de adiposidad" circulantes en sangre, la leptina (hormona del tejido adiposo) y la insulina (hormona pancreática).

La leptina

La leptina es una hormona segregada por las células adiposas en proporción directa a la cantidad de grasa almacenada. Un individuo delgado segrega menos leptina, mientras que uno grueso segrega más. De la misma manera, cuando un individuo pierde peso, disminuyen los niveles de leptina en plasma.

digitalia
www.digitalia.us

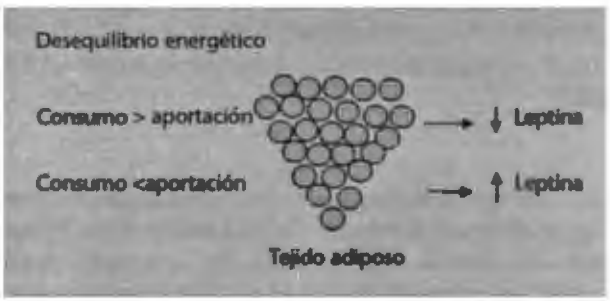
La importancia de la leptina como señal de adiposidad circulante en sangre se puso de manifiesto cuando Zhang y otros (1994) clonaron el gen de la obesidad (ob), y demostraron que era el responsable de la síntesis de una hormona peptídica (proteína OB o leptina). Asimismo, ha sido capital el estudio de los ratones ob/ob. Estos últimos no sintetizan leptina a causa de una mutación en el gen ob. Estos animales se caracterizan por presentar hiperfagia y obesidad extrema. Cuando se administran pequeñas cantidades de leptina a estos animales, se normalizan su peso corporal y la ingesta de alimentos.

Estos resultados ponen de manifiesto que la leptina constituye una señal crítica para el control de la ingesta de comida y del peso. En condiciones normales, la cantidad de leptina liberada por el tejido adiposo en la sangre se correlaciona con la cantidad de grasa corporal. La leptina parece actuar como un lipostato, por lo que en un principio fue considerada como una hormona antiobesidad.

La relativa estabilidad del peso podría ser explicada por los efectos de la leptina, puesto que la leptina: aumenta el consumo energético y disminuye la ingesta. En humanos, se ha puesto de manifiesto que las mujeres presentan niveles de leptina superiores con respecto a los hombres. Este hecho puede estar relacionado con el hecho de que podría ser necesario mantener un determinado porcentaje de grasa corporal para la maduración sexual (la pérdida extrema de peso, por ejemplo, en anoréxicas produce un retraso en la maduración sexual, y una interrupción de la ovulación). La leptina podría tener un papel importante en el control de la producción de hormonas sexuales y en el inicio y mantenimiento de la función reproductora.

La leptina no sólo actúa como una hormona antiobesidad, sino que también parece actuar como un indicador del estado del individuo, informando sobre si las reservas de energía son suficientes o no, o si existe un desequilibrio entre la aportación y el consumo energético. Asimismo, podría estar implicada en conductas como la reproductora, que representan un gran consumo energético y que, desde un punto de vista adaptativo, sólo se deberían poner en marcha en aquellas condiciones en que la supervivencia del individuo está garantizada.

Figura 5.15. La relación entre el consumo y la aportación energética influye sobre la liberación de leptina.



digitalia
www.digitalia.us

La leptina podría ser un factor importante para la supervivencia del individuo, actuando como señal informativa genérica para promover y conservar la supervivencia.

¿Dónde actúa la leptina liberada?

Poseemos receptores para la leptina en el cerebro (sobre todo en el hipotálamo), la adenohipófisis, las meninges, el hígado, los pulmones, el intestino delgado, las gónadas, el tejido adiposo, etc. La leptina actúa tanto en tejidos periféricos como en el sistema nervioso central.

Los efectos de la leptina sobre la conducta de ingesta y el metabolismo se relacionan con su acción en el hipotálamo.

La insulina

La insulina es la hormona que hace posible que los tejidos utilicen la glucosa circulante en sangre. La secreción de insulina está directamente relacionada con los niveles de adiposidad. Diferentes datos ponen de manifiesto la importancia de la insulina como señal de adiposidad en el cerebro:

- Animales con déficit de insulina presentan hiperfagia. Esta última desaparece cuando se administra insulina directamente al cerebro. A diferencia de los individuos con déficit de leptina, los que presentan déficit de insulina no son obesos aunque presentan hiperfagia, puesto que las células del tejido adiposo no pueden almacenar las grasas sin la insulina.
- La administración de anticuerpos de insulina directamente al cerebro en animales normales aumenta la ingesta. En resumen, las dos hormonas, la insulina y la leptina, constituyen señales relacionadas con la adiposidad que proporcionan información aferente al cerebro. Las dos hormonas son liberadas en sangre, y por un sistema de transporte en las células endoteliales de los capilares cerebrales llegan al SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, donde actúan sobre centros relacionados con el control de la homeóstasis energética.
- Se segregan insulina y leptina en proporción al contenido de grasa almacenada.
- Estas hormonas actúan en el hipotálamo estimulando los circuitos catabólicos (promueven el gasto de energía e inhiben el hambre) e, inhibiendo los circuitos anabólicos, estimulan la ingesta e inhiben el gasto de energía.
- Los circuitos catabólicos y anabólicos tienen efectos opuestos al balance energético (diferencia entre calorías consumidas y energía gastada) que, por su parte, determina la cantidad de grasas almacenadas.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 5.16. Nivel de adiposidad *versus* ingesta de comida.



Este modelo muestra cómo los cambios en los niveles de adiposidad del cuerpo están asociados a cambios compensatorios en la ingesta de comida. La leptina y la insulina constituyen señales de adiposidad (segregadas en proporción al contenido de grasas corporales) que actúan en el hipotálamo y estimulan las vías eferentes catabólicas e inhiben las anabólicas. Estas vías tienen efectos opuestos en el balance energético (diferencias entre calorías consumidas y energía gastada) que determina la cantidad de energía almacenada en forma de grasa.

digitalia
www.digitalia.us

2.3. Mecanismos neurales

La conducta de ingesta es una conducta filogenéticamente antigua y, por tanto, podemos suponer que los circuitos neurales que participan también lo son. Asimismo, se ha relacionado con diferentes núcleos del tronco del encéfalo y con el hipotálamo (HPT).

2.3.1. El tronco del encéfalo

El tronco del encéfalo ejerce un control de la conducta de ingesta. Ciertos estudios realizados con ratas descerebradas (sus encéfalos se diseccionan entre el diencéfalo y el mesencéfalo) ponen de manifiesto que el tronco del encéfalo ejerce cierto control sobre la ingesta. Las ratas descerebradas sólo pueden realizar conductas que dependen exclusivamente del tronco del encéfalo:

- No buscan comida ni inician espontáneamente la ingesta, pero tragan comida líquida cuando se les pone directamente en la boca.
- Pueden distinguir sabores: rechazan los sabores amargos y beben y tragan líquidos ligeramente dulces.
- Responden a señales de saciedad: tragan cuando se les administra una solución de sucrosa directamente a la boca, sólo si tienen el estómago vacío. Cuando tienen el estómago lleno, dejan de tragar.

El área postrema y el núcleo del tracto solitario (AP/NTS) son importantes en la conducta de ingesta. Los AP/NTS reciben información de los receptores gustativos de la lengua, así como del estómago, los intestinos, el páncreas y el hígado. Estos núcleos proyectan al núcleo parabraquial de la protuberancia que, a su vez, proyecta a amplias regiones del tronco del encéfalo. Estas señales interactúan y colaboran en el control de la ingesta.

Asimismo, los AP/NTS también proyectan al HPT, la amígdala y a otras regiones del sistema límbico, al tálamo y al córtex gustativo. Las conexiones recíprocas desde estos centros al tronco del encéfalo permiten que aspectos emocionales y cognitivos influyan en el control de la ingesta.

2.3.2. Hipotálamo

El HPT es una estructura clave en el control de la conducta de ingesta. Durante muchos años se pensó que el hipotálamo lateral (HL) controlaba la ingesta, y que el hipotálamo ventromedial (HVM), la saciedad.

digitalia
www.digitalia.us

El hipotálamo ventromedial

En 1940, se descubrió que la lesión electrolítica del HVM producía hiperfagia y obesidad extrema (síndrome del HVM). Se pensó que el HVM era el centro de saciedad y que, al lesionarse los animales experimentales, nunca se mostraban saciados y comían continuamente.

La teoría del HVM como centro de la saciedad se hizo muy famosa, pero se desmontó ante datos como los siguientes:

- El papel fundamental del HPT parece estar más relacionado con el control del metabolismo energético que con el control de la ingesta. Parece que los animales con lesión en el HVM comen en exceso porque son obesos, y no al revés. Las lesiones del HVM reducen la actividad de la rama simpática del sistema nervioso autónomo y aumenta la actividad de la rama parasimpática. Este hecho produce niveles sanguíneos de insulina elevados y, por consiguiente, aumenta la producción de grasa corporal y disminuye la descomposición de grasas en formas energéticas utilizables. Las calorías que comen las ratas lesionadas se convierten con gran rapidez en grasas y los animales deben comer constantemente para asegurarse de que poseen bastantes calorías en la sangre.
- Por otro lado, muchos de los efectos de la lesión del HVM se deben realmente a la lesión de fibras de paso que atraviesan el HVM, el haz noradrenérgico ventral y, en particular, las fibras que provienen del núcleo paraventricular del hipotálamo. La lesión de este haz y la del núcleo paraventricular produce los mismos efectos que la lesión electrolítica del HVM.

El hipotálamo lateral

En 1951 se puso de manifiesto que la lesión del HL producía afagia (los animales experimentales dejan de comer). Incluso ratas que se habían vuelto hiperfágicas después de la lesión del HVM, se transformaban en afágicas por la lesión del HL. Datos como éstos sugerían que el HL era el centro del hambre.

La teoría del HL como centro del hambre también tuvo mucho éxito, pero se debe tener presente lo siguiente:

- Las lesiones del HL no sólo impiden la ingesta, sino que también producen muchos otros efectos, como adipsia (los animales dejan de beber), graves problemas motores (después de la lesión, los animales casi no se mueven) y una ausencia casi generalizada de respuesta a estímulos (entre los cuales se encuentran la comida y la bebida). Estos efectos podrían estar relacionados con el hecho de que la lesión electrolítica del HL también destruye vías de paso, como la vía nigroestriada, críticas para el inicio del movimiento voluntario y que mediarían un componente no específico de *arousal* común en todas las conductas motivadas. Por consiguiente, su lesión produce déficit en todas las conductas, incluyendo la comida.

digitalia
www.digitalia.us

2.3.3. Neuropéptidos e hipotálamo

Para modular la homeóstasis energética con eficacia, las acciones de la leptina y la insulina en el cerebro se deben traducir en patrones conductuales que influyan el consumo de comer y el gasto energético.

Neuropéptido Y

La administración de neuropéptido Y (NPY) en el HL provoca una ingesta voraz y desmesurada, incluso cuando los alimentos contienen quinina (sabor amargo) o van asociados a otros estímulos adversos. Existen varios datos que parecen apoyar el papel del NPY en la ingesta:

- La administración de NPY en los ventrículos o directamente en el HPT estimula la conducta de ingesta y disminuye el gasto energético. La administración continuada puede producir obesidad.
- Los niveles de NPY en el HPT se incrementan con la privación de comida y disminuyen con la ingesta.

El NPY es un neurotransmisor neuropéptido que está en muchas zonas del cerebro. Entre los diferentes circuitos que contienen NPY, existe uno que parece importante para el control de la conducta de ingesta: en el núcleo arqueado del HPT hay neuronas que segregan NPY y que proyectan al núcleo paraventricular. La administración de NPY en el núcleo paraventricular produce ingesta.

Las neuronas del núcleo arqueado que sintetizan NPY tienen receptores para la leptina:

- Los niveles bajos de leptina, que por ejemplo se dan cuando un individuo se encuentra por debajo de su peso, estimulan las neuronas del núcleo arqueado que sintetizan y liberan NPY al núcleo paraventricular.
- El aumento de NPY en el núcleo arqueado y regiones adyacentes promueve el aumento en la ingesta y una disminución en el gasto energético. En consecuencia, el individuo gana peso. Por tanto, un individuo que ha perdido peso, segrega menos leptina. Este hecho activa la vía del NPY en el núcleo paraventricular contribuyendo a las respuestas conductuales y metabólicas adaptativas que promueven la recuperación del peso perdido.

Sin embargo, el sistema leptina-NPY trabaja en las dos direcciones: individuos con sobrepeso segregan niveles superiores de leptina que atenúan la activación de las neuronas NPY del núcleo arqueado. Este hecho se relaciona con una pérdida de peso.

digitalia
www.digitalia.us

Las neuronas del núcleo arqueado también expresan receptores para la insulina: la administración de insulina en el tercer ventrículo reduce la ganancia de peso producido por la activación de las neuronas NPY del núcleo arqueado.

EL NPY podría ser un mediador central de los efectos de la leptina y de la insulina.

Melanocortinas

Las melanocortinas son una familia de neuropéptidos entre los que se encuentra la hormona estimulante de los melanocitos (á-MSH). En el HPT, las melanocortinas tienen efectos opuestos en el NPY. La á-MSH en el hipotálamo produce anorexia y pérdida de peso.

El precursor de la α-MSH, la propiomelanocortina (POMC), se sintetiza en neuronas del núcleo arqueado situadas adyacentes a las neuronas que sintetizan NPY. Situaciones relacionadas con niveles bajos de leptina se asocian al aumento en la producción de NPY y a la disminución de la producción de α-MSH.

Se han descrito receptores de leptina tanto en las neuronas del núcleo arqueado que sintetizan NPY, como las que sintetizan POMC. Neuronas POMC del núcleo arqueado proyectan al núcleo paraventricular donde la α-MSH estimula receptores de melanocortina (MC3 y MC4). La proteína *agouti* es un antagonista endógeno de estos receptores que, por norma general, se expresa en la piel y se relaciona con la pigmentación.

Los ratones *agouti* presentan una mutación que causa una expresión no adecuada de esta proteína:

- Sus efectos periféricos, en la piel, se traducen en una coloración amarillenta del pelo de estos ratones.
- Sus efectos centrales; es decir, los efectos de la antagonización crónica de los receptores de melanocortinas en el cerebro se traducen en obesidad. Asimismo, estos ratones no reducen ni su ingesta ni el peso después de la administración de leptina. Parece que la antagonización crónica de los receptores MC3/MC4 reduce la acción de la leptina produciendo obesidad.

Recientemente se ha identificado otro antagonista de los receptores de la melanocortina, la proteína *agouti*-relacionada (AgRP). Esta proteína, a diferencia de la *agouti* que, por lo general, se expresa en la piel, se sintetiza en las mismas neuronas que sintetizan NPY:

- Condiciones asociadas a pérdida de peso inducen la expresión de NPY y AgRP en las neuronas del arqueado, e inhiben las neuronas POMC. En consecuencia, se aumentan los transmisores relacionados con la ganancia de peso y la disminución del gasto energético (NPY), se inhiben los trans-

digitalia
www.digitalia.us

misores relacionados con disminución de la ingesta y el aumento del gasto energético (α-MSH), y se activan los transmisores que antagonizan la α-MSH (AgRP).

Por tanto, podríamos hablar de un modelo donde la leptina (la hormona liberada por el tejido adiposo) tiene efectos opuestos en las neuronas del núcleo arqueado que sintetizan NPY/AgRP y en las que sintetizan MSH. Estas neuronas, por su parte, proyectan a otras zonas del hipotálamo que podrían estar implicadas en circuitos relacionados con el control de la conducta de ingesta, el gasto de energía y el estado metabólico del individuo.

Las neuronas NPY/AgRP y las POMC no sólo proyectan al núcleo paraventricular, sino que también lo hacen al área hipotalámica perifornical y área hipotalámica lateral. Estas áreas establecen conexiones con centros relacionados con la saciedad como el núcleo del tracto solitario (NTS). Recordad que el NTS recibe señales de saciedad desde el hígado, de la CCK, etc., así como recibe información del gusto. Estas señales se integrarían con las señales descendentes desde el hipotálamo, y así influirían en el control de la ingesta. Parece, por tanto, que las señales a corto plazo y a largo plazo relacionadas con el control de la ingesta se integrarían en el tronco del encéfalo.

2.4. Trastornos de la ingesta

Entre los diferentes trastornos relacionados con la ingesta, nos centraremos en la obesidad y en la anorexia y bulimia nerviosa.

2.4.1. La obesidad

La obesidad es un problema de salud muy importante y muy extendido. Entre las consecuencias para la salud, podemos destacar la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes.

Causas de la obesidad

Existen muchas causas de la obesidad, como el aprendizaje o las diferencias en el metabolismo.

Muchos aspectos de las sociedades industriales modernas tienden a mitigar el control fisiológico de la conducta de comer. Por ejemplo, de pequeños aprendemos que debemos comernos todo lo que tenemos en el plato y, aunque con los años las necesidades metabólicas de nuestro organismo disminuyen, seguimos comiendo

digitalia www.digitalia.us

como si fuéramos jóvenes y, así, tendemos a acumular grasas. Otro ejemplo es el hecho de que muchas veces comemos por hábito, "porque toca".

Se han considerado muchas variables psicológicas como posibles causas de la obesidad, como la falta de control de impulsos o los hábitos de ingesta poco adaptativos; sin embargo, ninguna de estas propuestas parece tener soporte empírico.

En la obesidad tienen mucha importancia aspectos relacionados con el metabolismo.

Con frecuencia, la obesidad no es un trastorno de la ingesta, sino un trastorno metabólico. Casi todo el exceso de peso se transforma en grasas. La obesidad se produce cuando la cantidad de grasas acumuladas es superior a la que se consume. Como ya hemos comentado al principio de este tema, nuestro organismo utiliza la mayor parte de la energía para cubrir las necesidades de metabolismo basal, en reposo (la actividad física consume una pequeña proporción de nuestro gasto energético).

Las personas se diferencian por su eficacia en el gasto de combustible:

- Las personas con *metabolismo eficiente* poseen calorías sobrantes para depositar en las reservas a largo plazo y, por consiguiente, tienen dificultad para evitar que las reservas crezcan. Son personas con tendencia a almacenar.
- Las personas con *metabolismo ineficiente* pueden comer grandes cantidades sin engordarse. Son personas con tendencia a "gastar" toda la energía consumida sin almacenarla en forma de grasas en el tejido adiposo.

En algún momento de la historia evolutiva, y en determinadas condiciones ambientales, puede ser adaptativo tener un metabolismo eficiente, con tendencia a almacenar. Sin embargo, en sociedades industriales en las cuales las demandas físicas son pocas y los alimentos altamente calóricos son abundantes y fáciles de conseguir, un metabolismo eficiente puede producir obesidad.

Las diferencias en el peso corporal pueden responder a diferencias en el metabolismo. Parece ser que dichas diferencias tienen una base hereditaria.

¿Existe alguna relación entre la leptina y la obesidad?

Como ya hemos comentado, la leptina es una hormona segregada por las células adiposas en proporción directa a la cantidad de grasa almacenada. Los ratones ob/ob, que no sintetizan leptina, se caracterizan por presentar hiperfagia y obesidad extrema. Cuando se les administran pequeñas cantidades de leptina, normalizan su peso corporal y la ingesta de alimentos. Estos datos podrían relacionar la leptina con la obesidad.

Algunos autores han propuesto que en personas obesas no existiría una disminución de la secreción de leptina, sino una disminución en la sensibilidad a esta hormona. Asimismo, se ha propuesto que una de las causas de la obesidad podría estar en la efectividad disminuida del transportador de la leptina al sistema nervioso central. La leptina es un péptido que se segrega periféricamente

digitalia
www.digitalia.us

y que necesita un transportador para atravesar la barrera hematoencefálica y poder ejercer sus efectos conductuales y metabólicos.

Tratamiento de la obesidad

Se han desarrollado diferentes tratamientos de la obesidad:

Tratamientos mecánicos y quirúrgicos: se desarrolló un procedimiento que consistía "sencillamente" en atar un alambre en los dientes de las personas para evitar que abrieran las mandíbulas y, por tanto, que masticaran. Los pacientes se alimentaban con una dieta líquida. Otros tratamientos consisten en reducir la ingesta (extraer parte del estómago) o en interferir la absorción de calorías desde los intestinos.

Tratamientos farmacológicos: los agonistas específicos de la serotonina eliminan el hambre y producen pérdida de peso.

Tabla 5.2. Sustancias antiobesidad.

Tejido	Nombre de la sustancia	Efecto	Estado
Cerebro	Dexfenfluramina	Estimula la liberación de 5-HT.	Aprobada
	Sibutramina	Agonista 5-HT y NA.	Sometida para su aprobación
	Inhibidores NPY	Bloquean los receptores NPY o la producción de NPY.	Pruebas clínicas de seguridad
	Bromocriptina	Agonista DA; puede reducir el nivel de glucosa en la sangre y la producción de grasas por el hígado.	Pruebas clínicas de eficacia
Cerebro y sistema digestivo	Promotores CCK_A	Regulación al alza de los receptores CCK_A.	Investigación de laboratorio
	Butabindide	Bloquea la enzima que desactiva la CCK.	Investigación de laboratorio
Sistema digestivo	Orlistato	Inhibe las enzimas pancreáticas que intervienen en la digestión de las grasas.	Inminente aprobación
	Insulinotropina	Hormona sintética que puede conseguir que los niveles de insulina se incrementen y retardar el vaciado digestivo.	Pruebas clínicas de eficacia
Tejido adiposo	Bta-243	Agonista β_3 que estimula la descomposición de los triglicéridos.	Investigación de laboratorio
Músculos	Troglitazone	Hormona sintética que estimula el metabolismo de los ácidos grasos en las fibras musculares.	Aprobada en Japón; pruebas de eficacia en Estados Unidos

digitalia
www.digitalia.us

2.4.2. Anorexia y bulimia nerviosa

La anorexia es un trastorno por infraconsumo de alimentos. Las personas anoréxicas comen muy poco y llegan, incluso, al punto de la inanición. Aun estando muy delgadas, muchas veces se siguen viendo gruesas.

La bulimia nerviosa se caracteriza por la falta de control de la ingesta. Las personas bulímicas comen ingentes cantidades de comida periódicamente (se "hartan" de comida), que en numerosas ocasiones van seguidos por vómitos autoinducidos o por el uso de laxantes, así como acompañados de sentimientos de culpabilidad.

Se han propuesto explicaciones tanto biológicas como sociales de la anorexia y la bulimia. Por lo que respecta a las explicaciones biológicas, se ha empezado a estudiar el papel de diferentes neurotransmisores en la aparición de estos trastornos de la ingesta.

Se ha sugerido que la anorexia y la bulimia pueden ser ocasionadas por anormalidades bioquímicas o estructurales de los mecanismos cerebrales que controlan el metabolismo del hambre. Por ejemplo, algunos trabajos ponen de manifiesto alteraciones en los niveles de noradrenalina, serotonina y opiáceos en personas con anorexia. Sin embargo, es preciso tener presente también que algunas de estas alteraciones parecen la consecuencia y no la causa de dichos trastornos de la ingesta.

Se ha intentado tratar la anorexia con sustancias que aumentan el hambre en personas no anoréxicas (o en animales de laboratorio); sin embargo, ninguna de estas sustancias se ha mostrado eficaz (por ejemplo, se ha probado el THC, el componente activo de la marihuana). Hasta ahora, no se ha encontrado ninguna droga eficaz para el tratamiento de la anorexia; sin embargo, la fenfluramina (agonista serotoninérgico también utilizado en el tratamiento de la obesidad) y la fluoxetina (agonista serotoninérgico utilizado en el tratamiento de la depresión) pueden contribuir a la supresión de los episodios de bulimia.

2.5. La sed

Para entender cómo se estimula la conducta de beber, en primer lugar estudiaremos cómo se distribuyen los fluidos en el cuerpo.

2.5.1. Fisiología de los fluidos corporales

El agua es el principal constituyente de nuestro cuerpo, ya que representa entre el 55% y el 65% del peso corporal.

digitalia
www.digitalia.us

El agua del cuerpo se encuentra distribuida en dos compartimentos principales:

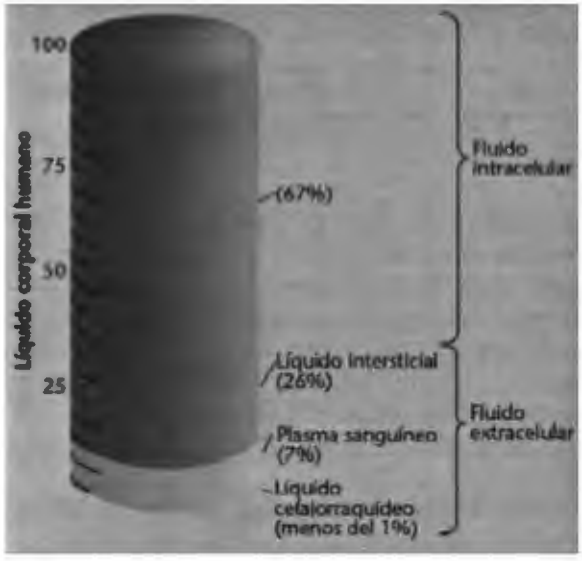
1) Compartimento de fluidos intracelular.
2) Compartimento de fluidos extracelular, que incluye:

- Fluido intersticial (en torno a las células).
- Fluido intravascular (el plasma o suero de la sangre, en los vasos sanguíneos).
- Líquido cefalorraquídeo.

Los fluidos de los compartimentos intracelular y extracelular son, por norma general, soluciones isotónicas (la concentración de solutos, sustancias disueltas en un fluido, en el fluido intracelular y extracelular es la misma). En el estado isotónico, el agua intracelular no tiene tendencia a salir de las células, así como el agua del líquido intersticial tampoco tiende a entrar en las mismas.

El término *soluto* se refiere a las sustancias sólidas disueltas en una disolución. Sin embargo, si alguno de los compartimentos pierde o gana solutos, el agua se moverá por medio de las membranas, por osmosis, reestableciendo la igualdad de concentraciones. Si uno de los fluidos se vuelve más concentrado, por la adición de solutos o por la retirada de agua, recibirá agua del menos concentrado hasta restablecer la isotonicidad. Si uno de los fluidos se vuelve menos concentrado, por la retirada de solutos o adición de agua, pasará agua al compartimento más concentrado.

Figura 5.17. Proporción de líquido normalmente presente en cada compartimento de fluidos del cuerpo humano.



digitalia
www.digitalia.es

La presión que lleva el agua de las soluciones menos concentradas (hipotónicas) a las más concentradas (hipertónicas) se denomina *presión osmótica*.

Cuando los recursos hídricos disminuyen, el organismo pone en marcha medidas compensatorias: medidas para conservar los recursos hídricos existentes y el aumento de la sensación de sed.

Sed osmótica

La sed osmótica se debe a una deshidratación celular, y se produce cuando la tonicidad de fluido intersticial aumenta provocando la salida de agua de las células y reduciendo su volumen.

La sed osmótica se produce cuando ingerimos alimentos salados: cuando la sal es absorvida desde el sistema digestivo en el plasma, este último se vuelve hipertónico provocando la salida de agua del fluido intersticial. Esta salida hace que el fluido intersticial también se vuelva hipertónico, provocando la salida de agua desde el fluido intracelular.

Figura 5.18. Demostración de cómo nuestro cuerpo pierde agua.



Nuestro cuerpo pierde agua continuamente, principalmente por medio de la evaporación. Cada vez que respiramos provocamos la pérdida de una pequeña cantidad de agua. Cuando perdemos agua por evaporación, la perdemos de todos los compartimentos y no sólo del fluido intracelular.

Las células que detecten de la deshidratación celular se llaman *osmorreceptores*. Para una explicación hipotética del funcionamiento de un osmorreceptor véase la figura 5.40. Los osmorreceptores se localizan en dos zonas adyacentes del cerebro: el órgano vasculoso de la lámina terminal (OVLT) y áreas del adyacente hipotálamo anterior. El órgano vasculoso de la lámina terminal es un órgano circunventricular localizado en el lado sanguíneo de la barrera hematoencefálica. Por consiguiente, las sustancias disueltas en la sangre pasan con facilidad al líquido intersticial del interior de este órgano.

¿Qué sucede cuando los osmorreceptores detectan la deshidratación celular?

digitalia
www.digitalia.us

Los osmorreceptores estimulan la secreción de la hormona antidiurética (o vasopresina) y la sed[13]:

- La *hormona antidiurética* (ADH) se sintetiza en el núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo y se almacena en el lóbulo posterior (o neurohipófisis) de la glándula pituitaria hasta que se estimula su secreción. La ADH actúa sobre receptores en el riñón, provocando la retención de agua.
- Los *circuitos neurales del tronco del encéfalo* que controlan la sed todavía son desconocidos. Se propuso que el hipotálamo lateral podía ser un centro de la sed, puesto que su destrucción elimina la respuesta de beber en ratas, pero no la secreción de ADH. Sin embargo, estudios más recientes han puesto de manifiesto que estos déficits se relacionan con la lesión de la vía dopaminérgica nigroestriada que se produce en las lesiones del hipotálamo lateral. Los déficits que se producen no son específicos en la conducta de beber, sino que reflejan una incapacidad general de los animales de iniciar movimiento.

Sed volémica

La sed volémica se produce cuando el volumen del plasma sanguíneo (volumen intravascular) disminuye. La pérdida de sangre produce sed volémica.

Si recordáis, la evaporación produce tanto sed volémica como osmótica. Si sólo perdiéramos agua por evaporación, no se precisarían dos mecanismos diferentes reguladores de la conducta de beber. Sin embargo, como puede darse una pérdida en el volumen vascular sin afectar al volumen del compartimento intersticial, es necesaria la existencia de mecanismos reguladores de la conducta de beber controlados por detectores del volumen de la sangre.

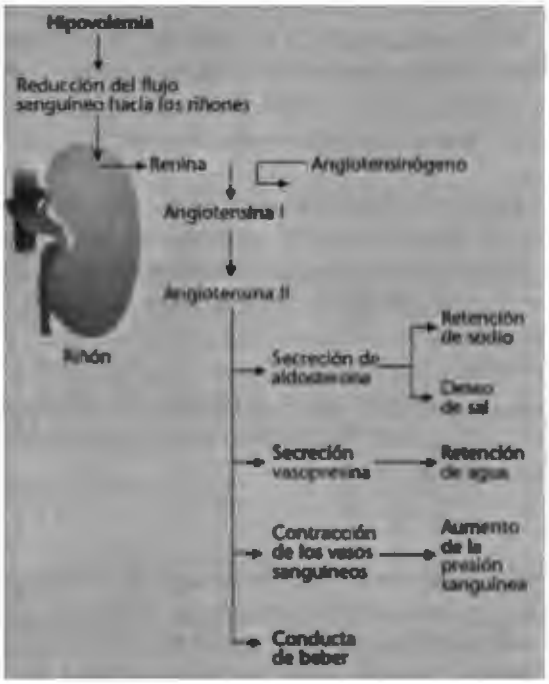
La hipovolemia es detectada por:

- Receptores en el corazón y grandes vasos sanguíneos: influyen directamente sobre la función renal al aumentar la liberación de ADH. La información de estos receptores llega hasta el núcleo del tracto solitario, y de este último a los núcleos hipotalámicos que sintetizan ADH.
- Receptores del flujo sanguíneo en el riñón: influyen directamente sobre la función renal al sintetizar renina. Esta última es una enzima que inicia una cascada de eventos bioquímicos que resultan en la producción de angiotensina II (AII, potente vasoconstrictor). Para producir la sed, la AII actúa sobre el órgano subfornical (OSF, órgano circunventricular).

13.Es preciso destacar que, cuando se produce una deshidratación celular, no sólo se estimula la sed y la retención de agua, sino también es necesario inhibir la ingesta de comida y excretar sal (NaCl).

digitalia
www.digitalia.us

Figura 5.19. Detección de hipovolemia por el riñón y el sistema renina-angiotensina.



3. Adicción

3.1. Adicción: definición, conceptos y modelos animales

3.1.1. Estados motivacionales y adictivos

Dado que en la naturaleza existen interacciones muy complejas entre el organismo y el ambiente, no es extraño pensar que el refuerzo y la motivación constituyan dos procesos de gran importancia biológica en las especies, en un intento de fomentar su bienestar y procurar su supervivencia. El estudio biológico de la motivación ha llevado a definirla como el conjunto de factores neuronales y fisiológicos que inician, sostienen y dirigen una determinada conducta.

Teniendo en cuenta que el entorno es cambiante, el animal debe adaptarse para poder mantener la homeostasis corporal. Los procesos reguladores de la

digitalia
www.digitalia.us

misma integran respuestas endocrinas, autonómicas y conductuales, referidas tanto a estímulos internos (como un déficit de glucosa en la sangre), como externos (como puedan serlo el olor o la vistosidad de un alimento determinado).

Los mecanismos reguladores fisiológicos, que intentan paliar las alteraciones en condiciones internas, así como velar por la supervivencia del individuo y la continuidad de su especie, tienen tres funciones fundamentales:

1) Dirigir la conducta hacia un objetivo específico.
2) Organizar secuencias conductuales dirigidas a una finalidad.
3) Incrementar el nivel general de *arousal* con el fin de mejorar la ejecución en el sujeto.

Tanto el control de la conducta como el mismo control de las funciones vegetativas requieren la extracción de la información reforzante de una gran variedad de estímulos y situaciones: información relativa a la presencia y al valor de los refuerzos por el sujeto, a su predictibilidad y accesibilidad y a los gastos asociados a su consecución (relación coste/beneficio).

Los sistemas cerebrales del refuerzo constituyen un importante componente de la motivación, puesto que la mayoría de las sustancias adictivas actúan sobre las vías neurales que mediatizan las conductas motivadas por la supervivencia del animal.

La estimulación eléctrica de los lugares del cerebro donde interactúan muchas de las drogas de abuso se muestra como refuerzo, dado que es capaz de evocar estados motivacionales determinados y de activar los sistemas neurales que, por norma general, están involucrados en los estímulos reforzantes "naturales".

Se debe entender el fenómeno de la adicción dentro del marco de las conductas motivadas.

3.1.2. Adicción, tolerancia y dependencia para con las drogas

Una sustancia de abuso puede definirse como aquella sustancia de la que se hace un uso recreativo, a pesar de los potenciales efectos perniciosos que pueda suponer para el organismo.

La adicción a una sustancia se caracteriza por un uso compulsivo de la misma, con un alto deseo de hacerlo y por la aparición de síntomas objetivos que siguen a la finalización del consumo de la misma.

En 1969, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la dependencia de las drogas como un "estado psicológico a veces físico" (derivado del consumo de una droga), caracterizado por respuestas conductuales con un alto grado de compulsividad con el fin de poder experimentar sus efectos psíquicos y, en ocasiones, para evitar las consecuencias de su ausencia.

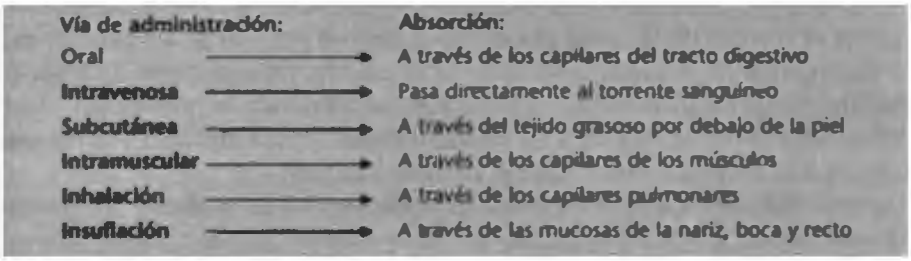
digitalia
www.digitalia.us

Farmacocinética

La farmacocinética es la rama de la Farmacología que estudia la trayectoria de los fármacos dentro del organismo vivo: los mecanismos de administración y absorción, reparto en el medio interno (sangre, linfa, secreciones), distribución en los órganos, metabolismo (bioquímico y enzimático) y excreción de los metabolitos.

Las drogas se pueden administrar y absorber de diferentes maneras; sin embargo, una vez llegan a la sangre, para poder entrar en el sistema nervioso central deben ser capaces de atravesar la barrera hematoencefálica.

Figura 5.20. Diferentes mecanismos de administración y absorción de las drogas psicoactivas.



Los procesos metabólicos de las drogas se generan fundamentalmente por medio de enzimas hepáticos que estimulan la transformación de las sustancias en metabolitos inactivos. Los mecanismos de acción de las drogas son más o menos selectivos, dependiendo de la sustancia concreta que se administre.

Cambios fisiológicos con el uso de las drogas

La exposición repetida a una determinada sustancia puede generar los fenómenos de tolerancia y sensibilización.

Con la tolerancia, se produce una reducción de la sensibilidad a la droga; es decir, se necesita más cantidad de droga de la requerida al inicio del consumo, con el fin de producir el mismo efecto.

El mecanismo de producción de la tolerancia se puede deber o bien a cambios funcionales en los lugares de unión de la sustancia (por ejemplo, disminución del número de receptores), o bien a un aumento de la capacidad del organismo para metabolizarla y eliminarla.

Los efectos de la tolerancia se pueden condicionar al lugar donde, por norma general, se administra la sustancia, y se presentan de manera completa sólo cuando la droga se administra en este contexto. En 1982, Siegel y colaboradores administraron a un grupo de ratas heroína de manera continuada y siempre en el mismo contexto experimental. En la fase de test, se dividió la muestra en dos subgrupos y se administró la misma cantidad de heroína a cada rata; sin embargo, en uno de los subgrupos se hizo en el lugar habitual y en el otro dentro de

digitalia
www.digitalia.us

un nuevo entorno. Estos autores observaron que murieron muchas más ratas tolerantes a la heroína administrada en un nuevo contexto.

La sensibilización se caracteriza por el hecho de que el consumo reiterado de una sustancia genera un aumento de la sensibilidad a efectos de la misma.

El síndrome de abstinencia es el estado fisiológico generado en el organismo por la retirada de la droga. Por norma general, se caracteriza por producir los efectos contrarios a la administración de la misma. El organismo establece mecanismos compensatorios para evitar una excesiva toxicidad con la ingestión de la sustancia. Si retiramos la droga, el organismo se encuentra bajo los efectos de dichos mecanismos, generando los efectos del síndrome de abstinencia.

Ante la presencia de una droga, el organismo genera mecanismos compensatorios para evitar los posibles efectos tóxicos de la sustancia.

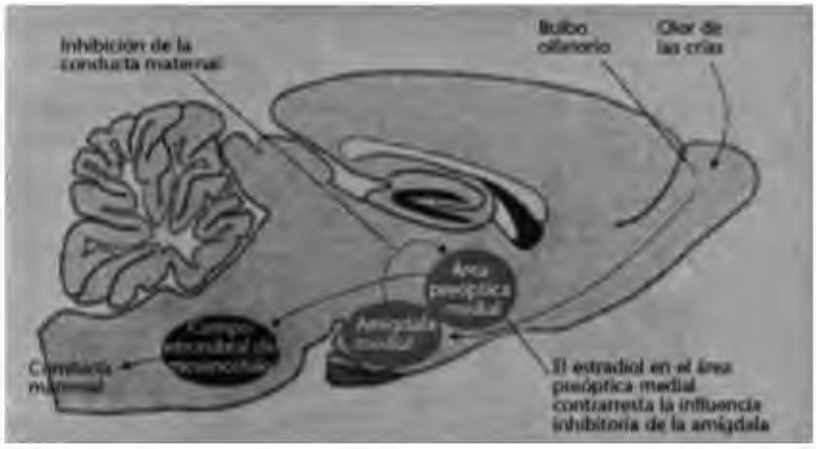
3.1.3. Modelos animales de evaluación de los efectos reforzantes de las drogas de abuso

Los procedimientos conductuales y farmacológicos más utilizados para medir los efectos reforzantes de las sustancias de abuso han sido fundamentalmente tres: la autoadministración de sustancias, la autoestimulación eléctrica intracraneal y el condicionamiento de lugar.

Autoadministración oral, intravenosa e intracerebral, de sustancias

Animales experimentales con catéteres intravenosos o con cánulas intracerebrales aprenden a autoadministrarse drogas de manera muy rápida.

Figura 5.21. Autoadministración oral en experimentos con animales.



El animal experimental es entrenado por medio de un programa de condicionamiento instrumental a presionar una palanca para recibir una infusión de la droga, intracerebral o sistemáticamente.

digitalia
www.digitalia.us

El programa de autoadministración es sostenido y muy predictivo del patrón seguido por el consumo de drogas en humanos. La relación entre la dosis de la sustancia y la respuesta del animal sigue normalmente una curva en forma de *u* invertida.

Este tipo de estudios son muy útiles para estudiar el antagonismo competitivo de un posible tratamiento farmacológico para disminuir los efectos reforzantes de una determinada sustancia de abuso.

Esta evaluación conductual del efecto reforzante de las drogas también se ha aplicado a la autoadministración oral de sustancias, como por ejemplo, el alcohol.

Autoestimulación eléctrica intracraneal (AEIC)

La estimulación eléctrica de algunas zonas del cerebro puede ser reforzante para diferentes especies de animales, así como para el ser humano. Este fenómeno ha sido muy útil para ayudar a entender los mecanismos cerebrales del refuerzo. El descubrimiento de que las ratas podían aprender a estimularse eléctricamente algunas de las regiones cerebrales, obtenido por J. Olds y P.M. Milner ya en 1954, se convirtió en el punto de partida de muchos estudios experimentales sobre la fisiología del refuerzo.

J. Olds y P.M. Milner (1954), en un estudio sobre el efecto de la estimulación eléctrica del cerebro sobre el aprendizaje en ratas, encontraron que los animales volvían a la zona experimental donde previamente se les había administrado estimulación eléctrica a su cerebro. Ante tal azaroso hallazgo, estos autores aplicaron un procedimiento de condicionamiento instrumental por medio de una caja con una palanca, con el fin de entrenar a los animales (por aproximaciones sucesivas) a apretar la palanca para recibir el reforzador, en este caso la corriente eléctrica.

Figura 5.22. Paradigma conductual utilizado en los estudios de autoestimulación eléctrica intracraneal.



La rata debe aprender que cada vez que pulse una palanca en una jaula de condicionamiento recibirá un tren de estimulación eléctrico en el cerebro.

digitalia
www.digitalia.us

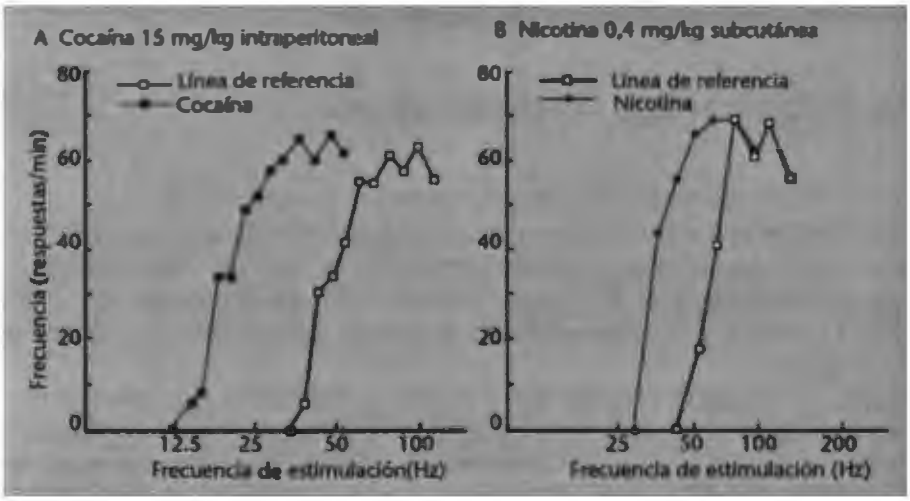
La autoestimulación eléctrica intracraneal (AEIC) ha sido un método empírico muy útil para intentar explicar distintos procesos como la motivación, la emoción, el aprendizaje y la memoria, así como para poder identificar los circuitos neurales implicados en el efecto reforzante de diferentes sustancias de abuso. En los años sesenta, Robert Heath, de la Facultad de Medicina de la Tulane University, estudió el fenómeno de la AEIC en dos pacientes con narcolepsia y epilepsia, respectivamente, que debían ser objeto de intervención neuroquirúrgica. El primer paciente mostró una tasa más alta de AEIC cuando el electrodo de estimulación estaba situado en el área septal, y describió sensaciones de activación y de alerta placenteros con connotaciones sexuales. El segundo paciente eligió el tálamo medial como la estructura preferida para administrarse las corrientes eléctricas, y describió que, a pesar de no ser tan agradable la experiencia como cuando se estimulaba el área septal o el tegmento mesencefálico, le daba la impresión de estar a punto de recordar algo.

En un principio, se pensó que la AEIC era un fenómeno unitario, es decir, que poseía las mismas características, con independencia del lugar de estimulación. Con posterioridad, se ha visto que la AEIC puede tener efectos diferenciales según el lugar específico donde se aplica la corriente eléctrica. No obstante, se puede generar la conducta de AEIC en múltiples localizaciones anatómicas.

Las drogas de abuso potencian los efectos de la AEIC:

- Reducen el tiempo necesario para instaurar la conducta de AEIC bajo un paradigma de condicionamiento instrumental.
- Reducen la frecuencia e intensidad de la corriente necesaria para establecer una tasa estable de respuestas.

Figura 5.23. Efectos de la administración de cocaína (a) y de nicotina (b) sobre la AEIC.



digitalia
www.digitalia.us

En las figuras a y b se puede observar que tanto los animales a los que se les ha administrado 15 mg/kg de cocaína, como aquéllos a los que se les ha administrado 0,4 mg/kg de nicotina muestran respuestas más altas que los animales control, a bajas frecuencias de corriente.

Existe una relación positiva con la habilidad de las drogas de disminuir el umbral de autoestimulación eléctrica y su potencial de abuso.

Condicionamiento de lugar

Con el paradigma de preferencia de lugar condicionado o condicionamiento de lugar puede asociarse el estado producido por una determinada sustancia con un contexto específico.

Si la sustancia que se pretende estudiar supone efectos reforzantes, el animal elegirá pasar más tiempo dentro del compartimento donde se le había administrado la droga; es decir, el contexto que ha asociado con los efectos reforzantes.

Diferentes estudios experimentales han puesto de manifiesto el papel de la amígdala en este aprendizaje. Recientemente, utilizando el mismo paradigma en un laberinto radial, se ha podido comprobar que es posible asociar los efectos reforzantes de una droga o de un reforzador natural (como la comida) a los estímulos contextuales que componen el espacio de la habitación donde se localiza el laberinto, así como al hecho de que las lesiones de la amígdala deterioran este aprendizaje. La amígdala tiene un papel primordial en la asociación de los efectos reforzantes de un estímulo con el contexto en que se ha administrado.

3.2. Teorías psicobiológicas de la adicción

3.2.1. Primeras teorías de la dependencia

Tal como se ha visto en apartados anteriores, el hecho de consumir una sustancia de manera sostenida en el tiempo puede llevar a la aparición de tolerancia, generando una necesidad creciente de mayores cantidades de la droga para conseguir el grado de intoxicación deseado. Asimismo, cuando cesa su consumo, puede generarse el síndrome de abstinencia característica de la droga.

Según los primeros estudios que intentaron explicar la adicción dentro del marco teórico de la dependencia, cada vez que un adicto reduce el consumo de la droga, aparece el síndrome de abstinencia, que sirve de incentivo para volver a consumir la sustancia.

digitalia
www.digitalia.us

3.2.2. Teorías actuales de la dependencia

Las primeras teorías de la dependencia no pudieron explicar ciertos aspectos de la adicción, como por ejemplo por qué drogas como la cocaína o la anfetamina, con un alto poder adictivo, no generaban síntomas graves de abstinencia. Con el fin de solucionar estas carencias, surgieron otras teorías de la dependencia relacionadas con los procesos de condicionamiento. La teoría de la recaída expone que los estímulos contextuales, previamente relacionados con el consumo de la droga, son capaces de inducir la recaída del adicto, puesto que dichos estímulos provocan efectos condicionados opuestos a los de la droga (abstinencia condicionada).

No obstante, la teoría de la recaída no ha podido responder a distintas cuestiones, como la que expone por qué tanto animales como sujetos adictos muestran preferencia por las claves contextuales relacionadas con la administración de la droga o por aquellos estímulos que predicen la presentación de la sustancia de abuso.

3.2.3. Motivación del incentivo y teoría del incentivo positivo

D. Bindra (1968, 1978) y R.C. Bolles (1972) elaboraron el concepto de *incentivo motivacional* como un estado afectivo y cognitivo desencadenado por un estímulo asociado con la percepción de un estímulo incondicionado.

La motivación del incentivo constituye el proceso por medio del cual las respuestas de acercamiento o evitación son generadas por estímulos que predicen la proximidad o disponibilidad de un estímulo incondicionado, positivo o negativo.

Estos conceptos generales de aprendizaje del incentivo se aplicaron al campo de las drogadicciones, generando la teoría del incentivo positivo. Según esta teoría, el factor precipitante de la autoadministración de sustancias de abuso es el anhelo por las propiedades incentivadoras positivas de las drogas.

3.2.4. Teoría de la sensibilización del incentivo

En 1993, K.C. Berridge y T.E. Robinson, de la Universidad de Michigan, describieron la teoría de la sensibilización del incentivo para explicar los mecanismos subyacentes a la adicción. Estos autores exponen que con el consumo de una sustancia, el valor del incentivo positivo de la misma incrementa; es decir, se genera una sensibilización de las propiedades incentivadoras positivas de la droga.

Para estos autores, es más importante el placer anticipatorio que se produce antes del consumo de la droga, que el placer de la conducta consumatoria; pue-

digitalia
www.digitalia.us

de tenerse una tolerancia a los efectos placenteros de la droga, pero tener un alto deseo por consumir aquella sustancia (del inglés *craving*).

K.C. Berridge y T.E. Robinson exponen que los procesos de atribución de la saliencia incentiva son aquellos que transforman lo que el sujeto percibe como un estímulo de su apetencia y gusto en aquello que es buscado y capaz de provocar conductas dirigidas a su consecución.

Según estos autores, los sistemas dopaminérgicos mesolímbico, mesocortical y nigroestriado parecen mediatizar la atribución de la saliencia incentiva a los refuerzos, por medio de la modulación de sus valores motivacionales de una manera claramente diferenciada de los procesos de activación hedónica y de los procesos de aprendizaje asociativo del refuerzo.

Teniendo en cuenta esta hipótesis, los sistemas dopaminérgicos no son necesarios para los efectos placenteros de los refuerzos o para mediatizar las asociaciones predictivas implicadas en los procesos de aprendizaje del refuerzo. No obstante, estas neuronas son muy importantes para las atribuciones de saliencia incentiva dentro de las representaciones neurales de los estímulos relacionados con refuerzos primarios.

3.3. Sistemas cerebrales de refuerzo y aversión

3.3.1. Sistemas dopaminérgicos

La dopamina es una catecolamina que participa como neurotransmisor de importantes vías del sistema nervioso central y también posee un efecto periférico, sobre todo en el riñón.

Desde un punto de vista neuroanatómico, se pueden distinguir cuatro vías principales de proyecciones dopaminérgicas:

1) Sistema mesolímbico: cuerpos celulares del área tegmental ventral del mesencéfalo proyectan fundamentalmente hacia el núcleo

2) Sistema mesocortical: el área tegmental ventral proyecta hacia estructuras corticales, especialmente hacia la corteza frontal, la corteza cingular anterior y la corteza entorrinal y suprarrinal.

3) Sistema nigroestriadal: neuronas de la sustancia negra que envían sus axones hacia los ganglios basales (estriado dorsal).

4) Sistema tuberoinfundibular: los axones de neuronas en el arqueado y en el núcleo paraventricular del hipotálamo inervan la glándula hipofítica.

Además de estos cuatro grandes sistemas, también podemos encontrarnos neuronas dopaminérgicas en el bulbo olfativo y en la retina neural.

digitalia
www.digitalia.us

Los cuerpos celulares localizados en el área tegmental ventral, conformadores de los circuitos mesolímbico y mesocortical, son las neuronas implicadas en el sustrato nervioso del refuerzo.

3.3.2. Sistema dopaminérgico, autoestimulación eléctrica intracraneal y sustancias de abuso

Autoestimulación eléctrica intracraneal

El sistema dopaminérgico, en concreto las vías que proyectan desde el mesencéfalo hasta estructuras límbicas y corticales, está implicado en la autoestimulación eléctrica intracraneal (AEIC):

- Se ha visto que los lugares donde puede inducirse la conducta de AEIC pertenecen a los sistemas dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical.
- Las lesiones de los sistemas mesolímbico y mesocortical alteran diferentes parámetros de la AEIC.
- La AEIC provoca la liberación de dopamina. Estudios de Fiorino y colaboradores, en 1993, encontraron un aumento de dopamina en el núcleo *accumbens* cuando el electrodo de autoestimulación estaba implantado en el área tegmental ventral.

Las neuronas dopaminérgicas se originan principalmente en el área tegmental ventral (ATV) y proyectan hacia el núcleo *accumbens* (NAC). Asimismo, existen neuronas inhibitorias gabaérgicas en el área tegmental ventral que proporcionan un mecanismo de inhibición tónica de las neuronas dopaminérgicas de esta área. Diferentes receptores dopaminérgicos (D_1 y D_2) se encuentran implicados en la mediación de la acción de los refuerzos.

Las neuronas dopaminérgicas de los sistemas mesolímbico y mesocortical forman parte del sustrato nervioso donde actúa la autoestimulación eléctrica intracraneal.

Sustancias de abuso

Las neuronas dopaminérgicas de los sistemas mesolímbico y mesocortical, sobre todo las proyecciones del área tegmental ventral al núcleo *accumbens*, están muy relacionadas con los efectos motivadores de las drogas:

- Diferentes drogas pueden aumentar la liberación de dopamina en estructuras de estos sistemas, como el núcleo *accumbens*.
- Lesiones selectivas de neuronas dopaminérgicas reducen los efectos reforzantes de las drogas.

digitalia
www.digitalia.us

- Diferentes estudios han demostrado que es posible la autoadministración de drogas directamente a estructuras de los sistemas dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical.

Los efectos reforzantes de las drogas están mediatizados por múltiples sistemas que inervan estructuras del prosencéfalo basal.

3.3.3. Bases neurales de las conductas motivadas

Diferentes evidencias experimentales han podido comprobar que los sistemas dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical desempeñan un papel capital en las conductas motivadas naturales, como el sexo o la ingesta.

Se ha visto que estos sistemas neurales dopaminérgicos participan fundamentalmente en las conductas preparatorias para la recompensa, más que en las conductas propiamente consumatorias. Por consiguiente, algunos autores relacionan los sistemas mesolímbico y mesocortical con la motivación de incentivo.

Varias estructuras del mesencéfalo y del prosencéfalo se han relacionado con las conductas motivadas por medio de las conexiones del haz prosencefálico medial (HPM). Este último está constituido por un conjunto de fibras que se proyectan a lo largo de un eje rostral-caudal, desde el mesencéfalo hasta el prosencéfalo basal; además, se compone de conexiones ascendentes y descendentes que abarcan los diferentes sistemas monoaminérgicos del cerebro. En concreto:

- Este haz contiene axones dopaminérgicos, noradrenérgicos y serotoninérgicos ascendentes. Las neuronas noradrenérgicas conectan estructuras del hemisferio contralateral, mientras que las dopaminérgicas lo hacen en el mismo hemisferio.
- Las proyecciones descendentes son, básicamente, de naturaleza dopaminérgica y se encuentran muy relacionadas con la producción del efecto reforzador de los estímulos.

Los sistemas dopaminérgicos mesencefálicos se relacionan con las conductas preparativas del refuerzo.

3.3.4. El concepto *extended amygdala* como sustrato neural de los reforzadores naturales y de las drogas

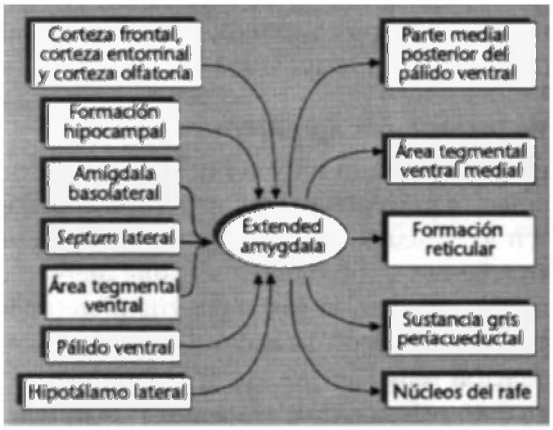
El término *extended amygdala* describe una macroestructura que incluye varios núcleos, con similitudes funcionales, morfológicas y químicas. Este conjunto de estructuras está compuesto por diferentes núcleos del prosencéfalo, como lo son la

digitalia
www.digitalia.us

parte medial del núcleo *accumbens*, el núcleo del lecho de la estría terminal, la sustancia innominada sublenticular y el núcleo central de la amígdala.

Diferentes estudios neurobiológicos han sugerido que las distintas conexiones entre las estructuras que conforman la *extended amygdala* y las eferencias hacia el hipotálamo podrían proporcionar no sólo el sustrato neuroanatómico de las drogas, sino también de los mecanismos de refuerzo natural.

Figura 5.24. Aferencias y eferencias del conjunto de estructuras que podrían agruparse bajo la denominación de *extended amygdala*.



Diferentes estructuras del prosencéfalo con cierta unidad funcional, morfológica e histoquímica podrían ser el sustrato nervioso de los reforzadores naturales y de las sustancias de abuso.

3.3.5. Sistemas neurofisiológicos de las conductas apetitivas motivadas y los procesos de aprendizaje y memoria

Parece ser que son varios los sistemas neurofisiológicos que coordinan las respuestas reguladoras de los mecanismos motivacionales apetitivos, integrando estas respuestas con los procesos de aprendizaje y memoria.

La integración de la actividad de las estructuras límbicas, hipotalámicas y troncoencefálicas implicadas en estos procesos parece que está modulada por sistemas ascendentes monoaminérgicos, sobre todo por las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo.

Las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo activan los procesos de refuerzo, colaborando en el aprendizaje de secuencias conductuales por medio, sobre todo, de las funciones asociativas del sistema límbico.

digitalia
www.digitalia.us

Los sistemas motivacionales apetitivos organizan respuestas con el fin de regular e incentivar la conducta.

3.3.6. Sistemas cerebrales de la aversión

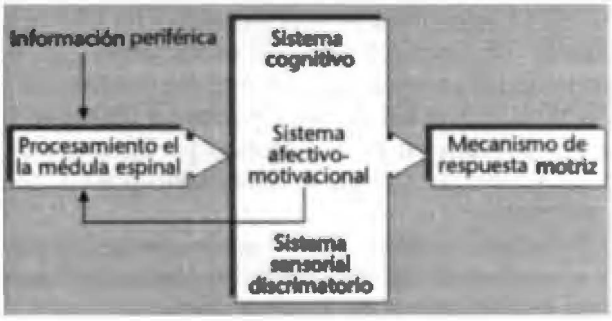
Datos anatómicos y conductuales han servido para poder dilucidar el sustrato nervioso que mediatiza la aversión. Estudios de estimulación eléctrica de diferentes regiones del cerebro han mostrado estructuras que, al ser estimuladas, generaban conductas de huida, respuestas defensivas y agresivas. En el procesamiento de la información adversa existen diferentes vías ascendentes y descendentes que están moduladas por la actividad del núcleo central de la amígdala.

Interacciones de los sistemas apetitivos y aversivos

El dolor se considera un estado muy complejo, sometido a diferentes componentes que modulan su percepción. En concreto, el componente afectivo del dolor se encuentra muy vinculado a los sistemas de aversión cerebrales y está compuesto por proyecciones somatosensoriales que inervan el núcleo gigantocelular de la formación reticular, la sustancia gris periacueductal y el sistema neural periventricular del "castigo". La estimulación eléctrica del núcleo gigantocelular de la formación reticular, por ejemplo, produce conductas asociadas con el miedo, tales como reacciones de evitación y de huida.

Varios paradigmas experimentales han explorado las propiedades analgésicas de la estimulación eléctrica cerebral y han apoyado la hipótesis de que la estimulación focal de algunas regiones se encuentra asociada a la inhibición del dolor. Así, existen ciertas estructuras del mesencéfalo relacionadas con el refuerzo, como el área tegmental ventral, el hipotálamo lateral y la habénula, que han mostrado una capacidad para inducir efectos analgésicos.

Figura 5.25. Diferentes componentes que mediatizan la percepción del dolor.



digitalia
www.digitalia.us

Así, por ejemplo, la estimulación del área tegmental ventral genera una supresión de la aversión, la cual se produce estimulando eléctricamente el núcleo gigantocelular de la formación reticular.

En algunos casos, si se estimula conjuntamente una estructura que produce placer con una estructura cuya estimulación genera respuestas aversivas, se pueden potenciar los efectos reforzantes de la estructura con efectos apetitivos. La combinación de la estimulación del hipotálamo lateral y del núcleo gigantocelular de la formación reticular produce más efectos reforzantes que la estimulación del hipotálamo lateral.

Existe una interacción funcional entre los sistemas de reforzamiento positivo y los sistemas cerebrales de la aversión.

Respuesta dopaminérgica a los estímulos aversivos

Como contraste a los estímulos apetitivos, los estímulos aversivos no nocivos (tanto primarios como condicionados) no son capaces de activar la respuesta de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas, o, si lo hacen, su respuesta es muy baja.

J. Mirenowicz y W. Schultz, en 1996, mostraron que las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas pueden discriminar de manera cuantitativa entre estímulos motivacionales opuestos.

Las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas se activan, preferentemente, ante estímulos con valor motivacional apetitivo, más que ante estímulos con valor aversivo.

3.4. Procesamiento de la información reforzante

Los estímulos reforzantes constituyen una información de gran importancia biológica para el organismo, dado que tienen un papel relevante dentro de la supervivencia y bienestar del mismo.

El cerebro dispone de diferentes sistemas neurales del refuerzo, cada uno de los cuales puede disponer de un procesamiento y codificación diferencial de la información relativa al refuerzo.

3.4.1. Detección y percepción del refuerzo

Se ha visto que en el cerebro existe un número limitado de estructuras implicadas en la detección y percepción de los refuerzos y estímulos que predicen la presencia de los mismos. En un paradigma de condicionamiento clásico, después de

digitalia
www.digitalia.us

asociar de manera contingente el sonido de una campana con la presentación de comida, la presentación del estímulo condicionado (la campana) se convierte en un estímulo predictor de la aparición subsecuente de un refuerzo (la comida).

Las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo son capaces de detectar la presencia de un refuerzo; para ello, emiten una señal global de información a todas las neuronas del estriado y a muchas de las neuronas de la corteza prefrontal.

Diferentes estudios electrofisiológicos han mostrado que las neuronas de la corteza orbitofrontal pueden discriminar entre refuerzos y castigos, y que las neuronas de la amígdala pueden determinar la magnitud de los estímulos reforzantes.

Muchas neuronas de la corteza dorsolateral y de la corteza orbitofrontal responden preferentemente a refuerzos que se administran de manera impredecible, fuera del contexto de la tarea conductual en la que se habían entrenado a los sujetos experimentales.

Varios trabajos han intentado relacionar la detección del refuerzo con la adicción a las drogas, comprobando la existencia de neuronas en el núcleo *accumbens* que pueden discriminar entre refuerzos naturales y sustancias adictivas, y entre drogas como la cocaína y la heroína.

3.4.2. Expectación de futuros refuerzos

La detección de un estímulo que precede la aparición de un refuerzo determinado puede generar un estado de expectación en el sujeto que lo ha percibido. Autores como Wolfram Schultz y colaboradores, de la Universidad de Friburg, exponen que la expectación a un refuerzo se puede deber a la actividad neuronal sostenida que sigue la presentación de un estímulo predictor del refuerzo, y persiste durante varios segundos hasta que el estímulo reforzante es administrado.

Varios estudios conductuales han mostrado que, en tareas en las que los animales aprenden a discriminar entre estímulos reforzados y estímulos no reforzados, los sujetos experimentales inicialmente esperan recibir refuerzo en todos los ensayos de la tarea; sin embargo, con posterioridad, por medio de la experiencia, van adaptando sus expectativas de refuerzo. Así, por ejemplo, se ha podido comprobar, mediante estudios electrofisiológicos, que neuronas del estriado y de la corteza orbitofrontal muestran inicialmente una actividad de expectación al refuerzo durante todos los ensayos con estímulos nuevos para el sujeto; sin embargo, con la experiencia, esta actividad se restringe progresivamente a los ensayos reforzados.

Experimentos con monos de Wolfram Schultz y colaboradores han demostrado que cuando se les presentan dos estímulos reforzantes diferentes y se proporciona la posibilidad de elegir uno de los mismos, las neuronas de la corteza orbitofrontal pueden discriminar entre ambos estímulos, según la preferencia del animal creada por la experiencia previa con dichos estímulos.

digitalia
www.digitalia.us

Considerada una neurona que tiene un grado de activación mayor ante la expectación del refuerzo A (preferido por el animal) que ante la expectación del refuerzo B (no preferido por el animal), esta neurona responderá en un grado mayor al refuerzo B, si este último se presenta con un refuerzo todavía menos preferido (refuerzo C).

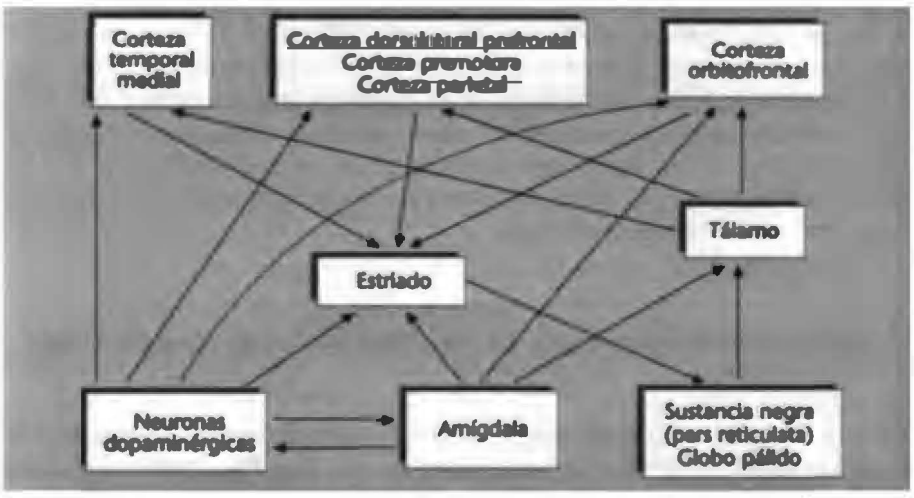
Desde una perspectiva biológica, es capital para el individuo la integración de la información sobre la expectación del refuerzo con procesos que median la conducta de adquisición del mismo.

3.4.3. Conductas dirigidas a la consecución del refuerzo

El control de la conducta requiere la extracción de la información reforzante de una larga variedad de estímulos y situaciones. Esta información sobre la presencia y valor de los refuerzos, así como la predictibilidad y accesibilidad de los mismos es esencial para poder establecer pautas conductuales que permitan al organismo la adquisición de dichos estímulos reforzantes.

Diferentes trabajos experimentales sugieren que mientras la corteza orbitofrontal parece estar más relacionada con la detección, percepción y expectación del refuerzo, el área dorsolateral podría utilizar la información relativa al refuerzo para preparar, planificar, secuenciar y ejecutar las conductas dirigidas hacia la consecución de los estímulos reforzantes.

Figura 5.26. El cerebro y el procesamiento de la información.



El cerebro es capaz de detectar los refuerzos, de predecir su aparición y de utilizar esta información para dirigir la conducta hacia la consecución de los mismos.

digitalia
www.digitalia.es

Como se ha visto desde el principio del apartado, en el cerebro existen múltiples sistemas, anatómicamente diferenciados, implicados en el procesamiento de la información reforzante, cuyos componentes estructurales podrían interaccionar con el fin de proporcionarle al sujeto las herramientas adecuadas para poder captar la información importante y saliente del ambiente (externo e interno), procesarla (según las representaciones motivacionales del individuo) y responder de la manera más adecuada posible, de cara a la posible consecución de una meta.

Existen ciertos sistemas neuronales involucrados en diferentes mecanismos subyacentes bajo diferentes formas de conducta adaptativa, dirigidas hacia la consecución de los estímulos reforzantes por el sujeto.

3.4.4. Error en la predicción del refuerzo y señales de aprendizaje

La mayoría de las neuronas mesencefálicas dopaminérgicas se activan ante estímulos intensos o novedosos para el sujeto, que poseen a su vez propiedades reforzantes y/o atencionales; sin embargo, por el contrario, únicamente un pequeño número de dichas neuronas muestran activación ante estímulos aversivos.

Las neuronas dopaminérgicas parecen detectores sensibles y flexibles de errores en la predicción del refuerzo, señalando no sólo la ocurrencia de una consecuencia apetitiva, sino también que dicha consecuencia es diferente a lo esperado en un momento temporal determinado. Schultz y colaboradores hipotetizan que esta respuesta dopaminérgica que codifica el error de la predicción del refuerzo podría constituir una señal ideal de aprendizaje.

Autores como Trevor W. Robbins y Barry J. Everitt, de la Universidad de Cambridge, exponen que esta respuesta dopaminérgica podría constituir un mecanismo neural que participaría en el papel de la dopamina sobre la conducta mediatizada por refuerzos, así como en el aprendizaje asociativo.

La activación de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo puede constituir una señal de aprendizaje, en referencia a la información relativa a los estímulos reforzantes y sus relaciones.

3.5. Sustrato neurobiológico de las principales drogas de abuso

Existen muchas sustancias que pueden ser objeto de abuso. En este apartado, nos centraremos en algunas de las drogas de uso más frecuente y con un alto potencial adictivo, como son los opiáceos, los estimulantes, la nicotina, el alcohol y la marihuana.

digitalia
www.digitalia.us

3.5.1. Opiáceos

El opio, o el líquido de la amapola real (*Papaver somniferum*, planta herbácea anual de la familia de las Papaveráceas), es una sustancia cuyo uso está documentado desde hace más de cuatro mil años.

Las sustancias de naturaleza opiácea, como la morfina o la codeína, por lo común se utilizan en la práctica clínica para el control del dolor. Las incisiones superficiales oblicuas realizadas en el fruto de la adormidera son las que generan la obtención de un látex que, una vez seco, constituye el opio. Dicho látex contiene un número ingente de sustancias psicoactivas, sobre todo alcaloides.

Como veremos en el siguiente apartado de emociones, durante la respuesta de estrés el organismo produce la secreción de unos péptidos denominados *opiáceos endógenos*, que estimulan sus receptores para producir analgesia y facilitar la posibilidad de respuesta en situaciones aversivas para el sujeto. Imaginemos que un antílope ha sido atacado por un león en la sabana africana. Es preciso que el antílope pueda desarrollar unas estrategias conductuales que le permitan huir del león y, de este modo, poder salvar la vida. Si las heridas causadas por el depredador le causaran mucho dolor, esta percepción dolorosa podría interferir sobre la capacidad de huida del animal. Por tanto, la analgesia producida por los opiáceos endógenos dentro de la respuesta de estrés constituye una herramienta muy adaptativa.

Los opiáceos también son capaces de elicitar efectos intensos de euforia seguidos de sentimientos de bienestar cuando se administran en altas dosis, lo que ha llevado a su abuso indiscriminado.

Pequeños apuntes sobre la heroína: la heroína (*dietilmorfina*) se sintetizó en 1870 a partir de la morfina. Esta sustancia atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica y llega en forma de morfina al cerebro. En 1898 fue comercializada por los laboratorios Bayer, vendida sin receta médica como un analgésico con más eficacia que la morfina y sin los problemas de adicción que esta última había mostrado. En concreto, el prospecto de la heroína comercializada por Bayer exponía: "1) Al contrario que la morfina, esta nueva sustancia produce un aumento de la actividad. 2) Adormece todo sentimiento de temor. 3) Dosis mínimas hacen desaparecer todo tipo de tos, incluso de enfermos de tuberculosis. 4) Los morfinómanos tratados con esta sustancia perdieron de inmediato cualquier interés por la morfina". Con posterioridad, se vio que la heroína podía tener un potencial adictivo mucho más alto que su predecesora, la morfina.

Receptores de opiáceos

Los opiácos como la morfina, la codeína o la heroína estimulan los receptores para opiáceos en diferentes localizaciones cerebrales, y generan una serie de efectos fisiológicos como analgesia, sedación, hipotermia o refuerzo:

digitalia
www.digitalia.us

- La estimulación de los receptores de la sustancia gris periacueductal genera efectos analgésicos.
- Del área preóptica depende la hipotermia subyacente bajo la administración de opiáceos.
- Los efectos de sedación están mediados por los receptores de la formación reticular mesencefálica.
- El sustrato anatómico para los efectos reforzantes de los opiáceos parece incluir los receptores localizados en el área tegmental ventral y en el núcleo *accumbens*.

Existen tres tipos principales de receptores para opiáceos: mu (μ), delta (Δ) y kappa (κ). Diferentes estudios han mostrado que antagonistas del receptor μ producen una reducción (dosis-dependiente) del efecto reforzante de la heroína.

Capítulo V, apartado 3. Gráfico 77.

La administración de agonistas de los receptores κ en el área tegmental ventral o en el núcleo *accumbens* produce efectos aversivos. Los efectos reforzantes de la heroína y la morfina parece que están mediados por subtipos de receptor μ.

Sustrato neuroanatómico

Los opiáceos aumentan la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, incrementando la actividad de las neuronas del área tegmental ventral.

Parece que los opiáceos activan los receptores ì de las neuronas gabaérgicas localizadas en el área tegmental ventral, las cuales juegan un papel capital en la regulación de la actividad de las neuronas dopaminérgicas de esta estructura.

Los opiáceos también tienen efectos independientes de la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, que explica el importante papel en los efectos reforzantes de dichas sustancias. Diferentes estudios han mostrado que la autoadministración de heroína y morfina puede estar modificada mediante el bloqueo de los receptores μ en el núcleo *accumbens* y de las acciones del GABA en el área tegmental ventral.

Diferentes estudios con adictos han podido describir cambios farmacológicos en la actividad de los sistemas dopaminérgicos cerebrales por el uso a largo plazo de los opiáceos; cambios que parecen estar relacionados con los procesos neurales que generan el abuso y la dependencia.

Parece ser que los opiáceos producen sus efectos reforzadores modulando la actividad del sistema mesolímbico dopaminérgico de manera indirecta.

El síndrome de abstinencia a opiáceos

El síndrome de abstinencia a opiáceos empieza unas ocho horas después de la última dosis y se caracteriza fundamentalmente por la aparición de diferentes

digitalia
www.digitalia.us

síntomas, como nerviosismo, sudoraciones, náuseas, vómitos, diarreas, calambres, temblores, dilatación pupilar, espasmos, "piel de gallina", etc.

Se han establecido relaciones entre diferentes estructuras cerebrales y el síndrome de abstinencia a opiáceos.

En el plan intracelular, parece que el síndrome de abstinencia a opiáceos depende de la expresión de ciertos genes en el núcleo de la neurona. La activación de los receptores μ genera la producción de AMP cíclico en el interior de la neurona. Este AMPc se une al núcleo de la célula con una proteína, denominada CREB (proteína que responde al elemento que se une al AMPc), que regula la expresión de diferentes genes, desencadenando los cambios bioquímicos celulares que podrían explicar la aparición de los síntomas de abstinencia.

Desde un punto de vista anatómico, se han relacionado con el síndrome de abstinencia a opiáceos estructuras como la sustancia gris periacueductal, el *locus coeruleus* o la amígdala.

3.5.2. Estimulantes: cocaína y anfetamina

Anfetamina y cocaína constituyen drogas estimulantes psicomotoras con diferentes efectos conductuales y fisiológicos. Estas sustancias incrementan el estado de *arousal* y la actividad motora, disminuyen la ingesta, provocan sensaciones de euforia, reducen la fatiga corporal, etc.

La cocaína (o, en su forma habitual como clorhidrato de cocaína) es un alcaloide que proviene de la planta *Erythoxylon* coca (o arbusto de coca). Es una sustancia estructuralmente muy parecida a los alcaloides de las solanáceas alucinógenas, pero con diferente perfil fisiológico y con un alto potencial adictivo. En un principio, se utilizó como anestésico local, pero fue sustituida por otras sustancias, como la lidocaína.

WWW Capítulo V, apartado 3. Gráfico 78.

Los efectos de la anfetamina o de su isómero dextroanfetamina son muy comparables a los de la cocaína. Otros derivados como la metanfetamina o la 3,4-metilenedioximetanfetamina (MDMA o éxtasis) tienen efectos más potentes y más tóxicos. Los derivados sintéticos de la efedrina (anfetaminas) aparecieron en la sociedad norteamericana hacia 1930, recetados para contrarrestar los efectos de los sedantes. Con posterioridad, se usaron para tratar las congestiones nasales, el mareo, la obesidad y la depresión. Como ejemplo, diferentes estudios animales han mostrado que la administración tanto de metanfetamina como de MDMA pueden destruir las células serotoninérgicas.

digitalia
www.digitalia.us

Sistemas dopaminérgicos

Tanto la cocaína como la anfetamina producen un aumento de las concentraciones extracelulares de dopamina en el núcleo *accumbens*.

La cocaína induce incrementos de dopamina en el sistema mesolímbico dopaminérgico, bloqueando el transportador presináptico por la dopamina (DAT) e impidiendo, de este modo, la recaptación de la dopamina liberada por los terminales nerviosos. No obstante, estudios recientes demuestran que esta sustancia también es capaz de aumentar los niveles dopaminérgicos, actuando por medio del bloqueo del transportador por la adrenalina en la corteza prefrontal. Ratones *knock-outs* que carecen de DAT son incapaces de responder a los efectos estimulantes de la administración de anfetamina y cocaína.

La anfetamina, además de inhibir la recaptación de dopamina, estimula su liberación directamente desde los terminales. Así, por ejemplo, diferentes estudios han mostrado que las lesiones selectivas de las vías dopaminérgicas mesolímbicas o el bloqueo de los receptores de dopamina reducen la autoadministración de estas sustancias estimulantes por parte de los animales experimentales.

Estudios en humanos

Estudios de neuroimagen realizados en humanos muestran que regiones subcorticales en el complejo *extended amygdala* se activan después de la infusión de cocaína o en respuesta a los estímulos asociados al deseo de la droga.

Por medio de la tomografía de emisión de positrones se ha podido comprobar que los efectos reforzantes de la cocaína y la anfetamina correlacionan con incrementos en las concentraciones de dopamina en regiones límbicas, a causa del bloqueo del DAT y en la activación del subtipo de receptor D_2 para la dopamina. Tanto la destrucción de los terminales dopaminérgicos del núcleo *accumbens* como su lesión interfieren con los efectos reforzantes de la cocaína y de la anfetamina.

El uso crónico de cocaína y anfetamina produce cambios a largo plazo en el funcionamiento del DAT y en los niveles del receptor D_2. Con el consumo prolongado, no se produce tolerancia; sin embargo, es probable que pueda aparecer sensibilización a los efectos de la droga. Diferentes estudios sobre el uso crónico de los efectos de la cocaína y la anfetamina han descrito alteraciones psicopatológicas como, por ejemplo, la aparición de conductas psicóticas, alteraciones afectivas y conductas reiterativas.

La retirada de la cocaína y la anfetamina genera un rápido decremento de los niveles de dopamina en el accumbens que parece provocado por un aumento de la secreción de un opiáceo endógeno, la dinorfina, que actúa sobre los receptores κ presinápticos.

La retirada de la cocaína y la anfetamina genera un rápido decremento de los niveles de dopamina en el *accumbens* que parece provocado por un aumento de

digitalia
www.digitalia.us

la secreción de un opiáceo endógeno, la dinorfina, que actúa sobre los receptores κ presinápticos.

Figura 5.27.



En el núcleo *accumbens* se localizan neuronas capaces de liberar dinorfina. Este opiáceo endógeno activa los receptores ê presinápticos de los axones dopaminérgicos, disminuyendo la liberación de dopamina.

A pesar de las extensas evidencias del importante papel del sistema dopaminérgico sobre las propiedades reforzantes de la cocaína y la anfetamina, algunos estudios clínicos han encontrado mecanismos de acción alternativos.

3.5.3. Nicotina

La nicotina es el principal constituyente psicoactivo del tabaco, responsable de los efectos fisiológicos y conductuales del mismo y de la adicción que puede generar. La nicotina es, posiblemente, una de las sustancias más adictivas.

Mecanismo de acción

La nicotina incrementa los niveles de dopamina en el sistema mesolímbico. En concreto, su mecanismo de acción para aumentar la liberación de dopamina se basa en la activación de los receptores nicotínicos de la acetilcolina.

En los cuerpos celulares del área tegmental ventral se encuentran localizados receptores nicotínicos y, tal como se ha visto hasta ahora, la activación de dichas neuronas permite la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*.

La nicotina también puede actuar sobre las neuronas del área tegmental ventral de manera indirecta, alterando la actividad de otros neurotransmisores provenientes de proyecciones desde otras áreas más distales.

digitalia
www.digitalia.es

La nicotina es capaz de aumentar las concentraciones de dopamina en el núcleo *accumbens*, actuando por medio de la activación de receptores nicotínicos en el área tegmental ventral.

Estudios animales y humanos

El papel del sistema mesolímbico dopaminérgico sobre los efectos reforzantes de la nicotina se ha podido comprobar en diferentes estudios animales. Así, por ejemplo, el antagonismo o la destrucción del sistema dopaminérgico mesolímbico es capaz de bloquear la autoadministración de nicotina en diferentes modelos animales.

De manera similar, la investigación en humanos sugiere una importante función de los mecanismos dopaminérgicos en la regulación de los efectos reforzantes de la nicotina.

Otros sistemas de neurotransmisión se han visto implicados, incluyendo el sistema colinérgico y los opiáceos endógenos. Se ha visto en varios estudios que la administración de opiáceos o de antagonistas colinérgicos reducen la conducta de fumar.

La administración de antagonistas para los receptores nicotínicos de la acetilcolina y de antagonistas opiáceos, como la naloxona, pueden precipitar los síntomas de retirada de la nicotina.

La nicotina es un agonista directo de los receptores colinérgicos nicotínicos, capaz de activar el sistema dopaminérgico mesencefálico y los sistemas de opiáceos endógenos.

3.5.4. Alcohol etílico

El alcohol etílico, o etanol, es una droga soluble en agua y en grasas, que procede de la fermentación de los azúcares vegetales; está utilizado en las bebidas alcohólicas.

Esta sustancia, de estructura molecular muy sencilla (CH_3-CH_2-OH), es capaz de producir tolerancia metabólica; el metabolismo del alcohol se hace en el estómago y en el hígado y está catalizado por la enzima alcohol deshidrogenasa. Administrado por vía oral (vía por la cual tiene una muy buena y rápida absorción), da lugar a diferentes efectos. Con altas dosis, el alcohol es una sustancia que, igual que las benzodiacepinas y los barbitúricos, genera un patrón muy específico de efectos como la aparición de sedación, inducción a la hipnosis y reducción de la ansiedad. En dosis más bajas, genera euforia, activación psicomotriz y desinhibición conductual. El alcohol también produce inhibición de la neoglucogénesis hepática, inhibición de la secreción de ADH (vasopresina u hormona antidiurética) y vasodilatación cutánea.

digitalia
www.digitalia.us

Benzodiacepinas, gases anestésicos, barbitúricos, sustancias convulsivantes y, posiblemente, el alcohol actúan como moduladores alostéricos del efecto del neurotransmisor GABA sobre el canal de cloro en lugares específicos del complejo receptor $GABA_A$. Varias evidencias experimentales han mostrado que el alcohol aumenta la conductancia del cloro mediada por el GABA.

Mecanismos involucrados en los efectos reforzantes del alcohol

Múltiples sistemas de neurotransmisión median los efectos conductuales del alcohol que se han relacionado con el abuso y dependencia.

Varias evidencias experimentales han puesto de manifiesto que el alcohol tiene un efecto activador sobre el sistema mesolímbico dopaminérgico. Se ha visto, por ejemplo, que la inyección intravenosa de alcohol incrementa la activación de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral.

Parece que el alcohol reduce la actividad de las neuronas gabaérgicas en el área tegmental ventral y genera, de este modo, una desinhibición de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas. No obstante, el alcohol también podría tener efectos locales en el núcleo *accumbens*

El sistema dopaminérgico se ha asociado con frecuencia al refuerzo del alcohol; sin embargo, no es un factor crítico y necesario para las propiedades reforzantes de esta sustancia. Otros sistemas de neurotransmisión podrían participar en la mediación de sus acciones reforzantes:

1) Diferentes estudios apoyan la hipótesis del importante papel del GABA en los efectos reforzantes del alcohol, sobre todo en el núcleo central de la amígdala. Antagonistas gabaérgicos son capaces de revertir muchos de los efectos conductuales del alcohol. Asimismo, se ha podido comprobar el importante papel del GABA en la intoxicación etílica.

2) El alcohol es capaz de modular la actividad de receptores específicos por el glutamato, concretamente de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Se ha visto que el alcohol tiene una acción antagonista sobre los receptores NMDA. Estudios clínicos han descrito una hiperexcitabilidad en el sistema NMDA después de un uso continuado y a largo plazo del alcohol. Asimismo, el glutamato se ha relacionado con los síntomas de la retirada de la droga.

3) La disponibilidad de la serotonina puede ser incrementada por el alcohol por medio del bloqueo de la recaptación de este neurotransmisor. Como añadido, la serotonina parece estar relacionada con la inhibición conductual y con el circuito septohipocampal, por medio de su proyección desde los núcleos del rafe dorsal. Se ha visto, por ejemplo, que el alcohol puede modular la actividad del receptor por la serotonina $5\text{-}HT_3$. Por otro lado, la administración central de serotonina reduce la ingestión voluntaria de alcohol; ni-

digitalia
www.digitalia.us

veles cerebrales bajos de serotonina promueven el consumo de alcohol y se relacionan con una mayor tolerancia.

4) El sistema de opiáceos endógenos también se ha relacionado con los efectos reforzantes del alcohol. Antagonistas opiáceos, como la naloxona o la naltrexona, reducen la autoadministración de alcohol en diferentes modelos animales.

Los efectos reforzantes del alcohol se encuentran mediados por múltiples sistemas de neurotransmisión química.

3.5.5. Cannabis

De la planta *Cannabis sativa* puede extraerse la marihuana, sustancia que presenta diferentes principios activos. En las hojas y flores de la planta y en la resina que las rodea (que, una vez procesada, se denomina ***hachís***), pueden encontrarse en torno a unos ochenta cannabinoides, donde el D-9 tetrahidrocannabinol (THC) constituye uno de los principales agentes psicoactivos.

Receptores para los cannabinoides

Se han encontrado receptores cerebrales para los cannabinoides (receptores CB) que son activados de manera natural por una sustancia endógena de características lipídicas, denominada *anandamida*. Hasta el momento, se desconocen los efectos fisiológicos en el organismo de este ligando endógeno.

Los efectos reforzantes de los cannabinoides parecen estar mediados por una proteína G unida a los receptores para los cannabinoides CB_1.

El receptor para los cannabinoides CB_2 está localizado en la periferia y podría mediar otros efectos de los cannabinoides. La anandamida se ha propuesto como un neurotransmisor/neuromodulador de los receptores CB_2.

El hipocampo tiene altas concentraciones de receptores para los cannabinoides.

WWW Capítulo V, apartado 3. Gráfico 79.

Sistema dopaminérgico y cannabinoides

El THC induce la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, actuando por medio de heterorreceptores presinápticos en los terminales dopaminérgicos. En 1993, Chen y colaboradores encontraron que la administración intracerebral de THC en el área tegmental ventral era incapaz de inducir la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*; sin embargo, cuando la ad-

digitalia www.digitalia.us

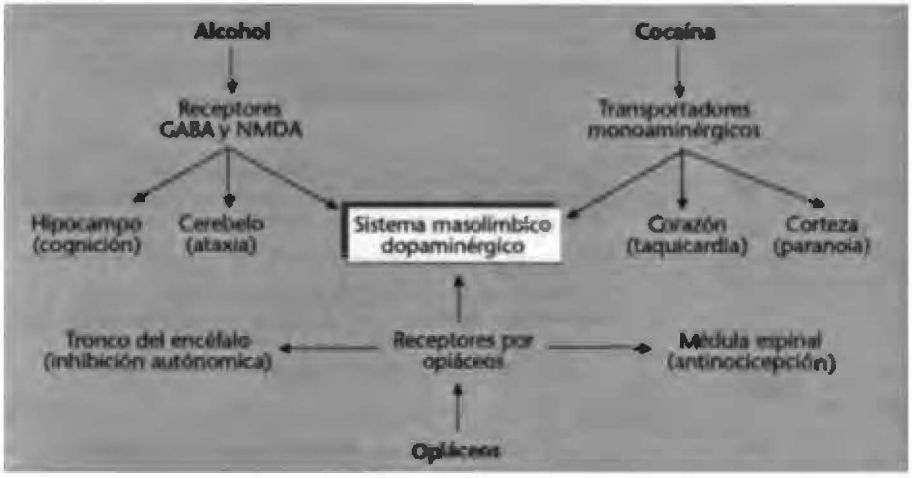
ministración se llevaba a cabo en este último, se podía activar el sistema dopaminérgico.

El THC afecta al sistema mesolímbico dopaminérgico, actuando directamente en el núcleo *accumbens*.

3.5.6. Drogas y sistema dopaminérgico

Como hemos ido viendo a lo largo del núcleo, las neuronas del sistema mesolímbico dopaminérgico se han descrito como una vía neural final común, implicada en de los procesos reforzantes de diferentes drogas.

Figura 5.28. Drogas en el sistema mesolímbico dopaminérgico.



Drogas como la cocaína, el alcohol o los opiáceos afectan de manera común al sistema mesolímbico dopaminérgico.

Cada droga tiene diferentes acciones en el cerebro; no obstante, convergen al producir acciones comunes, como la activación del sistema mesolímbico dopaminérgico. Esta activación implica el incremento de la respuesta de las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral, y produce la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* y en otras regiones, como la corteza prefrontal.

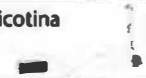
Asimismo, se ha visto cómo las neuronas dopaminérgicas tienen una importante función en la adquisición de las conductas reforzadas por estímulos naturales o por diferentes drogas.

digitalia
www.digitalia.us

Múltiples sistemas de neurotransmisión juegan un papel primordial en el desarrollo y expresión de la adicción a las drogas.

Las drogas de abuso activan las vías dopaminérgicas mesencefálicas, incrementando los niveles de dopamina en el núcleo *accumbens*. A pesar de ello, el sistema dopaminérgico mesolímbico, excepto en el caso de los estimulantes, no parece tener un papel crucial en el mantenimiento del reforzamiento producido por diferentes drogas.

Figura 5.29. Acciones agudas de algunas de las principales sustancias de abuso.

Droga	Acción
Opiáceos 	Agonistas de los receptores por opiáceos μ-,d- y k-. La actividad en el receptor μ-, y posiblemente en el d-, mediatiza los efectos reforzantes de los opiáceos. Los receptores k- mediatizan acciones aversivas
Cocaína 	Agonistas indirectos de los receptores dopaminérgicos, inhibiendo el transportador de la dopamina.
Amfetamina 	Agonistas indirectos de los receptores dopaminérgicos, inhibiendo el transportador de la dopamina, y estimulando la liberación de este neurotransmisor.
Alcohol (etanol) 	Facilita la función del receptor GABAA e inhibe la función de la NDMA. Asimismo, esta sustancia influye sobre otros sistemas de neurotransmisión, incluyendo el dopaminérgico, serotoninérgico y el sistema de opiáceos endógenos.
Nicotina 	Agonista de los receptores nicotínicos de la acetilcolina.
Cannabinoides 	Agonista de los receptores por los cannabinoides CB1 y CB2. La actividad de los receptores CB1 median los efectos reforzantes de los cannabinoides. Los receptores CB2 se localizan en la periferia

La activación de las neuronas dopaminérgicas señaliza estímulos importantes para el sujeto, y funciona como una señal de aprendizaje. También se ha podido observar una activación dopaminérgica durante la expectación de la droga.

Los cambios neuroadaptativos en la transmisión mesolímbica dopaminérgica, que se desarrollan durante el uso crónico de las drogas, podrían contribuir a las conductas compulsivas de búsqueda de droga.

digitalia
www.digitalia.es

3.6. Mecanismos moleculares y celulares subyacentes a los cambios neurales producidos por la adicción

Diferentes estudios realizados en modelos animales de adicción y en humanos adictos han postulado anormalidades conductuales asociadas a la adicción. Desde el punto de vista molecular y celular, la exposición crónica a las drogas causa cambios estables en el cerebro, subyacentes a estos trastornos de conducta.

Se han descrito diferentes mecanismos que contribuyen a la plasticidad neural y conductual relacionada con la adicción. Los cambios inducidos por las drogas incluyen cambios en los sistemas de neurotransmisión, en la transcripción génica, en el ARN, en el procesamiento de proteínas y en la estructura sináptica. La exposición crónica a las drogas causa cambios estables en el cerebro.

3.6.1. Adaptación neuroquímica

La adicción a las drogas genera cambios neuroquímicos en diferentes estructuras del cerebro, como el área tegmental ventral, el núcleo *accumbens*, la amígdala, el hipocampo o la corteza.

Los sistemas monoaminérgicos: serotonina y dopamina

Como se ha visto hasta ahora, la dopamina ha estado muy relacionada con los efectos reforzantes de diferentes sustancias de abuso.

Tras un uso crónico de drogas como la cocaína, los opiáceos o el alcohol, su retirada (parada aguda del consumo de la droga) provoca decrementos de los niveles de dopamina extracelular en el núcleo *accumbens*; también se han encontrado decrementos en los niveles de serotonina extracelular durante la retirada de la cocaína.

Con la adicción, los sistemas monoaminérgicos muestran cambios neuroadaptativos.

Otros cambios neuroquímicos

1) Se han encontrado cambios en los mecanismos posinápticos de transducción, como resultado de cambios en la función del receptor. Así, por ejemplo, la administración aguda de opiáceos genera cambios en el sistema mesolímbico dopaminérgico, como pueda serlo la alteración de la actividad de la enzima adenilciclasa.

digitalia
www.digitalia.us

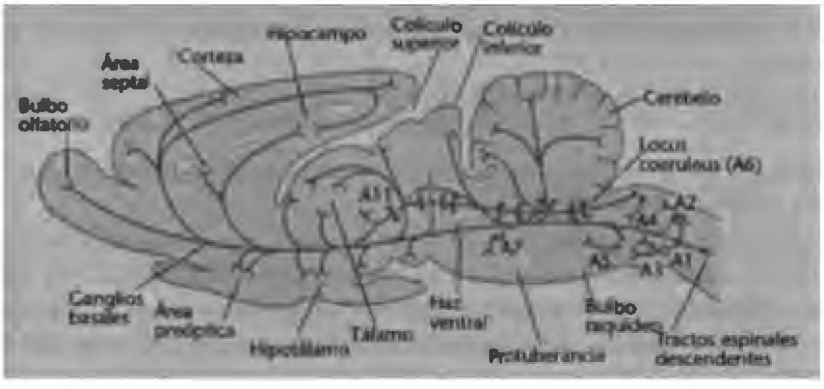
La disregulación de la vía del AMP cíclico constituye una respuesta compensatoria a los efectos persistentes de los opiáceos. Esta disregulación se ha relacionado con diferentes aspectos de la adicción a estos tipos de sustancias, dependiendo de la región cerebral implicada.

Figura 5.30. Disregulación de la vía del AMP cíclico en la adicción a los opiáceos.

Localización de la disregulación	Consecuencia funcional
Locus coeruleus	Dependencia física y síntomas de la retirada de la droga
Área tegmental ventral	Disforia durante los periodos de retirada de la droga
Sustancia gris periacueductal	Disforia durante los periodos de retirada de la droga y dependencia física
Núcleo *accumbens*	Disforia durante los periodos de retirada de la droga
Amígdala	Aspectos condicionados de la adicción
Asta dorsal de la médula espinal	Tolerancia a la analgesia inducida por opiáceos
Plexo mientérico del intestino	Tolerancia a las reducciones de la movilidad intestinal inducidas por opiáceos e incrementos en la movilidad durante la retirada de la droga

2) Diferentes estudios animales y humanos han relacionado el estrés con los síntomas generados por la abstinencia que sigue al consumo crónico de una droga. Ratas con un consumo continuado de sustancias de abuso, como los opiáceos, el alcohol o la cocaína muestran respuestas conductuales de estrés cuando se produce la retirada de la droga. Respuestas que son revertidas con la administración intracerebral de antagonistas del CRH (o factor liberador de la corticotropina).

Figura 5.31. Vías noradrenérgicas del cerebro de rata: el *locus coeruleus* es la fuente principal de inervación noradrenérgica del cerebro.



digitalia
www.digitalia.es

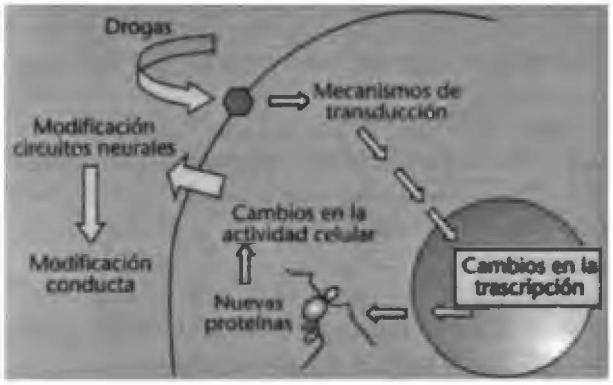
3) El sistema noradrenérgico del *locus coeruleus* muestra cambios neuroadaptativos con la adicción: en concreto, las neuronas del *locus coeruleus* tienen un importante papel en los síntomas que aparecen ante la retirada de los opiáceos, puesto que la ausencia de la droga produce un incremento en las respuestas de estas neuronas noradrenérgicas.

La exposición crónica a una droga puede producir cambios adaptativos a diferentes sistemas de neurotransmisión, así como generar alteraciones en la respuesta hormonal.

3.6.2. Regulación de la expresión génica

La regulación de la expresión génica constituye uno de los mecanismos que permiten cambios relativamente estables en las neuronas.

Figura 5.32. Esquema sobre la exposición crónica a las drogas.



La exposición crónica a las drogas de abuso genera de manera repetida alteraciones en los mecanismos de transducción, con lo que puede producir cambios en la función del núcleo de la célula que alterarían los patrones de transcripción de genes particulares. La alteración de la expresión de estos genes comportará cambios en la actividad neuronal que modificarán los circuitos neurales y, en último término, podrán modificar la conducta.

Mientras que los genes neurales están regulados por diferentes tipos de factores de transcripción, dos factores de transcripción se han relacionado con los mecanismos subyacentes de la adicción: CREB y ΔFosB.

CREB

La CREB se encuentra implicada en la adicción, puesto que su activación es una consecuencia que hay que prever de la disregulación del AMP cíclico. Como

digitalia
www.digitalia.es

se ha visto con anterioridad, la disregulación de la enzima APM cíclico constituye una de las adaptaciones neuroquímicas que generan las sustancias de abuso, sobre todo los opiáceos.

CREB proviene del inglés *Cyclic-AMP response-element-binding protein* ('proteína que responde al elemento que se une al AMP cíclico'). El factor CREB es una proteína localizada en el interior del núcleo que puede unirse al AMP cíclico y afectar, de este modo, a la actividad génica, regulando la transcripción de genes que contienen un lugar CRE (elemento que responde a la enzima AMP cíclico) en sus regiones reguladoras. Cuando los receptores neuronales son activados por una sustancia de naturaleza opiácea, se produce un aumento del AMP cíclico intracelular. El AMP cíclico llega al núcleo de la neurona y se une a la proteína CREB. La proteína CREB activada interviene en la regulación de la actividad de algunos genes que, al expresarse, dan lugar a diferentes productos proteicos que pueden cambiar la actividad neuronal.

La proteína CREB tiene un papel primordial en los mecanismos intracelulares responsables del síndrome de abstinencia por opiáceos. En 1996, Maldonado y colaboradores generaron ratones con una mutación en el gen encargado de la producción de la proteína CREB. Estos animales mostraban un desarrollo minimizado de la dependencia física a los opiáceos y una respuesta muy reducida del síndrome de abstinencia después de la administración de antagonistas de los receptores para los opiáceos.

Se ha podido comprobar que la administración crónica de opiáceos incrementa la expresión de CREB en el *locus coeruleus*. Así, los niveles neuronales de CREB en este núcleo se encuentran incrementados, mientras la actividad de la vía del AMP cíclico permanece inhibida por la continua activación de los receptores de los opiáceos.

La administración crónica de morfina y cocaína aumenta la función de la CREB en el estriado. La sobreexpresión de CREB al núcleo *accumbens* disminuye los efectos reforzantes de los opiáceos y de la cocaína.

ΔFosB

El ΔFosB es un miembro de la familia de los factores de transcripción Fos. La proteína Fos es producida en el núcleo celular en respuesta a la estimulación sináptica.

La administración crónica, pero no aguda, de cocaína, anfetamina, opiáceos, nicotina, fenciclidina o alcohol induce ΔFosB al núcleo accumbens y al estriado dorsal. Esta inducción parece que es específica de las neuronas gabaérgicas inhibitorias del estriado dorsal y ventral.

El ΔFosB proporciona un mecanismo molecular, basado en la estabilidad de la proteína, por el cual los cambios inducidos por las drogas en la expresión génica pueden persistir a largo plazo, después de que acabe la toma de la sustancia.

digitalia
www.digitalia.us

Capítulo V, apartado 3. Gráfico 80.

Existen muchas evidencias que demuestran que la inducción de ΔFosB regula las respuestas conductuales sensibilizadas de las drogas. Se ha visto que la expresión inducible de ΔFosB incrementa las respuestas reforzantes y locomotoras en la cocaína y morfina.

La expresión de ΔFosB constituye un cambio molecular en el cerebro en respuesta a la exposición a diferentes drogas.

3.6.3. Regulación de la estructura sináptica

Numerosos estudios han mostrado que la exposición continuada a las sustancias de abuso causa cambios estructurales de específicos tipos de células nerviosas.

Opiáceos

La exposición repetida a los opiáceos disminuye la longitud y el diámetro de las dendritas y del soma de las neuronas dopaminérgicas del área tegemental ventral.

Las consecuencias funcionales de estos cambios celulares son, hasta el momento, desconocidas; sin embargo, podrían reflejar una regulación a la baja de la actividad dopaminérgica y contribuir, de este modo, a la disforia de los estados de retirada de la droga.

La administración crónica de opiáceos reduce el nacimiento de nuevas neuronas en el hipocampo adulto. Estos efectos sobre la neurogénesis en el cerebro adulto se podrían relacionar con los cambios cognitivos a largo plazo que tienen lugar con la adicción.

La administración repetida de opiáceos tiene efectos sobre la estructura somatodendrítica neuronal y sobre los mecanismos de neurogénesis en el hipocampo adulto.

Estimulantes

La exposición continuada a drogas como la cocaína o la anfetamina incrementa el número de puntos de ramificación dendrítica y de espinas en las neuronas gabaérgicas del núcleo *accumbens* y en las neuronas piramidales de la corteza prefrontal medial (ambos grupos neuronales reciben proyecciones dopaminérgicas).

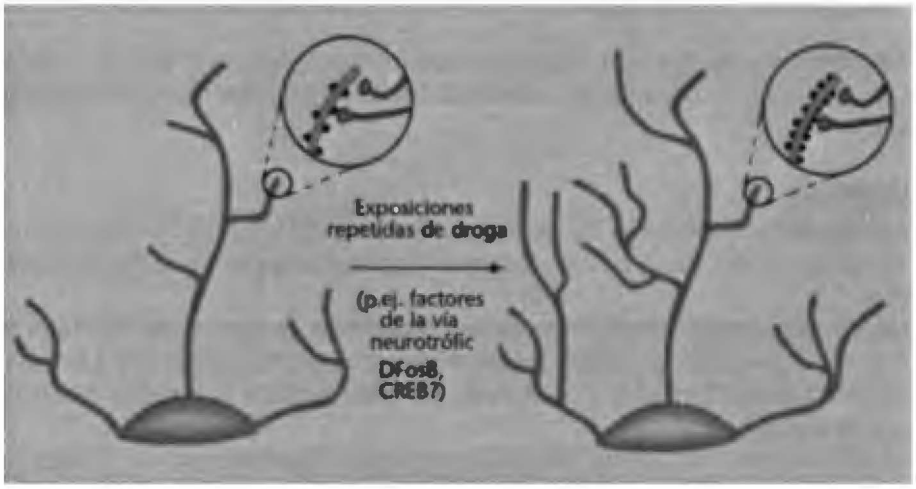
Estos cambios persisten como mínimo un mes después de la última exposición a la droga y parece que representan el sustrato neural del aumento de sen-

digitalia www.digitalia.us

sibilización del grado de reacción, observado en ciertos modelos animales de adicción.

A pesar de los mecanismos moleculares subyacentes a los cambios inducidos por la cocaína en la estructura dendrítica de las neuronas del núcleo *accumbens* y de la corteza prefrontal todavía son desconocidos. Investigaciones recientes con administración crónica de cocaína han demostrado incrementos en los niveles de una quinasa dependiente de ciclina (la Cdk5) en el núcleo *accumbens* y en regiones estriatales relacionadas. Las quinasas dependientes de ciclina (*cyclin-dependent kinases*) [CDKS] son las enzimas que participan, fosforilando (transferencia de grupos fosfato) otras proteínas, en la progresión a lo largo de las diferentes fases del ciclo celular.

Figura 5.33. Regulación de las estructuras dendríticas por las drogas de abuso.



En la figura de la derecha se puede ver un incremento de las ramificaciones dendríticas después de la exposición repetida de la droga. En las áreas ampliadas, puede observarse un incremento del número de espinas dendríticas.

Una exposición crónica a drogas estimulantes, como la cocaína, puede generar una expansión de los árboles dendríticos y del número de espinas en el núcleo *accumbens* y en la corteza prefrontal.

Factores neurotróficos

Existen mecanismos moleculares y celulares subyacentes, producidos por la exposición repetida a las drogas, que inducen las alteraciones en la estructura neural y en la neurogénesis. Diferentes estudios en la vía del área tegemental ventral-núcleo *accumbens* ponen de manifiesto que los factores neurotróficos podrían estar implicados. Por ejemplo, la infusión del factor neurotrófico BDNF (*Brain-derived neurotrophic factor*) en el área tegmental ventral promueve las acciones conductuales

digitalia
www.digitalia.us

de las drogas de abuso, mientras que la infusión del factor neurotrófico GDNF (*Glial-cell-derived neurotrophic factor*) tiene los efectos opuestos.

La administración crónica de cocaína y de opiáceos causa alteraciones en las cascadas intracelulares de BDNF, GDNF y otros sistemas de factores neurotróficos.

La exposición crónica a las drogas puede modificar, funcionalmente, los sistemas de los factores neurotróficos, alterando el papel homeostático que, en condiciones normales, es favorecido por estos factores de cara al mantenimiento de la función neuronal.

3.6.4. Otras formas de plasticidad estable

Los mecanismos de la adicción a drogas tienen mucha relación con los procesos de aprendizaje y memoria. Desde un punto de vista conductual, ciertos rasgos de la adicción se han descrito como formas de memoria, como por ejemplo, los aspectos de la adicción condicionada y la capacidad de los estímulos asociados a las drogas para producir recaídas.

Muchas de las adaptaciones moleculares y celulares relacionadas con la adicción, que se ha visto a lo largo de este apartado, se encuentran, asimismo, implicadas en modelos de aprendizaje y memoria:

a) La activación de la vía del AMP cíclico y de la transcripción regulada por el factor CREB en el hipocampo ha sido relacionada con los mecanismos de potenciación a largo plazo (PLP).

b) Los cambios en los sistemas de factores neurotróficos y en la densidad de las espinas dendríticas se han podido describir en el hipocampo durante los mecanismos de plasticidad sináptica, como la PLP y la depresión a largo plazo (DLP).

c) Tanto la PLP como la DLP se han observado en las sinapsis glutamatérgicas, en el área tegmental ventral y en el núcleo *accumbens*.

d) La exposición crónica a diferentes drogas puede generar alteraciones en la neurotransmisión glutamatérgica y en los niveles de los receptores de este neurotransmisor, en el área tegemental ventral y en el núcleo *accumbens*; alteraciones que modifican la sensibilidad a la droga.

e) Las drogas pueden modificar los mecanismos de plasticidad de la PLP y la DLP.

Los mecanismos celulares y moleculares implicados en la PLP y DLP, en el hipocampo, podrían ser relevantes para los modelos de adicción.

digitalia
www.digitalia.us

This page intentionally left blank

digitalia

Capítulo VI

Sistemas reguladores y emocionales. Emociones

1. Introducción al estudio de las emociones

1.1. ¿Qué son las emociones?

En los seres humanos, la emoción se considera un estado del organismo con diferentes formas de manifestación:

- Se trata de un estado con un nivel de activación fisiológica determinado, de acuerdo con la actividad del sistema nervioso autónomo y del sistema neuroendocrino.
- Se genera todo un abanico de respuestas motoras, tanto de la musculatura facial como del resto de los músculos.
- Existe un procesamiento cognitivo que permite al sujeto llevar a cabo una valoración de la situación y ser consciente de este estado emocional en el que se encuentra. Ante una situación de peligro, por ejemplo, el organismo puede generar una reacción general de alerta (neural, endocrina y metabólica) para posibilitar las condiciones adecuadas para que el sujeto sea capaz de responder de la manera más apropiada ante dicha situación. Sin emociones, la respuesta que pueda proporcionar el sujeto carecería de valor adaptativo.

Por ejemplo, cuando caminamos por el bosque, podemos encontrarnos con una serpiente. Este estímulo será procesado por el núcleo geniculado lateral del tálamo, el cual enviará la información directamente a la amígdala (o indirectamente, a través de la corteza visual). Así, la amígdala es la encargada de poner en funcionamiento los mecanismos que alteran el ritmo cardíaco, la presión sanguínea y la actividad músculo-esquelética del sujeto, para posibilitar una respuesta de defensa adecuada.

Las emociones se consideran estados con una función reguladora, que fomenta la supervivencia del organismo.

digitalia
www.digitalia.us

1.1.1. Componentes de la emoción

Un estado emocional posee dos componentes claramente diferenciados: un componente de expresión física (estado corporal) y un componente de sensación consciente (sentimiento).

Estado corporal

El estado corporal comprende diferentes aspectos autonómicos, músculo-esqueléticos y endocrinos, los cuales generan un estado de activación general o arousal. Este estado prepara el organismo para una respuesta determinada y sirve, a su vez, como vía de comunicación de la emoción hacia los demás.

Sentimiento

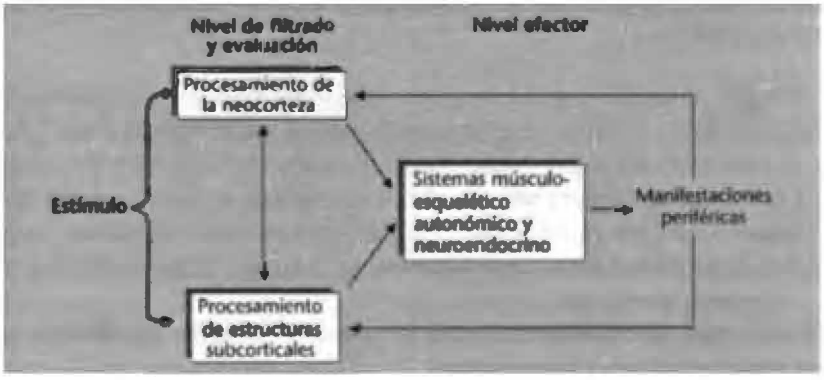
La experiencia consciente de la emoción, o sentimiento emocional, posee un papel primordial en el procesamiento cognitivo que el individuo efectúa de la información, tanto por lo que respecta al razonamiento como a la memoria o la toma de decisiones.

Los estados corporales y sentimientos emocionales están regulados por diferentes circuitos neurales.

1.1.2. Control neural de las emociones

Desde una perspectiva esquemática, podemos constatar que, ante un estímulo capaz de producir respuestas emocionales, se genera un procesamiento tanto en el ámbito cortical como en el subcortical del mismo. Asimismo, puede generarse una respuesta músculo-esquelética, autonómica y neuroendocrina periférica. Esta respuesta periférica, a su vez, influye sobre el procesamiento neural que se está llevando a cabo.

Figura 6.1. Modelo de control de las emociones por parte de los sistemas neurales.



digitalia
www.digitalia.us

1.1.3. La emoción como lenguaje

"El lenguaje de las emociones es en sí mismo y, sin duda, importante para el bienestar del género humano" (Charles Darwin).

La expresión de las emociones constituye una forma de comunicación útil para explicitar sensaciones y sentimientos, así como para indicar a los demás cómo se deben comportar ante nuestro estado de ánimo. El lenguaje emocional es el lenguaje más primitivo, tanto en sentido filogenético como ontogenético.

La comunicación humana de la emoción depende, principalmente, del sistema músculo-esquelético, sobre todo de los músculos que controlan expresiones posturales y faciales.

El lenguaje de la expresión facial y postural de las emociones

Se ha podido comprobar que personas de diferentes culturas presentan expresiones faciales y posturales muy similares y que el significado emocional de las mismas puede ser identificado por personas de todo el mundo. En 1971, Ekman y Friesen estudiaron los miembros de una tribu aislada de Nueva Guinea que no había establecido ningún contacto con el mundo exterior. Los sujetos de esta tribu no presentaron ningún problema a la hora de reconocer las expresiones faciales y/o emocionales producidas por individuos occidentales.

Estas expresiones faciales y posturales de las emociones son automáticas e involuntarias, aunque pueden ser modificadas por aspectos culturales y por las características concretas de la situación en la cual se están manifestando. Al comienzo de la década de los setenta, Ekman y colaboradores estudiaron la respuesta emocional de estudiantes japoneses y americanos frente a una película de alto contenido emocional, en dos condiciones diferentes: cuando el sujeto estaba solo o cuando estaba en presencia de otra persona. En la cultura japonesa, donde se consideran socialmente inadecuadas las demostraciones públicas de las emociones, era de esperar que los estudiantes japoneses mostraran menos expresiones emocionales faciales y posturales frente a otra persona que los estudiantes americanos. Los resultados confirmaron esta hipótesis.

La expresión facial y postural de las emociones constituye un repertorio de respuestas motoras innatas; estas últimas, sin embargo, se encuentran influidas por la cultura y por la situación concreta en la que se desarrollan.

Los movimientos en la expresión de las emociones

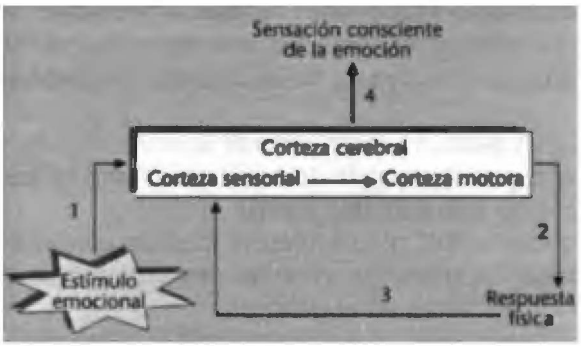
La regulación neural de los movimientos cuando éstos están producidos de manera voluntaria (conductas motoras voluntarias) es diferente de cuando sean expresión directa de las emociones (conductas motoras emocionales).

En 1862, el anatomista francés Duchenne describió que, en los seres humanos, la sonrisa estaba producida por la contracción de dos músculos de la cara: el orbicular y el cigomático mayor. En concreto, Duchenne observó que este úl-

digitalia
www.digitalia.us

sentimiento consciente emocional permanezca aunque haya desaparecido la respuesta fisiológica periférica.

Figura 6.2. Procesamiento neural de un estímulo emocional según Williams James.



Según la teoría de James-Lange, las emociones son respuestas cognitivas que interpretan cambios fisiológicos de nuestro organismo.

1.2.3. Teoría de Cannon-Bard

En la década de los años veinte, el fisiólogo americano Walter Cannon rebatió la hipótesis de W. James, exponiendo una nueva teoría de las emociones en la que se basaba en los experimentos de Philip Bard sobre lesiones corticales.

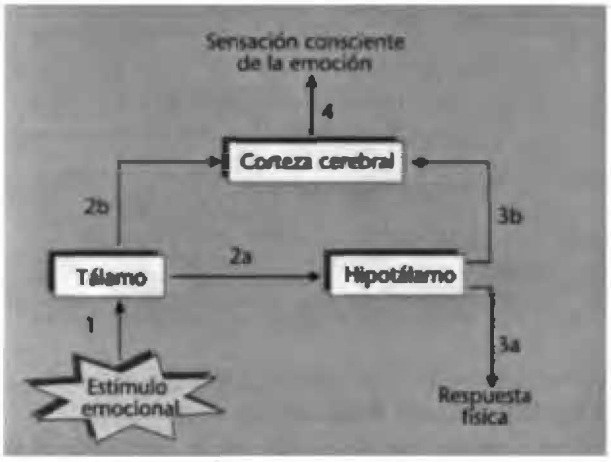
Bard practicó lesiones cerebrales progresivas en gatos, empezando por la corteza hasta llegar a estructuras subcorticales, estudiando la conducta de los animales ante diferentes estímulos emocionales. Pudo observar que se producía una reducción sustancial de las reacciones emocionales cuando la lesión abarcaba el hipotálamo. No obstante, las reacciones emocionales de los animales cuando las lesiones únicamente abarcaban el córtex no eran completamente normales, puesto que estos gatos tenían reacciones desmesuradas de acuerdo con el estímulo que supuestamente las provocaban. Cannon se refirió a estas reacciones emocionales en gatos sin corteza como "falsa ira", dado que era muy fácil generar conductas agresivas en estos animales con pequeños estímulos.

Según la teoría de Cannon-Bard, la información de un estímulo emocional llega a regiones talámicas especializadas en el procesamiento sensorial. Esta información es directamente enviada al hipotálamo, el cual pondrá en marcha los mecanismos que generan las respuestas emocionales. Asimismo, a la corteza ce-

digitalia
www.digitalia.us

rebral llega la información sobre las características sensoriales del estímulo, por medio de las vías ascendentes talámicas, y la información sobre el significado emocional del mismo, por medio de las fibras nerviosas que suben desde el hipotálamo. Es en la corteza donde se generará la experiencia consciente de la emoción o sentimiento.

Figura 6.3. Procesamiento neural de un estímulo según la teoría de las emociones Cannon-Bard.



La teoría de Cannon-Bard postula que el estado corporal, o respuesta física, y la sensación consciente de la emoción, o sentimiento, tienen lugar al mismo tiempo.

1.2.4. Circuito de Papez

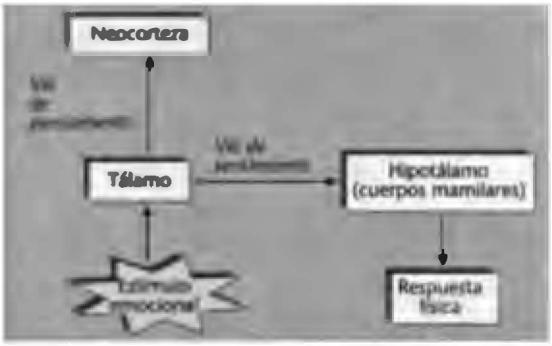
En 1937, el científico americano James Papez propuso un circuito específico de la expresión y experiencia consciente de la emoción, basándose principalmente en observaciones clínicas de pacientes con lesiones del lóbulo temporal medial y en estudios animales sobre la función del hipotálamo. James Papez trabajaba como anatomista en la Universidad de Cornell, en Estados Unidos. Parece que, ante la noticia de que un importante empresario americano había dado una gran suma de dinero a un grupo de investigación de Inglaterra a fin de que investigaran sobre las bases neurales de las emociones, Papez como protesta a esta donación, y haciendo apología de la ciencia americana, escribió en dos días un artículo titulado "Propuesta de un mecanismo de la emoción" (1937).

digitalia
www.digitalia.us

Papez supuso que, cuando la información sobre un estímulo emocional llega al tálamo, se divide en dos ramas o vías: la del 'pensamiento' y la del 'sentimiento':

- La vía del pensamiento es la ruta que trae la información sensorial del estímulo hacia la neocorteza.

Figura 6.4. Vías neurales del procesamiento de un estímulo emocional, según Papez.

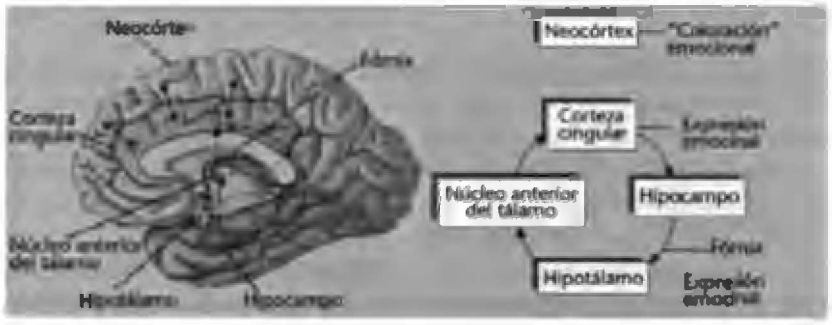


- La vía del sentimiento lleva la información del estímulo hacia los cuerpos mamilares del hipotálamo, lugar donde se ponen marcha los mecanismos neuroendocrinos, autonómicos y motores de la expresión emocional.

Papez opinaba que la información sensorial de un estímulo emocional, procesada por el tálamo, es enviada a la neocorteza y a los cuerpos mamilares al mismo tiempo, pero por vías diferenciadas.

Sensación consciente de la emoción

Figura 6.5. Percepción de las emociones, según Papez.



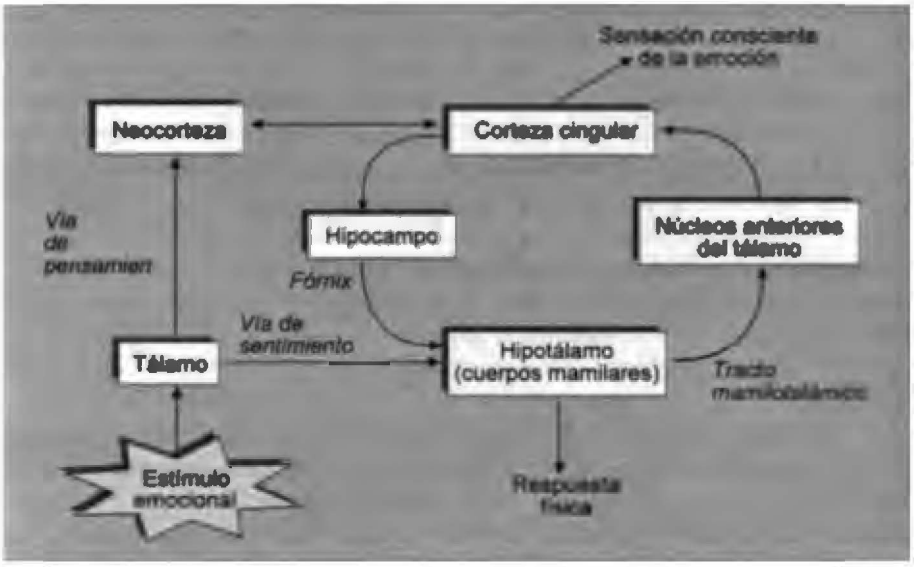
La información procesada en los cuerpos mamilares del hipotálamo se envía a los núcleos anteriores del tálamo, por medio del tracto mamilar-talámico. Estos núcleos proyectan hacia la corteza cingular, lugar donde se genera la percepción consciente de la emoción. Con el fin de completar el circuito, la información de la corteza cingular se envía al hipocampo, que proyecta al hipotálamo a través del fórnix.

digitalia
www.digitalia.es

Papez propuso que la percepción de las emociones podría tener lugar de dos maneras:

- Activando la vía del "sentimiento" y, por tanto, el circuito bidireccional hipotálamo-corteza cingular.
- Activando el reconocimiento y los recuerdos sobre el estímulo emocional en la neocorteza, por medio de la vía del "pensamiento" y proyectando posteriormente hacia la corteza cingular con el fin de poder generar la percepción del sentimiento.

Figura 6.6. Circuito de la emoción de Papez.



Papez confirió gran importancia al hipotálamo como la estructura responsable del control de la expresión emocional y reguladora de la activación cortical (por sus proyecciones ascendentes) y, por tanto, de la experiencia consciente de la emoción.

1.2.5. Extensión de la teoría de Papez

En 1949, Paul MacLean tomó y amplió la teoría de Papez sobre las emociones, fundamentándose en los estudios de lesiones de los lóbulos temporales en monos *Rhesus* realizados por Heinrich Klüver y Paul Bucy.

digitalia
www.digitalia.us

Al final de los años treinta, Heinrich Klüver y Paul Bucy, de la Universidad de Chicago, extirparon en monos *Rhesus* una gran parte de los lóbulos temporales mediales (incluyendo la amígdala, la formación hipocampal y la corteza temporal no límbica), de manera que generaron un síndrome conductual muy aparatoso que, en la actualidad, se conoce como el *síndrome de Klüver-Bucy*. Este último se caracterizaba por distintas alteraciones en la conducta de los primates. En primer lugar, Klüver y Bucy observaron que los monos eran incapaces de reconocer visualmente objetos, aunque no presentaban problemas de agudeza visual. Pudieron observar que los animales utilizaban la boca en lugar de las manos y/o los ojos con el fin de explorar los objetos; asimismo, mostraban una tendencia compulsiva a observar y reaccionar ante estímulos visuales. Asimismo, pudo describirse un aumento de la conducta sexual, incluyendo prácticas homosexuales y montaduras de objetos inanimados y de otras especies. Pudieron observarse importantes cambios en la conducta emocional: aparente reducción del miedo y conductas de evitación ante estímulos adversos y disminución de las expresiones faciales y verbales asociadas a las emociones. Klüver y Bucy expusieron que estas alteraciones conductuales se debían, en parte, a la lesión de zonas del circuito descrito por Papez. Con posterioridad, se ha podido comprobar que los déficits de reconocimiento visual en los monos se debían a lesiones de áreas de asociación visual del córtex temporal inferior. Asimismo, se ha visto que las alteraciones emocionales se podían generar únicamente con la extirpación bilateral de la amígdala y que estructuras como el hipocampo, los cuerpos mamilares o los núcleos anteriores del tálamo cumplen una función más importante en los procesos de aprendizaje y memoria que en los emocionales.

Para MacLean, un estímulo emocional puede generar respuestas en los órganos viscerales. Estos últimos envían la información al cerebro, el cual integra esta información visceral con la información sensorial del estímulo, generando la experiencia emocional. MacLean otorgó mucha importancia al hipocampo, como estructura que recibía la información sensorial y la visceral, y como generador de los mecanismos de integración de ambos tipos de información.

MacLean amplió la hipótesis de Papez sobre la participación del sistema límbico en la expresión emocional, destacando que los elementos del circuito original de Papez estaban relacionados con otras estructuras, como la amígdala o el córtex prefrontal.

1.2.6. Visión actual de la emoción

La creación de las emociones

En los años sesenta, Stanley Schachter propuso que la corteza transforma las señales periféricas en sentimientos específicos. El córtex es capaz de generar un

digitalia
www.digitalia.us

procesamiento cognitivo de la información periférica en consistencia con las expectaciones individuales y el contexto en que se desarrolla la emoción.

En un estudio clásico, Schachter administró adrenalina a sujetos experimentales, de entre los cuales sólo se informó a una parte de las consecuencias fisiológicas de la sustancia, mientras que la otra parte permaneció ignorando este dato. Se expuso a todos los sujetos a una condición experimental: o bien a una situación emocionalmente agradable, o bien a una desagradable. Los que habían sido informados de los efectos de la adrenalina presentaron menos sentimientos (tanto positivos como negativos, según la situación a la que habían sido expuestos) que los sujetos no informados. La interpretación que Schachter realizó de los resultados se traduce en el hecho de que los sujetos no informados atribuirían su estado de activación a la situación a la que habían sido expuestos, mientras que los sujetos informados lo harían a los efectos de la adrenalina.

Schachter puso especial énfasis en el hecho de que el córtex construye la emoción basándose en las señales, a menudo inespecíficas, que recibe de la periferia.

En la actualidad, investigadores como el neurocientífico lusitano Antonio Damasio proponen que la experiencia de la emoción o sentimiento es una creación del cerebro para explicar las reacciones del cuerpo ante una determinada situación. Estudios recientes parecen indicar que diferentes estados emocionales se acompañan de distintos patrones de respuestas autonómicas.

Para Damasio, las emociones constituyen patrones de respuesta químicos o nerviosos, con una función reguladora, que dependen de mecanismos cerebrales innatos, a pesar de que el aprendizaje y el contexto puede variar su expresión y significado.

Todas las emociones, según Damasio, generan sentimientos, pero no todos los sentimientos derivan de emociones.

¿Es necesaria la respuesta autonómica en la emoción?

Otros autores, como Madga Arnold, argumentan que la emoción es un producto de la evaluación inconsciente de una situación como potencialmente perjudicial o beneficiosa para el sujeto y que el sentimiento sería la reflexión consciente de esta evaluación del estímulo. Podemos, por tanto, distinguir una emoción de otra, puesto que cada una provoca una tendencia de respuesta o sentimiento diferente.

Según el punto de vista de Arnold, para experimentar una emoción no se requiere una respuesta periférica autonómica.

Memorias emocionales

Autores como Joseph LeDoux, Michael Davis o Michal Fanslow han propuesto que la evaluación inconsciente del significado de un estímulo se produce antes que el procesamiento consciente del mismo. Como añadido, las estructuras neurales implicadas en el almacenamiento de percepciones conscientes de la

digitalia
www.digitalia.us

emoción son diferentes de las implicadas en memorias inconscientes de respuestas emocionales.

El procesamiento de las respuestas emocionales implica sistemas de memoria implícita, mientras que las memorias de sentimientos suponen procesos de memoria explícita.

2. Anatomía de las emociones

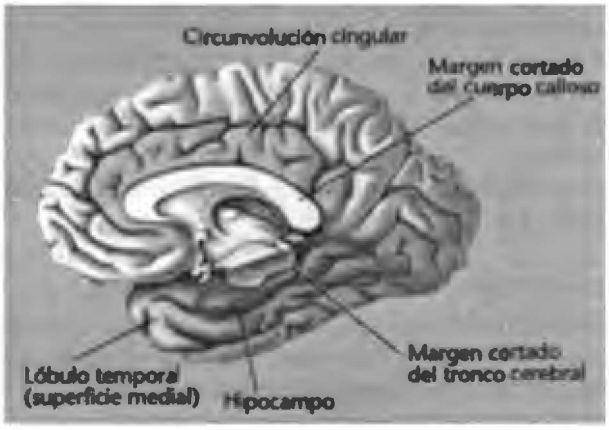
2.1. Sistema límbico

2.1.1. El origen del concepto de sistema límbico

Lóbulo límbico

En 1878, el neurólogo francés Paul Broca observó que en la superficie medial del cerebro había todo un conjunto diferenciado de áreas corticales con forma ovalada. Broca definió el *lóbulo límbico* como el tejido cortical que forma un borde de encima de la cara medial de los hemisferios, en torno al tronco del encéfalo y del cuerpo calloso. La palabra *límbico* proviene del término latino limbus, que significa 'contorno'.

Figura 6.7. Lóbulo límbico definido por Broca como el anillo de tejido cortical que rodea el tronco y el cuerpo calloso, en la superficie medial del cerebro.



digitalia
www.digitalia.us

Broca realizó una descripción estructural de la corteza medial cuando introdujo el concepto del lóbulo límbico. Con posterioridad, estas estructuras del lóbulo límbico (descrito por Broca) junto con los bulbos olfativos se pasaron a denominar rinencéfalo; es decir, se habla del cerebro olfativo, dado que se pensaba que dichas estructuras tenían un gran peso en la percepción de los olores y en el control de las conductas guiadas por el olfato.

El anatomista C. Judson Herrick observó que en animales más primitivos desde un punto de vista filogenético, el olor tenía una función capital en la mayoría de sus conductas. Este investigador propuso que la neocorteza era, en sí misma, el crecimiento evolutivo del cerebro olfativo.

Un sistema emocional

El americano J. Papez describió que la corteza del rinencéfalo era la única que tenía conexiones anatómicas demostradas con el hipotálamo (estructura clave en la expresión de las emociones). Así, Papez propuso que el papel fundamental de estas estructuras era el procesamiento de la información emocional.

Papez describió un sistema anatómico emocional localizado en la pared medial de los hemisferios, que interconectaba la corteza y el hipotálamo.

Cerebro visceral

En 1952, el americano Paul MacLean, con el fin de obviar el concepto de cerebro olfativo y enlazar su propuesta con la teoría emocional de Papez, habló de cerebro visceral. De este modo, MacLean utilizó el término *sistema límbico* para referirse a la corteza límbica y a sus conexiones con el tronco del encéfalo, a la vez que propuso que este sistema participaría en el control y elaboración de las emociones, y no tanto en el sistema del olfato.

En 1952, MacLean introdujo en la literatura el concepto sistema límbico, recuperando el término límbico descrito con anterioridad por Broca.

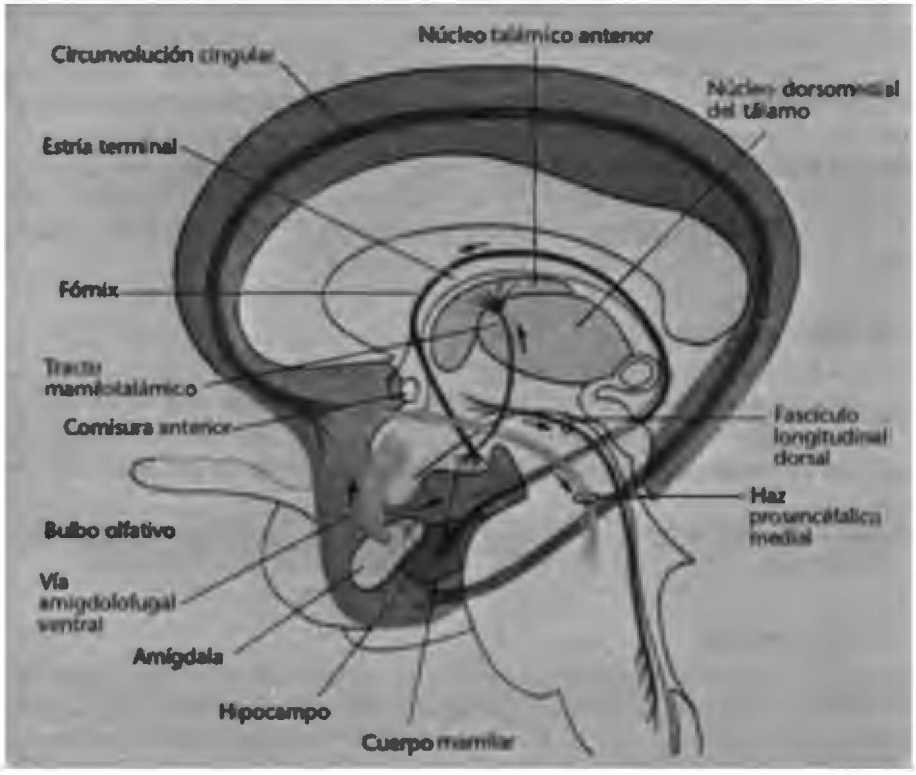
2.1.2. Composición anatómica del sistema límbico

En la zona medial de los hemisferios existe todo un conjunto de estructuras nerviosas ampliamente interconectadas con proyecciones directas sobre el hipotálamo y el tronco encefálico.

El lóbulo límbico está compuesto por la corteza cingular, el giro subcalloso, el giro parahipocampal, la formación hipocampal, la corteza olfativa y diferentes estructuras subcorticales.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 6.8. Principales interconexiones entre las estructuras subcorticales del sistema límbico.



Las estructuras subcorticales ampliamente aceptadas como componentes del sistema límbico son las siguientes: el hipotálamo, el septum, el epitálamo, la habénula, el núcleo anterior y dorsomedial del tálamo, parte de los ganglios basales y la amígdala.

Desde un punto de vista anatómico, el sistema límbico está compuesto por una serie de estructuras corticales y subcorticales ampliamente interconectadas entre sí.

2.1.3. Concepción actual del papel del sistema límbico dentro de la regulación emocional

Después de Papez y MacLean, las estructuras del lóbulo límbico de Broca se relacionaron íntimamente con las emociones. En la actualidad, existen evidencias experimentales que ponen de manifiesto el hecho de que algunas

digitalia
www.digitalia.us

de las áreas límbicas intervengan en funciones emocionales, pero que hay otras que son más importantes en el procesamiento cognitivo y no tanto en el procesamiento de la información emocional.

MacLean consideró que el sistema límbico se podía definir anatómicamente a partir de sus conexiones con el hipotálamo; sin embargo, en la actualidad se ha podido observar que el hipotálamo está conectado con prácticamente todos los niveles del sistema nervioso.

El mismo investigador describió que las estructuras del lóbulo límbico de Broca podrían identificarse atendiendo al control que ejercieran sobre el sistema nervioso autónomo. En cuanto a esto último, si bien es cierto que algunas zonas del sistema límbico poseen un papel capital en el control del sistema nervioso autónomo, también existen núcleos en el tronco del encéfalo con una regulación autonómica muy importante.

Hoy día, podemos desestimar la consideración, establecida por las teorías pioneras dentro del estudio de las emociones, del sistema límbico como un cerebro emocional.

2.1.4. Componentes neurales centrales y periféricos de la emoción

En la actualidad, está claro que el componente periférico de las emociones incluye el hipotálamo, mientras que el componente central comprende el córtex cerebral, especialmente la corteza cingular y el córtex prefrontal (áreas ventrales, mediales y orbitales). En medio de los dos componentes se encuentra la amígdala, que parece coordinar la experiencia consciente y las expresiones periféricas de las emociones.

Dentro del procesamiento emocional existen dos componentes, uno de carácter central y el otro periférico, coordinados ambos por la amígdala.

2.2. Hipotálamo

2.2.1. Caracterización anatómica y funcional

El hipotálamo es una estructura que se encuentra localizada en la parte basal del encéfalo anterior, limitada caudalmente por el tegmento mesencefálico y rostralmente por el quiasma óptico.

El hipotálamo está formado por distintas agrupaciones neuronales ampliamente interrelacionadas. No obstante, cada uno de estos núcleos posee su patrón complejo de conexiones con diferentes zonas del encéfalo.

digitalia
www.digitalia.us

2.2.2. El hipotálamo y la expresión fisiológica de la emoción

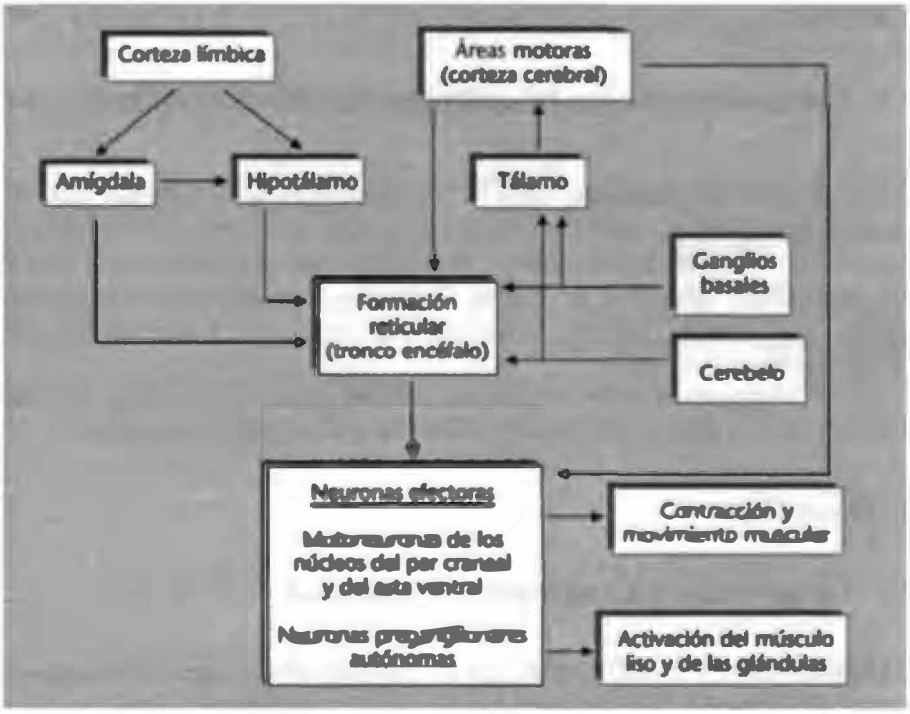
Sistema endocrino

El hipotálamo, por medio de sus conexiones con la hipófisis, ejerce un papel clave en el control de la secreción neuroendocrina. Las neuronas hipotalámicas que participan en el control endocrino son, fundamentalmente, las neuronas magnocelulares de los núcleos supraópticos y paraventriculares, así como las neuronas parvicelulares de la zona periventricular.

Sistemas autónomo y motor somático

Varios núcleos hipotalámicos con proyecciones troncoencefálicas regulan y modulan el funcionamiento de los sistemas autónomo y motor somático.

Figura 6.10. Regulación del sistema motor somático y autónomo a partir de las proyecciones de la amígdala y el hipotálamo hacia el tronco del encéfalo.



En 1932, Stephen Ranson implantó electrodos en diferentes áreas del hipotálamo. Por medio de la estimulación eléctrica de las diferentes regiones del hipotálamo, Ranson generó distintas reacciones autonómicas en los ani-

digitalia
www.digitalia.es

males experimentales, como alteraciones en la erección capilar, alteraciones en la motilidad gastrointestinal y vesical, presión sanguínea o ritmo cardíaco, entre otras.

No obstante, el hipotálamo no sólo es una zona cerebral encargada del control eferente del sistema somático, motor y endocrino, sino también parece ser un centro coordinador, capaz de integrar la información emocional y sensorial, con el fin de poder generar una respuesta eferente apropiada para la situación en que se encuentra el sujeto.

El hipotálamo coordina la expresión emocional por medio de la regulación de los sistemas neuroendocrino, motor y autónomo.

2.2.3. Hipotálamo y agresión

Los patrones de las conductas agresivas son propios de cada especie y están organizados por circuitos neurales programados a lo largo del desarrollo.

En los años veinte, diferentes estudios experimentales con gatos y perros pusieron de manifiesto que la lesión de la mitad posterior del hipotálamo impedía la manifestación, en los mismos animales, de conductas agresivas inducidas por extirpaciones de los hemisferios cerebrales.

El hipotálamo fue una de las primeras estructuras que se relacionó con la conducta agresiva.

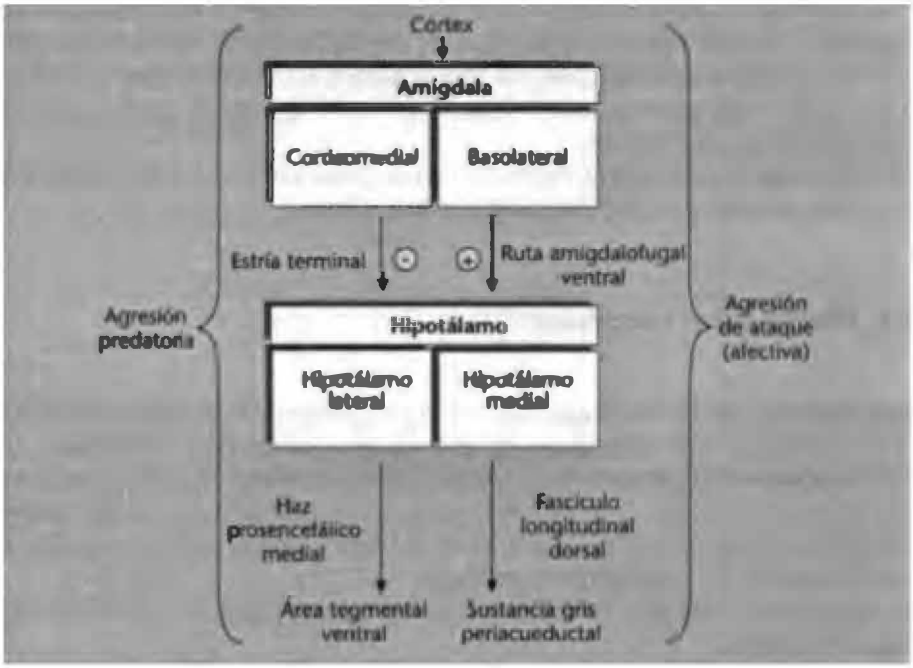
Estimulación eléctrica del hipotálamo

Un investigador de la Universidad de Zurich, Walter R. Hess, demostró que la estimulación eléctrica de distintas localizaciones del hipotálamo podía inducir diferentes respuestas de ataque y de defensa. W.R. Hess estudió los efectos de la estimulación eléctrica de distintas zonas del diencéfalo y encontró gran variedad de respuestas dependiendo del área concreta estimulada. Así, este investigador demostró que la estimulación eléctrica del hipotálamo era capaz de generar en los animales patrones característicos de respuestas emocionales de miedo y de furia. En 1949, Hess recibió el premio Nobel por sus trabajos sobre el papel del hipotálamo en la coordinación y regulación funcional de los órganos internos.

En la década de los setenta, el investigador de la Escuela de Medicina de la Universidad de Yale, John Flynn, observó que la estimulación eléctrica del hipotálamo medial podía generar conductas de amenaza de ataque en gatos. Estas últimas iban acompañadas de una elevada actividad de la rama simpática del sistema nervioso autónomo. Sin embargo, cuando la estimulación era del hipotálamo lateral, se provocaba una agresión predatoria sin esta elevada actividad simpática.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 6.11. Interconexiones entre la amígdala, el hipotálamo, la sustancia gris periacueductal y sus efectos sobre la agresión de depredación y la agresión de amenaza.



El núcleo basolateral de la amígdala posee un papel activador de la agresión afectiva, puesto que su estimulación activa el hipotálamo medial. Por el contrario, el núcleo cortical-medial posee un papel inhibidor de la agresión de depredación, dado que su estimulación inhibe el hipotálamo lateral.

En 1971, Panksepp encontró que cuando la estimulación eléctrica del hipotálamo generaba agresión depredadora, esta estimulación era reforzante para el animal, mientras que cuando generaba conductas de amenaza, resultaba ser adversa. Panksepp llegó a esta conclusión porque, en el primer caso, las ratas aprendían con facilidad a autoproporcionarse corrientes de estimulación en el hipotálamo lateral por medio de una palanca, mientras que en el segundo aprendían con gran facilidad a desconectar la estimulación eléctrica cuando esta última era proporcionada en el hipotálamo medial.

Experimentos realizados por Shaikh, Siegel y colaboradores han puesto de manifiesto las interconexiones entre la amígdala, el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal para el desarrollo tanto de la agresión de amenaza de ataque (denominada por algunos autores como *agresión afectiva*, por la elevada actividad simpática observada en los patrones conductuales), como de la agresión depredatoria.

digitalia
www.digitalia.es

2.3. El papel de la amígdala en las emociones

2.3.1. Anatomía y neuroquímica de la amígdala

Anatomía funcional

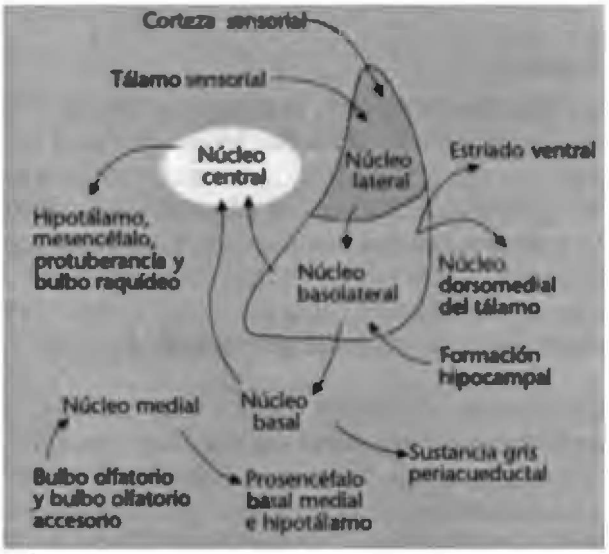
La amígdala, o complejo amigdalino, se constituye a partir de un conjunto heterogéneo de aproximadamente trece núcleos localizados en el polo rostral medial del lóbulo temporal. A su vez, estos últimos pueden agruparse en tres grupos de núcleos ampliamente conectados entre sí y con un patrón específico de proyecciones en otras regiones cerebrales: núcleos basolaterales, núcleos córtico-mediales y núcleo central. La amígdala es una estructura del prosencéfalo, denominada de este modo por los primeros anatomistas a causa de su similitud con la forma de una almendra (la etimología latina de *amygdala* quiere decir 'almendra').

- Desde una perspeciva anatómica y funcional, el núcleo central está muy relacionado con varias estructuras del tronco del encéfalo, con el hipotálamo y con diferentes áreas de procesamiento de la información sensorial visceral. El núcleo central de la amígdala posee conexiones con el tronco cerebral, con las que se regulan diferentes respuestas del sistema nervioso autónomo. Ante este planteamiento, Bruce Kapp y colaboradores, de la Universidad de Vermont, pensaron que el núcleo central podría intervenir en las respuestas autonómicas producidas por el condicionamiento del miedo. Los investigadores entrenaron a conejos en el condicionamiento de asociar un sonido con una descarga eléctrica en las patas. Después del aprendizaje, la aparición del sonido (sin la descarga) producía un cambio en la frecuencia cardíaca de los animales (cambio producido de manera incondicionada por la descarga eléctrica). Kapp y colaboradores pudieron observar que lesiones de este núcleo afectaban al condicionamiento del ritmo cardíaco ante el sonido que se había asociado con la descarga. Hoy día, se ha demostrado en distintos laboratorios que las lesiones del núcleo central afectan a todas las respuestas del condicionamiento del miedo y no sólo a las del sistema nervioso autónomo, como la alteración del ritmo del corazón.
- Los núcleos córtico-mediales reciben aferencias del bulbo olfativo (tanto del principal como del accesorio) y envían proyecciones a la corteza olfativa y al hipotálamo.
- Los núcleos basolaterales –donde se incluyen los núcleos lateral, lateral basal, basal medial y basal accesorio– tienen sus principales conexiones con la corteza cerebral, sobre todo con áreas de asociación sensorial como el giro temporal inferior, superior y el insular. Asimismo, están muy rela-

digitalia
www.digitalia.us

cionados con la corteza prefrontal orbitomedial, con el núcleo dorsomedial del tálamo y con el estriado ventral.

Figura 6.12. Principales conexiones de la amígdala.



La amígdala posee dos vías importantes de proyecciones:

1) La estría terminal, caracterizada por ser un haz de fibras con conexiones con el hipotálamo lateral, el núcleo del lecho de la estría terminal y el núcleo *accumbens*.
2) La vía amígdala-fugal-ventral, considerada como el conjunto difuso de fibras que envían la información a diferentes núcleos troncoencefálicos, al núcleo dorsomedial del tálamo, al giro cingular rostral y al córtex orbitofrontal.

La amígdala es un conjunto heterogéneo de núcleos que conectan las áreas corticales que procesan todas las informaciones sensitivas con los sistemas efectores del hipotálamo y del tronco del encéfalo.

Neuroquímica de la amígdala, el estrés y la ansiedad

En la amígdala se encuentran neuronas capaces de expresar CRF, o factor liberador de la hormona ACTH; esta hormona es segregada por la adenohipófisis en respuesta al estrés.

A lo largo de todo el cerebro, la amígdala se considera la estructura con mayor cantidad de receptores para las benzodiazepinas. Asimismo, también podemos encontrar en este núcleo una extensa población de receptores para péptidos opiáceos (implicados, por ejemplo, en las respuestas de hipoalgesia ante una situación estresante aguda que puede generar dolor).

digitalia
www.digitalia.es

Neuroquímicamente hablando, podemos relacionar la amígdala con los sistemas de neurotransmisores que regulan la activación cortical. De tal manera, en este núcleo podemos encontrar somas y vías noradrenérgicas, dopaminérgicas, serotoninérgicas y colinérgicas, que permiten una amplia inervación cortical.

A causa de su caracterización neuroquímica, la amígdala está muy relacionada con los procesos de estrés y ansiedad.

2.3.2. Condicionamiento clásico del miedo

El condicionamiento del miedo, un tipo de condicionamiento clásico, implica la presentación de un estímulo incondicionado aversivo (en general, se utiliza una pequeña descarga eléctrica en las patas del animal) al final de la presencia de un estímulo relativamente neutral, como pueda serlo una luz o un sonido.

Desde el inicio de los años veinte, con Paulov, es conocido que estímulos en un inicio neutrales pueden adquirir propiedades afectivas al asociarse contingentemente con acontecimientos significativos para los sujetos desde una perspectiva biológica.

Caracterización neural del condicionamiento del miedo a un sonido

Joseph LeDoux y colaboradores observaron que las lesiones bilaterales del complejo basolateral de la amígdala o del tálamo auditivo impedían el condicionamiento clásico del miedo a un sonido; por contra, ello no sucedía cuando las lesiones se generaban en la corteza auditiva.

En el condicionamiento del miedo, la información sensorial llega a la amígdala directamente del tálamo e indirectamente por medio de la corteza cerebral.

Condicionamiento del miedo al contexto

El condicionamiento del miedo al contexto se caracteriza por el hecho de que el estímulo condicionado no es un estímulo sensorial específico como una luz o un sonido, sino que se trata de un conjunto de estímulos.

Estudios de Russ Phillips, Joseph LeDoux, Michael Fanselow y otros observaron que las lesiones del hipocampo eliminaban selectivamente las respuestas de miedo provocadas por estímulos contextuales, sin afectar a las provocadas por estímulos sensoriales específicos.

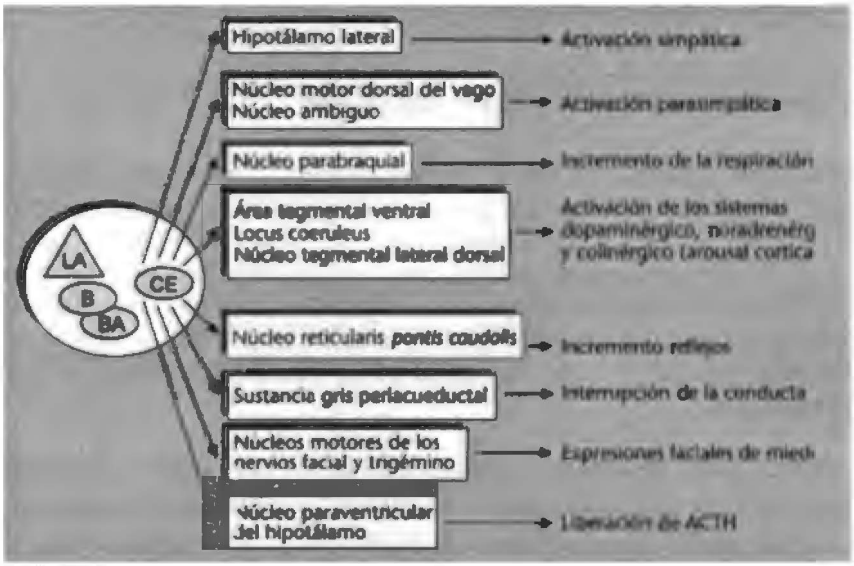
2.3.3. Núcleo central de la amígdala y las respuestas emocionales

Diferentes evidencias experimentales han puesto de manifiesto que lesiones del núcleo central de la amígdala afectan a todas las respuestas del condicionamiento del miedo. Asimismo, su estimulación produce incrementos en la tasa

digitalia
www.digitalia.us

cardíaca, frecuencia respiratoria, presión sanguínea, liberación de las hormonas del estrés, inmovilización conductual, hiperreflexia, entre otros.

Figura 6.13. Diferentes proyecciones del núcleo central de la amígdala y efectos provocados por su estimulación.



La amígdala parece ser una estructura implicada en la mediación tanto de las respuestas emocionales como del sentimiento consciente de la emoción.

El núcleo central intercede como mediador en la activación del *arousal* cortical por medio de sus proyecciones directas al córtex (sobre todo al giro cingular rostral y a la corteza orbitofrontal) y mediante sus proyecciones indirectas, a través del núcleo basal de Meynert.

2.3.4. Estudios clínicos

Diferentes estudios han verificado la relación de la amígdala con memorias implícitas de claves estimulares que señalizan las emociones expresadas facialmente. Experimentos sobre pacientes con lesiones bilaterales de la amígdala sugieren que esta estructura posee un papel primordial en el miedo, dado que los sujetos lesionados son incapaces de aprender las claves estimulares que individuos normales utilizan para reconocer expresiones faciales de miedo.

Las lesiones de la amígdala parece que impiden la capacidad de los sujetos para aprender el condicionamiento del miedo y la posibilidad de emisión de juicios sociales a partir de las expresiones faciales. En la enfermedad de Urbach-Wiethe se

digitalia
www.digitalia.es

produce una degeneración bilateral de la amígdala, asociada a una deposición anormal de calcio. La vida emocional de estos pacientes está muy empobrecida, con una capacidad muy reducida de poder modular emocionalmente las memorias.

Se ha visto que la estimulación eléctrica de la amígdala en humanos produce sentimientos de miedo y agresión. Estudios con humanos han puesto de manifiesto la implicación de la amígdala en el miedo, la cognición social y en el reconocimiento de las expresiones faciales emocionales.

2.3.5. El papel de la amígdala en la modulación emocional de la memoria

Desde los primeros teóricos del estudio de la emoción, siempre se ha sabido que las situaciones con mucha carga emocional se recuerdan mejor que situaciones neutrales. A raíz del atentado contra el World Trade Center de Nueva York, por ejemplo, la mayoría de las personas seremos capaces de recordar con bastante claridad y exactitud el lugar y la situación concreta donde nos encontrábamos cuando sucedieron los hechos.

En la actualidad, existen dos posturas frente al papel de la amígdala en los procesos de aprendizaje y memoria:

a) Existen autores, como Larry Cahill y James L. McGaugh, que exponen que la amígdala posee una función moduladora del almacenamiento de la información que tiene lugar en otras estructuras.

b) Otra postura es la propugnada por autores como Michael Fanselow y Joseph LeDoux, que hipotetizan que, además de esta función moduladora, la amígdala es un lugar donde puede almacenarse algún tipo de memoria, sobre todo aquellas de contenido emocional, puesto que en la amígdala se han encontrado mecanismos de plasticidad sináptica como consecuencia de diferentes aprendizajes de tareas de memoria implícita, como el condicionamiento del miedo.

La amígdala facilita los procesos de consolidación de memorias, tanto implícitas como explícitas o declarativas, cuando la información tiene una carga emocional considerable.

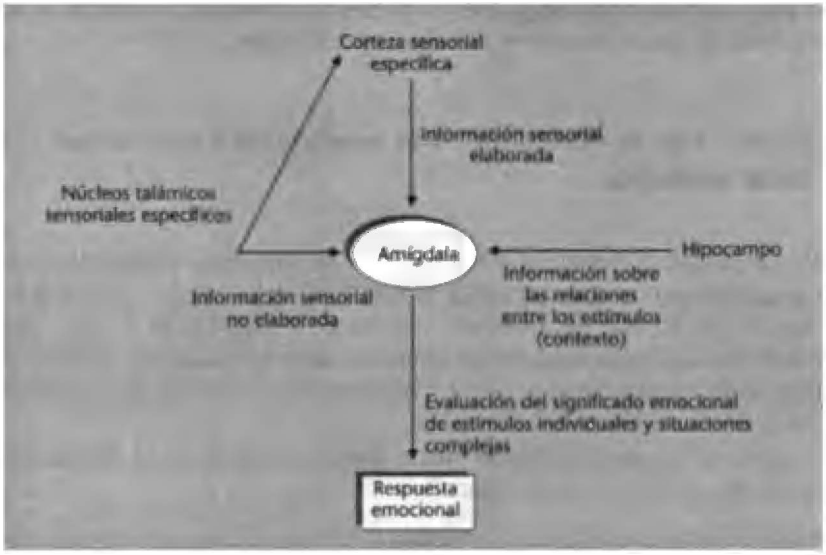
2.3.6. ¿Cómo procesa la amígdala la información del entorno para poner en marcha los mecanismos de respuesta emocional?

El complejo amigdaloide recibe tanto información de los núcleos sensoriales específicos del tálamo, como de la corteza cerebral. El hipocampo envía infor-

digitalia
www.digitalia.us

mación a la amígdala sobre las relaciones existentes entre los estímulos que forman un mismo contexto.

Figura 6.14. Procesamiento de la información de la amígdala y los mecanismos de respuesta.



La amígdala recibe información sensorial del tálamo y de la corteza, así como las relaciones entre los estímulos por medio del hipocampo, lo que le permite llevar a cabo una evaluación del significado emocional de la situación y generar los mecanismos de respuesta que se adecuen a las demandas del entorno.

2.4. Hipocampo y *septum*

2.4.1. Hipocampo

El hipocampo es una estructura que presenta un circuito interno anatómico bidireccional entre la corteza entorrinal y CA1.

El hipocampo, por medio de sus conexiones, envía y recibe información de zonas muy relacionadas con el procesamiento de la información emocional, como la amígdala, el córtex prefrontal y/o la corteza cingular.

Teorías del procesamiento neural de las emociones como las de Papez o MacLean conferían una gran importancia al hipocampo dentro de la coordinación de la expresión somática de las emociones, por medio de sus conexiones con el hipotálamo y los núcleos del tronco del encéfalo y con áreas corticales relacionadas con el sentimiento consciente de la emoción, como la corteza cingular, la corteza parahipocampal y/o la corteza prefrontal.

digitalia
www.digitalia.es

Hoy día, se ha visto que el hipocampo está más relacionado con procesos de aprendizaje y memoria que de procesamiento emocional.

La amígdala constituye el nexo de unión funcional y anatómico entre las respuestas y los aspectos del procesamiento cognitivo emocional, y no el hipocampo, como se pensaba en un principio.

2.4.2. *Septum*

El área septal, o *septum*, se localiza en posición anterior al hipocampo, formando la pared medial del ventrículo lateral. Por su relación, anatómicamente hablando, con estructuras como la amígdala, el hipotálamo o la formación hipocampal, el área septal parecería una estructura relacionada con los sistemas neurales de las emociones. Sin embargo, de los estudios experimentales únicamente se desprenden pequeñas relaciones funcionales con el procesamiento de la información emocional:

1) Se ha podido comprobar que la lesión de los núcleos septales produce hiperreactividad y un aumento de las conductas agresivas en ratas. Este efecto se disipa dos semanas después de la lesión, momento en el cual el animal se vuelve muy manso y pierde su rango social en el grupo.

2) La estimulación eléctrica del *septum* produce alteraciones de determinadas respuestas autonómicas.

La implicación del área septal en las emociones es indirecta.

2.5. Córtex y emociones

2.5.1. Lóbulos frontales y emociones

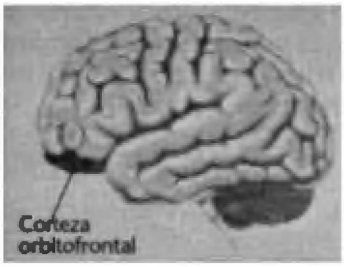
Numerosos estudios clínicos y experimentales han mostrado la implicación de los lóbulos frontales en las emociones, sobre todo de una zona concreta: la corteza orbitofrontal.

Corteza orbitofrontal: anatomía funcional

La corteza orbitofrontal es un área ubicada en la región ventromedial de la corteza prefrontal.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 6.15. Corteza orbitofrontal.



La corteza orbitofrontal se localiza en la parte basal de los lóbulos frontales, justo por encima de las órbitas oculares.

Por sus conexiones con regiones del córtex frontal y de otras estructuras cerebrales, la parte ventromedial del mismo (o corteza orbitofrontal) contiene información de la planificación conductual frontal y del procesamiento sensorial del entorno, lo que le permite actuar sobre el desarrollo de determinadas conductas y respuestas fisiológicas.

La región orbitofrontal de la corteza frontal posee un papel primordial en el procesamiento neural de las emociones.

Lesiones del córtex prefrontal

Se ha podido comprobar que lesiones del córtex orbitofrontal reducen las respuestas emocionales en primates. En 1935, John Fulton, Carlyle Jacobsen y colaboradores de la Universidad de Yale extirparon experimentalmente el córtex prefrontal de una chimpancé, Becky, que manifestaba intensas reacciones agresivas cuando cometía un error en una tarea de aprendizaje donde los aciertos significaban conseguir un refuerzo. Después de la intervención, Becky se mostró muy tranquila e indiferente a los errores en la prueba de aprendizaje. Fulton y Jacobsen comunicaron sus resultados sobre la extirpación bilateral de los lóbulos frontales de la chimpancé en un encuentro científico al que asistió el neuropsiquiatra lusitano Egas Moniz. Este último, animado por los hallazgos de Fulton y Jacobsen, y apoyado por estudios clínicos, que sugerían que la extirpación de los lóbulos frontales en pacientes con tumores no provocaba deterioro intelectual, persuadió al neurocirujano Almeida Lima con el fin de operar a toda una serie de pacientes con patologías psiquiátricas, hipotetizando que esta intervención podría aliviar los síntomas de ansiedad y frustración que sufrían los internos. La primera intervención, realizada en noviembre de 1935, consistió en seis pequeños cortes en el tejido prefrontal, mediante una leucotomía. Moniz informó a la comunidad científica de que la leucotomía no sólo no producía efectos adversos en sus pacientes, sino que también era capaz de reducir notablemente los síntomas psiquiátricos. Este hecho popularizó la técnica y, en los años cuarenta, el norteameriaco Walter Freeman desarrolló una variación

digitalia
www.digitalia.us

de la misma (la lobotomía transorbital), consistente en desconectar el córtex prefrontal del resto del cerebro por medio de la inserción, a través de la órbita ocular, de una varilla afilada. De este modo, se evitaba la trepanación del cráneo, y podía realizarse en la misma consulta del médico en poco más de diez minutos. Años después, surgieron distintos estudios que describían los graves efectos secundarios que producía esta intervención quirúrgica. En 1949, Egas Moniz recibió el premio Nobel de Fisiología y Medicina por el desarrollo de la lobotomía prefrontal. Con posterioridad, quedó parapléjico porque uno de sus pacientes le disparó en la consulta. Películas como *Alguien voló sobre el nido del cuco*, de Milos Forman (1975), o *Monas como Becky*, del director catalán Joaquim Jordà (1999), recogen la implicación social que significó esta técnica en la medicina de mediados de siglo.

En los años treinta y cuarenta, serían, así, testigos de la aplicación de la lobotomía prefrontal, consistente en cortar las fibras de conexión entre la corteza orbitofrontal y el resto del cerebro, a pacientes psiquiátricos.

Tras años de utilización de la lobotomía prefrontal, pudo recogerse la cantidad suficiente de datos para describir los graves efectos secundarios que la misma originaba a los pacientes.

La literatura científica, con el sorprendente caso clínico de Phineas Gage, permite ilustrar el efecto de las lesiones frontales sobre las emociones. En 1848, Phineas Gage, capataz de la línea de ferrocarriles de Vermont, sufrió un terrible accidente: una barra de hierro atravesó su cerebro, penetrando por la mejilla izquierda hasta el vértice de la cabeza. El trozo de hierro lesionó la corteza prefrontal de las superficies ventral e interior, y permanecieron intactas las caras laterales de la corteza prefrontal. Tras la lesión, su comportamiento emocional estaba fuera de control, siendo infantil, y sus acciones irresponsables. Phineas Gage, después de esta lesión, no pudo hacer planes de futuro a largo plazo, ni actuar según las normas sociales o decidir, en el curso de una acción determinada, sobre las consecuencias ventajosas de la misma (anticipar consecuencias).

En 1848, John Harlow publicó el artículo "Una barrena atravesó la cabeza de un paciente", donde podía leerse el caso de Phineas Gage. La barra de hierro produjo un agujero de más de 9 cm en el cráneo de este joven capataz; cuatro semanas después del accidente, la recuperación de la herida fue considerable, teniendo en cuenta su gravedad y la cantidad de sangre que perdió. No obstante, los familiares y conocidos de Gage describieron que después del percance no era el mismo: "le había cambiado la personalidad". Como consecuencia de su falta de responsabilidad en la vida diaria, Phineas Gage perdió el trabajo y vivió doce años más, hasta su muerte, dependiendo de sus familiares. Hoy día, su cráneo puede contemplarse en Boston, en la Facultad de Medicina de Harvard; sin embargo, desgraciadamente no se realizó ninguna autopsia de su cerebro. Recientemente, Antonio y Hanna Damasio, aplicando la técnica de Brainvox, han podido reconstruir tridimensionalmente la localización de la lesión en la corteza orbitofrontal.

digitalia
www.digitalia.us

En los últimos años, estudios de Antonio Damasio y colaboradores han demostrado que lesiones de la corteza orbitofrontal en pacientes adultos no alteran la capacidad de valorar el significado social de situaciones teóricas; sin embargo, les incapacitan para poder aplicar dichas valoraciones en su vida real. Si la lesión tiene lugar en edades muy tempranas, puede afectar a la capacidad de los pacientes de poder aprender un patrón de conducta social con respecto a los valores éticos y morales de la sociedad donde viven.

Capítulo VI, apartado 2. Gráfico 81.

a) Sujetos adultos con lesiones prefrontales. b) Sujetos con lesiones tempranas de la corteza prefrontal.

La lesión bilateral de la corteza orbitofrontal incapacita a los individuos para poder anticipar el resultado de las consecuencias de su conducta.

2.5.2. Circunvolución cingular

La corteza cingular, área perteneciente al sistema límbico, recibe y envía proyecciones al resto del sistema límbico y a diferentes regiones del córtex frontal.

La estimulación eléctrica del córtex cingular produce sentimientos emocionales positivos y negativos; su lesión genera una pérdida o disminución de la conducta motora voluntaria (mutismo y acinesia), y puede provocar, en casos muy graves, la muerte del paciente.

Según algunos investigadores, como el ya mencionado Antonio Damasio, la corteza cingular constituye un lugar de confluencia de los procesos atencionales, mnésicos y de los sistemas neurales implicados en las emociones. Existen evidencias experimentales que relacionan el sistema de la toma de decisiones de los lóbulos frontales con su influencia bidireccional sobre la corteza cingular.

La corteza cingular parece que se constituye como un área de nexo anatómico entre los procesos funcionales de la toma de decisiones, las emociones y la memoria.

2.6. Lateralización de las emociones

Como sucede en otras funciones cerebrales, existe una asimetría lateral en el procesamiento neural de las emociones, dado que el hemisferio derecho tiene un papel más importante tanto en el reconocimiento, como en la expresión emocional. No obstante, el hemisferio izquierdo también participa en el control de la información emocional.

digitalia
www.digitalia.us

2.6.1. Reconocimiento de las emociones

Parece que el hemisferio derecho dispone de una mayor capacidad para detectar las diferencias visuales en las expresiones emocionales faciales y posturales, así como para poder detectar con un menor índice de error la modulación emocional de la voz o prosodia:

1) En 1991, Bowers y colaboradores observaron que pacientes con lesiones en el hemisferio derecho presentaban dificultades para reconocer las emociones expresadas facial y manualmente. Asimismo, mostraban un grave deterioro a la hora de describir imágenes mentales de expresiones emocionales.

2) Estudios de neuroimagen han mostrado un incremento en la actividad de la corteza prefrontal derecha ante el reconocimiento emocional a partir del tono de la voz.

W.W.W. Capítulo VI, apartado 2. Gráfico 82.

George y colaboradores (1996), por medio de una tomografía de emisión de positrones, observaron una activación frontal en ambos hemisferios ante el reconocimiento emocional a partir del significado del lenguaje; sin embargo, únicamente vieron una activación de la corteza prefrontal derecha cuando el reconocimiento se daba a partir del tono de la voz..

El hemisferio derecho posee mayor importancia que el izquierdo en el reconocimiento y comprensión de las emociones.

2.6.2. Expresión emocional

Pacientes con lesiones en las porciones suprasilvianas de los lóbulos frontal posterior y parietal anterior del hemisferio derecho poseen dificultades para manifestar las emociones por medio de la modulación del tono del lenguaje. La aprosodia es un trastorno caracterizado por la tendencia a hablar de manera monótona, con el mismo patrón de lenguaje, pero con una correcta percepción cognitiva de los sentimientos. Así, una persona con aprosodia que, además, ha sufrido la pérdida de un ser querido, puede expresar su dolor emocional con el contenido del lenguaje, pero con un tono que parecería de auténtica indiferencia.

Diferentes estudios, tanto en seres humanos como en primates no humanos, han encontrado asimetrías laterales en la intensidad de la expresión emocional. Así, las expresiones faciales se manifiestan de manera más rápida, con más intensidad y de manera más completa en la musculatura facial izquierda (que está controlada por el hemisferio derecho).

digitalia
www.digitalia.us

2.6.3. Lateralización funcional de la corteza: emociones positivas y negativas

Diferentes estudios de neuroimagen apoyan la hipótesis de que la corteza prefrontal del hemisferio izquierdo está relacionada con las emociones positivas, mientras que la del derecho lo estaría con las emociones negativas.

Estudios electrofisiológicos han puesto de manifiesto que la activación de la corteza prefrontal izquierda parece que inhibe las emociones negativas, así como la disposición del sujeto a sufrir estados emocionales negativos.

Análisis epidemiológicos han descrito que la incidencia y gravedad de síntomas depresivos es mayor en pacientes con lesiones del hemisferio anterior izquierdo. Asimismo, algunos estudios clínicos han mostrado que lesiones del hemisferio anterior derecho pueden generar signos desmesurados de emociones positivas.

3. Estrés

3.1. La respuesta de estrés

3.1.1. Aproximación histórica al estudio del estrés: el inicio del concepto de estrés

Ya en 1910, el médico William Osler relacionó la angina de pecho con el estilo de vida que llevaban los hombres de negocios en Londres y empezó a utilizar la palabra, proveniente del inglés, *stress*.

Reacción de alarma

En 1929, Walter Bradford Cannon acuñó el término *homeóstasis*, con el que se refería al conjunto de procesos que se ponen en marcha con el fin de mantener estable el medio interno del organismo, ante los estímulos ambientales que puedan desequilibrarlo. En 1934, Walter Bradford Cannon pronunció una conferencia en el Colegio de Físicos de Filadelfia titulada "Stresses and Strains of Homeostasis", donde expuso que el sistema nervioso autónomo debía poseer la función de mantener la condición homeostática del medio interno ante las alteraciones provocadas por el medio externo. Esta conferencia se publicó un año después y fue uno de sus últimos trabajos, dado que murió aquel mismo año.

El sujeto puede responder ante situaciones que ponen en peligro su vida, luchando o huyendo de las mismas. Estas respuestas de lucha y huida, según Cannon, dependen fundamentalmente del sistema nervioso autónomo y de la médula suprarrenal.

digitalia
www.digitalia.us

La finalidad de la reacción de alarma es la movilización de los recursos corporales para una respuesta rápida de lucha o huida, en presencia de un estímulo potencialmente nocivo para el organismo.

Medicina psicosomática

En 1935, Dunbar publicó un libro sobre las emociones y los cambios corporales generados por las mismas. Cuatro años después, se fundó la Sociedad Americana de Medicina Psicosomática y se publicó el primer número de la revista *Journal of Psychosomatic Medicine*.

En 1939, Alexander propuso que la medicina psicosomática estaba encargada de estudiar la interacción de los aspectos fisiológicos y psicológicos de las funciones corporales normales y patológicas.

Si bien tanto Dunbar como Alexander se sentían continuadores de las ideas de Cannon, a diferencia de este último, estos autores pensaban que ciertos hechos mentales podían influir sobre el cuerpo y, en última instancia, generar modificaciones.

El punto de vista de la medicina psicosomática se basó en un modelo dualista de interacción entre el cuerpo y la mente.

Síndrome general de adaptación

En 1936, Hans Selye definió el síndrome general de adaptación como el conjunto de cambios fisiológicos que tienen lugar, por parte del organismo, como respuesta a todo un abanico de estímulos nocivos. Selye describió diferentes cambios orgánicos en respuesta al estrés, como aumentos del tamaño de la glándula suprarrenal, involuciones del timo (órgano linfoide situado en el mediastino superior, frente a la tráquea y los bronquios), disminución de la masa de los órganos linfoides o bien úlceras gastrointestinales.

En 1956, Selye publicó el libro *The Stress of life*, donde explicaba cómo llegó a descubrir el síndrome general de adaptación. Con veintiocho años, Selye estaba investigando las hormonas gonadales y descubrió que la inyección de extractos ováricos generaba en los animales un aumento del peso de las glándulas suprarrenales, la atrofia del timo y de los ganglios linfáticos y la aparición de úlceras gástricas. Selye continuó su investigación y pudo observar que la administración de extractos de placenta, de riñón, de bazo y de otras muchas sustancias producía el mismo efecto. Este hallazgo decepcionó al investigador a causa de la inespecificidad del efecto. No obstante, más tarde Selye demostró que estímulos como el frío, el calor, la administración de sustancias como la adrenalina, el ejercicio forzado, etc. también producían los síntomas del síndrome general de adaptación. Selye describió las reacciones del organismo ante estímulos adversos y demostró que dichas reacciones eran las mismas independientemente del agente desencadenante.

En el síndrome general de adaptación se pueden distinguir tres fases:

digitalia
www.digitalia.us

a) Reacción de alarma: cuando el organismo se encuentra ante una situación de peligro, se genera una activación del sistema nervioso simpático y de la médula adrenal, que produce un aumento de la secreción de noradrenalina y adrenalina. Esta fase tiene como objetivo movilizar los recursos energéticos de manera rápida. Si la fuente de estrés continúa, se pasa a la fase siguiente.

b) Resistencia: el organismo debe redistribuir los recursos energéticos evitando actividades que no significan ninguna finalidad inmediata para la supervivencia del sujeto.

c) Agotamiento: cuando las fuentes de estrés se mantienen y tienen considerable magnitud, el individuo puede perder su capacidad de resistencia y pueden aparecer diferentes patologías, las cuales Selye denominó *enfermedades de adaptación* (alteraciones nerviosas, úlceras gastrointestinales, hipertensión, alteraciones cardiovasculares, etc.).

Selye, a diferencia de Cannon, se centró, sobre todo, en las respuestas de la corteza de la glándula suprarrenal y de la hipófisis. Así, dividió las hormonas segregadas por la corteza adrenal en dos tipos:

1) Aquellas que favorecen los procesos inflamatorios y regulan el metabolismo de los minerales (mineralcorticoides).

2) Aquellas que disminuyen los procesos inflamatorios y regulan el metabolismo de los azúcares (glucocorticoides).

Según Selye, los glucocorticoides estarían implicados en el periodo de resistencia que sigue la respuesta inicial y rápida del estrés, cuando la fuente o el estímulo estresante se prolonga o es de elevada intensidad; además, sugirió que la mayoría de los efectos perjudiciales del estrés estarían producidos por la secreción continuada de dichas hormonas.

El síndrome general de adaptación constituye una herramienta adaptativa, puesto que permite la movilización de energía para responder con el máximo rendimiento a las demandas de una situación, aunque puede generar graves problemas de salud al organismo si se mantiene de manera prolongada.

Psicoendocrinología

Los trabajos de Selye sirvieron, entre otras cosas, para dar un empuje a la aparición de una nueva disciplina: la Psicoendocrinología. Muchos autores trabajaron en el estudio de las hormonas para observar cómo podían explicar e influir sobre la conducta.

Un aspecto capital que impulsó este tipo de investigaciones fue el descubrimiento de las relaciones entre el sistema endocrino y el nervioso. Selye vio que la actividad del hipotálamo y del sistema nervioso simpático podían tener una gran influencia en otros sistemas fisiológicos y en el estado de salud general del organismo.

digitalia
www.digitalia.us

El cerebro tiene un papel regulador primordial de la respuesta inespecífica, descrita por Selye como el síndrome general de adaptación.

3.1.2. Definición de estrés

La respuesta de estrés es el intento del organismo de restablecer el equilibrio homeostático y de adaptarse a unas situaciones biológicas y/o psicológicas y/o sociales, consistente en un conjunto de cambios en el ámbito fisiológico (alteraciones de diferentes sistemas del organismo) y psicológico (alteraciones en las percepciones y cogniciones), donde interactúan los sistemas nervioso, endocrino e inmunitario.

Esta respuesta de estrés puede ponerse en marcha no sólo ante una lesión física o psicológica, sino también ante su expectativa y, asimismo, puede repercutir sobre el rendimiento de la persona y su estado general de salud.

La respuesta de estrés puede modularse por todo un conjunto de variables cognitivas y personales del sujeto, así como por una serie de factores de ámbito social.

Desde un punto de vista adaptativo, el estrés permite la movilización inmediata de las reservas energéticas del organismo; asimismo, a más largo plazo, posibilita un ahorro de energía, inhibiendo los sistemas fisiológicos que no poseen la finalidad inmediata de la supervivencia del sujeto.

La respuesta de estrés posee un alto valor adaptativo, puesto que genera cambios en el organismo con el propósito de facilitar el enfrentamiento de una situación de amenaza, pero también puede tener consecuencias negativas en casi la totalidad de los sistemas fisiológicos.

3.1.3. Respuesta fisiológica al estrés

Ante un estímulo estresante se genera todo un conjunto de cambios orgánicos con un patrón muy general de respuesta. Dependiendo del tipo de estrés, de la duración y frecuencia del estímulo, así como de su naturaleza, se producirán unas respuestas del cuerpo a corto o a largo plazo, con el fin de adecuar el medio interno del individuo a las demandas del medio externo.

Respuesta a largo plazo del estrés

La respuesta de estrés a largo plazo implica la activación del haz hipotálamo-hipofisario-adrenal.

WWW Capítulo VI, apartado 3. Gráfico 83.

Los glucocorticoides son hormonas esteroidales que se sintetizan en la capa fascicular de la corteza de la glándula adrenal.

digitalia
www.digitalia.us

Capítulo VI, apartado 3. Gráfico 84.

En respuesta al estrés, los glucocorticoides refuerzan las acciones del sistema nervioso simpático sobre el sistema circulatorio y contribuyen a mantener los niveles de glucosa en la sangre. Asimismo, facilitan la disponibilidad de grasas como fuente de energía. Los glucocorticoides, por ejemplo, generan una inhibición del almacenamiento de glucosa en los tejidos periféricos (por medio de la inhibición de la secreción de insulina e incrementando la secreción de glucagón -hormona proteica formada en las células a de los islotes de Langerhans en el páncreas), estimulan la gluconeogénesis hepática y provocan un aumento de aminoácidos en la sangre, para generar nueva glucosa y reparar los tejidos dañados. Así pues, el glucagón, contrariamente a la acción de la insulina, hace aumentar la glucemia, actuando por medio del aumento de la actividad fosforilásica del hígado con el fin de movilizar las reservas de glucógeno hepático y aumentando la utilización periférica de glucosa.

Estas hormonas estimulan la capacidad de respuesta conductual, llevando probablemente sus efectos al cerebro. Entre otras acciones, una secreción prolongada de estas hormonas esteroidales:

- Inhibe los procesos inflamatorios que ayudan al organismo a reducir el daño en los tejidos en caso de lesiones.
- Reduce la respuesta del sistema inmunitario y, por consiguiente, disminuye la resistencia a la infección.
- Retrasa el crecimiento de nuevo tejido en torno a una herida.
- Suprime la secreción de hormonas sexuales y altera el crecimiento corporal.

Los glucocorticoides generan una amplia variedad de efectos, tanto en los tejidos periféricos como en el sistema nervioso central.

Respuesta a corto plazo del estrés

Los cambios rápidos en respuesta al estrés se producen como consecuencia de la activación del sistema simpático adrenomedular, provocando un aumento del riego sanguíneo en los órganos que necesitan responder con rapidez ante la situación estresante (como el corazón, los músculos o el cerebro) y generando una serie de cambios fisiológicos generales.

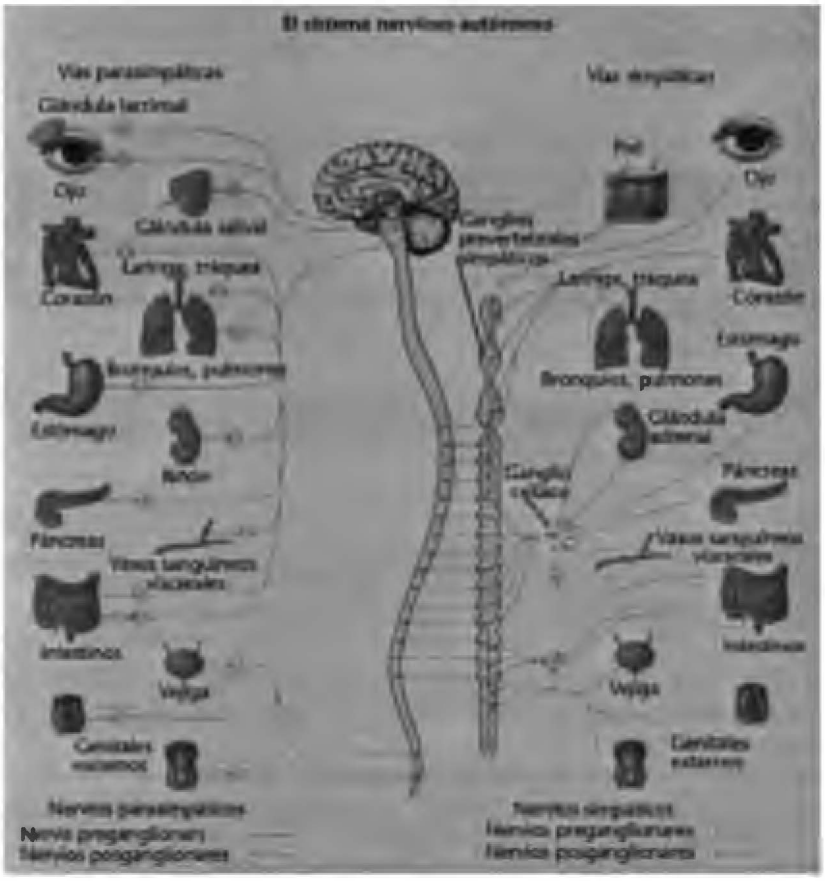
Tabla 6.1. Algunos parámetros fisiológicos que caracterizan la respuesta inmediata de estrés.

• Aumento de la frecuencia y fuerza del latido cardíaco.
• Contracción del bazo.
• Vasoconstricción esplénica.
• Aumento del número de eritrocitos circulantes.

digitalia
www.digitalia.us

- Liberación hepática de azúcar almacenada hacia la musculatura.
- Aumento de glucemia.
- Redistribución de la sangre que circula por la piel y vísceras.
- Incremento de la capacidad respiratoria y dilatación bronquial.
- Dilatación de la pupila.
- Aumento de la coagulabilidad de la sangre.
- Aumento de los linfocitos circulantes.
- Inhibición de la segregación de insulina y estimulación de la secreción de glucagón en el páncreas.

Figura 6.16. Vías simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso autónomo.



La activación del sistema nervioso simpático se inicia cuando la información hipotalámica llega a las células preganglionares simpáticas de la médula espinal, por medio del núcleo paraventricular del hipotálamo o, indirectamente, a través del núcleo del tracto solitario. Esta información llega a la cadena ganglionar simpática paravertebral, donde se localiza la sinapsis con las neuronas posganglionares. Estas últimas liberan noradrenalina en los diferentes órganos que inervan. Asimismo, las neuronas preganglionares simpáticas producen la activación directa de la médula de la glándula suprarrenal, estimulando la liberación de adrenalina.

digitalia
www.digitalia.es

Ante un estímulo estresante, la rama simpática del sistema nervioso autónomo aumenta la secreción de noradrenalina y estimula la médula de la glándula suprarrenal a fin de que segregue adrenalina, generando diferentes procesos metabólicos que proporcionan la energía.

Si el estrés se mantiene durante un tiempo prolongado, el sistema simpático mantiene una actividad elevada, y puede desencadenar varias patologías metabólicas y fisiológicas.

El hipotálamo es la estructura encargada de coordinar la activación del sistema nervioso autónomo y del haz hipotálamo-hipofisario-adrenal ante el estrés.

3.2. Estrés y salud

Desde los estudios de Seyle, numerosas evidencias experimentales han relacionado el estrés con varios procesos patológicos. Por ejemplo, en 1953 Cohen y colaboradores mostraron que personas sometidas a estrés crónico –como los supervivientes de campos de concentración– presentaban más problemas de salud en las etapas posteriores de su vida que otras personas de la misma edad y situación socioeconómica que no habían pasado por circunstancias crónicas estresantes.

3.2.1. Efectos del estrés sobre las funciones cardiovasculares y renales

Como respuesta al estrés, en el organismo se produce un aumento del gasto cardíaco y una redistribución del flujo sanguíneo, con el fin de preservar las funciones cerebrales y cardíacas y aumentar el aporte de sangre hacia los músculos:

1) El corazón se acelera, incrementando la velocidad e intensidad de los latidos, por medio de la activación del sistema nervioso simpático y la inactivación del parasimpático.
2) Se produce constricción de algunas arterias principales.
3) Las arterias del sistema mesentérico –que suministran sangre al tracto digestivo y los vasos sanguíneos de los riñones y de la piel– se estrechan, y permiten un aumento de flujo sanguíneo hacia los músculos y el cerebro.

Con el fin de mantener constante el volumen de sangre se necesita agua, pero mucha del agua corporal sufre un proceso de eliminación a través de la formación de orina. Así, el cerebro enviará información a los riñones para que detengan el proceso de formación de orina y el agua pueda ser reabsorbida por la sangre.

digitalia
www.digitalia.us

Se puede observar la respuesta cardiovascular y renal al estrés en la figura 5.118: la vasopresina, o también denominada *hormona antidiurética* (ADH), y otras hormonas relacionadas regulan el equilibrio hídrico del cuerpo, con el fin de preservar el volumen del líquido que rodea las células y mantener el flujo sanguíneo constante en los órganos que lo necesitan, en respuesta a un estímulo estresante.

Estrés crónico y enfermedades cardiovasculares

La respuesta de estrés hace que tanto el corazón como los vasos sanguíneos trabajen durante más tiempo, con lo que se genera un mayor desgaste fisiológico. De hecho, con el estrés se produce un incremento en la fuerza motora del flujo sanguíneo, aumentando la probabilidad de aparición de pequeñas lesiones en los vasos.

Las grasas, la glucosa y las células sanguíneas de coagulación (plaquetas) que circulan por la sangre se adhieren a la capa dañada del revestimiento interno de los vasos sanguíneos, y generan un engrosamiento de la misma. De este modo, los vasos sanguíneos empiezan a obstruirse, disminuyendo, en consecuencia, el flujo de la sangre. Tanto la adrenalina como los glucocorticoides agravan la formación de estas obturaciones, denominadas *placas ateroscleróticas*.

Ante una situación de estrés, el corazón consume más glucosa y oxígeno y, por tanto, necesita una vasodilatación; la presencia de placas ateroscleróticas provocará vasoconstricción.

El estrés crónico puede aumentar la probabilidad de sufrir enfermedades cardiovasculares.

3.2.2. Estrés y metabolismo

Cuando ingerimos los alimentos, los nutrientes son almacenados y movilizados (en caso de necesitar energía) de manera diferencial:

a) Las proteínas se almacenan como tales; sin embargo, ante una situación estresante son movilizadas como aminoácidos.

b) El almidón, los azúcares y otros carbohidratos son almacenados como glucógeno en los músculos y en el hígado, pero se movilizan en forma de glucosa ante una situación de emergencia.

c) Las grasas se almacenan como triglicéridos, pero ante la respuesta de estrés se movilizan como ácidos grasos y otros compuestos.

La mayor parte de las reservas energéticas del cuerpo se almacenan como grasas (triglicéridos) y una pequeña cantidad lo harán como glucógeno o proteínas. Es conveniente considerar que un gramo de grasa es capaz de almacenar el doble de energía que un gramo de glucógeno.

digitalia
www.digitalia.us

El estrés prolongado genera una inhibición de todas las actividades dirigidas hacia el crecimiento, reproducción y resistencia a la infección, en favor de los mecanismos que facilitan la movilización inmediata de energía.

3.2.3. Estrés y sistema digestivo

Como se ha visto en el apartado anterior, durante la respuesta de estrés, el sistema nervioso simpático se activa y se inhibe el parasimpático –este último sería la rama del sistema nervioso autónomo mediador de la digestión.

Dentro de la respuesta de estrés disminuye también el flujo sanguíneo que llega al estómago para poder suministrar oxígeno y glucosa a otras partes del cuerpo.

El proceso de digestión requiere un elevado gasto energético y, por consiguiente, queda interrumpido con rapidez como consecuencia del estrés.

Formación de úlceras pépticas

Una úlcera es una lesión en la pared de un órgano; cuando esta lesión se produce en el estómago o en los órganos adyacentes podemos hablar de *úlceras pépticas*.

Posibles causas de formación de las úlceras pépticas ante el estrés:

1) *Rechazo de los ácidos*: la pared del estómago está constituida por varias capas que están revestidas por una mucosa espesa. El estómago segrega bicarbonato –una solución básica– con el fin de neutralizar el exceso de ácido clorhídrico -sustancia que descompone químicamente los alimentos. De este modo, ante un estrés crónico, el organismo corta la secreción de ácidos en el estómago e inhibe la digestión. Con el objetivo de ahorrar recursos, el estómago recorta el engrosamiento celular de las partes estomacales y disminuye la secreción de mucosa y bicarbonato. Tras el periodo de estrés, el estómago segrega cantidades normales de ácido clorhídrico; sin embargo, sus paredes ya no poseen la misma capacidad defensiva.

2) *Sobreproducción de ácido clorhídrico*: en condiciones normales, las células que segregan el ácido clorhídrico en el estómago analizan el pH del interior de este último, para adecuar la cantidad de ácido liberada con la cantidad de comida ingerida. En algunas personas, este mecanismo de regulación no funciona correctamente, por lo que genera demasiada secreción de ácido. El estrés puede agravar este problema en la degradación.

3) *Disminución del flujo sanguíneo*: ante una situación de estrés, el sistema nervioso simpático desvía la sangre del estómago hacia los músculos activados, el cerebro y el corazón. Si el estímulo estresante es largo o de alta intensidad, pue-

digitalia
www.digitalia.us

de provocar pequeñas apoplejías, de manera que genera necrosis celular en las paredes del estómago.

4) *Infecciones*: en la mayoría de los casos de úlceras pépticas, dentro del estómago se han encontrado infecciones por *Helicobacter Pylori*, bacteria que puede dañar las paredes de este órgano. Diferentes estudios han mostrado que la infección en sí misma es insuficiente para poder causar las úlceras.

5) *Cantidades insuficientes de prostaglandinas*: el organismo puede reparar las lesiones en las paredes del estómago por medio de la secreción de prostaglandinas, que aceleran el proceso de cicatrización y hacen aumentar el flujo sanguíneo. Durante la respuesta de estrés, los glucocorticoides inhiben la secreción de prostaglandinas.

La respuesta de estrés afecta a la sobreproducción de ácido clorhídrico en el interior del sistema gastrointestinal y disminuye las defensas del estómago frente al efecto de este ácido sobre las células que constituyen sus paredes. Asimismo, facilita la infección por bacterias que pueden dañar las paredes del aparato digestivo. En 1943, se publicó un trabajo que recogía las observaciones de Wolf y Wolff sobre un sujeto neoyorquino (Tom) que, comiendo sopa, se quemó el esófago a la edad de nueve años. Este sujeto se alimentaba poniendo directamente la comida en el estómago, mediante una fístula. Este accidente le sirvió a Wolf y Wolff para observar los cambios generados en la mucosa estomacal mientras Tom experimentaba diferentes estados emocionales. Con el estudio, pusieron de manifiesto que las reacciones emocionales pueden repercutir sobre los cambios en los sistemas fisiológicos corporales.

Se ha podido comprobar que la estimulación eléctrica de la amígdala aumenta la liberación de ácido clorhídrico y reduce el flujo sanguíneo en el estómago. El estrés constituye un factor primordial en la formación y agravamiento de las úlceras pépticas.

3.2.4. Estrés y crecimiento

El proceso de crecimiento requiere energía. En este sentido, varias hormonas poseen la función de movilizar la energía y los materiales necesarios para la expansión del cuerpo.

El estrés a largo plazo inhibe el proceso de crecimiento.

Inhibición del crecimiento durante la respuesta de estrés

El hipotálamo libera, por medio de la adenohipófisis, dos hormonas que regulan la secreción de la hormona del crecimiento (GH): la hormona liberadora de la GH (GHRH) y la somatostatina, o también denominada *hormona inhibito-*

digitalia
www.digitalia.us

ria de la GH. La fluctuación normal del nivel de GH depende de la integración de las señales cerebrales de estimulación por parte de la GHRH con las señales de inhibición por parte de la somatostatina.

Diferentes estudios con animales han puesto de manifiesto que el efecto del estrés sobre el crecimiento se podría deber a un exceso de somatostatina.

Un estudio en un orfanato alemán puso de manifiesto los importantes efectos del estrés sobre el crecimiento. Con la culminación de la Segunda Guerra Mundial, dos grupos de niños estaban bajo la supervisión de dos niñeras diferentes. Una de ellas tenía mucho contacto afectivo con los niños, mientras que la otra reducía al máximo el contacto, limitándose a resolver las necesidades biológicas. El estudio demostró que los niños de la primera niñera tenían un índice de crecimiento muy superior a los niños de la segunda.

Las hormonas del crecimiento también participan en la reparación del tejido óseo. La GH, las somatomedinas, la hormona paratiroidal y la vitamina D posibilitan que las partes viejas de los huesos estén desintegradas y se vayan renovando constantemente. Las hormonas del estrés alteran el tráfico de calcio e imposibilitan la renovación ósea.

Los glucocorticoides inhiben el crecimiento de nuevos huesos, dado que interrumpen la división de las células precursoras del hueso en los extremos del mismo.

Durante el estrés a corto plazo se estimula la secreción de GH, dado que dicha hormona facilita la descomposición de los nutrientes almacenados y contribuye a la movilización de energía. A largo plazo, sin embargo, la secreción de GH es inhibida, puesto que su función principal consiste en estimular el crecimiento, proceso que requiere mucho gasto energético.

El estrés a largo plazo aumenta los riesgos de osteoporosis y puede causar atrofia esquelética.

3.2.5. Estrés, sexo y reproducción

En condiciones normales, las células hipotalámicas liberan en el sistema porta-hipotálamo-hipofisario la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Esta última estimula la secreción en el torrente circulatorio, por parte de la adenohipófisis, de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículo-estimulante (FSH). La LH y la FSH provocarán que las gónadas sexuales (testículos y ovarios) segreguen las hormonas sexuales.

El estrés, por medio de la producción de endorfinas, es capaz de inhibir la producción de GnRH. Asimismo, en la respuesta de estrés se libera prolactina, lo que disminuye la sensibilidad adenohipofisaria por la GnRH.

Se ha podido comprobar que los glucocorticoides reducen la respuesta de las gónadas sexuales a la LH y que la secreción de CRF fomenta la inhibición de la GnRH.

El estrés reduce los niveles de testosterona, en machos, y de estradiol, en hembras, de manera que afecta a diferentes niveles del haz endocrino.

digitalia
www.digitalia.us

Respuesta sexual masculina

En el ser humano, la erección es hemodinámica, es decir, se produce con un incremento del riego sanguíneo del pene y con el bloqueo de la vía de salida de la sangre, con lo que el pene se llena de sangre y se endurece. La erección hemodinámica está controlada por el sistema nervioso parasimpático; ante situaciones de estrés, este último es inhibido, y produce un bloqueo de dicha conducta.

Véase el ejemplo del caso de la hiena manchada de África oriental. En esta especie, la hembra es más agresiva y tiene más fuerza que el macho; como añadido, dispone de un falso saco escrotal formado por células adiposas y un clítoris que puede ponerse erecto. Considerada, en esta especie animal, la erección como un símbolo de subordinación social, cuando una hembra ataca a un macho, este último tendrá probablemente una erección, puesto que dentro de las hienas manchadas esta respuesta aparece ante el estrés.

El estrés incide sobre la erección peneana, por medio de la inhibición del sistema nervioso parasimpático.

Respuesta sexual femenina

El sistema endocrino de las hembras contiene una pequeña cantidad de hormonas masculinas, procedentes de las glándulas suprarrenales. En las células adiposas femeninas hay una enzima, la α-aromatasa, que convierte estas hormonas masculinas en estrógenos (hormonas femeninas).

El estrés reduce el número de células adiposas y, por lo tanto, disminuyen las cantidades de α-aromatasa; con ello, se inhiben algunos aspectos del sistema reproductor femenino. La respuesta de estrés facilita la secreción de endorfinas y encefalinas, sustancias que inhiben la secreción de GnRH. Asimismo, la liberación de prolactina y de glucocorticoides durante la respuesta de estrés inhibe la sensibilidad de las gónadas a la LH.

El estrés inhibe los niveles de progesterona, con lo que se interrumpe la maduración de las paredes uterinas.

Como los estrógenos contribuyen a recalcificar los huesos y ayudan a impedir la aterosclerosis, su inhibición durante el estrés puede afectar a los sistemas cardiovasculares y músculo-esquelético.

La disminución de los niveles circulantes de estrógenos durante el estrés inhibe el deseo sexual en las mujeres. El estrés altera el ciclo reproductivo e influye negativamente sobre el deseo sexual femenino.

3.2.6. Efectos del estrés sobre el hipocampo

Durante la vejez, se dan niveles elevados de glucocorticoides, a causa de un error en la retroalimentación inhibitoria de los glucocorticoides presentes en sangre sobre la liberación de CRF y ACTH.

digitalia
www.digitalia.us

Este déficit de retroalimentación es debido al hecho de que, con la vejez, se da una degeneración de una estructura muy rica en receptores para glucocorticoides: el hipocampo. Este último parece degenerar por la exposición a los mismos glucocorticoides durante toda la vida del sujeto.

Figura 6.17. Efectos del estrés sobre la pérdida de neuronas del hipocampo, afectando a la retroalimentación negativa sobre el haz hipotálamo-hipofisario-adrenal.



Bruce McEwen describió que el hipocampo era muy sensible a los glucocorticoides, puesto que disponía de grandes cantidades de receptores para estas hormonas. En los años ochenta, pudo demostrarse que la sobreexposición a los glucocorticoides liberados en la respuesta de estrés tenía un efecto neurotóxico sobre las neuronas hipocampales.

Varios estudios llevados a cabo por Sapolsky y colaboradores han mostrado que la exposición a largo plazo a los glucocorticoides destruye las neuronas de CA1 del hipocampo, haciéndolas más sensibles a situaciones adversas como, por ejemplo, la disminución del flujo sanguíneo. En 1989, Uno y colaboradores estudiaron una colonia de primates vervet en Kenia. Estos últimos disponen de una sociedad muy jerarquizada y los sujetos que ocupan las posiciones más bajas de esta estratificación son perseguidos por los miembros que se encuentran por encima de ellos. Los investigadores observaron que algunos de estos primates morían aparentemente a causa del estrés; de hecho, los análisis *post mortem* describieron la presencia de úlceras gástricas, hipertrofia de la glándula suprarrenal y destrucción de las neuronas de CA1 del hipocampo.

Los glucocorticoides inhiben el suministro de glucosa a las neuronas hipocampales, y las hacen más susceptibles a procesos degenerativos.

digitalia
www.digitalia.us

3.2.7. Sistema inmunitario: Psiconeuroinmunología

El mismo Selye describió que el síndrome general de adaptación inducía cambios en los ganglios linfáticos y en el número de leucocitos. Con posterioridad, varios trabajos pusieron de manifiesto que los aumentos de ACTH y de glucocorticoides provocaban una disminución de la respuesta inmunitaria.

Fisiología del sistema inmunitario

El sistema inmunitario tiene como función la protección del cuerpo contra las infecciones causadas por patógenos y, al mismo tiempo, debe mantener la tolerancia hacia los componentes del propio organismo. Por este motivo, este sistema ha desarrollado todo un conjunto de respuestas muy variadas apropiadas para combatir los diferentes agentes agresores sin dañar las propias células.

WWW Capítulo VI, apartado 3. Gráfico 85.

Diferentes mecanismos del sistema inmunitario.

Con el fin de defender el cuerpo de las infecciones, en primer lugar se debe reconocer el patógeno para poder establecer la respuesta más adecuada. El sistema inmunitario dispone de dos tipos de mecanismos de defensa:

- *Inmunidad innata*, mecanismo basado en una respuesta inespecífica a la lesión del tejido por parte de un organismo invasor, mediante la cual se incrementa la circulación sanguínea, se produce una respuesta inflamatoria y se intenta destruir el patógeno.
- *Inmunidad adaptativa*, donde se producen dos tipos de reacciones específicas: una generada por células y la otra dirigida químicamente.

Mecanismos de respuesta inmunitaria:

1) Inmunidad inespecífica o innata: esta respuesta es de acción muy rápida y se caracteriza por desarrollar un mecanismo inespecífico de reconocimiento del patógeno. Tiene lugar en las primeras etapas de la infección y su finalidad consiste en destruir el patógeno o mantenerlo bajo control mientras se desarrollan los mecanismos de respuesta específica. Los agentes extraños son atacados de manera generalizada por fagocitos (monocitos/macrófagos y neutrófilos). Los fagocitos son capaces de reconocer directamente algunos patógenos, ingerirlos y destruirlos; en concreto, los macrófagos segregan unas proteínas denominadas *citoquinas*, que atraen nuevos fagocitos al núcleo de la infección y facilitan la respuesta inflamatoria. Asimismo, existe un grupo de proteínas séricas, que conforman el denominado *sistema de complemento*, con la función de eliminar los patógenos y controlar la respuesta inflamatoria.

digitalia
www.digitalia.us

2) Inmunidad específica o adaptativa: se trata de una respuesta de acción lenta y cuenta con mecanismos muy específicos de reconocimiento del patógeno, con una extraordinaria capacidad de memoria inmunológica. Los responsables de este mecanismo de defensa son los linfocitos B y T. Cuando se reconoce el antígeno, se produce la activación de los linfocitos, así como su proliferación y diferenciación, con el fin de eliminar el patógeno; de la misma manera, se generan linfocitos de memoria, con la capacidad de aumentar su respuesta efectora ante próximas exposiciones al mismo agente agresor.

WWW Capítulo VI, apartado 3. Gráfico 86.

a) Inmunidad dirigida por células. Cuando un macrófago ingiere un organismo invasor, se desencadenan unos mecanismos intracelulares que exponen los antígenos del patógeno a la membrana del fagocito. Este hecho atrae los linfocitos T, los cuales se unen al macrófago por medio de un receptor de membrana. Se iniciará una serie de reacciones que harán proliferar los linfocitos T con receptores específicos por el antígeno del patógeno, con el fin de poderlo destruir. *b)* Inmunidad dirigida químicamente. Un linfocito B se puede unir directamente a un antígeno de un invasor; lo que genera la proliferación y diferenciación de las células T y la secreción de los anticuerpos, para eliminar o inactivar el patógeno.

El sistema inmunitario tiene dos mecanismos de reacción ante la agresión: una respuesta rápida e inespecífica y una respuesta más tardía, pero con un alto grado de especificidad.

Psiconeuroinmunología

La Psiconeuroinmunología es la disciplina que estudia las interacciones entre el sistema nervioso, el sistema inmunitario y el sistema endocrino. Para ello, analiza cómo los factores psicológicos pueden influir sobre el estado general de salud de una persona.

"Ante todo el cúmulo de datos que estaban surgiendo sobre la relación entre el sistema neuroendocrino y el sistema inmunitario, decidí poner un cartel sobre la puerta del laboratorio que decía: Laboratorio de Psiconeuroinmunología"

G.F. Solomon (1963)

Esta disciplina se gestó gracias a tres factores desencadenantes:

1) Riley y colaboradores demostraron que el estrés psicológico en animales aumentaba la morbilidad y mortalidad producidas a causa de tumores inducidos experimentalmente.

2) Diferentes estudios demostraron que el estrés y la ansiedad eran capaces de disminuir la respuesta del sistema inmunitario y de aumentar la probabilidad de sufrir enfermedades infecciosas.

3) En los años ochenta, Robert Ader y Nicholas Cohen demostraron que la inmunodepresión puede convertirse en una respuesta condicionada.

Ader (1981) estaba investigando la aversión al gusto, aplicando una droga que producía dolor de estómago a ratas que ingerían agua con sacarina. Las ratas gene-

digitalia www.digitalia.us

raron aversión al sabor del agua edulcorada. Ader extinguió este condicionamiento exponiéndoles a las ratas el agua con sacarina sin la droga, durante varios ensayos. Aproximadamente un mes después, algunos animales murieron, dado que la droga, además de producir dolor de estómago, generaba inmunosupresión. Por tanto, Ader consiguió condicionar la respuesta inmunitaria, puesto que la presencia sola de agua edulcorada era capaz de suprimir la respuesta inmune.

El tejido inmunitario es sensible a muchas hormonas que son segregadas por la hipófisis bajo control neural. Probablemente, uno de los ejemplos más claros de la influencia del sistema nervioso sobre el sistema inmunitario sea el paradigma de inmunosupresión condicionada. En 1982, Ader y Cohen estudiaron una especie de ratones que desarrollaban enfermedades espontáneas a través de un mecanismo de hiperactividad inmune. Estos investigadores demostraron que por medio de técnicas de condicionamiento clásico podían sustituir una droga inmunosupresora (para controlar este exceso de actividad inmunitaria) por un estímulo condicionado y modificar, de este modo, el sistema inmunitario de los animales.

Inhibición del sistema inmunitario ante el estrés

Se ha podido comprobar que el estrés altera la formación de nuevos linfocitos, así como su secreción en el torrente sanguíneo. Varios estudios han puesto también de manifiesto que la respuesta de estrés disminuye la creación de anticuerpos como respuesta a un agente infeccioso. Asimismo, la comunicación entre los linfocitos por medio de la liberación de mensajeros permanece muy disminuida frente a estímulos estresantes.

Tal como se ha visto hasta ahora, la respuesta de estrés aumenta el nivel de secreción de glucocorticoides, hormonas que deprimen la actividad del sistema inmunitario.

Los glucocorticoides provocan una reducción de la glándula del timo, detienen la formación de nuevos linfocitos T e inhiben la secreción de interleuquinas e interferones. Asimismo, reducen la sensibilidad de los linfocitos a la alarma de infección. Estas hormonas tienen la capacidad de introducirse en los linfocitos para que segreguen una proteína que rompa su ADN de los mismos.

Aunque muchos aspectos de la inmunosupresión ante la respuesta de estrés pueden explicarse por la acción de los glucocorticoides, no todos los efectos dependen de dichas hormonas.

Control neural del efecto del estrés sobre el sistema inmune

Las neuronas del núcleo central de la amígdala proyectan hacia las neuronas que segregan CRF del núcleo paraventricular del hipotálamo; por este motivo, es lógico pensar que la respuesta emocional negativa esté muy relacionada con la respuesta de estrés y la inmunosupresión.

Varios estudios hipotetizan que la inmunosupresión que no es debida a la secreción de glucocorticoides podría estar bajo control neural directo, puesto que

digitalia
www.digitalia.us

tanto la glándula del timo como la médula ósea y los nódulos linfáticos reciben *inputs* neurales.

El sistema inmune es sensible a muchas sustancias segregadas por el sistema nervioso. Shavit y colaboradores observaron que una descarga eléctrica intermitente que fuera inevitable producía una reducción de la sensibilidad al dolor y una supresión de la producción de células NK (*natural killers*) del sistema inmunitario en los animales experimentales, por medio de la liberación de opiáceos endógenos.

El sistema nervioso puede regular directamente el efecto del estrés sobre el sistema inmunitario.

Estrés y patología del sistema inmunitario

Varios trabajos han demostrado que una amplia variedad de estímulos estresantes pueden aumentar la susceptibilidad a sufrir ciertos procesos patológicos, como las enfermedades infecciosas y/o autoinmunes. Feigenbaum, Masi y Kaplan en 1979 observaron, por ejemplo, que las enfermedades autoinmunológicas empeoran cuando el sujeto se encuentra sometido a estrés.

Se ha podido comprobar que el estrés afecta al curso de algunos tipos de cáncer:

- El estrés puede inducir en el hecho de que los tumores tengan un crecimiento más rápido.
- El sistema inmunitario dispone de un tipo de células (las células agresoras naturales o NK) que evitan que los tumores se extiendan; sin embargo, el estrés impide que estas células circulen por la sangre.
- Los procesos tumorales requieren mucha energía para su desarrollo. La respuesta de estrés facilita la disponibilidad de glucosa en sangre, con lo que influye en el ritmo de crecimiento de un posible tumor.

La respuesta de estrés puede aumentar la probabilidad de sufrir enfermedades infecciosas e, incluso, afectar al desarrollo de tumores.

digitalia
www.digitalia.us

Capítulo VII
Neurociencia Cognitiva. Aprendizaje y memoria

1. Fundamentos del aprendizaje y la memoria

1.1. La naturaleza del aprendizaje y la memoria

El ambiente altera nuestro comportamiento, puesto que modifica nuestro sistema nervioso. Los mecanismos principales por los que las experiencias cambian nuestra conducta son el aprendizaje y la memoria.

El *aprendizaje* es el proceso por el cual adquirimos nueva información o conocimiento. La memoria constituye el proceso por el cual este conocimiento es codificado, almacenado y, más tarde, recuperado; es decir, la persistencia del aprendizaje en un estado que permite manifestarlo más tarde. Aprendemos y recordamos muchas cosas; sin embargo, esta variedad de cosas no parecen procesarse ni almacenarse en las mismas regiones cerebrales. Ninguna estructura cerebral o mecanismo celular puede explicar todos los tipos de aprendizaje. Asimismo, la manera en que una información de un tipo particular está almacenada puede cambiar a lo largo del tiempo.

1.1.1. Etapas de la memoria

Existen hipotéticas etapas de memoria:

- La *codificación* se refiere a procesar la información que llega para ser almacenada. Esta etapa consta de dos fases separadas:
  - *Adquisición*: registra los *inputs* en almacenes sensoriales.
  - *Consolidación*: crea una representación más fuerte durante el tiempo.

- El *almacenamiento* es el resultado de la adquisición y la consolidación de la información, y crea y mantiene un registro permanente.

digitalia
www.digitalia.us

- La *recuperación* se refiere a la utilización de la información almacenada para crear una representación consciente o para ejecutar un comportamiento aprendido, como por ejemplo, una acción motora.

Memoria a corto plazo y memoria a largo plazo

Una manera de caracterizar la memoria es subdividir los procesos de la memoria según la duración de la retención de la misma. Las distinciones entre memoria sensorial, memoria inmediata (o a corto plazo) y memoria a largo plazo se basan en durante cuánto tiempo se retiene la información:

- La *memoria sensorial* dura milisegundos o segundos, como cuando recuperamos lo que alguien nos acaba de decir, aunque no hayamos prestado mucha atención a quien hablaba.
- La *memoria inmediata* o *memoria a corto plazo* se asocia con la retención durante segundos o minutos (algunos investigadores también hablan de horas). Ello incluye retener un número de teléfono que nos acaban de decir para poder marcarlo.
- La *memoria a largo plazo* se mide en días o años, acontecimientos desde la infancia hasta la semana pasada.

Así pues, los recuerdos a corto plazo duran segundos u horas y son vulnerables de estar alterados. Los recuerdos a largo plazo son aquellos que se recuerdan días, meses o años después de que se almacenaron.

La información sensorial se puede mantener temporalmente en la memoria a corto plazo; sin embargo, para almacenarla a largo plazo se requiere el proceso denominado *consolidación*. No toda la información es consolidada, mucha se olvida.

El concepto de *memoria de trabajo* surgió para intentar solucionar varios "defectos" del *almacenaje a corto plazo*. Esta memoria se utiliza para mantener información *on-line*, que sirve como base para realizar actividades cognitivas básicas como comprensión, razonamiento y resolución de problemas. Representa algo similar a un almacén con capacidad limitada para realizar operaciones mentales.

La memoria a corto plazo parece producirse por cambios en los circuitos neurales existentes. Dichos cambios pueden implicar diferentes mecanismos celulares en neuronas individuales, como por ejemplo, cambios en los sistemas de segundos mensajeros o cambios en las propiedades de los canales de las membranas.

La memoria a largo plazo, a diferencia de la memoria a corto plazo, parece ir acompañada de cambios más permanentes que requieren síntesis de proteínas.

1.1.2. La memoria a largo plazo puede clasificarse como declarativa o no declarativa

La memoria que se mantiene durante un tiempo significativo es la memoria a largo plazo, pero no todo el conocimiento es el mismo. Diferentes autores con-

digitalia
www.digitalia.us

sideran que podemos distinguir dos tipos de memoria a largo plazo: declarativa y no declarativa.

La *memoria declarativa* (o explícita) consiste en el conocimiento de hechos (conocimiento general sobre el mundo) y acontecimientos (personas, lugares, cosas) y lo que significan. Esta memoria se recuerda de manera *deliberada, consciente*, es muy *flexible* e implica la asociación o *relación* de informaciones diferentes. Por norma general, se forma rápidamente, pero también puede olvidarse con rapidez. El conocimiento de hechos se refiere a aprender nuevo vocabulario, a aprender que la capital de Estados Unidos es Washington, que el plomo es más pesado que el agua, qué es preciso hacer para restar dos números, para utilizar un teléfono, etc. Los acontecimientos se refieren a aspectos autobiográficos, como recordar que esta mañana me he tomado un zumo de naranja, que el verano pasado fui de viaje, recordar dónde conocí a un amigo determinado, etc.

La *memoria no declarativa* (o implícita) consiste en información sobre cómo llevar algo a cabo. Se recuerda de manera *inconsciente*, es *rígida* y está muy *vinculada a las condiciones* en las que se produjo el aprendizaje. Por norma general, requiere repetición y práctica durante un periodo de tiempo y se olvida con más dificultad. Aprendemos de manera no declarativa a atarnos los zapatos, a montar en bicicleta, a esquiar, a salivar ante un estímulo que precede la comida, a producir respuestas emocionales ante un estímulo que indica peligro, etc. Intentad recordar por un momento qué cenasteis la última vez que fuisteis a un restaurante y, a continuación, intentad recordar qué bebisteis con esta comida. ¿Os parece este esfuerzo memorístico un recuerdo consciente de conocimiento declarativo? En contraposición, si jugáis a tenis y en el último partido corristeis hacia la red e hicisteis un remate, o si jugáis a baloncesto y lanzasteis un tiro libre, ¿produjisteis estas secuencias de movimientos de manera inconsciente a partir de vuestro repertorio de conocimiento no declarativo?

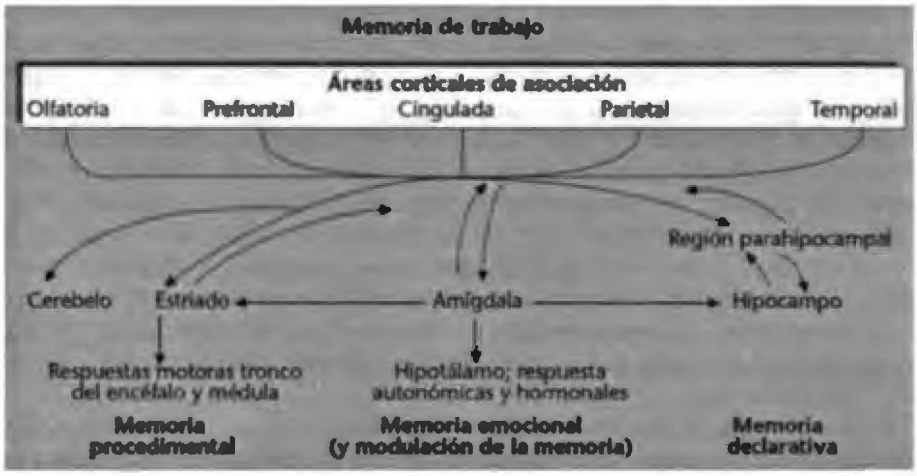
Han habido varios intentos de establecer subclasificaciones y de conocer cuáles son las estructuras involucradas en cada tipo de memoria. Por ejemplo, dentro de la memoria declarativa, algunos neurocientíficos distinguen entre *memoria semántica*, la cual se relaciona con conocimiento general de hechos y conceptos no especificados en tiempo o espacio, y *memoria episódica*, la cual implica recuerdo consciente de acontecimientos personales específicos.

W.W.W. Capítulo VII, apartado 1. Gráfico 87.

Sistemas múltiples de memoria y las estructuras cerebrales asociadas, propuestos por Squire y colaboradores (1993). Los sistemas de memoria en el cerebro se pueden categorizar en dos grandes tipos: memoria declarativa y no declarativa.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 7.1. Esquema propuesto por Eichenbaum y Cohen (2001).



Proponen que las estructuras subcorticales –hipocampo, amígdala y estriado– serían los tres componentes principales de tres sistemas paralelos de memoria (declarativa, emocional y procedimental, respectivamente). En este modelo, la corteza cerebral posee un papel importante en todas las vías (así como en el sistema de memoria de trabajo), indicando que es una fuente común de información para todas (o para la mayoría de las mismas) las formas de memoria. En este esquema no se identifica un tipo particular de memoria con una única estructura, sino que cada tipo de memoria implicaría diferentes regiones cerebrales.

Entonces, ¿cuántos sistemas de memoria hay? Éste es un tema que todavía se debate mucho en la actualidad; sin embargo, para simplificar el estudio podemos considerar que existen dos tipos principales de memoria: la declarativa y la no declarativa (la cual incluye principalmente la memoria procedimental y la emocional).

Estos dos tipos principales de memoria implican diferentes sistemas neurales. Es decir, distintas estructuras cerebrales participan en cada tipo de memoria:

- La *memoria declarativa* depende principalmente de la formación hipocampal (aunque participan más regiones cerebrales, como el córtex).
- La *memoria no declarativa* no requiere el hipocampo; la memoria procedimental depende básicamente del estriado y la memoria emocional de la amígdala.

Si bien la investigación sobre los diferentes sistemas de memoria es relativamente reciente, la idea de que la memoria no es una entidad monolítica surgió en el siglo XIX. Ahora bien, la búsqueda más actual de los múltiples sistemas de memoria empezó con el descubrimiento de que lesiones selectivas en unas zonas del cerebro resultaban en déficits muy severos en una forma de memoria, pero no afectaban a otras. Por ejemplo, la lesión de la formación hipocampal afecta gravemente a la memoria declarativa, sin impedir el aprendizaje y la memoria procedimental. En el apartado "Múltiples sistemas de memoria en el ce-

digitalia
www.digitalia.us

rebro" se trata con mayor amplitud la existencia de los diferentes sistemas de memoria.

1.2. Aprendizaje y plasticidad sináptica

El aprendizaje y la memoria representan cambios en las neuronas que facilitan el almacenamiento de nueva información; lo que implica que las neuronas son plásticas y flexibles. La memoria parece que es el resultado de cambios en la fuerza de las sinapsis entre las neuronas de redes neuronales que procesan y almacenan información.

Desde finales de los años sesenta los investigadores han buscado los mecanismos existentes detrás de este tipo de plasticidad en el aprendizaje y la memoria. Como la formación hipocampal se ha mostrado muy importante para la memoria, se ha hipotetizado que sus neuronas deben ser plásticas; es decir, que son capaces de cambiar sus interacciones sinápticas.

¿Recordáis que en el apartado anterior aprendisteis que la memoria declarativa dependía fundamentalmente de la formación hipocampal? En 1973 en Noruega, Tim Bliss y Terje Lømo hicieron un gran descubrimiento sobre el hipocampo:

La estimulación eléctrica breve y de alta frecuencia de algunos circuitos excitatorios de la formación hipocampal produce un aumento en la fuerza de las sinapsis estimuladas, el cual puede perdurar a largo plazo. Este efecto se conoce como potenciación a largo plazo (PLP). Este aumento en la fuerza de las sinapsis constituye un *cambio plástico que consiste en un aumento a largo plazo* (horas, días o, incluso, semanas) *de los potenciales posinápticos*. Estos cambios fisiológicos perdurables podrían ser algunos de los responsables del aprendizaje.

Antes de conocer cómo se produce la PLP y qué relación posee con el aprendizaje y la memoria, debemos repasar unos conceptos básicos como son la anatomía del *hipocampo* y los *receptores de glutamato*, puesto que el neurotransmisor implicado en la PLP en el hipocampo es el glutamato y los receptores críticos para la PLP son los NMDA.

1.2.1. Anatomía del hipocampo y PLP

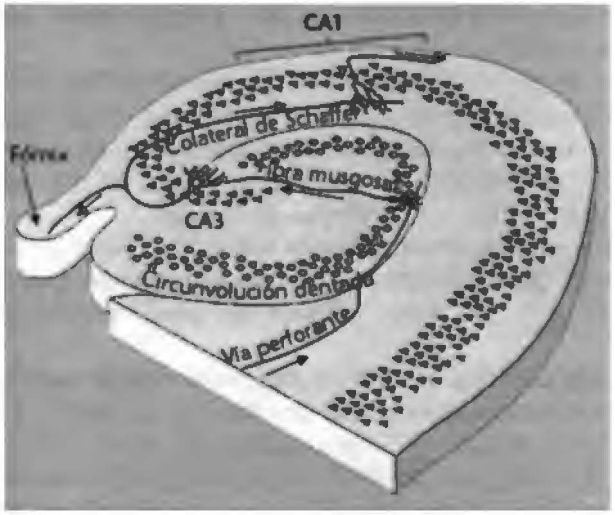
El hipocampo consiste en dos láminas de neuronas en forma de C, dobladas la una sobre la otra. Una lámina se denomina *giro dentado* y la otra *asta de Amon* (del latín *Cornu Ammonis*). Esta última parte se divide en cuatro regiones, pero sólo hablaremos de dos: CA3 y CA1.

digitalia
www.digitalia.us

El principal *input* en el hipocampo proviene de la corteza adyacente al hipocampo, la corteza entorrinal, la cual envía un haz de axones al giro dentado (o circunvolución dentada) denominada *vía perforante*. Las neuronas del giro dentado dan origen a unos axones (*fibras musgosas*) que sinaptan con la región CA3. Las células de CA3 envían axones fuera del hipocampo (vía fórnix), así como a las neuronas de CA1, por medio de la vía denominada *colaterales de Schaffer*.

Y un resumen de las principales conexiones:

Figura 7.2. Algunos microcircuitos del hipocampo.



La PLP se ha podido demostrar en diferentes estructuras neurales como el neocórtex, la amígdala, el neoestriado, el cerebelo e, incluso, la médula espinal. No obstante, se ha estudiado con mayor frecuencia en las tres sinapsis del hipocampo.

Cuando se aplica estimulación de alta frecuencia en la vía perforante, se observa un aumento en la respuesta de las neuronas posinápticas; en este caso, el giro dentado. Si se estimulan neuronas del giro dentado, se obtiene PLP en CA3, y si se estimula CA3, se produce PLP en neuronas de CA1.

1.2.2. Papel de los receptores NMDA

El neurotransmisor que se libera en las sinapsis que acabamos de comentar es el *glutamato*. Esta molécula puede unirse a receptores denominados *NMDA*, así como a los no NMDA. Existen diferentes receptores no NMDA, por ejemplo,

digitalia
www.digitalia.es

los AMPA. Estos receptores dejan pasar iones de sodio (Na^+) cuando el glutamato se une al receptor.

El receptor-canal NMDA no funciona en situaciones basales, puesto que, por lo general, está bloqueado por iones de magnesio (Mg^{2+}). Estos últimos se pueden desplazar de la boca del canal sólo cuando una señal se genera en la célula posináptica produciendo una despolarización de la membrana. Esta última expulsa los iones de Mg^{2+} del canal, permitiendo la entrada de calcio (Ca^{2+}) una vez llega una molécula de glutamato. Esta señal despolarizante también puede producirse artificialmente estimulando las células presinápticas con una alta frecuencia. Esta ráfaga de actividad podría ocurrir también durante una experiencia de aprendizaje.

Capítulo VII, apartado 1. Gráfico 88.

1.2.3. Mecanismos de la PLP

Debemos distinguir entre dos fenómenos, uno es cómo se inicia la PLP y el otro son los mecanismos que permiten que este aumento en las respuestas posinápticas se mantenga durante un tiempo.

Inducción de la PLP

La señal crítica para la inducción de la PLP es la entrada de Ca^{2+} por medio del receptor NMDA. La PLP requiere que la neurona presináptica dispare repetidas veces a fin de que la neurona posináptica esté despolarizada y pueda expulsar el Mg^{2+} fuera del canal del receptor NMDA. Sólo en estas condiciones entrará bastante Ca^{2+} para iniciar la cascada de acontecimientos que darán lugar a la inducción de PLP en la neurona posináptica. Es decir, se requiere que la célula posináptica esté activada (despolarizada) cuando la presináptica dispara y libera glutamato.

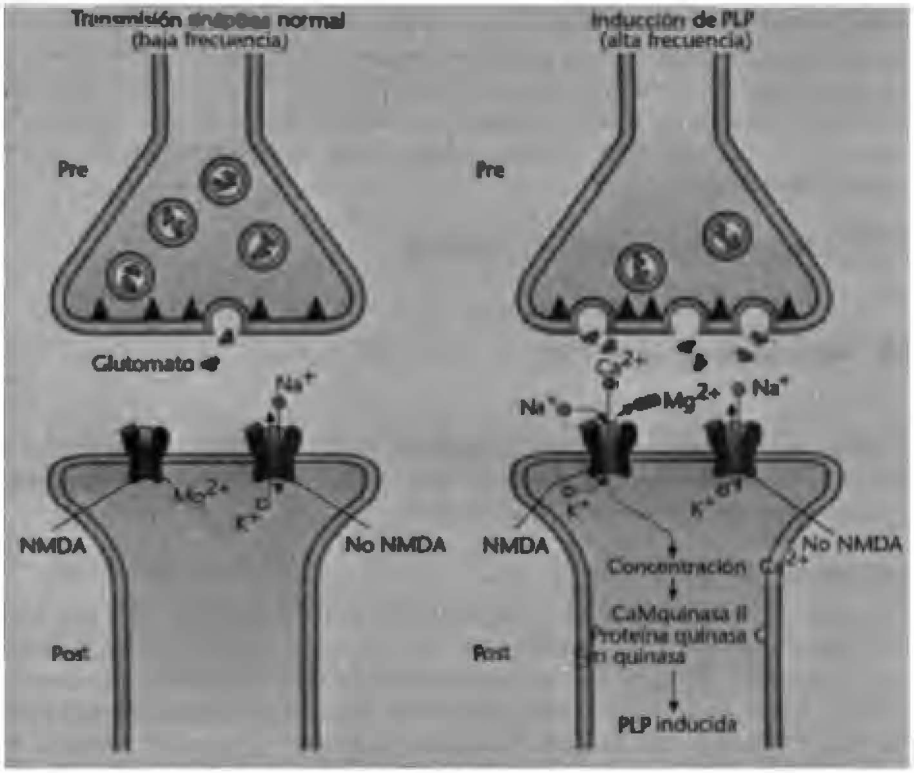
Para que se produzca la PLP se necesita concurrencia de actividad (o cooperatividad) entre las células presinápticas y posinápticas. Muchos experimentos han demostrado que la PLP en el hipocampo sigue el principio de Hebb. Este investigador propuso en 1949 que "... cuando el axón de una célula A excita la célula B y participa repetida o persistentemente en la actividad de la B, tiene lugar un proceso de crecimiento o un cambio metabólico en una o en las dos células, de manera que la eficiencia de la célula A aumenta", fortaleciéndose la sinapsis. Las sinapsis que presentan esta propiedad se denominan *sinapsis de Hebb*.

La llegada del Ca^{2+} activa *proteinquinasas*, que son proteínas que realizan una fosforilación (añaden grupos fosfato) a otras proteínas (como por ejemplo, receptores), activándolas o desactivándolas.

digitalia
www.digitalia.us

Las proteinquinasas que se han relacionado con la PLP son la proteinquinasa II dependiente de calcio-calmodulina (CaM-KII), la proteinquinasa C y tirosinquinasas (como la fyn quinasa).

Figura 7.3. El papel de los receptores NMDA en la inducción de la PLP.



Izquierda: durante la transmisión sináptica normal, cuando la neurona presináptica dispara a baja frecuencia, los canales NMDA están bloqueados por iones de magnesio. Los iones de sodio y potasio pueden entrar por medio de receptores no NMDA (como los AMPA) para mediar la transmisión sináptica ordinaria. Derecha: la PLP es inducida cuando la neurona presináptica dispara a alta frecuencia y despolariza la membrana posináptica lo suficiente para desbloquear el receptor-canal NMDA, permitiendo la entrada de calcio en la célula posináptica. Esta entrada de iones de calcio activa diferentes proteinquinasas.

Expresión y mantenimiento de la PLP

Los cambios sinápticos que crean una sinapsis más fuerte después de la inducción de la PLP incluyen probablemente mecanismos presinápticos y posinápticos:

- El mantenimiento a largo plazo de la PLP se puede deber a *cambios posinápticos*: la activación de proteinquinasas da lugar a un *aumento en la efectividad de los receptores AMPA posinápticos*. Ello significa que aumenta la habilidad de dichos receptores no NMDA para responder al glutamato liberado por la neurona presináptica. Puede deberse al hecho de que son fosforilados, lo que

digitalia
www.digitalia.es

aumenta la conductancia del canal. Asimismo, se podría deber al hecho de que se insertan nuevos receptores AMPA en la membrana posináptica.

- También se piensa que pueden producirse *cambios presinápticos*: la activación de proteinquinasas también puede originar un aumento de la actividad en la neurona presináptica *aumentando la liberación de glutamato* en cada potencial de acción.

Para que la neurona presináptica se "entere" de que se ha producido una fuerte entrada de Ca^{2+} en la posináptica, se necesita un mensajero retrógrado que parta de la célula posináptica e informe a la presináptica. Este mensajero parece ser el *óxido nítrico*. Este gas difunde y entra por las membranas, pero sólo de las células que están activas.

1.2.4. Cambios morfológicos

Un cambio que acompaña la PLP es una alteración en la estructura de las sinapsis. Después de la PLP, pueden brotar más espinas dendríticas en las células posinápticas, produciendo también un incremento en el número de botones presinápticos. Ello permitiría más contactos sinápticos con los axones. Entonces, después de la PLP, un único axón puede realizar múltiples sinapsis con la misma neurona posináptica, lo que permitiría un aumento en la respuesta de las neuronas.

Aparte de modificar las proteínas existentes, por ejemplo, fosforilándolas, también existen datos que indican que el mantenimiento de la PLP a largo plazo depende de la *síntesis de nuevas proteínas*. Una posible diana de estas nuevas proteínas podría ser la producción de neurotrofinas, moléculas que son reguladas por la actividad neural y que poseen la capacidad de promover cambios morfológicos y aumentar la conectividad.

WWW Capítulo VII, apartado 1. Gráfico 89.

Cambios hipotéticos que sufren las sinapsis después de la PLP.

1.2.5. Relación PLP y memoria

Existen diferentes paralelismos entre las propiedades de la PLP y la memoria.

- La PLP es una característica importante de la fisiología del *hipocampo, estructura muy relacionada con la memoria*.

digitalia www.digitalia.us

- La PLP *se desarrolla muy rápidamente y puede durar mucho tiempo*, como sería de esperar en un mecanismo de memoria.
- La PLP presenta *especificidad*: sólo aquellas sinapsis activadas durante la estimulación son potenciadas. Éste es un fenómeno paralelo a nuestros recuerdos, puesto que recordamos episodios específicos diferentes relacionados con una misma persona u objeto. Recordamos una cita específica que tuvimos con una persona y no las otras citas, o recordamos dónde hemos aparcado el coche hoy, pero no la semana pasada.
- La PLP es *asociativa*: ocurre mejor cuando múltiples *inputs* están activados durante la estimulación. En el aprendizaje a menudo asociamos estímulos, estímulos con respuestas, etc.

Existe un tipo de PLP llamada *asociativa*. Una neurona recibe dos *inputs*, uno de una sinapsis fuerte (un determinado nivel de estimulación producirá PLP) y otro de una débil (no se forma PLP aunque la estimulación sea muy elevada). La asociatividad se observa cuando el *input* débil está activado al mismo tiempo que el fuerte: resulta PLP tanto en la sinapsis fuerte como en la débil.

Esta PLP asociativa constituye una extensión del principio de Hebb y afirma que si un *input* débil y uno fuerte actúan en una célula posináptica al mismo tiempo, la sinapsis débil deviene fuerte.

Capítulo VII, apartado 1. Gráfico 90.

Tal como se ha explicado la PLP, se puede pensar que es sólo un fenómeno de laboratorio que tan sólo se produce artificialmente. Podría ser que no reflejara lo que sucede cuando se almacenan los recuerdos reales. Podemos preguntarnos, pues:

¿Utiliza el almacenamiento de la memoria la PLP?

Aunque todavía hay controversia, existen diferentes experimentos que indican que la respuesta a la pregunta anterior es afirmativa:

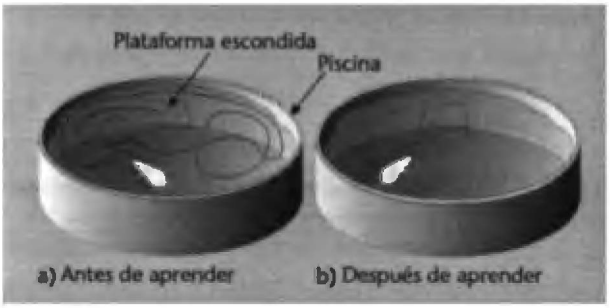
- Se ha podido observar que si se bloquean los receptores NMDA (con la administración de una sustancia denominada AP5) los animales no pueden aprender una tarea de aprendizaje espacial realizada en un laberinto de Morris.
- Con estudios de *knock-outs* se ha podido demostrar que los animales que no tienen una subunidad del receptor NMDA en la región CA1 del hipocampo no presentan PLP y son mucho más lentos para aprender el laberinto de Morris.

digitalia
www.digitalia.us

- Si se aumenta el número de receptores NMDA, se facilita el aprendizaje de algunas tareas.

El laberinto de Morris consiste en una piscina redonda con agua enturbiada con látex que contiene una plataforma escondida. Las ratas aprenden a nadar hacia la plataforma, cada vez más rápido y de manera más directa, y así escapan del agua (las ratas son buenas nadadoras, pero no les gusta mucho estar metidas en el agua). En cada ensayo, los animales son introducidos en la piscina desde un lugar diferente y aprenden a dirigirse hacia la plataforma guiándose por los estímulos del ambiente, como por ejemplo, los existentes en las paredes de la habitación donde se encuentra la piscina. Este tipo de memoria espacial se considera declarativa, puesto que es flexible: el animal puede alcanzar la plataforma empezando su trayecto desde lugares donde no había estado situado con anterioridad.

Figura 7.4. Laberinto de agua de Morris.



a) Trayectoria que puede seguir una rata para encontrar la plataforma la primera vez que está metida en el laberinto. b) Tras varios ensayos de entrenamiento, el animal nada directamente hacia la plataforma. El aprendizaje de esta tarea requiere la activación de receptores NMDA en el hipocampo.

¿Qué papel realiza la PLP en el almacenamiento de la memoria?

La PLP parece que es necesaria para formar de manera correcta representaciones internas (mapas cognitivos) sobre el espacio, en el hipocampo. Si se interfiere la PLP en alguna vía del hipocampo, se interfiere el funcionamiento normal de las células del hipocampo que participan en la formación de mapas cognitivos, denominadas células de lugar.

En 1971, John O'Keefe y John Dostrovsky descubrieron que el hipocampo puede formar una representación interna, como una especie de mapa, del ambiente espacial. Existen, pues, neuronas en el hipocampo que se activan cuando el animal está en una localización precisa en el espacio, otras que se activan cuando está en otro lugar, etc. Se denominan *células de lugar*. De este modo, la actividad de las células del hipocampo parece indicar la localización en cada momento del animal en el espacio. Es como si construyera un mapa espacial de

digitalia
www.digitalia.us

lo que le rodea. Cuando entra en un nuevo ambiente, en minutos se "forman" nuevas células de lugar. El mapa al que contribuyen estas células puede permanecer estable durante semanas.

Los animales a los que les faltan receptores NMDA en el hipocampo (*knockouts*) pueden formar las células de lugar, pero no el ajuste fino de sus propiedades ni la estabilidad de las células durante un tiempo.

1.2.6. Depresión a largo plazo

En ocasiones, el aprendizaje consiste en desactivar o inhibir sinapsis. Uno de los mecanismos propuestos es la *depresión a largo plazo* (DLP).

Si se estimula una neurona cuando la membrana está hiperpolarizada o ligeramente despolarizada, se produce un decremento en su excitabilidad, denominado depresión a largo plazo (DLP).

Se ha encontrado DLP en el hipocampo, pero también en otras zonas como el cerebelo. La DLP, igual que la PLP, requiere la entrada de Ca^{2+} por medio del receptor NMDA.

¿Cómo es posible que el Ca^{2+} pueda "disparar" tanto la PLP como la DLP? La diferencia es la activación del receptor NMDA y la cantidad de Ca^{2+} que entra. Si la neurona posináptica está poco despolarizada, sólo entran pocos iones de Ca^{2+}, y se produce DLP.

Los aumentos en la concentración de Ca^{2+}, modestos pero prolongados, activan unos enzimas que extraen grupos fosfatos de las proteínas (al contrario que las proteinquinasas, las cuales los añadían). Ello parece producir una desfosforilación de los receptores AMPA en la sinapsis, haciéndolos menos sensibles al glutamato.

WWW **Capítulo VII, apartado 1. Gráfico 91.**

Resumen de las reacciones químicas que parecen ocurrir durante la PLP, tras la entrada de la cantidad adecuada de calcio en la espina posináptica.

2. Lóbulo temporal y memoria declarativa

2.1. Función de la formación hipocampal en humanos

Los diferentes sistemas de memoria no están implicados de manera equivalente en la "memoria del día a día", la memoria que necesitamos cuando recor-

digitalia www.digitalia.us

damos hechos y acontecimientos de nuestro pasado reciente o remoto. Con este nuevo hito estudiaremos cómo se establecen y se recuperan los recuerdos sobre episodios y acontecimientos; es decir, la memoria declarativa.

Como ya se ha comentado en el apartado "La naturaleza del aprendizaje y la memoria" parece que existen varios sistemas de memoria en el cerebro. No obstante, ésta no es una organización democrática en la que todos los tipos de memoria son separados e iguales. Es decir, los diferentes sistemas de memoria no constituyen sistemas cerebrales completamente paralelos y no están involucrados de la misma manera en el control de cada aspecto de nuestra conducta.

Intentad recordar por un momento el nombre de un buen amigo, quizás un compañero del colegio o del trabajo. Intentad llevar a vuestra mente la cara de esta persona y, a ser posible, el sonido de su voz y su manera de hablar. Ahora, recordad un episodio en el que también participara este amigo (una conversación importante, un acontecimiento significativo, un viaje). Recread el episodio en vuestra imaginación, trasladándoos mentalmente al espacio y al lugar donde sucedió.

¿Habéis notado que para llevar a cabo este ejercicio no se necesita ninguna facultad especial, ningún entrenamiento o instrucción previa? Recordar conscientemente de manera vivaz el pasado es algo que hacemos cada día con un mínimo esfuerzo.

¿Pensáis que este tipo de memoria, declarativa, actúa de manera aislada a otras formas de memoria? La respuesta es que no. Considerad el caso de que os encontréis un perro en la calle. Podéis recordar de manera simple y directa este encuentro (memoria declarativa), pero también podéis experimentar otros tipos de memoria no declarativa. Por ejemplo, en un segundo encuentro podéis identificar el animal como un perro con mayor rapidez que la primera vez. O, dependiendo de lo que sucediera en el primer encuentro, podéis desarrollar una fobia o una afición por los perros.

Este tipo de memoria depende de un sistema cerebral concreto: los circuitos neuronales del sistema del lóbulo temporal y de sus conexiones con otras regiones cerebrales. La principal estructura es la formación hipocampal. El lóbulo temporal contiene el neocórtex temporal, que podría ser un lugar de almacenamiento de memoria a largo plazo. También están incluidos el hipocampo y otras estructuras críticas para la memoria declarativa.

2.1.1. Amnesias

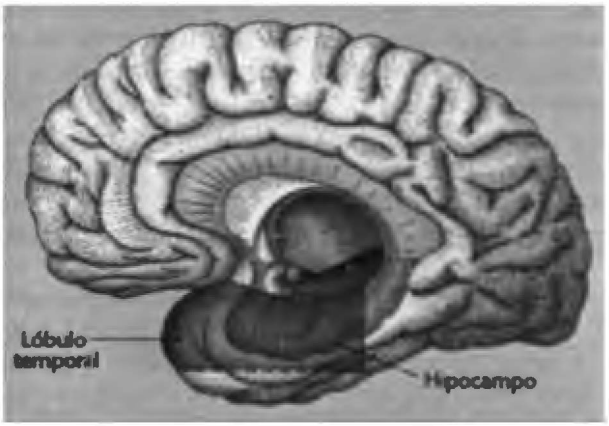
Los déficits de memoria como consecuencia de un daño cerebral, una enfermedad o un trauma psicológico se llaman *amnesia*. Puede implicar la incapacidad para aprender nuevas cosas o una pérdida de los recuerdos previos a la lesión.

digitalia
www.digitalia.us

Cualquier lesión que afecte al lóbulo temporal medial (o áreas anatómicamente relacionadas) puede producir amnesia. Por norma general, se trata de *amnesia anterógrada*; es decir, una incapacidad para aprender y recordar acontecimientos nuevos que pasan después de la lesión cerebral. La razón por la cual la enfermedad de Alzheimer empieza típicamente con síntomas de déficits de memoria es porque los cambios degenerativos del cerebro característicos de la enfermedad suelen aparecer en primer lugar en el lóbulo temporal medial. El alcoholismo crónico también puede resultar en amnesia, puesto que el alcohol daña el tálamo medial y el hipotálamo, áreas conectadas con el lóbulo temporal medial.

Un caso muy estudiado de amnesia debida a la lesión del lóbulo temporal es el paciente H.M. Este último presentaba ataques epilépticos que ya no podían controlarse por medio de fármacos. Era imposible que llevara una vida normal, puesto que tenía ataques cada vez más frecuentes y más severos. En 1953, cuando tenía veintisiete años, se le practicó una operación en la que se le extirparon bilateralmente los lóbulos temporales mediales, incluyendo córtex, amígdala e hipocampo. La cirugía fue un éxito para el tratamiento de la epilepsia.

Figura 7.5. El caso de H.M.



El hipocampo y las estructuras adyacentes del lóbulo temporal medial fueron lesionadas bilateralmente en el paciente H.M. Se indican en la zona sombreada.

La lesión de la mayor parte de los lóbulos temporales mediales no tuvo mucho efecto en la inteligencia, percepción o personalidad de H.M. No obstante, la operación le produjo una amnesia tan severa que era incapaz de realizar actividades humanas básicas. Tenía una *amnesia retrógrada parcial*, dado que no podía recordar algunos acontecimientos que ocurrieron durante los dos y tres años precedentes a la cirugía. Este tipo de amnesia era *gradual*, dado que se acordaba mal el material adquirido poco antes de la lesión, mientras que los recuerdos antiguos los recordaba bien.

digitalia
www.digitalia.us

El problema más grave es la *extrema amnesia anterógrada* que presenta, aunque puede retener información durante unos minutos si mantiene la información activa y nadie lo distrae. No es que no pueda aprender ningún tipo de tarea, dado que H.M. puede formar nuevos recuerdos procedimentales, lo que no puede hacer es formar nuevas memorias declarativas.

Así pues el déficit más importante producido por la lesión del lóbulo temporal es que no puede convertirse la memoria a corto plazo en memoria a largo plazo; es decir, no puede consolidarse la nueva información (de tipo explícito o declarativo).

Si bien sólo podemos vivir el presente, nuestros recuerdos constituyen un aspecto importante de nuestra identidad. ¿Os imagináis tener un déficit de memoria similar al de H.M.? ¿Os imagináis no poder recordar treinta años de experiencias? ¿Os imagináis que cada mañana os sorprendierais y no reconocierais la cara que veis en el espejo porque es treinta años mayor de lo que pensabais que erais? ¿Os imagináis poder reír de un chiste como si no lo hubierais escuchado nunca, aunque os lo hayan explicado en numerosas ocasiones?

Los déficits de memoria de H.M. son notorios y dramáticos (no puede identificar a personas, cosas, etc. que conoció después de la lesión). Sin embargo, la amnesia no se refiere a un fracaso global en la capacidad de aprendizaje:

- Puede retener un número o una imagen visual durante un corto periodo de tiempo. Asimismo, puede mantener una conversación con normalidad siempre que no dure mucho rato o no se vaya cambiando de tema muy a menudo.
- Puede recordar de manera muy vivaz acontecimientos de su infancia, aunque es incapaz de recordar a una persona que ha conocido hace cinco minutos.
- El aprendizaje y memoria procedimentales no están afectados, puesto que puede aprender tareas no declarativas (habilidades motoras, *priming*, condicionamiento). Por ejemplo, trazar una línea entre otras dos observándose en un espejo; cada día tardaba menos y lo hacía con más precisión. Ahora bien, era incapaz de recordar que había hecho aquel dibujo (el contenido declarativo del aprendizaje).

A partir de los estudios que llevó a cabo con el paciente H.M., Brenda Milner ha propuesto algunos principios importantes:

1) La habilidad para adquirir nuevos recuerdos constituye una función cerebral distinta localizada en los lóbulos temporales mediales. Esta capacidad es diferente de las funciones intelectuales y perceptivas, las cuales se localizan en otras regiones cerebrales.

2) El hipocampo está involucrado en la conversión de los recuerdos inmediatos (a corto plazo) en recuerdos a largo plazo. Con posterioridad, se vio que se restringía a memorias de tipo declarativo.

digitalia
www.digitalia.us

3) Los lóbulos temporales mediales no se requieren para la memoria inmediata.

4) Los lóbulos temporales mediales, y en concreto el hipocampo, no es el lugar donde se almacena la memoria a largo plazo del conocimiento adquirido previamente.

5) Los lóbulos temporales mediales no parecen necesarios para aprendizajes de tipo procedimental o no declarativo.

La película *Memento*, dirigida por Christopher Nolan y protagonizada por Guy Pearce, narra la historia de un caso ficticio similar al paciente H.M. Lenny es un investigador que trabaja para una empresa de seguros; tras sufrir una lesión en el cerebro que le provoca una grave amnesia anterógrada, se convierte en un investigador de su propia vida, de la que recuerda todo, incluso la noche en que fue atacado y le golpearon en la cabeza. La película está explicada hacia atrás, no linealmente, y desde el punto de vista del protagonista, quien sólo puede retener la información nueva durante unos segundos. Incluso la prestigiosa revista científica *Science* hizo un comentario sobre esta película.

Se han estudiado más pacientes con lesiones en los lóbulos temporales mediales, pero más pequeñas que la lesión de H.M., limitadas al hipocampo e, incluso, restringidas a la región CA1 del hipocampo. Se han observado déficits de memoria, si bien son menos graves que los que presenta H.M. La conclusión de estos estudios es que los déficits son más severos cuanto mayor es la región del lóbulo temporal medial afectado por la lesión. Estos pacientes tenían amnesia causada por un episodio de isquemia, una pérdida temporal del riego sanguíneo en el cerebro, por lo general ocasionada por un ataque cardíaco.

2.1.2. Estudios con neuroimágenes

Aparte de estudios de pacientes con daño cerebral, los estudios con neuroimágenes (TEP y RMf) de sujetos normales también concuerdan con el papel del lóbulo temporal en la memoria.

En general, se ha visto que el sistema hipocampal se activa cuando se procesa diferente tipo de información (palabras, objetos, escenas, caras, rutas espaciales, localizaciones, etc.). Al comparar los diferentes tipos de materiales, se observa una clara lateralización hemisférica.

Comentaremos algunos ejemplos más significativos:

- Existen estudios con TEP que muestran que el hipocampo se activa durante la recuperación de la información que se ha adquirido recientemente. Esta activación presenta diferencias hemisféricas según el tipo de tarea: activación del hipocampo izquierdo durante tareas verbales y del derecho durante tareas perceptivas.

digitalia
www.digitalia.us

La TEP se ha utilizado para investigar la participación del hipocampo en la memoria. Squire y otros (1992) pidieron a sujetos normales que estudiaran una lista de palabras. Después, realizaron unos tests mientras escaneaban sus cerebros. Los tests presentaban dos condiciones: el test implícito consistía en completar palabras a partir de las primeras letras, era una tarea de *priming*; el explícito consistía en el recuerdo libre de las palabras de las listas proporcionando como pista el tema general en el que se incluían las palabras. Se observó una activación en el hipocampo del hemisferio derecho y la corteza prefrontal derecha. La activación en el hipocampo fue mayor durante la tarea explícita, si bien también se activó durante el test de memoria implícita. Probablemente se observó activación del hipocampo durante la tarea implícita, puesto que de algún modo había participado la memoria explícita. En otro estudio, el hipocampo izquierdo es el que se activó. En esta tarea, los sujetos veían listas de palabras tres veces.

- Otros estudios muestran que el hipocampo derecho se activa cuando se está codificando información en lo que se refiere a caras; pero no cuando se está reconociendo esta información. Ello se encuentra en mayor consonancia con los datos sobre pacientes amnésicos, que mostraban que estos últimos no pueden formar nuevos recuerdos pero recuerdan los antiguos. Un ejemplo fue realizado por Haxby y otros (1996). Presentaban a los sujetos fotos de caras. Después utilizaban PET para investigar la memoria. Los sujetos debían recordar (codificar) las caras para después reconocerlas en el test.
- Otros experimentos muestran que el hipocampo se activa cuando la recuperación explícita incluye experiencias significativas y no únicamente un intento de recuperar información.

En 1996, Schacter y sus colegas demostraron que el hipocampo no se activa si se eliminan los procesos explícitos. Mostraron a los sujetos palabras; sin embargo, requerían que estos últimos las procesaran sólo de manera perceptiva (por ejemplo, debían fijarse en las intersecciones tipo T que tenían las letras de las palabras). Durante el test, una tarea de *priming*, no se observó ningún cambio en la actividad del hipocampo con TEP. En otro experimento, los mismos autores manipularon la codificación de la información para producir una mejor recuperación. En una condición se mostraban palabras cuatro veces y debían efectuarse juicios semánticos. En la otra, se presentaban sólo una vez las palabras y debían realizarse juicios sobre cualidades perceptivas (detectar intersecciones tipo T). Los sujetos que estudiaron la lista de manera explícita y con mayor detenimiento (primera condición) presentaban un mejor recuerdo y una activación bilateral del hipocampo.

- Se ha podido observar una gran *activación hipocampal* (derecho) cuando se debe codificar material de manera relacional y no cuando se hace por

digitalia
www.digitalia.us

separado. Una de las características de la memoria explícita es que es flexible y relacional; el hipocampo parece, pues, activarse durante la memoria explícita. Henke y otros (1997) presentaron a los sujetos fotos de una persona y una casa simultáneamente. Las instrucciones consistían en el hecho de que los sujetos debían decidir si la persona vivía en la casa o estaba de visita; de esta manera se instaba el establecimiento de una relación entre los dos estímulos. La otra condición consistía en realizar decisiones separadas sobre los dos estímulos: ¿es la persona hombre o mujer? ¿Es la vista de la casa exterior o interior? Estas instrucciones permitían la codificación de la casa y la persona por separado. Los investigadores encontraron, con TEP, que el hipocampo se activaba mucho más cuando el material se codificaba de manera relacional, sugiriendo que este sistema está relacionado con un tipo de memoria relacional, explícita.

Las principales conclusiones a partir de estas investigaciones y de los estudios de pacientes amnésicos son que la recuperación de información implícita y explícita se lleva a cabo por medio de sistemas cerebrales separados. El hipocampo se activa para codificar nueva información y recuperar información reciente cuando se necesita el recuerdo explícito.

2.2. Modelos animales de amnesia: primates no humanos

2.2.1. ¿Por qué utilizar modelos animales de amnesia?

Las limitaciones de la investigación con humanos son importantes y las ventajas potenciales de estudiar la memoria con animales son numerosas: mayor selectividad de las lesiones, utilización de técnicas que proporcionan información minuciosa sobre el funcionamiento de las neuronas, mayor control experimental de variables, etc.

Un objetivo capital de los estudios neurocientíficos de la memoria es la identificación de las contribuciones específicas de áreas definidas del cerebro. En humanos, la *especificidad de las lesiones* es limitada, mientras que en animales pueden obtenerse lesiones muy restringidas a una zona concreta. En estudios con humanos pueden utilizarse técnicas de neuroimagen muy útiles para conocer la activación de determinadas áreas cerebrales; sin embargo, la *resolución espacial* y *temporal* de dichas técnicas es mucho más burda que la que proporcionan los estudios de registros de neuronas individuales en los modelos animales. En estudios en humanos, los procesos básicos de memoria no pueden examinarse por separado de las *influencias de la competencia lingüística,* las cuales pueden eclipsar las capacidades de la memoria *per se*, puesto que el lenguaje juega un papel primordial en toda la cognición humana, incluida la memoria. Con el uso de modelos animales se pueden *controlar las*

digitalia
www.digitalia.us

experiencias que podrían contribuir a nuevos aprendizajes. En estudios de amnesia retrógrada en humanos no es posible llegar a controlar la naturaleza o cantidad de aprendizaje que ocurre antes de la lesión cerebral.

No obstante, encontramos algunas limitaciones con los modelos animales. En los estudios sobre memoria declarativa, los animales no pueden expresar sus recuerdos por medio de una declaración verbal. Tampoco podemos saber si las especies animales poseen capacidad para recordar de manera consciente o no (hoy día ello es objeto de debate científico y filosófico). No está claro lo que significa expresión explícita en el contexto de las tareas de aprendizaje utilizadas con animales. De todas maneras, la memoria declarativa posee otras características, aparte del recuerdo verbal o consciente, que sí que se pueden reproducir en los animales, como veremos en los apartados siguientes.

Después de las descripciones iniciales de la amnesia global en el paciente H.M., los investigadores realizaron dos tipos de aproximaciones para desarrollar modelos animales de amnesia. Una aproximación se centró en la memoria de reconocimiento visual en primates no humanos y en identificar las áreas críticas del lóbulo temporal medial en los sistemas de memoria. El otro enfoque consistió en identificar los aspectos críticos del procesamiento cognitivo que realiza el hipocampo en ratas.

2.2.2. Estudios de lesiones en primates

Test de no apareamiento demorado con la muestra

Muchos estudios se han realizado en primates debido a que son más similares a los humanos que otros animales, en cuanto a sus habilidades cognitivas y la anatomía cerebral. A finales de los años setenta, Mortimer Mishkin practicó lesiones en el hipocampo, en la amígdala o en las dos estructuras al mismo tiempo en monos (para saber cuáles son las estructuras críticas en los déficits de memoria en amnésicos) y realizó un test que puede ser un análogo de memoria declarativa.

Los animales realizaron la tarea denominada no apareamiento demorado con la muestra; evalúa la habilidad para reconocer como familiar un objeto presentado recientemente. La tarea empieza cuando un investigador presenta al animal un objeto simple llamado muestra. El mono puede mover el objeto y obtener comida como refuerzo (por ejemplo uva), lo que garantiza que el animal ha estado prestando atención al objeto durante un rato. Después de una demora de unos segundos, se le presentan dos objetos y debe elegir uno: la muestra o un objeto nuevo. Para obtener el refuerzo, el animal debe elegir el objeto no familiar.

Variando el intervalo entre la presentación de la muestra y la fase de elección, puede conocerse la habilidad del sujeto para retener material adquirido recientemente. El mismo procedimiento se repite muchas veces con intervalos de demora diferentes y objetos nuevos en cada ensayo.

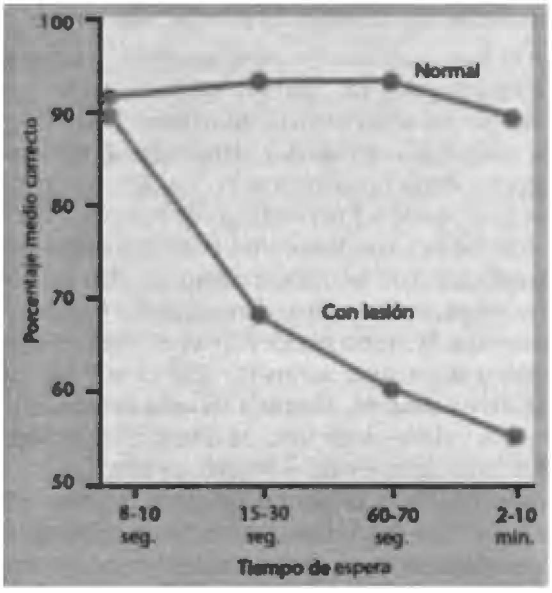
Diferentes investigadores han utilizado esta tarea de aprendizaje y han observado que las lesiones del lóbulo temporal medial producen déficits severos

digitalia
www.digitalia.us

en la tarea de no apareamiento demorado con la muestra. No obstante, cuando la demora era corta (pocos segundos), la ejecución de monos con lesiones tan amplias como la de H.M. fue normal; lo que es crítico puesto que indica que el animal puede percibir de manera correcta. Cuando la demora se incrementó, los monos cometían muchos errores. Ello concuerda con los datos en humanos que mostraban que los amnésicos preservaban la memoria a corto plazo, pero olvidaban de forma anormalmente rápida.

Originalmente, Mishkin practicó lesiones muy grandes que incluían el hipocampo, la amígdala y la corteza circundante y los déficits eran graves. Se pensó que las estructuras clave para esta tarea eran el hipocampo y la amígdala. Sin embargo, más adelante, Stuart Zola, realizando lesiones mucho más restringidas, vio que la lesión sólo de la amígdala no tenía ningún efecto en este tipo de memoria. Asimismo, se observó que las lesiones selectivas del hipocampo producían una leve amnesia. Las lesiones de ambas estructuras producían déficits muy severos sólo cuando se afectaba a la corteza circundante, siendo las lesiones de la corteza parahipocampal y perirrinal las que producen los déficits de memoria más significativos.

Figura 7.6. Efecto de las lesiones temporales mediales en la tarea de no apareamiento demorado en la muestra.



Las lesiones hacen que los animales no recuerden el estímulo-muestra cuando se aumenta la demora entre la presentación de la muestra y la fase de elección.

digitalia
www.digitalia.us

Así pues, junto con el hipocampo, el córtex que hay y que rodea el surco rinal (parahipocampal y entorrinal y perirrinal-) es necesario para la memoria declarativa. Estas tres áreas corticales proyectan a la formación hipocampal, así como reciben y envían información a muchas áreas de asociación de la corteza (visual, auditiva y somatosensorial); así tienen acceso al procesamiento que ocurre en otras zonas corticales.

Sin embargo, las cortezas rinal y parahipocampal no son simples áreas de conducción de la información desde otras zonas corticales hacia el hipocampo. Su lesión específica puede provocar problemas en la memoria incluso más graves que el daño de la región hipocampal. Es decir, que también participan en la memoria declarativa.

Una hipótesis es que todas estas estructuras temporales (hipocampo y corteza adyacente) almacenan recuerdos temporalmente y/o los consolidan para enviarlos después a otras áreas corticales. Lo que no significa que cada estructura dentro del lóbulo temporal no posea una función concreta, podría ser que cada una de estas regiones llevara a cabo diferentes subfunciones.

Figura 7.7.



Memoria de objetos

Los monos con lesión del lóbulo temporal medial también realizan mal tareas en las que deben retener discriminaciones de objetos adquiridas rápidamente durante un periodo prolongado de tiempo.

En contraste con dichos déficits en el recuerdo de objetos, los monos con estas lesiones cerebrales poseen intactas las capacidades para adquirir discriminaciones individuales de objetos y para adquirir habilidades motoras en una tarea que implica aprender a recuperar un caramelo manipulándolo a lo largo de una barra inclinada.

La *amnesia retrógrada* constituye otro aspecto que se ha modelado en primates. Las discriminaciones de objetos que se habían adquirido justo antes de la lesión no se recuerdan bien después de la lesión del lóbulo temporal medial. Ahora bien, sí que se recuerdan las discriminaciones que se habían aprendido mucho antes de la lesión. Ello indica que la lesión del lóbulo temporal medial produce amnesia retrógrada gradual puesto que el material adquirido poco antes de la lesión es el que se afecta de manera más severa.

digitalia
www.digitalia.us

2.3. Modelos animales de amnesia: otros animales

Los trabajos en humanos y primates no han proporcionado una clara identificación de la contribución específica del hipocampo en el aprendizaje y la memoria. Los estudios realizados con roedores (sobre todo ratas y ratones) intentan responder a la pregunta de cuáles son los aspectos que dependen del hipocampo propiamente dicho.

2.3.1. ¿Es necesario el hipocampo para el aprendizaje espacial y los mapas cognitivos?

Una de las teorías más importantes que guía la investigación en este campo es la hipótesis de O'Keefe y Nadel. Proponen que el hipocampo media el establecimiento de mapas cognitivos. Es decir, la formación de una representación neural organizada del ambiente físico.

Su conclusión es que los animales con lesiones en la formación hipocampal presentan déficit muy pronunciados en diferentes formas de exploración y aprendizaje espacial, si bien no muestran demasiados déficit en tareas no espaciales.

Laberinto de Morris

Una de las pruebas a favor de los mapas cognitivos fue el hallazgo de que las ratas con lesiones en el hipocampo no pueden aprender de manera correcta aprendizajes espaciales, como por ejemplo el laberinto acuático de Morris (véase la figura 7.4). En esta tarea, las ratas son entrenadas para encontrar una plataforma sumergida justo por debajo de la superficie del agua en una piscina de agua enturbiada con látex. Debido a que no hay ninguna clave que guíe hacia la plataforma, la rata debe aprender el lugar donde se encuentra basándose en las relaciones espaciales entre los objetos que puede ver fuera del laberinto (las paredes de la habitación, los muebles, etc.). Tal como progresa el aprendizaje, las ratas nadan directas y con rapidez hacia la plataforma. Las ratas lesionadas en el hipocampo poseen graves déficits en esta tarea.

Células de lugar

Además de la observación de que la memoria espacial depende del hipocampo, la teoría de los mapas cognitivos está muy apoyada por el descubrimiento de las células de lugar en el hipocampo, neuronas que disparan sólo cuando la rata se encuentra en una localización concreta en el ambiente.[14]

14. En el apartado "Representación de las experiencias en la actividad neuronal del hipocampo" encontraréis más información sobre las células de lugar.

digitalia
www.digitalia.us

En 1971, John O'Keefe y John Dostrovsky descubrieron que el hipocampo puede formar una representación interna, como una especie de mapa, del ambiente espacial. Existen, pues, neuronas en el hipocampo que se activan cuando el animal se encuentra en una localización precisa en el espacio, otras que se activan cuando está en otro lugar, etc. Se denominan *células de lugar.* De este modo, la actividad de las células del hipocampo parece indicar la localización en cada momento del animal en el espacio. Es como si construyera un mapa espacial de lo que le rodea. Cuando entra en un nuevo ambiente, en minutos se "forman" nuevas células de lugar. El mapa al que contribuyen estas células puede permanecer estable durante semanas.

Laberinto radial

El papel del hipocampo también se ha estudiado con ratas que están entrenadas en la obtención de comida en un laberinto radial. El aparato consiste en ocho brazos que están unidos por una plataforma central. Al final de cada brazo se pone comida y las ratas normales aprenden a conseguir la comida de manera eficiente, visitando cada brazo sólo una vez. El tipo de memoria utilizada para retener la información sobre qué brazos se han visitado previamente fue denominada por Olton y colaboradores como *memoria de trabajo*. La definen como el tipo de memoria que sirve para retener la información necesaria para guiar los comportamientos que están en funcionamiento.

El término *memoria de trabajo* posee un significado diferente en la literatura cognitiva y neurocientífica actual. Se refiere a la capacidad de mantener la información *on-line* mientras el sujeto está trabajando con esta información; esta capacidad de memoria ha estado más vinculada a la corteza prefrontal que al hipocampo. En la memoria de trabajo a la que se refiere Olton, la información necesita mantenerse por un periodo de tiempo más largo que el que actualmente se entiende por *memoria de trabajo.*

Si el hipocampo se lesiona antes de entrar en el laberinto, los animales aprenden a conseguir comida, pero no de manera eficiente. Es decir, visitan el mismo brazo más de una vez y dejan algunos brazos sin explorar. Una variación de este laberinto consiste en poner comida sólo en unos cuantos brazos, no en los ocho. Tras un poco de práctica, los animales normales sólo van a los que contienen el refuerzo y entran en los que tienen comida sólo una vez. ¿Qué hacen las ratas con lesión del hipocampo? Aprenden a evitar los brazos que nunca contienen comida, pero no son capaces de conseguir comida de los otros brazos sin perder el tiempo y visitan cada brazo más de una vez.

Estos resultados indican que las lesiones del hipocampo afectan a la información nueva de cada ensayo, la memoria de trabajo, impidiendo recordar a los animales cuáles son los brazos en los que justo acaban de entrar. Sin embargo, estas lesiones parecen dejar intacta la capacidad para recordar cuáles son las brazos que nunca contienen comida, la conocida como memoria de referencia, la

digitalia
www.digitalia.us

cual consiste en recordar los principios generales de la tarea, la información que se mantiene constante en cada ensayo.

2.3.2. ¿Participa también el hipocampo en aprendizajes no espaciales?

Si bien existen bastantes pruebas de que el hipocampo participa en mapas cognitivos, la visión simplista de que la función de esta estructura se limita estrictamente al aprendizaje espacial en ratas no se vincula con la función global identificada en humanos. ¿Es más limitado, pues, el ámbito de la memoria que depende del hipocampo en ratas que en humanos?

Varios estudios han demostrado déficits en diferentes tipos de aprendizaje no espacial después de lesiones hipocampales en ratas y, como consecuencia de dichos resultados, han surgido diferentes teorías. Una de las mismas postula que el hipocampo media la recuperación de recuerdos guiados por el *contexto espacial y/o temporal* en que fueron adquiridos.

Existe evidencia experimental que indica que el hipocampo participa de manera crítica en organización de memoria tanto no espacial como espacial y, en particular, en la habilidad de expresar la memoria de manera flexible; es decir, de resolver nuevos problemas.

Laberinto de Morris y laberinto radial

Aunque se trató como espacial la tarea en el laberinto de Morris, este aprendizaje espacial puede considerarse como un ejemplo de memoria declarativa, puesto que requiere flexibilidad. Los animales necesitan adquirir una representación *no rígida y relacional (declarativa)* del espacio. Las ratas lesionadas pueden aprender con normalidad la versión "guiada" del test de Morris, en que aprenden a nadar hacia una plataforma visible sobre la superficie. Asimismo, pueden aprender a encontrar la plataforma si siempre empiezan la tarea desde el mismo punto. Ello indica que la función del hipocampo no es necesaria para estos tests espaciales. Cuando se exige que las ratas empiecen a nadar desde cualquier punto de la piscina, las ratas normales son capaces de encontrar la plataforma con rapidez desde cualquier localización. Han aprendido información sobre las *relaciones* espaciales entre la localización de la plataforma y las pistas externas. Los animales lesionados en el hipocampo son incapaces de formar esta representación flexible y siempre actúan por ensayo y error dando vueltas alrededor de la piscina.

En esta tarea se necesita unir diferentes elementos en un único recuerdo complejo. Visto así, existen paralelismos con la memoria declarativa, una de cuyas características es que sirve para unificar componentes separados. El recuerdo

digitalia
www.digitalia.us

episódico de una fiesta incluye representaciones del local, de la comida, de las conversaciones, de la gente, etc. Estos componentes se configuran en la memoria declarativa del acontecimiento.

En el caso del laberinto radial, también podemos interpretar los datos en términos de memoria relacional. Cada ensayo es un episodio y para no repetir los brazos, el animal debe recordar dónde ha estado cada día y es preciso que separe esta memoria de la relativa a lo que realizó los días anteriores. Es, pues, un aprendizaje episódico (declarativo) en el que los episodios se producen en la misma localización y el estímulo contextual que guía la conducta es el tiempo.

No apareamiento demorado con la muestra

Una versión para ratas de la tarea de no apareamiento demorado con la muestra consiste en presentar un olor muestra a las ratas y, a continuación, deben elegir entre este último y un nuevo olor; la respuesta al nuevo olor es la que proporciona el refuerzo. Las lesiones del hipocampo no empeoran mucho esta tarea; sin embargo, si estas últimas incluyen las cortezas circundantes sí, siempre y cuando haya una larga demora entre la fase de muestra y la de elección.

Asociación entre pares de olores

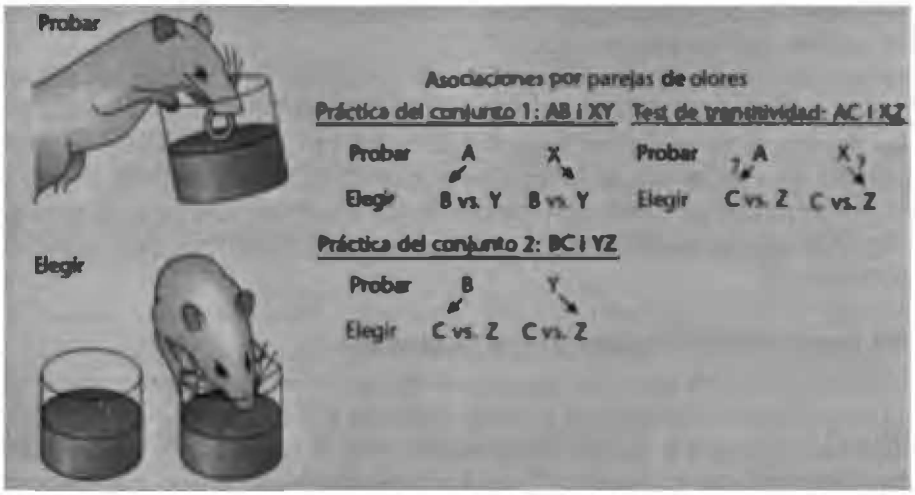
Eichenbaum y sus colaboradores estudiaron la ejecución de ratas con lesiones limitadas al hipocampo en una tarea no espacial que implica el aprendizaje de asociaciones entre pares de olores. Tras aprender las asociaciones, se aplicaron más tests a los animales con el fin de observar si las podían utilizar de manera flexible en nuevos problemas.

Las ratas aprendieron a cavar en un recipiente con arena que tenía un determinado olor para conseguir un cereal como refuerzo. Cuando el olor era A (p.ej. cacao), ello indicaba que en el siguiente ensayo los animales podrían encontrar el refuerzo enterrado en uno de dos recipientes: en la arena con olor B (p.ej. café) y no con olor Y (p.ej. anis). Más adelante aprenden tres problemas más del mismo tipo. Después de la muestra X (ajo), deben elegir el olor Y y no la B. Cuando se presenta el olor B, deben elegir C y no Z. Cuando se presenta Y como muestra, es preciso que elijan Z y no C. Los animales lesionados y los no lesionados aprenden estas asociaciones con relativa rapidez.

Los tests para la flexibilidad consisten en presentar un nuevo problema. Se presenta el olor A como muestra y deben elegir entre C y Z. Si han aprendido que A está asociado a B, y este útlimo está asociado a C, aplicando la propiedad transitiva deberían elegir C y no Z. Ello es lo que hacen las ratas normales, pero las que tienen lesionado el hipocampo no pueden hacerlo, eligen el 50% el olor C y la Z.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 7.8. Test para la flexibilidad.



Otra prueba es la de simetría, que mide la habilidad para reconocer olores asociados cuando se presentan en el orden inverso al entrenamiento inicial. Se presenta como muestra el olor C y como elección los olores B e Y. Si B está asociado a C, este último está asociado a B, aplicando la propiedad de simetría deberían elegir el olor B y no la Y. Igual que en el caso anterior, los animales lesionados no son capaces de utilizar su memoria de manera flexible en nuevas situaciones, mientras que las ratas no lesionadas sí.

Tanto los animales lesionados como los normales aprenden las asociaciones iniciales con rapidez. Ahora bien, los animales no lesionados pueden expresar de manera flexible sus conocimientos en nuevas situaciones (en tests de transitividad y simetría), pero los lesionados no. Lo que demuestra que los animales también expresan la memoria de manera flexible o relacional, y que esta última depende de la formación hipocampal.

2.4. Representación de las experiencias en la actividad neuronal del hipocampo

Los estudios anteriores sobre lesiones sugieren que el papel fundamental del hipocampo consistiría en mediar la representación de relaciones entre elementos para permitir una expresión flexible de la memoria.

¿Qué tipo de representación neural proporciona esta función? ¿Cómo se representa todo ello en la actividad de las neuronas del hipocampo? Para intentar responder a estas preguntas se han llevado a cabo experimentos de registro de neuronas del hipocampo.

digitalia
www.digitalia.us

2.4.1. Células de lugar y aprendizajes espaciales

En una serie de experimentos que empezaron en los años setenta, John O'Keefe y sus colegas mostraron que muchas neuronas en el hipocampo responden selectivamente cuando una rata está en una localización determinada en el ambiente, son las denominadas células de lugar. La localización en el espacio que evoca la mayor respuesta de una célula se denomina *campo de lugar* o *campo espacial* de aquella célula. El campo de lugar constituye un concepto similar al campo receptor de las neuronas en los sistemas sensoriales.

En 1971, John O'Keefe y John Dostrovsky descubrieron que el hipocampo puede formar una representación interna, como una especie de mapa, del ambiente espacial. Existen, pues, neuronas en el hipocampo que se activan cuando el animal se encuentra en una localización precisa en el espacio, otras que se activan cuando está en otro lugar, etc. Se denominan *células de lugar.* De este modo, la actividad de las células del hipocampo parece indicar la localización en cada momento del animal en el espacio. Es como si construyera un mapa espacial de lo que le rodea. Cuando entra en un nuevo ambiente, en minutos se "forman" nuevas células de lugar. El mapa al que contribuyen estas células puede permanecer estable durante semanas.

Suponed que una rata tiene un microelectrodo implantado en el hipocampo mientras recorre una caja grande. Al principio, la célula es silenciosa, pero cuando la rata se mueve hacia el noroeste de la caja, la célula empieza a disparar. Cuando se retira de esta esquina, la célula deja de disparar; cuando vuelve, la neurona empieza a disparar de nuevo. La célula responde sólo cuando el animal se encuentra en esta localización particular de la jaula. Si se registra la actividad de otra célula del hipocampo, se encuentra que esta última responde cuando la rata va hacia el centro de la caja.

El hecho de que las neuronas dispongan de campos receptores no implica que una única neurona codifique una localización particular. Se piensa que una localización concreta se representa por medio de patrones determinados de actividad de circuitos de neuronas en el hipocampo.

Existen ejemplos que muestran que la actividad de las células de lugar refleja la codificación de relaciones espaciales entre estímulos físicos en el ambiente.

- Los campos de lugar cambian de acuerdo con las rotaciones de estímulos visuales sobresalientes. Tenemos la misma rata en la misma caja. Ahora pintamos imágenes sobre las cuatro esquinas, como, por ejemplo, una estrella en el lado noroeste y una cara en el lado sudeste. Imaginad que una célula responde sólo cuando la rata está en el noroeste, cerca del lucero que hemos dibujado. Suponed que sacamos a la rata de la caja y rotamos esta última 180º de manera que ahora el lucero está en el lado sudeste y la cara en el noroeste. ¿Cómo responderá ahora la célula? Al poner la rata

digitalia
www.digitalia.us

de nuevo en la caja, la neurona se activa cuando la rata va hacia la esquina que ahora contiene el lucero. En estas condiciones, la respuesta celular se basa en estímulos visuales.

- Los campos de lugar cambian "a escala" cuando se agrandan todas las características del ambiente. Si el ambiente del animal, un campo abierto redondo, se expande proporcionalmente y la forma se mantiene, las células de lugar cambian sus campos de lugar en las mismas localizaciones. Ello sugiere que las células reflejan la forma global o la topología del ambiente.
- Las células de lugar cambian su actividad si la disposición ambiental cambia de manera importante. Se entrena a una rata a explorar una caja pequeña y se determinan los campos de lugar de diferentes células. Después, se hace un agujero en una esquina de la jaula de tal manera que el animal ahora puede explorar más área. En un inicio, no había células fuera de la caja pequeña; sin embargo, después de que la rata explore el nuevo ambiente ampliado, algunas células empiezan a desarrollar campos de lugar fuera de la localización inicial, la caja pequeña.

Así pues, las células de lugar son dinámicas; parecen aprender, puesto que alteran su actividad para ajustarse al ambiente.

En la formación hipocampal en primates también se han detectado células de lugar, pero la mayoría parece codificar información sobre la parte del ambiente que el animal está mirando. No obstante, el hipocampo de los primates también contiene células de lugar que responden de la misma manera que en ratas; es decir, cuando se encuentran en una localización concreta, si bien estas células parecen ser relativamente menos numerosas en los primates.

2.4.2. Estudios en humanos

No se sabe si los humanos poseen células de lugar; sin embargo, estudios con TEP muestran que el hipocampo se activa en situaciones que suponen navegación virtual o imaginada por el ambiente:

- En un experimento, los sujetos, conectados a un dispositivo de TEP, debían observar un videojuego en la pantalla de un ordenador. Podían navegar por una ciudad virtual utilizando botones para ir hacia delante, hacia atrás o girar en esta ciudad. Una vez los sujetos aprendían a orientarse en la ciudad, se registró su actividad cerebral mientras debían ir desde un punto de partida arbitrario hasta un destino concreto. La condición de control consistía en ir moviéndose por la ciudad; sin embargo, no se exigía pensar sobre cómo navegar o ir de un lugar al otro. Cuando la persona necesitaba navegar por el ambiente, se produjo un incremento de la

digitalia www.digitalia.us

actividad del hipocampo derecho, que correlacionaba con la precisión en la navegación.
- Se ha encontrado una activación similar del hipocampo en un estudio en el que se registraba la actividad de los cerebros de taxistas experimentados mientras ellos mismos se imaginaban conduciendo hacia un destino concreto en las complicadas calles de Londres.

2.4.3. El hipocampo se activa con estímulos no espaciales

Diferentes experimentos muestran que las células del hipocampo se activan también ante estímulos no espaciales y que responden a combinaciones complejas, más que a estímulos sencillos:

- Varios estudios de registro de neuronas en ratas, las cuales llevaban a cabo tareas de aprendizaje de discriminación o de apareamiento con la muestra, han mostrado que las células hipocampales disparan cuando se presentan conjunciones o combinaciones de estímulos visuales, auditivos y olfativos; las células se activan tanto si los estímulos se presentan en diferentes configuraciones espaciales, como si lo hacen en distintas secuencias temporales.

  En un experimento se entrenaron a ratas para que discriminaran entre olores. En una pared de la jaula había dos portillas que desprendían dos olores diferentes que el animal debía oler. Para cada par de olores, la rata era reforzada (recibía agua) si iba hacia un puerto y no hacia el otro. Se encontró con que algunas neuronas del hipocampo respondían selectivamente a un par de olores, pero no a otros. Asimismo, las neuronas respondían mucho si el olor 1 estaba en la portilla A y el 2 en la portilla B; sin embargo, no respondían cuando los olores se cambiaban de portilla. Ello indica que las respuestas de las neuronas del hipocampo están relacionadas con olores específicos, con sus localizaciones espaciales y con el hecho de que se presenten por separado o al mismo tiempo. También se vio que las lesiones del hipocampo producían déficits en esta tarea de discriminación.

- En primates se ha observado que las células del hipocampo disparan cuando se presenta un determinado estímulo visual y se encuentra en un lugar o momento concreto.
- Estudios en ratas que realizaban una tarea en un laberinto radial en el cual había estímulos salientes (claves) tanto espaciales, como no espaciales muestran que las células hipocampales codificaban los dos tipos

digitalia
www.digitalia.us

de información. La representación global del hipocampo reflejaba ambos tipos de relaciones, espaciales y no espaciales, entre los estímulos y las acciones conductuales que se realizaban en presencia de aquellos estímulos. Una célula se activa cuando el animal hace una respuesta determinada, pero sólo ante un estímulo concreto y cuando se presenta en una localización específica.

- Las células hipocampales, que tienen propiedades espaciales en algunas tareas de aprendizaje, también poseen correlatos de descarga cuando las demandas de la tarea cambian. Por ejemplo, una célula que disparaba cuando el animal realizaba una determinada tarea espacial, cambió después y pasó a disparar cuando la rata estaba explorando un olor en una tarea de discriminación olfativa en el mismo ambiente en que realizaba la misma tarea.
- Existen experimentos que muestran que los patrones de descarga de las neuronas hipocampales cambian de manera drástica cuando los requerimientos de la tarea se alteran, incluso cuando los estímulos espaciales se mantuvieron constantes.

2.4.4. Conclusiones

Un amplio abanico de relaciones, tanto espaciales como no espaciales, se representan de manera sobresaliente en el hipocampo, las cuales cambian con rapidez si cambian las demandas de la tarea.

Las representaciones hipocampales codifican cualquier relación importante, para la tarea que se está realizando, entre los estímulos (claves). Y también relaciones entre estímulos y respuestas conductuales que se realizan ante aquellos estímulos.

Los resultados de los estudios sobre registros de neuronas en el hipocampo están de acuerdo con los hallazgos de los estudios sobre lesiones. La conclusión que puede extraerse es que el hipocampo parece mediar las representaciones relacionales, las cuales constituyen la base de la memoria declarativa.

2.5. Sistema de memoria del hipocampo y consolidación de la memoria

El sistema hipocampal (el hipocampo y otras estructuras del lóbulo temporal medial) supone un papel crítico en la memoria declarativa y, especialmente, en la consolidación a largo plazo de dichas memorias, tanto si son espaciales como si no lo son. El sistema hipocampal parece necesario sólo durante un periodo

digitalia
www.digitalia.us

limitado de tiempo, mientras se consolida la información, pero no parece necesario para la recuperación de memorias muy remotas.

El esquema de las conexiones principales que se establecen entre las áreas relacionadas con la memoria declarativa son las que se pueden ver en la figura 7.9:

Figura 7.9.



En este contexto, Eichenbaum y Cohen proponen que la consolidación de las memorias declarativas se realiza en dos etapas:

- El *primer estadio* de consolidación implica interacciones entre el hipocampo y la región parahipocampal. Las *neuronas parahipocampales* reciben *inputs* directos desde muchas áreas corticales, y así están informadas y pueden codificar los estímulos o las configuraciones de estímulos para formar representaciones de acontecimientos. Estas neuronas parahipocampales están conectadas recíprocamente con el hipocampo. Dicha retroalimentación (*feedback*) del hipocampo parece que proporciona el desarrollo de la secuencia o las características de la experiencia que son comunes entre diferentes episodios, es decir, el contexto. Una vez estas dos propiedades (secuencia y características comunes) han sido adquiridas por las neuronas parahipocampales, se considera que la memoria se ha consolidado allí, en el sentido de que ya no se necesita la retroacción del hipocampo.
- El *segundo estadio* de consolidación implica interacciones entre las áreas de asociación corticales y la región parahipocampal. En un inicio, las asociaciones corticales dependen de los *inputs* que la región parahipocampal envía a estas áreas de asociación informando de los enlaces (o relaciones) entre las representaciones. Después, por medio de la activación de conexiones intracorticales, se acaba de completar la consolidación y el sistema hipocampal ya no es necesario. No se conoce cuándo tienen lugar exactamente estas interacciones entre el córtex y el hipocampo. Podrían ocurrir durante las repeticiones de la experiencia de aprendizaje, durante los ensayos después del aprendizaje. Asimismo, se ha sugerido que las interacciones podrían darse *off-line*, por ejemplo, durante el sueño. En este sentido, se ha observado cómo las células de lugar del hipocampo que estan activas durante un

digitalia
www.digitalia.us

tiempo de exploración responden con una elevada tasa de descarga durante el sueño de ondas lentas subsecuente.

Tampoco se conoce con claridad cuánto dura la consolidación. Pueden ser días o semanas, pero también meses o años; lo que parece depender de la naturaleza del material aprendido; es decir, de si se necesitan pocos o muchos enlaces a lo largo de la experiencia.

Tal como el tiempo pasa después del aprendizaje, la memoria se reorganiza y se estabiliza. Durante este periodo de reorganización, el papel de la formación hipocampal y la corteza parahipocampal disminuye gradualmente y una memoria más permanente se establece en otras áreas corticales.

3. Sistemas especializados de memoria

3.1. Múltiples sistemas de memoria en el cerebro

Para percataros de la importancia de las memorias no conscientes, considerad que tuvierais que realizar de manera consciente cada una de las conductas aprendidas o que necesitarais recordar todos los hechos y acontecimientos que habéis aprendido cada vez que queráis hacer algo. Imaginaos que tuvierais que recordar conscientemente cómo caminar, hablar, leer, escribir para poder hacerlo bien, en lugar de hacerlo de manera inconsciente y automática. Imaginad que necesitarais recordar toda la historia de cada persona cada vez que la veis para poder identificarla como amigo o enemigo, como profesor o estudiante, etc.

En los apartados anteriores se ha tratado el sistema del lóbulo temporal y su importancia en la memoria declarativa "de cada día". Sin embargo, ¿qué otros tipos de memoria existen? ¿Tienen importancia práctica las memorias que no son accesibles al recuerdo consciente, o que no lo son sobre hechos o acontecimientos? La respuesta es que sí.

Aparte de la memoria declarativa, existen otros tipos de memoria no declarativa (como los hábitos, las habilidades, la memoria emocional) que también confieren forma y guían nuestras interacciones con el mundo. En los apartados siguientes se estudiarán los sistemas de memoria no declarativa y los circuitos subyacentes a cada uno de los mismos.

En el apartado "La naturaleza del aprendizaje y la memoria" se presentan algunos conceptos básicos que ayudan a entender mejor el concepto de los múltiples sistemas de memoria.

digitalia
www.digitalia.us

3.1.1. Experimento de triple disociación en animales

McDonald y White trataron los diferentes sistemas de memoria en experimentos que demuestran una triple disociación[15] entre diferentes tipos de memoria que dependen del hipocampo, el estriado y la amígdala.

En estos experimentos, las ratas fueron entrenadas en un laberinto radial; es decir, un laberinto con una plataforma central de la que parten ocho brazos. Manipulando con cuidado las demandas de la tarea, estos investigadores crearon tres versiones diferentes de la misma.

Cada versión de la tarea era afectada por una lesión específica en el cerebro:

- La integridad del hipocampo, pero no del estriado o la amígdala, era necesaria para el aprendizaje cuando las ratas entraban en los ocho brazos para recibir refuerzo, sin visitar un brazo que habían visitado previamente. Los animales pueden guiarse por los estímulos que rodean el laberinto. Esta tarea, denominada *win-shift*, requiere expresión flexible de la memoria y la formación de un mapa cognitivo; por este motivo, el hipocampo parece crítico.
- La integridad del estriado, pero no de la amígdala o el hipocampo, era necesaria para el aprendizaje cuando las ratas debían aprender a aproximarse a cualquiera de los brazos iluminados (porque recibían comida como refuerzo), incluso más de una vez, con independencia de su localización. Esta versión se denomina *win-stay* y requiere procesos de memoria relacionados con el aprendizaje de contingencias estímulo-respuesta o hábitos.
- La amígdala, pero no el hipocampo o el estriado, era necesaria cuando las ratas eran confinadas en un brazo iluminado con comida y, a continuación, en un brazo no iluminado sin comida, y en una prueba posterior debían elegir entre los dos brazos. Esta versión se denomina *condicionamiento de preferencia de lugar* (*conditioned place preference*) y el aprendizaje depende de procesos asociados con el condicionamiento emocional.

3.1.2. Experimentos de doble disociación en humanos

Existen estudios de *pacientes con lesiones cerebrales que demuestran dobles disociaciones*, indicando también la existencia de múltiples sistemas de memoria paralelos.

Memoria declarativa y memoria emocional

En un trabajo de 1995 se estudiaron a pacientes con lesiones selectivas del hipocampo o la amígdala. El experimento consistía en una forma de condicio-

15.Triple disociación significa que la lesión de la estructura A, pero no la lesión de B o C, produce déficits en la tarea X, pero no en la Y o la Z; que la lesión de B, pero no de A o C, afecta a la tarea Y, pero no a la X o a la Z; y que la lesión de C, pero no la de A o B, deteriora la tarea Z, pero no X ni Y.

digitalia
www.digitalia.us

namiento autonómico emocional en el que se debe asociar un estímulo neutro (un color determinado) con un estímulo incondicionado (sonido muy alto). Asimismo, se presentaban estímulos a los que no se asociaba ningún estímulo incondicionado. La respuesta que se medía era los cambios en la respuesta galvánica de la piel. Los resultados mostraron lo siguiente:

a) El paciente con daño de la amígdala tenía una respuesta normal al estímulo incondicionado, pero no desarrolló respuestas condicionadas al estímulo condicionado.
b) El paciente con lesión en el hipocampo mostró respuestas normales al estímulo incondicionado, así como un condicionamiento normal.

Después de las sesiones de condicionamiento, se les preguntó a los sujetos sobre los estímulos que habían experimentado y las relaciones entre los estímulos:

a) El paciente con lesión en la amígdala respondió de manera correcta.
b) El paciente con lesión en el hipocampo no se percató de los acontecimientos de la tarea ni de las relaciones entre los estímulos.

Aprendizaje de hábitos/habilidades y memoria declarativa

En 1996, se estudiaron pacientes con Parkinson que tenían lesionadas las aferencias al estriado y pacientes amnésicos con lesión en el lóbulo temporal medial. Los sujetos fueron entrenados en una tarea de aprendizaje probabilístico con el formato de un juego para realizar predicciones del tiempo. La tarea implicaba predecir lluvia o sol basándose en una baraja de cuatro cartas. En cada ensayo se presentaban a los sujetos de una a tres cartas, había, pues, catorce combinaciones diferentes. Cada carta estaba asociada a resultado de sol sólo de manera probabilística (75%, 57%, 43% o 25%) cada vez. Después de presentar las cartas en cada ensayo, el sujeto debía decidir sol o lluvia y se le decía si había acertado o no.

Como la tarea es probabilística, es inútil intentar recordar lo que sucedía en los ensayos anteriores, puesto que la misma combinación de cartas puede dar lugar a diferentes resultados. La información útil es aprender la probabilidad asociada a cada carta en particular y a las combinaciones, la cual se adquiere gradualmente después de muchos ensayos, como un hábito estímulo-respuesta.

Capítulo VII, apartado 3. Gráfico 92.

Los sujetos sin lesión mejoran gradualmente y al cabo de cincuenta ensayos aciertan en un 70%, sin embargo:

a) Los pacientes con lesión en el estriado no muestran ningún tipo de aprendizaje.

digitalia
www.digitalia.us

b) Los pacientes con lesión en el lóbulo temporal fueron capaces de aprender la tarea.

Después del entrenamiento en la tarea de la predicción del tiempo, se elaboró un cuestionario con preguntas de opción múltiple sobre el tipo de estímulos, materiales que se habían utilizado, etc.

a) Los pacientes con daño estriatal recuerdan los acontecimientos de la tarea de manera correcta.
b) Los pacientes amnésicos con daño en el lóbulo temporal no recuerdan nada las características de la tarea ni tampoco haberla realizado.

3.1.3. Dónde están y cuántos sistemas de memoria existen

Así pues, los experimentos anteriores sugieren que existen diferentes sistemas de memoria.

1) Uno es para el aprendizaje flexible y declarativo de estímulos y depende del lóbulo temporal medial.
2) Otro incluye el sistema de aprendizaje de hábitos o aprendizaje estímulo-respuesta y depende sobre todo del estriado.
3) Y el otro es para la memoria emocional y aprendizaje estímulo-refuerzo, el cual se centra principalmente en la amígdala.

El hipocampo, el estriado y la amígdala parecen ser las estructuras más importantes para cada tipo de memoria, si bien forman parte de sistemas más amplios formados por más estructuras.

Figura 7.10. Los tres sistemas de memoria principales y las estructuras asociadas a los mismos.

Memoria declarativa	Memoria procedimental	Memoria emocional
Características Episódica y semántica Recuerdo consciente Expresión flexible	Características Reforzada Selección de respuesta	Características Condicionada Preferencias y aversiones
Estructuras Hipocampo Región parahipocampal	Estructuras Estriado Cerebelo Tronco del encéfalo y médula espinal	Estructuras Amígdala Hipotálamo Sistema nervioso autónomo y endocrino

digitalia
www.digitalia.us

Aunque estos últimos representan los tres sistemas principales, hay otros. Por ejemplo, el sistema para los reflejos motores aprendidos que depende básicamente del cerebelo; el sistema de la memoria de trabajo que depende de otro sistema que implica la corteza prefrontal. Asimismo, es conveniente considerar que la amígdala, aparte de su papel en el aprendizaje emocional, también participa en la liberación de hormonas que pueden modular los diferentes tipos de memoria.

Por tanto, ¿cuántos sistemas de memoria existen? Si consideramos que la memoria no es una entidad separada, o incluso varias entidades separadas, sino más *bien el reflejo de la plasticidad existente en cada sistema funcional del cerebro,* tenemos que existen tantos sistemas de memoria como sistemas funcionales cerebrales. Por consiguiente, los esquemas anteriores son necesarios para simplificar el estudio; sin embargo, son probablemente provisionales y se modificarán con futuros hallazgos.

3.2. Hábitos, habilidades y memoria procedimental

En este apartado se tratará de un ejemplo de memoria no declarativa, la memoria procedimental de *hábitos y habilidades.* Estos últimos son importantes para el día a día: aprendemos y ejecutamos diferentes acciones sin percatarnos de que las efectuamos con rapidez y precisión. Por ejemplo, ahora cuando leéis, estáis ejecutando de manera automática unos movimientos oculares complejos y una comprensión del texto que se han mejorado durante muchísimas horas de práctica.

Hasta ahora, nos hemos centrado en los sistemas cerebrales involucrados en la formación y retención de las memorias declarativas, en parte porque la información declarativa es en la que pensamos por norma general cuando decimos que recordamos algo. Asimismo, las bases neurales de la memoria no declarativa son complejas, puesto que existen de diferentes tipos, las cuales parecen implicar distintas estructuras cerebrales.

Existen muchos ejemplos de memoria procedimental como cuando nos presentan a una persona y alargamos la mano para saludarla, cuando conducimos un coche, cuando escribimos en el ordenador, cuando ponemos las manos por delante, cuando caemos al suelo, cuando miramos el cielo en un día nublado y nos hacemos una idea de la probabilidad de lluvia, cuando decimos *gracias* o *por favor* en el contexto adecuado, etc. La eficacia o precisión con la que efectuamos estas conductas depende de nuestra experiencia pasada y de las oportunidades que hemos tenido para aprender y practicar.

Estructuras importantes para el aprendizaje procedimental

Las estructuras que parecen críticas para los hábitos y habilidades son el sistema estriatal y el sistema cerebelar. Para entender las bases neurales del apren-

digitalia
www.digitalia.us

dizaje procedimental sería conveniente refrescar la información anatómica sobre los dos sistemas que se tratarán en este núcleo: estriado y cerebelo, así como la corteza cerebral.

Estriado

Las conexiones anatómicas del estriado indican que no está relacionado directamente con el control del *output* motor, puesto que no conecta directamente con núcleos motores del tronco o la médula. En cambio, las *conexiones con la corteza premotora y prefrontales* sugieren que el estriado contribuye a funciones motoras superiores, como la planificación y ejecución de secuencias motoras complejas.

El estriado (o neoestriado) incluye los *núcleos caudado y putamen*, y es un componente primordial de los ganglios basales (que, asimismo, incluye el núcleo subtalámico, el globo pálido y la sustancia negra), puesto que representa su principal vía de entrada de información. El estriado recibe *inputs de toda la corteza* (principalmente frontal y parietal) y envía *outputs* (por medio del globo pálido y el núcleo subtalámico) a núcleos talámicos y áreas corticales como la corteza motora, premotora y prefrontal.

Cerebelo

El cerebelo recibe información cortical de un área de la corteza más restringida que el estriado; sólo *inputs* de áreas sensoriomotoras. Asimismo, envía outputs, por medio del tálamo, a la corteza; no obstante, la diana cortical está también más restringida que la del estriado, sólo envía al córtex premotor y motor. Asimismo, el cerebelo posee conexiones bidireccionales con la médula espinal y el tronco del encéfalo. Sobre la base de estas conexiones, parece que el cerebelo contribuye más directamente a la ejecución de los movimientos y a la adquisición de hábitos en forma de reflejos aprendidos y ajustes corporales a los cambios.

El cerebelo consta de una *corteza cerebelosa*, la cual envía información dentro del propio cerebelo a los *núcleos profundos* (entre ellos, el núcleo *interpositus*). El cerebelo tiene unos circuitos internos muy regulares: la información del tronco del encéfalo llega a la corteza cerebelosa por medio de las fibras trepadoras y musgosas que envían información a las células de Purkinje; los *outputs* de la corteza son a través de las células de Purkinje, las que son inhibitorias y conectan con los núcleos profundos.

3.2.1. El estriado y la memoria procedimental

A continuación, se tratan diferentes estudios que demuestran que el estriado es crítico para la memoria procedimental involucrada en la *formación de hábitos conductuales*.

digitalia
www.digitalia.us

Estudios de lesión en animales

El experimento con ratas sobre la triple disociación proporciona un ejemplo de aprendizaje de hábitos que está bloqueado con la lesión del estriado. Las lesiones del estriado no afectaban, sin embargo, a las versiones declarativas y emocionales del laberinto.

En la versión procedimental de la tarea, los animales aprenden a ir (varias veces) hacia los brazos iluminados de un laberinto radial para obtener refuerzo y a no ir nunca a los brazos no iluminados porque no contienen refuerzo. La tarea es constante día a día y el animal debe aprender estas regularidades. Algunos brazos, los que tienen la bombilla encima, siempre contienen comida y la rata adquiere gradualmente, mediante la repetición, esta asociación constante entre la luz y la comida. Basándose en ello, el animal debe formar un hábito.

En primates existe una disociación similar entre los efectos de las lesiones del sistema hipocampal y el estriado. En monos, las lesiones que afectan al estriado o a sus conexiones suponen efectos bien diferentes a los de las lesiones hipocampales. Cuando se lesiona el estriado, no hay ningún efecto en una tarea de no apareamiento demorado con muestra, demostrando que el mono mantiene la memoria declarativa y es capaz de discriminar estímulos visuales. Sin embargo, cuando se lesiona el estriado, el animal es incapaz de formar hábitos.

Un ejemplo de una tarea de aprendizaje de hábitos consiste en el hecho de que el animal contempla dos estímulos visuales, un cuadrado y una cruz, y debe aprender a asociar un refuerzo de comida sólo con la cruz. Aunque se proporcionen repetidas exposiciones a esta situación fija, los primates con lesión estriatal no la pueden aprender.

Estudios de lesión en humanos

Algunas enfermedades en humanos atacan los ganglios basales produciendo algunos efectos sobre la memoria que parecen encajar con el papel del estriado en la memoria procedimental.

- La *enfermedad de Huntington* provoca una degeneración neuronal en todo el cerebro, pero el estriado constituye uno de los focos principales. Estos pacientes tienen dificultades para aprender tareas en las que una respuesta motora se asocia a un estímulo.
- Los *pacientes de Parkinson* se caracterizan por una degeneración de los *inputs* de la sustancia negra al estriado. Estos pacientes poseen graves dificultades para aprender hábitos, como por ejemplo, en la tarea de predicción del tiempo que comporta la formación de un hábito estímulo-respuesta.

Los pacientes de Parkinson y Huntington muestran déficits en diferentes tareas de aprendizaje de habilidades tales como mantener una aguja en contacto con un objeto en movimiento, diferentes rompecabezas, lectura en espejo o la tarea de tiempo de reacción serial. La tarea de tiempo de reacción serial o se-

digitalia
www.digitalia.us

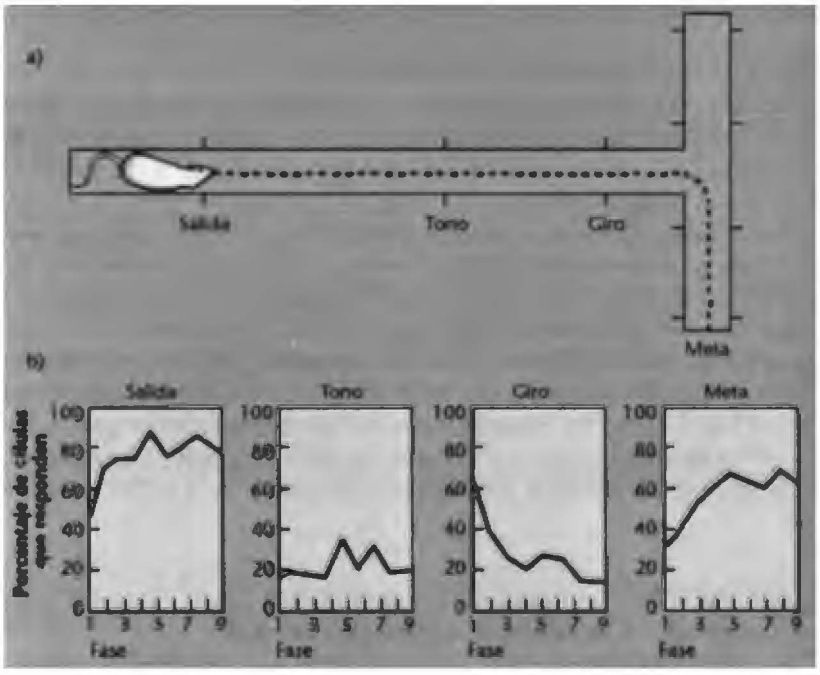
cuencial consiste en mostrar un estímulo (p. ej., *flash* de luz, asterisco) en una pantalla de ordenador. En cada ensayo, el sujeto debe apretar el botón correspondiente a la localización donde se ha presentado el estímulo. En el ensayo siguiente, el estímulo se presenta en otra localización. Las localizaciones se van presentando en un orden repetitivo determinado. Los sujetos normales realizan la respuesta cada vez con mayor rapidez y pueden transferir este aprendizaje a otra tarea en la que los estímulos se presentan en un orden aleatorio. En cambio, los pacientes de Huntington o Parkinson presentan graves déficits en esta tarea.

Aunque estos pacientes poseen disfunciones motoras, la dificultad en el aprendizaje de hábitos no se correlaciona con la severidad de los déficits motores, sugiriendo que los déficits en la memoria procedimental son una consecuencia independiente de los problemas motores.

Estudios de registro de la actividad neuronal en animales

Los experimentos realizados con registros del estriado de la rata muestran que las respuestas neurales de las células del estriado cambian a medida que el animal va aprendiendo una tarea asociada a un refuerzo.

Figura 7.11. Respuestas cambiantes en el estriado durante el aprendizaje de un hábito.



a) La rata empieza en el final del brazo largo del laberinto en T y gira hacia la izquierda o la derecha en función del tono de un sonido. *b)* El porcentaje de neuronas que respondieron en diferentes estadios de la tarea: posición de inicio, presentación del sonido, giro hacia el brazo reforzado, conseguir el refuerzo. Cuando se va alcanzando el aprendizaje, muchas células responden al inicio y al final, y pocas se activan durante el giro.

digitalia
www.digitalia.es

En un laberinto en T, se sitúan los animales al final de un brazo y, cuando avanzan por este último, suena un tono. Un tono bajo indica al animal que debe girar a la izquierda en el siguiente brazo para conseguir comida, y un tono alto indica que debe girar a la derecha por el refuerzo. La actividad de las neuronas del estriado cambia según la fase de la tarea en la que se encuentre el animal. Cuando la rata empieza a ejecutar la tarea, el porcentaje más alto de neuronas responde cuando gira hacia el brazo con el refuerzo. A medida que el aprendizaje progresa, este porcentaje decrece significativamente. Cuando la ejecución ya es muy buena, muchas neuronas se activan al inicio y al final del recorrido. Asimismo, muchas más neuronas responden durante más de una fase de la tarea.

Una interpretación de estos cambios en los patrones de respuesta es que reflejan la formación de un hábito, para el cual el estriado codifica una secuencia de conductas iniciadas en la situación del laberinto en T.

Se han llevado a cabo estudios similares en primates, registrando la respuesta de neuronas de la sustancia negra, la cual proporciona el *input* principal al núcleo caudado. Se entrenaron los animales a responder a un sonido y se les proporcionó zumo de manzana si respondían en dos segundos. Al inicio del entrenamiento, las neuronas disparaban cada vez que se proporcionaba el refuerzo. Seguidamente, cuando los monos ya realizaban la tarea muy bien, las mismas neuronas disparaban en respuesta al sonido que predecía el refuerzo.

Estudios de neuroimagen en humanos

Los estudios de neuroimagen funcional (con TEP o RMf) en humanos muestran resultados paralelos a los estudios neuropsicológicos en pacientes, sugiriendo que el estriado se activa cuando los sujetos realizan tareas de aprendizajes de hábitos motores o cognitivos.

Se observa un incremento en la actividad del estriado mientras los sujetos realizan tareas procedimentales como la tarea de tiempo de reacción secuencial o el aprendizaje de secuencias de movimientos de dedos. La tarea de secuencias de movimientos de dedos constituye una tarea de habilidad motora que consiste en el hecho de que los sujetos deben tocar el dedo pulgar con cada uno de los otros dedos de la mano siguiendo una secuencia especificada, sin errores y de la manera más rápida posible. Asimismo, se ha demostrado activación del estriado en otras tareas de aprendizaje de hábitos no motores, sino cognitivos. Estas tareas son la de la predicción de los tiempos con cartas o la lectura por medio de un espejo.

3.2.2. El cerebelo y la memoria procedimental

Una estructura asociada desde hace mucho tiempo al aprendizaje motor es el cerebelo. Su papel se ha estudiado principalmente en la *formación de adapta-*

digitalia
www.digitalia.us

ciones reflejas y *condicionamiento clásico*, aunque últimamente se propone que también participa en algunos aspectos del aprendizaje voluntario.

Estudios de lesiones en animales

Un modelo de aprendizaje que ha recibido mucha atención es el reflejo condicionado de cerrar el párpado o *condicionamiento de parpadeo*. En este ejemplo de condicionamiento clásico, los animales más utilizados han sido los conejos. Consiste en aparejar un tono (estímulo condicionado, EC) con un soplido de aire (estímulo incondicionado, EI) que se envía al ojo del animal. A la larga, el animal se condiciona y cierra el párpado (respuesta condicionada, RC) cuando oye el tono.

Se ha demostrado que las lesiones permanentes o la inactivación reversible del núcleo *interpositus* del cerebelo perjudica la adquisición y la retención (de una RC adquirida antes de la lesión) del reflejo condicionado de parpadeo. La inhibición de la síntesis de proteínas en este núcleo también impide el establecimiento y la retención del reflejo. Por otro lado, las lesiones de la corteza del cerebelo interfieren en las respuestas condicionadas (en el timing de las respuestas).

Otro condicionamiento que ha sido muy estudiado y en el cual las lesiones del cerebelo impiden su aprendizaje es el *condicionamiento del reflejo vestíbulo-ocular*, un reflejo que sirve para mantener las imágenes estables en la retina mientras se mueve la cabeza; se generan movimientos oculares que son iguales en magnitud, pero en dirección contraria a los movimientos de la cabeza.

En otro estudio se encontró que los animales (ratas) con lesión en el núcleo *interpositus* no podían adquirir una *tarea de condicionamiento aversivo*, aunque aprendían con normalidad una tarea de condicionamiento apetitivo. Los animales fueron entrenados en dos versiones de una tarea en las que era preciso que apretaran una palanca cuando sonaba un tono; en la versión apetitiva apretaban la palanca para obtener comida y en la versión aversiva lo hacían para evitar un *shock*.

¿Hay plasticidad en el cerebelo?

Parece que en el condicionamiento de parpadeo, el núcleo *interpositus* y la corteza cerebelosa que lo cubre son lugares de plasticidad. En esta área, donde se producen interacciones entre las fibras musgosas y trepadoras, puede obtenerse DLP. La DLP constituye una buena candidata como mecanismo sináptico subyacente a este condicionamiento; se propone que las células de Purkinje (que son inhibitorias) responden menos a los *inputs* y así reducen su control inhibitorio de las neuronas del núcleo *interpositus*.

En otros estudios, se proporciona entrenamiento "acrobático" a las ratas, de manera que se consigue que adquieran habilidades motoras complejas necesarias para atravesar una serie de obstáculos, tales como mover barreras,

digitalia
www.digitalia.us

mantener el equilibrio en una especie de columpio y en una cuerda floja. Con este entrenamiento, las ratas desarrollaron una capa más ancha de fibras paralelas en el córtex cerebeloso y un mayor número de sinapsis con las células de Purkinje.

Estudios de registro de la actividad neuronal en animales

Durante el curso del condicionamiento de parpadeo, las neuronas en el núcleo *interpositus* y la corteza cerebelosa desarrollan un aumento en su tasa de descarga cuando aparece el EC. Durante ensayos de extinción, en los cuales se presenta el EC sin ir seguido del El, el RC va desapareciendo y las células del *interpositus* dejan de disparar.

Estudios de lesiones en humanos

Ciertos estudios en humanos han demostrado que el cerebelo posee un papel primordial en el aprendizaje de hábitos motores, en el condicionamiento clásico y en otras formas de adaptación motora. Algunas de las tareas y respuestas en las que los pacientes con lesiones cerebelosas han mostrado problemas son las siguientes:

- Las respuestas condicionadas de parpadeo.
- La adaptación a unas gafas que deforman la visión.
- Tareas de aprendizaje de hábitos, como trazado observándose en un espejo, tarea de tiempo de reacción secuencial.
- Planificación de la secuencia de acciones en una tarea de resolución de problemas.
- Tareas en las que deben juzgar el intervalo temporal entre pares de tonos.

Estudios de neuroimagen en humanos

Estudios de neuroimagen funcional han documentado cambios en la activación del cerebelo asociados a tareas motoras:

- Aprendizaje de secuencias de movimientos de dedos.
- Aprendizaje en la tarea de tiempo de reacción secuencial.
- Aprendizaje de tareas de dibujo o trazado.

Y también se han encontrado aumentos en la activación del cerebelo en varias tareas no motoras:

- Discriminación sensorial.
- Generación verbal (se presenta un nombre, p. ej., pelota, y el sujeto debe decir un verbo adecuado, p. ej., chutar).

digitalia
www.digitalia.us

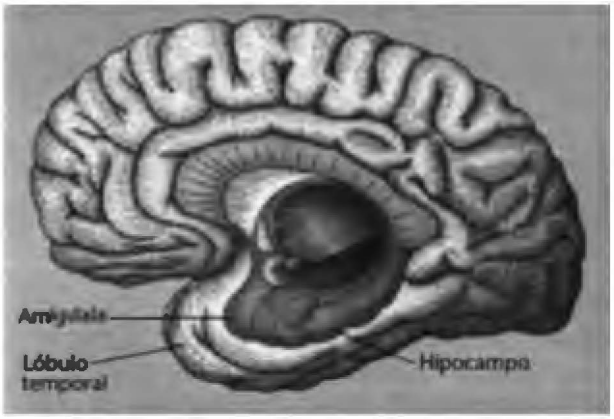
3.3. Memoria emocional y modulación de la memoria

La memoria y la emoción se influyen recíprocamente. Por un lado, la emoción constituye un *output* conductual y sirve como tal para expresar los recuerdos; las consecuencias de la memoria, cuando recordamos algo, a menudo implican expresión emocional (por ejemplo con la inflexión del lenguaje y el sudor de las manos). Por otro lado, los acontecimientos que ocurrieron en torno a experiencias emocionales suelen recordarse mejor o de una manera muy vivaz.

3.3.1. La amígdala

La *amígdala o complejo amigdaloide* se encuentra en el interior del lóbulo temporal, justo por delante del hipocampo.

Figura 7.12. Situación de la amígdala en el cerebro.



Si miráramos el interior del cerebro humano, veríamos la amígdala en las profundidades del lóbulo temporal, en una posición anterior al hipocampo.

La amígdala está en una posición central entre el procesamiento de la información cortical, la circuitería del sistema límbico y los *outputs* hipotalámicos que intervienen en los mecanismos de respuesta mediatos para el tronco del encéfalo.

La amígdala recibe información multimodal (visceral, *inputs* talámicos específicos con información sensorial, información de áreas de asociación de la corteza). La conectividad intrínseca de la amígdala combina dichos *inputs* y orquesta un gran abanico de influencias en el comportamiento. Por ejemplo, proyecta a las áreas talámicas y corticales de las que recibe información, envía influencias a otros sistemas relacionados con otras formas de memoria (estria-

digitalia
www.digitalia.es

do, hipocampo), así como posee *outputs* en los sistemas autonómico, endocrino y motor, que generan las respuestas corporales de la expresión emocional.

Estas conexiones y la investigación reciente con lesiones y registros indican que la amígdala parece ser una estructura clave para el aprendizaje y la memoria emocional, así como parece importante para la modulación de la memoria.

3.3.2. Memoria emocional

La experiencia puede cambiar la manera en que sentimos lo que se procesa. La manera como evaluamos la información (p. ej., si añadimos sentimientos positivos o negativos a un estímulo, nuestras preferencias y aversiones) es producto inconsciente del aprendizaje. Sentimos de una manera determinada un tipo de comida, un lugar o un estímulo supuestamente neutro, como un tono, a causa de las experiencias que han sido asociadas con determinadas comidas, lugares, tonos.

Podemos encontrar una demostración del aprendizaje inconsciente sobre gustos y aversiones en el estudio del efecto de la "mera exposición". Se presentaron fotos de formas geométricas con un tiempo de exposición muy rápido (1 milisegundo por forma). En un test de memoria posterior, los sujetos no reconocieron como familiar ninguna de las figuras que habían visto. En cambio, mostraron preferencias por las formas que habían visto cuando las comparaban con otras totalmente nuevas. Así, los sujetos habían desarrollado juicios positivos sobre el material que habían visto, aunque no eran conscientes de haberlo visto con anterioridad. Parece que el aprendizaje que implica emociones puede realizarse con independencia de la cognición consciente.

Estudios con animales

Tal como vimos en el núcleo "el papel de la amígdala en las emociones", la biología del aprendizaje emocional se ha estudiado en una tarea de *condicionamiento clásico* denominado *miedo condicionado*. La rata o ratón se sitúa en una caja cuyo suelo puede ser electrificado; de manera que proporciona un leve *shock* (estímulo incondicionado, EI) en las patas del animal. Al cabo de un par de minutos, se presenta un tono (estímulo condicionado, EC) seguido del shock. Después de una o dos veces de aparejar el EC y el EI, el animal responde al tono, presentado en cualquier ambiente, como si le tuviera miedo o estuviera ante una amenaza o peligro: se queda quieto, se le eriza el pelo, aumenta su tasa cardíaca, etc. La respuesta de miedo aprendido es eliminada con la lesión bilateral de la amígdala.

El circuito que parece importante para el aprendizaje del miedo condicionado se basa en el hecho de que la información del EC y del EI convergen en la amígdala. Esta última envía información a diferentes estructuras, de manera que posibilita la expresión del miedo.

digitalia
www.digitalia.us

La información del tono parece llegar a la amígdala (al núcleo basolateral) a partir de áreas sensoriales del tálamo que procesan en primer lugar el estímulo y a partir de la corteza perirrinal e insular. El núcleo central de la amígdala es crítico para comunicar el estado de miedo al ingente número de sistemas que actúan juntos para expresar la respuesta del organismo al miedo.

Existen estudios de registro de la actividad neuronal que muestran cambios en la actividad neural del núcleo central de la amígdala paralelos a la emergencia de la RC. Otros experimentos demuestran plasticidad en los campos receptores de las neuronas del tálamo, del córtex auditivo y de la amígdala basolateral.

Otra tarea utilizada para estudiar las bases neurales del aprendizaje emocional es la potenciación de la respuesta de sobresalto. Muchas especies, incluso los humanos, se asustan más ante un ruido fuerte si antes ya estaban en un estado de miedo o activación. La tarea consiste en aparejar un estímulo en principio neutro (p. ej., una luz) con un *shock*. Después, otro estímulo (ruido fuerte) se presenta sólo o en presencia de la luz. El reflejo de sobresalto (un salto) es mayor cuando el ruido se presenta junto con la luz que cuando se presenta solo.

Figura 7.13. Potenciación de la respuesta de sobresalto.



digitalia
www.digitalia.us

La amígdala no es necesaria para la respuesta de sobresalto, pero sí que lo es para la potenciación de la respuesta mediante el miedo; la amígdala, pues, posee una influencia modulatoria sobre el circuito del reflejo de sobresalto.

La amígdala no sólo es necesaria para el miedo aprendido o para potenciar la respuesta de susto, sino también participa en la capacidad básica para expresar el miedo:

- Con una lesión de la amígdala, se produce un síndrome que se caracteriza por una disminución en la respuesta a los estímulos afectivos; los animales devienen más tranquilos y no muestran signos de miedo.
- La estimulación de la amígdala puede producir un patrón complejo de comportamiento y cambios en las respuestas autonómicas que se parecen al miedo.

Estudios en humanos

Pese a que la circuitería del miedo condicionado y otras tareas, incluyendo la amígdala y sus conexiones, se ha estudiado más en ratas, la amígdala también posee un papel importante en el aprendizaje del miedo en humanos.

Cuando se asocia un tono neutro (EC) a un ruido fuerte (EI), después de distintos apareamientos, los sujetos exhiben signos de activación emocional cuando se presenta el tono. Uno de los signos de activación consiste en cambios en la sudoración, como un aumento de la conductancia de la piel.

Los pacientes con lesión de la amígdala no desarrollan una reacción emocional al EC, si bien pueden explicar que un tono (EC) iba seguido, por lo general, de un ruido fuerte (EI). Podéis consultar los experimentos de doble disociación en humanos (memoria declarativa / memoria emocional) del apartado "Múltiples sistemas de memoria en el cerebro".

El paciente H.M. tenía una lesión completa del lóbulo temporal medial, incluyendo la amígdala. No es sorprendente, pues, que resistiera condiciones duras o desagradables sin quejarse, o que no produjera una respuesta galvánica de la piel normal. Tampoco era capaz de identificar algún estímulo como doloroso, si bien su percepción no estaba alterada.

Las lesiones selectivas de la amígdala también producen déficits en el reconocimiento de expresiones faciales de emociones, sin afectar al lenguaje, la percepción o la memoria de las caras.

Existen datos electrofisiológicos en monos y en humanos que muestran que las neuronas de la amígdala responden a las caras. Asimismo, un estudio reciente con RMf demostró que la amígdala se activa preferentemente como respuesta a la visión de caras que expresan miedo y no a la visión de caras neutras. En otros estudios de neuroimagen, se han detectado cambios en la actividad de la amígdala cuando los sujetos veían escenas que producían miedo o cuando pacientes psiquiátricos recordaban acontecimientos traumáticos del pasado.

digitalia
www.digitalia.us

Todos estos datos en humanos y animales indican que la amígdala constituye un "sistema de ejecución" para analizar la información afectiva y para la expresión de la respuesta emocional.

¿Participa la amígdala en el almacenamiento de la información emocional?

Si bien la amígdala es esencial para el desarrollo de los recuerdos basados en el miedo y otras emociones (también las positivas), no se sabe si los recuerdos mismos se almacenan en la amígdala y todavía hay controversia al respecto. Una posibilidad es que los cambios neuronales que representan el miedo aprendido u otras emociones tengan lugar en neuronas de áreas corticales, incluyendo las cortezas perirrinal e insular, las cuales proyectan a la amígdala; podría ser que esta última fuera la estructura mediante la cual estos cambios fueran integrados y, después, enviados a otras áreas cerebrales. Otra posibilidad es que la amígdala almacene información sobre respuestas emocionales aprendidas, positivas o negativas. Si fuera así, es probable que sólo el componente emocional de la memoria se almacenara en la misma, mientras que otros componentes (como el recuerdo de qué debería hacerse si la situación emocional se repitiera) se almacenarían en otras áreas.

3.3.3. Modulación de la memoria

Existen muchos datos que indican que los recuerdos asociados a emociones fuertes son más vivaces, precisos y estables que los recuerdos de acontecimientos más ordinarios o neutros. Ello tiene sentido adaptativo, puesto que de este modo los organismos recuerdan mejor los acontecimientos importantes. Un ejemplo de aquellos recuerdos detallados e intensos que se almacenaron una vez y que pueden durar toda la vida son los acontecimientos que fueron sorprendentes y cargados de emoción. Por ejemplo, el recuerdo de qué hacíais, dónde estabais y con quién cuando os enterasteis que dos aviones de pasajeros habían chocado contra las torres gemelas de Nueva York.

Existen mecanismos neurales específicos que modulan (facilitan o deterioran) la fuerza de los recuerdos que se acaban de formar. Se piensa que la *amígdala* podría ser una estructura clave en la modulación de la memoria[16] por dos vías:

16.Una de las características de los sistemas moduladores de la memoria es que si bien participan (facilitando o deteriorando) en el almacenamiento de la memoria, no son necesarios para la recuperación de la información una vez esta última ya se ha almacenado. Otra característica es que su papel está limitado en el tiempo. Los tratamientos postentrenamiento afectan al almacenamiento de la memoria durante un tiempo limitado después del aprendizaje. Por último, los sistemas moduladores de la memoria son potencialmente capaces de influir sobre todos los sistemas de memoria (declarativa, procedimental, etc.).

digitalia
www.digitalia.us

- La activación de la amígdala modula la memoria aumentando la *arousal* y la atención durante las experiencias de aprendizaje.
- La amígdala modula la consolidación de la memoria a causa del efecto de las hormonas que se liberan en situaciones de estrés moderado o activación.

Las *hormonas de estrés* (catecolaminas, glucocorticoides, opioides) actúan como moduladores endógenos para la memoria de los acontecimientos que causaron su liberación.

La amígdala es la región cerebral más claramente implicada en los efectos moduladores sobre la memoria de drogas y hormonas. La estimulación directa de la amígdala puede modular la memoria, y los efectos de dicha estimulación en la memoria dependen de la integridad de las glándulas adrenales. Aparte de la amígdala, otras regiones cerebrales como el sistema septohipocampal, el núcleo caudado y el prosencéfalo basal podrían estar involucrados en los efectos moduladores de drogas y hormonas sobre la memoria.

Los mecanismos moduladores de la memoria se fundamentan, al menos en parte, en los efectos de la activación emocional sobre la memoria, por medio de la amígdala.

Estudios con animales

En animales de laboratorio se ha observado que las experiencias ligeramente estimulantes producen la liberación de una variedad de hormonas en la sangre y el cerebro. Cuando se inyectan estas mismas hormonas en los animales poco después de que se hayan entrenado en una tarea de aprendizaje, los animales retienen mejor el entrenamiento.

Las hormonas de estrés actúan a través de la amígdala, puesto que las lesiones de esta última o de la estría terminal (su vía de aferencias-eferencias más importante) bloquean la modulación de la memoria de muchas drogas y hormonas. Cuando la amígdala se activa, puede hacer que la corteza cerebral se active y se facilite el procesamiento de los estímulos presentes; también las conexiones anatómicas entre la amígdala y el hipocampo podrían influir sobre la memoria declarativa directamente.

Estudios en humanos

Existen experimentos que demuestran el papel de la amígdala en la facilitación de la memoria en humanos. Unos sujetos voluntarios observaron unas diapositivas al mismo tiempo que escuchaban una historia. La historia y las diapositivas explicaban que un chico fue atropellado por un coche y fue llevado al hospital para una operación de emergencia.

- Los sujetos voluntarios experimentaron una gran activación emocional durante la parte central de la historia (la que explicaba el accidente y la cirugía).

digitalia
www.digitalia.us

- También recordaban esta parte de la historia mejor que las partes inicial y final (que explicaban acontecimientos relativamente neutrales).
- La parte central de la historia era recordada mejor por estos sujetos que por otras personas que veían las mismas imágenes, pero escuchaban una historia que interpretaba las diapositivas de manera no emocional (el chico había visto algunos coches destrozados y también fue testigo de un simulacro de emergencia en un hospital). Los pacientes con lesiones restringidas en la amígdala recordaron las partes no emocionales de la historia tan bien como los sujetos voluntarios sanos; sin embargo, no poseían la tendencia normal a recordar la parte emocional de la historia mejor que las otras dos partes.
- Sujetos que recibían antagonistas á-adrenérgicos (antagonistas de catecolaminas) no mostraron facilidad de la memoria declarativa por el componente emocional de la historia. La administración de agonistas enérgicos potencia la memoria de la parte emocional del relato.

Estos resultados sugieren que el aumento de la memoria por las emociones resulta de la influencia de la amígdala y el efecto enérgico en el sistema de la memoria declarativa.

La importancia de la amígdala por el recuerdo emocional se constató también en un estudio de *neuroimágenes con TEP.* Se mostraron películas neutras o emocionalmente desagradables mientras se utilizaba un escáner TEP. Tres semanas después y sin aviso previo, se pasó un test de memoria para determinar el recuerdo de las películas.

- Tal como era de esperar, los sujetos recordaban mejor las películas emocionalmente activantes que las neutras.
- La actividad de la amígdala cuando se estaban mirando las películas por primera vez correlacionaba de manera altamente significativa con el número de películas que recordaban subsecuentemente.

3.4. Memoria de trabajo y corteza prefrontal

3.4.1. ¿Qué es la memoria de trabajo?

La memoria de trabajo se utiliza para mantener información *on-line* durante unos segundos y sirve como base para realizar actividades cognitivas básicas como comprensión, razonamiento y resolución de problemas. El concepto de memoria de trabajo constituye una elaboración de una distinción previa de la memoria a corto plazo, la cual es la capacidad de mantener ítems brevemente en la conciencia para después repetirlos o identificarlos.

digitalia
www.digitalia.us

Otro concepto a destacar es el de *consolidación*. La información sensorial se puede mantener temporalmente en la memoria a corto plazo; sin embargo, para almacenarla a largo plazo se requiere el proceso denominado *consolidación*. No toda la información es consolidada, mucha se olvida.

El concepto de *memoria de trabajo* surgió para intentar solucionar varios "defectos" del *almacenaje a corto plazo*. Esta memoria se utiliza para mantener información *on-line*, que sirve como base para realizar actividades cognitivas básicas como comprensión, razonamiento y resolución de problemas. Representa algo similar a un almacén con capacidad limitada para realizar operaciones mentales.

Requiere la integración de la información perceptiva actual con el conocimiento almacenado, el cual puede provenir del pasado distante o de alguna experiencia reciente que no tenemos delante.

Hoy día se considera que la memoria de trabajo es algo más que un almacén a corto plazo. Implica un reconocimiento y una comprensión de los estímulos, necesitando de este modo la recuperación a largo plazo del estímulo (por ejemplo, el significado de una palabra o el reconocimiento de un objeto). Además de almacenar la información sobre el estímulo que se está presentando, la memoria de trabajo a menudo implica una manipulación cognitiva (por ejemplo, agrupar, ordenar u otro tipo de razonamiento).

3.4.2. ¿Qué es la corteza prefrontal?

Una de las diferencias anatómicas más obvias entre los primates (especialmente los humanos) y otros mamíferos es que aquéllos poseen un gran lóbulo frontal. La parte más anterior del lóbulo frontal, el *córtex prefrontal* está particularmente muy desarrollado en humanos. Dentro de la corteza prefrontal se consideran varias subdivisiones, el córtex prefrontal lateral, el prefrontal ventromedial y el cingulado anterior. Cada una de dichas subdivisiones parece estar asociada a diferentes funciones. El lateral ha estado más relacionado con la memoria de trabajo, mientras que el ventromedial parece representar el enlace entre las cogniciones y las emociones. El cingulado anterior se relaciona con la atención.

Comparando las funciones de las áreas corticales sensoriales y motoras, las funciones de la corteza prefrontal son mucho menos conocidas. Debido a su gran desarrollo en los humanos, con frecuencia se asume que la corteza prefrontal es la responsable de las características que nos distinguen de otros animales como, por ejemplo, la autoconciencia y la capacidad de planificación compleja y resolución de problemas.

Una razón para pensar que la corteza prefrontal se relaciona con el aprendizaje y la memoria es que está interconectada con el lóbulo temporal y estructuras diencefálicas (hipotálamo y núcleos del tálamo) muy implicadas en estos procesos. Por otro lado, los estudios de lesiones y de registro apoyan su papel en la memoria.

digitalia
www.digitalia.us

3.4.3. Estudios de lesiones en animales

Una de las primeras pruebas que sugirieron que la corteza prefrontal es importante para el aprendizaje y la memoria provino de experimentos realizados en los años treinta, utilizando una *tarea de respuesta demorada*.

En esta tarea, un mono ve primero comida en un agujero bajo una de dos tapas idénticas en una mesa que tiene justo enfrente. A continuación, hay un periodo de demora durante el cual el animal no ve la mesa. Por último, el animal puede ver la mesa de nuevo y recibe la comida como refuerzo si elige el agujero correcto.

Las lesiones de la corteza prefrontal impiden seriamente la realización de la tarea de respuesta demorada y otras tareas similares que incluyen un periodo de demora. Además, los primates ejecutan la tarea peor a medida que el periodo de demora se alarga. Estos déficits no implican un déficit general para formar asociaciones o un déficit en la memoria de reconocimiento. En un experimento para evaluar la memoria asociativa, los dos agujeros se cubrieron con estímulos visuales: uno se asociaba a la comida y el otro nunca tenía comida debajo. Las lesiones prefrontales no deterioran la ejecución de esta tarea. Los animales no deben mantener *on-line* ninguna información durante el periodo de demora, puesto que la asociación es siempre constante.

3.4.4. Estudios de lesiones en humanos

Experimentos en humanos muestran que la corteza prefrontal está involucrada en la memoria de trabajo para la resolución de problemas y la planificación de la conducta. Los pacientes con lesiones prefrontales presentan una contradicción clínica. En su conducta diaria es difícil detectar un trastorno neurológico. No muestran trastornos obvios en su capacidad de percepción, el lenguaje, la inteligencia, etc. Sin embargo, cuando se utilizan tests más sensibles y específicos, se puede ver con claridad cómo dichas lesiones alteran la cognición normal y se producen muchos problemas en la función memorística.

Recordemos, por ejemplo, el caso de *Phineas Gage*. Este paciente tuvo una lesión del lóbulo prefrontal causada por una barra de hierro y mostraba, entre otros problemas, dificultades para mantener el curso de la conducta que estaba realizando, para planificar y organizar sus comportamientos, obstinación para realizar conductas que no eran adecuadas, etc.

Una variante de la tarea de respuesta demorada es la *tarea de alternancia demorada*. Aquí, una respuesta correcta requiere que el sujeto elija la localización opuesta a la que se reforzó con anterioridad. Los pacientes con lesiones frontales

digitalia
www.digitalia.us

tienen muchos problemas en esta tarea, indicando que tienden a perseverar; es decir, a volver a la misma localización en ensayos sucesivos.

Una tarea muy aceptada que muestra estos problemas asociados al daño de la corteza prefrontal es el *test de elección de cartas de Wisconsin*. A la persona se le pide que ordene una baraja de cartas que poseen un número variable de formas geométricas de colores. Las cartas se pueden ordenar según tres criterios: el color, la forma o el número de símbolos que contienen. Al inicio del test no se le dice al sujeto qué criterio seguirá. No obstante, el sujeto aprende cuál es la categoría de ordenación que se está siguiendo en cada ensayo cuando, al ordenar las cartas y ponerlas en pilas es informado de cuándo comete un error. Cuando pone diez cartas correctamente, el criterio cambia y la rutina empieza de nuevo.

Esta tarea contiene un componente claro de memoria de trabajo: los sujetos deben mantener en mente el criterio actual, actuar de acuerdo con el mismo, y después seleccionar y mantener uno nuevo.

Las personas con lesiones prefrontales tienen grandes dificultades cuando se cambia el criterio de ordenación de las cartas; continúan perseverando y aplicando una regla que ya no es válida. Parece como si tuvieran dificultades para utilizar la información reciente para cambiar su conducta.

En otro tipo de tareas también se observa un déficit parecido. Por ejemplo, se pide a una persona con lesión prefrontal que trace un camino a través de un laberinto dibujado en un papel. El paciente prefrontal entiende la tarea, pero comete los mismos errores muchas veces, volviendo a calles sin salida. Es decir, estos pacientes no son flexibles para aprender a partir de su experiencia reciente.

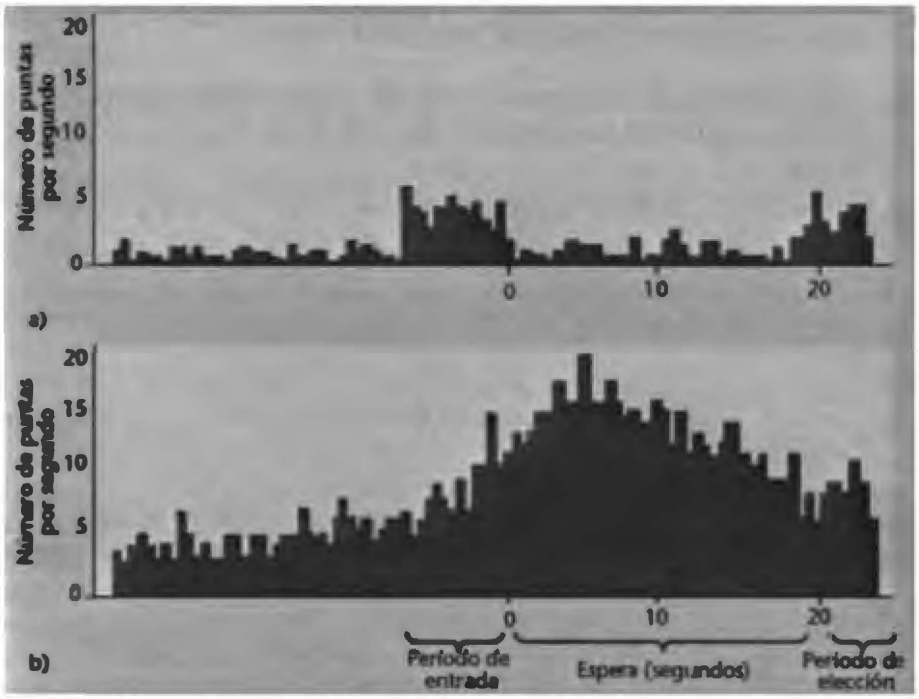
Los pacientes prefrontales también muestran problemas de memoria en tareas en las que deben recordar el *orden temporal* de acontecimientos recientes.

3.4.5. Estudios de registros de neuronas en animales

Las neuronas del córtex prefrontal presentan una gran variedad de tipos de respuestas, algunas de las cuales parecen sugerir un papel en la memoria de trabajo. En un estudio, se registra la actividad neuronal de la corteza prefrontal cuando un mono está realizando la tarea de respuesta demorada. Existen neuronas que responden cuando el animal ve la localización de la comida y cuando realiza la elección, pero no se activan durante el periodo de demora; la actividad de dichas células correlaciona simplemente con la presentación del estímulo. En cambio, otras neuronas aumentan su tasa de descarga durante el intervalo de demora; este aumento en la actividad se puede relacionar con la retención de la información que se necesita para elegir correctamente después de la demora, es decir, la memoria de trabajo.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 7.14. Respuestas neurales en el córtex prefrontal de monos.



Los dos histogramas muestran la actividad de las neuronas (puntas/sec) mientras el animal realizaba una tarea de respuesta demorada. *a)* Esta célula responde en la primera y tercera fase del ensayo, cuando se le enseña y cuando elige la comida. *b)* Esta célula se activa con mayor fuerza durante la fase de demora, en la que no ve ningún estímulo.

3.4.6. Estudios de neuroimágenes en humanos

Los estudios con neuroimagen funcional han proporcionado más pruebas que el córtex prefrontal, en concreto el lateral, es esencial para la memoria de trabajo. Algunos ejemplos son:

- En un estudio con RMf, los sujetos veían entre catorce y quince figuras abstractas que podían ser de diferentes colores. Estas formas podían aparecer en una de veinte localizaciones diferentes y se presentaban cada 1.5 s. En la tarea de memoria de trabajo, los sujetos debían levantar un dedo cada vez que una figura aparecía en una localización que había sido ocupada por otro estímulo previo; así los sujetos necesitaban poner al corriente continuamente las localizaciones de los estímulos. Para la tarea de control no había demandas memorísticas, sólo era preciso que respondie-

digitalia
www.digitalia.es

ran cuando aparecía una forma con un color determinado. Se observó un aumento de actividad en la corteza prefrontal durante la tarea de memoria de trabajo, sobre todo en el hemisferio derecho.

- En un estudio de TEP también se observó una activación en la corteza prefrontal mientras los sujetos realizaban una tarea de respuesta demorada espacial.

digitalia
www.digitalia.us

Capítulo VIII
Neurociencia cognitiva. Especialización hemisférica y lenguaje

1. Especialización hemisférica

1.1. Especialización hemisférica: aspectos anatómicos

El cerebro está dividido en dos hemisferios unidos por medio de las fibras comisurales. Dichos hemisferios difieren en algunas características anatómicas importantes, lo que está relacionado con las diferentes propiedades funcionales que presentan. Empezaremos estudiando el aspecto anatómico que diferencian a ambos hemisferios para pasar a estudiar las diferencias funcionales en apartados posteriores.

1.1.1. Asimetrías anatómicas

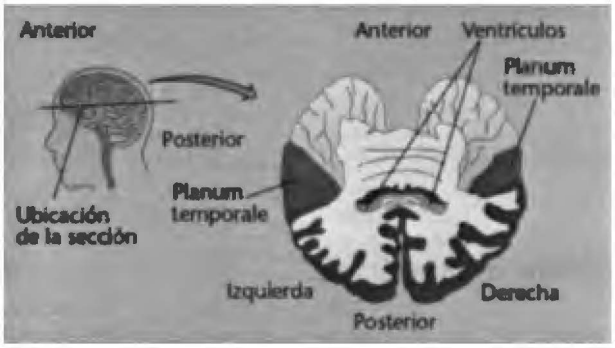
Los primeros datos sobre asimetrías anatómicas entre los dos hemisferios cerebrales fueron obtenidos al final de la década de los sesenta por Norman Geschwind y Walter Levistky, por medio del estudio *post-mortem* de cien cerebros humanos. Estos autores observaron cómo una región del lóbulo temporal, conocida como *planum temporale*, era mayor en el hemisferio izquierdo en un 65% de los cerebros examinados, mientras que sólo era mayor en el hemisferio derecho en un 11% de los cerebros. En un 24% de los casos no había diferencias en el tamaño de los dos *planum temporale*.

El *planum temporale* izquierdo puede llegar a ser diez veces mayor que el derecho. En cambio, en los casos en que es mayor el *planum temporale* del hemisferio derecho, la asimetría está menos marcada. El interés por el *planum temporale* surgió de algunos datos previos, que se han confirmado con posterioridad, sobre asimetrías en la cisura de Silvio. Esta última separa el lóbulo temporal de los lóbulos frontal y parietal, y en los diestros, la cisura del hemisferio izquierdo suele ser más larga y sigue un ángulo menos pronunciado que la del

digitalia www.digitalia.us

hemisferio derecho. Esta asimetría está presente en la misma proporción que la referente al *planum temporale*.

Figura 8.1. Asimetría del *planum temporale*.



En el dibujo podéis observar representado un corte axial del cerebro en el *planum temporale* que, como puede notarse, ocupa más extensión en el hemisferio izquierdo.

La existencia de estas asimetrías en la cisura de Silvio hace que las estructuras corticales que la rodean, o regiones perisilvianas, también muestren diferencias entre los dos hemisferios. Es el caso del opérculo temporal, que incluye el *planum temporale,* pero también los opérculos parietal y frontal, por regla general también mayores en el hemisferio izquierdo. En Neuroanatomía, el término opérculo se refiere a las porciones de los lóbulos frontales, temporales y parietales que cubren el lóbulo de la ínsula, que es la corteza que encontramos al fondo de la cisura de Silvio.

Asimetrías medidas con neuroimagen

Además de las ya mencionadas, se han observado asimetrías en otras regiones corticales y subcorticales, así como en la morfología de grandes estructuras anatómicas. Las técnicas de neuroimagen, por ejemplo, han permitido medir importantes asimetrías en el sistema ventricular o en la propia morfología de los hemisferios cerebrales. En general, el ventrículo lateral izquierdo es mayor que el derecho, y la principal diferencia se localiza en el asta occipital. Entre los individuos diestros, un 60% presenta un asta occipital izquierda mayor, por sólo un 10% que presentan un asta occipital derecha mayor. Del mismo modo, en la mayoría de los casos la morfología de los dos hemisferios no es simétrica. En un 78% de los diestros, la zona occipital izquierda se extiende más con posterioridad y es más ancha que la zona occipital derecha. En el lóbulo frontal, en cambio, el hemisferio derecho se extiende más con anterioridad y es más ancho que el izquierdo. Esta característica anatómica se conoce con el nombre de *petalia occipital* y *petalia frontal,* respectivamente.

digitalia
www.digitalia.us

1.1.2. Causas y relevancia funcional de las asimetrías anatómicas

No se conoce con certeza el porqué de las asimetrías anatómicas que muestran algunas regiones cerebrales. No obstante, el hecho de que la asimetría del *planum temporale,* por ejemplo, ya sea visible en el feto a las veintinueve semanas de gestación, nos permite pensar que estas asimetrías son el resultado de diferencias en el desarrollo de los dos hemisferios cerebrales.

Existen varios factores que pueden afectar al desarrollo cerebral del feto, como las hormonas. Algunos autores han propuesto que las asimetrías podrían ser consecuencia de una proliferación neuronal simétrica seguida de una muerte neuronal asimétrica. Estos procesos de proliferación y muerte neuronal estarían, de algún modo, controlados por factores bioquímicos, como las hormonas. De hecho, además de las asimetrías anatómicas, también es posible observar asimetrías bioquímicas entre los hemisferios cerebrales, aunque estas últimas han sido mucho menos estudiadas.

En cualquier caso, es conveniente tener muy presente que, para una estructura determinada, no todos los cerebros presentan el mismo grado de asimetría. Las asimetrías anatómicas no se deben considerar sólo en tres grupos (superioridad del lado izquierdo, superioridad del lado derecho o ausencia de asimetría).

Las asimetrías anatómicas representan un continuo, en el cual, entre las asimetrías extremas en ambas direcciones, podemos encontrar una infinidad de posibilidades intermedias. Por ejemplo, si consideramos que las asimetrías anatómicas constituyen la base de las asimetrías funcionales, cuando una estructura cerebral determinada en un individuo presente una ligera asimetría anatómica a favor del lado izquierdo, la función dependiente de esta estructura puede ser mucho más parecida a la de un individuo con una ligera asimetría anatómica a favor del lado derecho en esta misma estructura que a la de un individuo con una gran asimetría a favor del lado izquierdo.

Algunas estructuras cerebrales, como el *planum temporale*, son mayores en el hemisferio izquierdo en la mayoría de los individuos.

1.2. Preferencia manual

La preferencia manual, con un claro sesgo poblacional hacia la derecha, constituye la manifestación más evidente de la asimetría cerebral. La preferencia por un lado del cuerpo no se limita a la mano, así como existe predilección por una de las piernas, por uno de los ojos o por uno de los dos oídos. No obstante, la preferencia manual es la que ha sido más estudiada.

La preferencia manual derecha se observa en todas las culturas del mundo. Asimismo, se ha podido comprobar cómo el hombre ha tenido preferencia por el uso de la mano derecha desde su aparición en la tierra. Estudiando

digitalia
www.digitalia.us

la forma de las herramientas construidas por los hombres primitivos, por ejemplo, se encuentra un porcentaje de diestros idéntico al actual. Del mismo modo, la preferencia manual derecha no es exclusiva del ser humano, y se observa en muchas especies de mamíferos, desde el ratón hasta el chimpancé, lo que indica que la especialización hemisférica es producto de la evolución natural.

1.2.1. Distribución de la preferencia manual

Para saber si un sujeto es diestro o zurdo, existen diferentes métodos. El más usado, sin embargo, es el del cuestionario que pregunta al sujeto con qué mano realiza algunas actividades habituales de la vida diaria, como escribir, comer con cuchara, cortar el pan, lanzar una piedra, cepillarse los dientes o abrir una caja. En la población general, el porcentaje de diestros se sitúa alrededor del 90%, lo que indica que en la mayoría de los individuos el hemisferio izquierdo es dominante sobre el derecho.

Del mismo modo que las asimetrías anatómicas, la preferencia manual se debería entender como una variable continua, y no como una dicotomía absoluta entre diestros y zurdos. Así pues, habría individuos diestros y zurdos extremos; sin embargo, la mayoría de la población se situaría entre ambos extremos, con un claro sesgo, eso sí, hacia la dominancia derecha. En cualquier caso, en un mismo individuo pueden existir diferentes grados de preferencia dependiendo de la actividad manual de que se trate.

Los individuos que no tienen una preferencia manual claramente definida se denominan *ambidiestros*. Por otro lado, aquellos que poseen una clara preferencia manual, derecha o izquierda, pero realizan algunas actividades de manera preferente con la mano no dominante tienen *dominancia mixta*.

1.2.2. Preferencia manual y lenguaje

La preferencia manual se relaciona de una manera clara con la lateralización del lenguaje. En un 95% de diestros, el lenguaje se lateraliza en el hemisferio izquierdo. En un 60% de zurdos, el lenguaje se lateraliza también en el hemisferio izquierdo.

Por tanto, podemos ver cómo tanto en los diestros como en los zurdos el lenguaje se lateraliza preferentemente en el hemisferio izquierdo, aunque con mayor claridad en los diestros. Por regla general, en los zurdos encontramos un alto porcentaje de individuos con el lenguaje bilateralizado; es decir, distribuido por igual entre los dos hemisferios cerebrales, un hallazgo prác-

digitalia
www.digitalia.us

ticamente inexistente en individuos diestros. Del mismo modo, el porcentaje de zurdos con el lenguaje lateralizado en el hemisferio derecho es superior al de diestros. En la tabla adjunta podéis observar las diferencias en la lateralización del lenguaje entre la población de diestros y la de zurdos.

Tabla 8.1. Porcentaje de individuos con el lenguaje lateralizado en el hemisferio izquierdo, derecho o bilateralizado, en función de la preferencia manual.

	Lateralización del lenguaje		
	Hemisferio izquierdo	Bilateral	Hemisferio derecho
Diestros	95%	0%	5%
Zurdos	61%	20%	19%

1.3. Especialización hemisférica

Las funciones cerebrales se pueden asociar a regiones y sistemas cerebrales concretos. En este contexto, la especialización hemisférica estudia la lateralización de las diferentes funciones preferentemente en uno de los dos hemisferios cerebrales. Éste es un estudio no exento de complicaciones, derivadas, por ejemplo, del hecho de que la complejidad de las funciones estudiadas implica con frecuencia que no todos sus componentes estén lateralizados por igual. Otra complicación deriva de la dificultad de obtener datos fiables en este tipo de estudios. Empezaremos con la descripción de los principales métodos de estudio de la especialización hemisférica.

1.3.1. Métodos de estudio de la especialización hemisférica

En este apartado estudiaremos las metodologías que se han utilizado para obtener datos sobre la especialización hemisférica.

Estudios de sujetos con lesión cerebral

Con frecuencia, las lesiones cerebrales sólo afectan a uno de los dos hemisferios, por lo que los investigadores han intentado extraer conclusiones del estudio de los déficits mostrados por pacientes con lesiones unilaterales. La lógica subyacente a esta metodología es que si un paciente con una lesión en el hemisferio derecho presenta déficit en una función determinada y los pacientes con lesiones izquierdas no los presentan, esta función se debe lateralizar en el hemisferio derecho. De hecho, estas limitaciones no son ex-

digitalia
www.digitalia.us

clusivas de los estudios sobre especialización hemisférica, sino que se pueden aplicar a todos los estudios sobre localización cerebral de funciones que se basen en estudios de sujetos con daño cerebral. No obstante, esta metodología presenta algunas limitaciones importantes:

- Una función compleja puede verse afectada por la lesión de distintas estructuras si estas últimas constituyen el sustrato de sus subfunciones componentes.
- Las áreas no lesionadas del cerebro pueden ver alterado su funcionamiento después de la lesión de una estructura alejada como consecuencia de la pérdida de aferencias provenientes de esta última estructura.
- Tras una lesión, puede darse cierto grado de recuperación de la función, sea por recuperación de la misma zona lesionada, o por mecanismos compensatorios resultantes de la actividad de otras áreas no afectadas.
- En ocasiones, las lesiones pueden afectar a funciones cerebrales básicas, como la atención o la activación, por lo que se afectarán indirectamente a todas las funciones cerebrales.

Estudios con sujetos comisurotomizados

Los dos hemisferios cerebrales están conectados por las fibras comisurales. En pacientes epilépticos que no responden al tratamiento farmacológico, ni es adecuada la resección quirúrgica del foco epiléptico, se secciona la comisura cerebral más importante, el cuerpo calloso, para evitar la generalización de las crisis en ambos hemisferios. Pese a tener el cerebro dividido, el nivel de funcionamiento cognitivo de estos pacientes es normal, y sólo una exploración neuropsicológica minuciosa detecta los efectos de la comisurotomía.

La epilepsia se caracteriza por episodios de actividad neuronal excesiva y sincronizada. Puede ser de causa genética (alteración en la síntesis de las proteínas que conformarán los canales iónicos) o consecuencia de traumatismos, infecciones, consumo de tóxicos o tumores cerebrales. Cada uno de los episodios se denomina *crisis epiléptica*. Las crisis pueden ser de diferentes tipos. Las parciales empiezan en un punto del cerebro (foco), y sólo se extienden a áreas vecinas, lo que puede resultar en movimientos incontrolados de alguna parte del cuerpo, pero el paciente no pierde la conciencia. Las *crisis generalizadas*, en cambio, se extienden con rapidez por todo el cerebro, afectan a los dos hemisferios y el paciente pierde la conciencia. Dentro de estas últimas, las crisis de *pequeño mal* (o de ausencia) consisten en episodios de desconexión del entorno de 15 a 20 s de duración. Las crisis *de gran mal*, en cambio, consisten en convulsiones generalizadas de todo el cuerpo, de segundos o minutos de duración, que dejan al paciente totalmente agotado. Por norma general, la epilepsia puede controlarse farmacológicamente, con drogas bloqueadoras del paso de Na^+ a través de la membrana o drogas que incrementan la transmisión gabaérgica; sin embargo, en algunos casos es

digitalia
www.digitalia.us

preciso practicar la resección quirúrgica del foco epiléptico. En casos extremos, la resección del foco puede estar también contraindicada por los efectos no deseados que tendría sobre el individuo (por ejemplo, practicar una resección en las áreas del lenguaje) o por imposibilidad quirúrgica. En estos casos, la comisurotomía limita la extensión de las crisis a un solo hemisferio, reduciendo su efecto a un único hemicuerpo. Asimismo, se ha comprobado que se reduce significativamente el número de crisis, seguramente como consecuencia de la imposibilidad de autopropagación de la hiperexcitabilidad neuronal.

Para observar las consecuencias de la ausencia del cuerpo calloso, la información se debe presentar de manera que sólo sea procesada por uno de los dos hemisferios. Al no existir comunicación entre los mismos, cada hemisferio procesará la información de manera independiente, sin percatarse de lo que está procesando el hemisferio contralateral. El psicólogo norteamericano Roger Sperry (1913-1994, Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1981) fue el pionero de la evaluación neuropsicológica de este tipo de pacientes. En exploraciones anteriores, estos últimos no habían mostrado ninguna alteración significativa, pero Sperry, que junto con Ronald Myers había realizado experimentación con animales en este mismo tema, supo aplicar estos conocimientos para desarrollar una exploración neuropsicológica sensible a los efectos de la comisurotomía en humanos.

Para conseguirlo, en el caso de la información táctil sólo es preciso presentar los estímulos por separado en cada una de las manos, puesto que la mayoría de las vías sensitivas se contralateralizan. Así, un estímulo presentado en la mano izquierda sólo será procesado por el hemisferio derecho, y al revés (lógicamente, es importante que el sujeto no tenga acceso a este estímulo por medio de otras modalidades sensoriales: vista, oído, etc.).

Aunque éste sería quizás el método que ha tenido mayor relevancia en la investigación sobre especialización hemisférica, también presenta algunas limitaciones:

- Parte de la información presentada puede llegar al hemisferio ipsilateral. Por ejemplo, la información táctil también viaja por el haz espinotalámico, que dispone de algunas vías ipsilaterales. Del mismo modo, la operación quirúrgica no secciona todas las comisuras que comunican los dos hemisferios.
- Los sujetos experimentales han sufrido epilepsia grave durante muchos años, por lo que su cerebro puede haber sufrido daños y no funcionar con normalidad.
- Una vez operados, los hemisferios cerebrales deben funcionar sin la información proveniente del otro hemisferio, por lo que las funciones que desarrollan pueden ser diferentes de las de los cerebros normales.

digitalia
www.digitalia.us

Estudios con sujetos neurológicamente normales

Las técnicas de presentación selectiva de información en un hemisferio, descritas en el punto anterior, han sido aplicadas también en sujetos neurológicamente normales. En este caso, lo que se mide es el tiempo de reacción.

Se supone que cuando un sujeto debe resolver una tarea utilizando una función lateralizada, la respuesta será más rápida cuando la información se presente en el hemisferio especializado, puesto que cuando presentamos esta información en el hemisferio no especializado, dicha información deberá viajar por medio del cuerpo calloso hasta el otro hemisferio para ser procesada correctamente.

Otra manera de demostrar la lateralización de funciones en sujetos normales consiste en el uso de actividades concurrentes. Podemos realizar la prueba tomando un lápiz y golpeando lo más rápido posible sobre un papel durante un minuto. Cuando llevamos a cabo este ejercicio con la mano derecha está controlado por el hemisferio izquierdo, y cuando lo hacemos con la mano izquierda está controlado por el hemisferio derecho. Si seguidamente realizamos la misma prueba mientras hablamos, la mayoría de nosotros dará más golpes con la mano izquierda que con la derecha. Ello se debe al hecho de que en la mayoría de los casos el lenguaje se lateraliza en el hemisferio izquierdo, por lo que la producción verbal interferirá con la acción de golpear cuando se encuentre bajo el control del mismo hemisferio.

Otro tipo de técnicas útiles para estudiar la especialización hemisférica son las técnicas de registro de la actividad cerebral. Se ha usado el electroencefalograma (EEG) o los potenciales evocados (PE), así como varias técnicas de neuroimagen funcional, como la TEP, el SPECT o el RMf. El principal problema de estas técnicas es la interpretación de los resultados. Cuando se observa que una zona está activada, no podemos saber si es consecuencia de una activación directa por la tarea que se está realizando, o resultado de la activación de otra estructura cerebral de la que recibe aferencias.

1.3.2. Diferentes funciones de los hemisferios cerebrales

En la segunda mitad del siglo XIX se describió por primera vez la lateralización de una función cerebral. El neurólogo francés Paul Broca describió el centro del lenguaje que lleva su nombre en el lóbulo frontal y que, en la mayoría de los casos, está situado en el hemisferio izquierdo. Con posterioridad, se describieron otros centros del lenguaje en el hemisferio izquierdo.

Estos trabajos hicieron plantear la idea de que el hemisferio izquierdo era dominante sobre el derecho. En la actualidad, sin embargo, se sabe que no es exactamente así y que el hemisferio derecho posee sus propias funciones.

digitalia
www.digitalia.us

Lenguaje

En individuos diestros, el hemisferio izquierdo es el encargado de la comprensión y producción del lenguaje oral y escrito. En cambio, el hemisferio derecho es crítico para el contenido emocional del habla. Las personas con lesiones en el hemisferio derecho tienen un habla monótona, poco expresiva, y tienen dificultades para entender las emociones de otras personas cuando son expresadas verbalmente, así como los dobles sentidos o los comentarios sarcásticos.

Emociones

El hemisferio derecho participa en la expresión de emociones como el miedo, el enfado o el disgusto. Del mismo modo, el reconocimiento visual de las emociones de otros también parece depender del hemisferio derecho, tanto para las emociones positivas como para las negativas. Se ha sugerido que la expresión de las emociones positivas podría depender del hemisferio izquierdo, pero los datos no son lo suficientemente consistentes. Las lesiones del hemisferio derecho provocan una reacción de despreocupación para con la enfermedad, y se observan frecuentemente casos de anosognosia; es decir, de falta de reconocimiento del propio estado.

Percepción musical

La percepción musical está lateralizada en el hemisferio derecho. Por medio del procedimiento de la escucha dicótica, se ha demostrado una superioridad del oído derecho (hemisferio izquierdo) en la percepción de lenguaje y una superioridad del oído izquierdo (hemisferio derecho) en la percepción de melodías musicales.

Curiosamente, en músicos esta asimetría puede desaparecer, o incluso puede invertirse. El hecho de que la educación musical altere la lateralización normal de la percepción musical nos hace pensar que, en realidad, lo que está lateralizado no es el proceso perceptivo en sí, sino la manera de procesar dicha información. Posiblemente, un músico pueda procesar las melodías de una manera más lingüística, fijándose en cada sonido del conjunto, función que depende del hemisferio izquierdo.

Información visual

El hemisferio derecho es superior al hemisferio izquierdo en la apreciación y manipulación de las relaciones espaciales entre estímulos. Así, las lesiones del hemisferio derecho ocasionan problemas en tareas de memoria espacial, en el juicio de orientación de líneas o en la visualización de rotaciones espaciales. Igualmente, el hemisferio derecho parece especializado en la percepción de la forma global de los objetos, mientras que el hemisferio izquierdo está especializado en el análisis de los detalles que conforman una figura.

digitalia
www.digitalia.us

Tanto las lesiones del hemisferio izquierdo como las lesiones del hemisferio derecho pueden afectar sobre la capacidad de copiar dibujos, pero de manera diferente. Así, mientras que los pacientes con lesiones izquierdas simplifican los dibujos, eliminando detalles, los pacientes con lesiones derechas acostumbran a perder la configuración general y el patrón de relaciones espaciales entre estímulos.

Resultados de los estudios con pacientes comisurotomizados

Cuando presentamos un estímulo visual en el campo visual derecho (hemisferio izquierdo), estos pacientes podrán denominarlo verbalmente sin problemas, puesto que el lenguaje se localiza en este hemisferio. Sin embargo, si seguidamente les pedimos que lo reconozcan táctilmente de entre un conjunto de estímulos, sólo podrán hacerlo con la mano derecha (hemisferio izquierdo), puesto que la mano izquierda (hemisferio derecho) no sabrá qué estímulo buscar.

Cuando presentamos un estímulo en el campo visual izquierdo (hemisferio derecho), el sujeto afirmará verbalmente que no ha percibido ningún estímulo (es el hemisferio izquierdo el que habla); sin embargo, podrá reconocerlo con facilidad de entre un grupo de estímulos con su mano izquierda (controlada por el hemisferio derecho).

Deteneos un momento a pensar en la trascendencia de estos resultados. De estos estudios podemos deducir que, en el caso de los pacientes comisurotomizados, los dos hemisferios cerebrales pueden funcionar con independencia, cada uno con sus capacidades y características, pero sin percatarse de lo que hace o piensa el otro hemisferio. Reflexionad sobre las implicaciones que ello supone para el concepto de conciencia de uno mismo (*conciencia del yo*). Los individuos comisurotomizados se comportan realmente como si tuvieran dos cerebros. ¿Cómo debe afectar ello a su conciencia del yo?

Las diferencias interhemisféricas son cuantitativas, no absolutas

El lenguaje constituye la función más lateralizada. Sin embargo, a pesar de ello, el hemisferio derecho también posee capacidades lingüísticas, y no todos los individuos tienen el lenguaje lateralizado por igual. Lo mismo sucede con el resto de las funciones lateralizadas.

Las diferencias funcionales entre hemisferios, igual que las anatómicas, se deben entender como un continuo, en el cual la mayoría de los individuos se sitúan entre los dos extremos, que representan la lateralización total de una función en un hemisferio cerebral.

Especialización hemisférica y estilo de procesamiento de la información

A menudo, se habla del hemisferio izquierdo como el hemisferio verbal y del hemisferio derecho como el visual. Otras dicotomías que se han plantea-

digitalia
www.digitalia.us

do sobre la especialización hemisférica afirman que el hemisferio izquierdo procesa de una manera serial y el derecho en paralelo, o que el hemisferio izquierdo es analítico y el derecho, holístico.

De hecho, dichas propuestas están fundamentadas. Se ha visto, por ejemplo, cómo el hemisferio derecho percibe los estímulos visuales de una manera más global, mientras que el izquierdo percibe más los detalles. Lo que está en consonancia con la dicotomía izquierdo-analítico, derecho-holístico.

No obstante, es preciso que consideremos enormemente que las diferencias funcionales entre hemisferios son cuantitativas y que, por consiguiente, difícilmente cada hemisferio poseerá unas características funcionales totalmente diferentes a las del hemisferio contrario. Asimismo, la lateralización se ha observado en funciones básicas, como el lenguaje, la percepción de las emociones, etc.; sin embargo, cualquier actividad cognitiva compleja de la vida diaria requiere utilizar muchas de estas funciones básicas y, por tanto, del funcionamiento simultáneo de los dos hemisferios cerebrales.

Algunas teorías, más o menos afortunadas, derivadas de estos trabajos han llegado a ser realmente populares. Es el caso del concepto de *hemisfericidad*, el cual se refiere a la existencia de dos estilos cognitivos diferentes, cada uno controlado por un hemisferio cerebral. Así, los individuos "derechos" serían más visuales, holísticos o sensibles a las emociones. Los individuos "izquierdos", en cambio, serían más verbales y analíticos. Incluso se ha asociado la hemisfericidad derecha a una mayor creatividad, puesto que, supuestamente, en la población general predomina la hemisfericidad izquierda. Probablemente ello sea una simplificación excesiva y arriesgada de las diferencias funcionales entre hemisferios. En primer lugar, hasta el momento nadie ha definido con claridad cuál es el estilo de procesamiento de cada hemisferio cerebral. En segundo lugar, si bien es cierto que diferentes individuos poseen distintos estilos de procesamiento de la información, estos últimos constituyen el resultado de la acción conjunta de ambos hemisferios cerebrales.

2. Lenguaje

2.1. Localización del lenguaje

Desde la mitad del siglo XIX, autores provenientes de diferentes disciplinas científicas han estudiado la localización cerebral del lenguaje. Hasta bien entrado el siglo XX, el único método de estudio posible era el análisis *post*

digitalia
www.digitalia.us

mortem de los cerebros de pacientes con trastornos del lenguaje. En la primera mitad del siglo XX, sin embargo, se empezaron a aplicar las técnicas de estimulación eléctrica del cerebro y, con posterioridad, la introducción de las técnicas de neuroimagen ha permitido incrementar todavía más nuestro conocimiento sobre el tema.

De la primera época de los estudios sobre las bases anatómicas del lenguaje, es conveniente destacar dos autores. En primer lugar, el neurólogo francés Paul Broca, que en 1861 publicó su trabajo sobre un paciente con trastornos del lenguaje (conocido como el Sr. Tan, puesto que sólo podía decir esta palabra). En 1863, Broca publicó un trabajo que recogía veinticinco casos parecidos al del Sr. Tan, y concluyó que todos ellos tenían lesionado el hemisferio izquierdo y, en concreto, la tercera circunvolución frontal, región hoy conocida como *área de Broca*.

El segundo autor es el neurólogo alemán Carl Wernicke. En un trabajo publicado en 1874 propone la existencia de un centro para "las imágenes auditivas de las palabras", localizado en el giro superior del lóbulo temporal, que hoy se conoce como *área de Wernicke*.

2.1.1. Modelos conexionistas: modelo de Wernicke-Geschwind

En la segunda mitad del siglo XX, Norman Geschwind recogió las aportaciones clásicas de Carl Wernicke y las actualizó. En general, los modelos conexionistas describen el lenguaje como el resultado de la intercomunicación de diferentes estructuras anatómicas.

Según el modelo de Wernicke-Geschwind, el lenguaje resulta de la interacción de siete estructuras del hemisferio izquierdo: la corteza visual primaria, el giro angular, la corteza auditiva primaria, el área de Wernicke, la corteza motora primaria, el área de Broca y el fascículo arqueado. El funcionamiento secuencial de estas estructuras nos permite producir y comprender el lenguaje, tanto de manera oral como escrita. En el gráfico 93 de la web se presentan dos ejemplos del funcionamiento de este modelo.

W.W.W. Capítulo VIII, apartado 2. Gráfico 93.

2.1.2. Estimulación eléctrica del cerebro

Por suerte o por desgracia, la organización cortical del lenguaje es algo más compleja de lo que propone el modelo de Wernicke-Geschwind. Para localizar las regiones de la corteza relacionadas con el lenguaje, un neurocirujano puede

digitalia www.digitalia.us

estimular eléctricamente diferentes puntos de la corteza mientras se administran al paciente consciente (recordemos que el cerebro no tiene receptores del dolor) varias tareas de lenguaje, como denominar objetos, leer, etc. Cuando se estimula un punto relacionado con el lenguaje, pueden producirse "*paradas del habla*" (el paciente no puede denominar el estímulo que se le presenta, pero lo hace correctamente cuando finaliza la estimulación) o errores de denominación, lectura, etc. Estas intervenciones están justificadas por su utilidad clínica: de esta manera el neurocirujano se asegura de no producir al paciente ningún déficit de lenguaje irreversible.

Los primeros estudios sobre estimulación eléctrica de la corteza en pacientes conscientes fueron llevados a cabo por el neurocirujano norteamericano Wilder Penfield en el Instituto Neurológico de Montreal. Con el fin de evitar la extirpación de regiones de corteza relacionadas con el lenguaje u otras funciones, Penfield estimulaba eléctricamente la corteza de los pacientes y registraba los efectos de dicha estimulación. Cuando se estimulaban áreas del lenguaje, por lo general el paciente no podía denominar los objetos que se le presentaban. De este modo, Penfield marcaba los puntos de la corteza donde se producía esta "parada del habla" para, seguidamente, hacer una fotografía de la corteza con las marcas que indicaban qué áreas estaban relacionadas con el lenguaje.

Los estudios del neurocirujano Ojemann sobre estimulación eléctrica de las áreas del lenguaje pusieron de manifiesto tres puntos importantes:

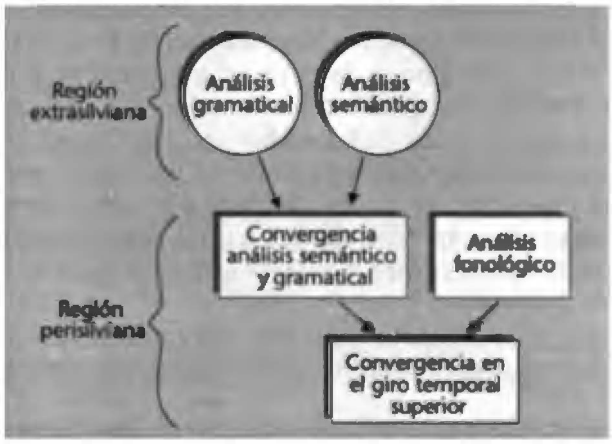
- La mayoría de las áreas de la corteza implicadas en el procesamiento de la información lingüística se localizan alrededor de la cisura de Silvio (región perisilviana) del hemisferio izquierdo; sin embargo, otras se sitúan en regiones frontales y temporoparietales alejadas de la misma. En cualquier caso, se extienden más allá de las áreas predichas por el modelo de Wernicke-Geschwind.
- No se puede considerar que las regiones anteriores estén especializadas en la producción del lenguaje y las posteriores en la comprensión, puesto que todas las capacidades lingüísticas se distribuyen por igual en regiones anteriores y posteriores.
- Mientras que en un 15% de sujetos no se encontró ninguna área frontal perisilviana relacionada con la producción del lenguaje, en un 17% de sujetos sólo se encontraron áreas frontales y ninguna temporoparietal. Incluso, la estimulación del área de Broca no interfirió con la producción lingüística en un 21% de los sujetos. De este tercer punto se desprende lo siguiente: existen importantes diferencias individuales en la organización cortical del lenguaje.

A partir de los trabajos de otro autor, Mateer, se propuso que el lenguaje estaba organizado en subsistemas neurales relativamente independientes, con localizacio-

digitalia
www.digitalia.us

nes anatómicas diferenciadas. Se propuso la existencia de tres subsistemas, el *fonológico* (análisis de los sonidos), el *gramatical* (análisis de la estructura del lenguaje) y el *semántico* (análisis del significado). Mientras que los subsistemas gramaticales y semánticos se localizarían fuera de las regiones perisilvianas, el subsistema fonológico estaría ubicado en regiones perisilvianas. Estos subsistemas se integrarían en el giro temporal superior (aproximadamente el área de Wernicke), puesto que la estimulación de esta zona interfiere con los tres subsistemas lingüísticos.

Figura 8.2. Organización cortical del lenguaje a partir de los trabajos de Mateer.



La estimulación de puntos concretos de la corteza extrasilviana produce errores gramaticales o semánticos. La estimulación de regiones perisilvianas, en cambio, produce errores fonológicos o gramaticales y semánticos conjuntamente, por lo que se considera que en las regiones perisilvianas se integran los subsistemas gramatical y semántico. Para acabar, los tres subsistemas confluyen en el giro temporal superior, lugar donde la estimulación eléctrica produce los tres tipos de errores conjuntamente.

2.1.3. Investigaciones con neuroimagen funcional

Las técnicas de neuroimagen funcional han permitido estudiar la localización cortical del lenguaje en sujetos sin patología cerebral. Éste es un aspecto importante particularmente, puesto que la existencia de patología neurológica previa puede causar una reorganización de la localización de las áreas del lenguaje, de manera que las áreas lingüísticas en pacientes neurológicos no coincidan con las de sujetos sanos.

El grupo de Steven Petersen ha sido pionero en este tipo de trabajos. Sus investigaciones con tomografía de emisión de positrones (TEP) se han centrado en el procesamiento de estímulos lingüísticos presentados por vía visual o auditiva.

digitalia
www.digitalia.us

En uno de sus experimentos, el diseño experimental usado permitió diferenciar las áreas corticales activadas en tres condiciones diferentes:

- Recepción pasiva (auditiva o visual) de un sustantivo.
- Repetición activa del sustantivo presentado.
- Formación de una asociación semántica sustantivo-verbo (por ejemplo, ante el sustantivo *pelota* decir un verbo relacionado, como *jugar*).

Los estudios realizados con TEP poseen un diseño característico. Se trata de comparar diferentes condiciones experimentales entre sí, de manera que una haga de control de la otra. Así, por ejemplo, una primera situación consiste en mirar un punto en una pantalla, y se realiza el registro de la actividad cerebral en este momento. Una segunda situación consiste en mirar una palabra escrita en la misma pantalla. Si a la activación registrada en esta segunda situación le restamos la activación de la primera situación, nos quedará únicamente la activación debida a la lectura de la palabra. Si planteamos una tercera situación, por ejemplo, leer la palabra en voz alta, y a la activación registrada en esta tercera situación le restamos la activación de la segunda situación, tendremos la activación debida al hecho de leer la palabra en voz alta. Esta técnica se conoce con el nombre de *sustracción de imágenes aparejadas*.

En el gráfico 94 se presentan las áreas activadas en cada una de las situaciones.

Capítulo VIII, apartado 2. Gráfico 94.

En este dibujo se representa la parte lateral y la parte medial de los dos hemisferios cerebrales. Si hacéis clic en las diferentes condiciones experimentales que se presentan al lado, podréis observar qué zonas corticales se activan en cada una de las mismas..

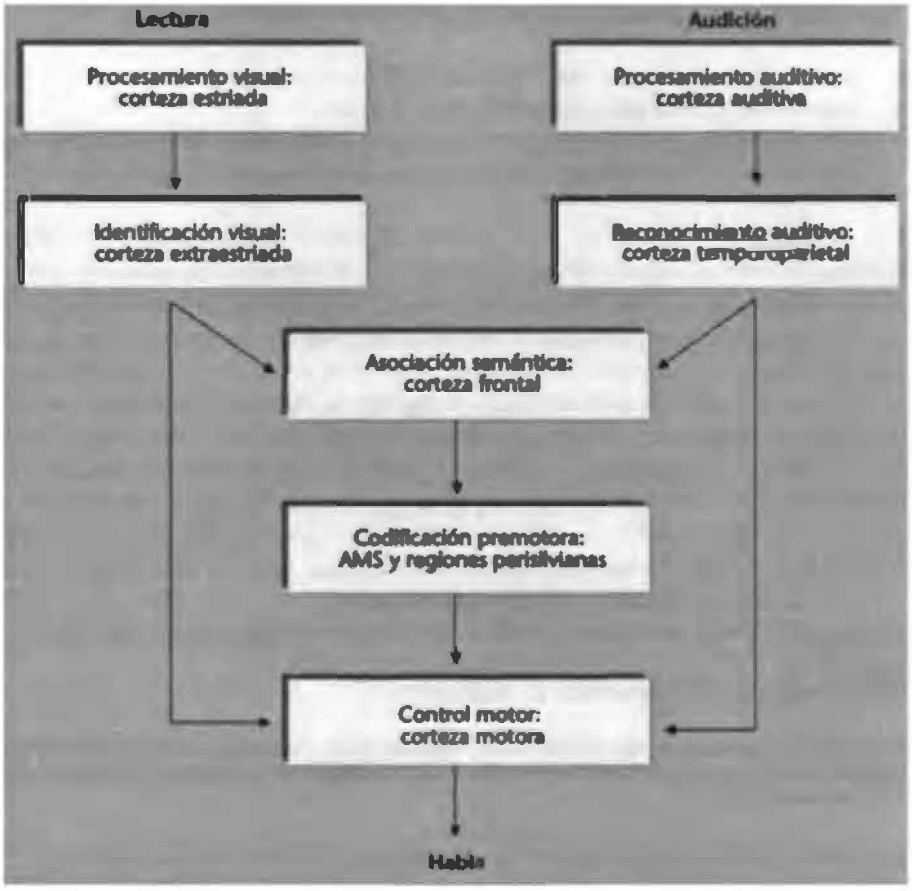
Las principales conclusiones de este estudio se resumen en la figura 8.3.

Petersen y colaboradores proponen que, al percibir un estímulo lingüístico, se activan las cortezas sensoriales pertinentes de acuerdo con la vía de presentación del estímulo. Si la presentación es auditiva, este último se codifica fonológicamente en la región temporoparietal. Cuando la presentación es visual, el reconocimiento de la palabra sucede a la corteza visual extraestriada.

La activación bilateral de áreas premotoras, como el área motora suplementaria, y de regiones perisilvianas estaría relacionada con la programación motora del habla, mientras que la activación bilateral de áreas sensoriomotoras estaría relacionada con el control motor del habla. Dichas áreas también se activan cuando el sujeto sólo mueve la boca, sin pronunciar nada. Si se trata de una tarea simple, como repetir o leer una palabra, la información pasaría de las cortezas sensoriales y temporoparietal directamente a estas áreas de producción de la salida motora. En cambio, cuando se trata de una tarea compleja, como la asociación semántica sustantivo-verbo, dicha información debería pasar antes por la corteza prefrontal, lugar donde se produciría esta asociación.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 8.3. Conclusiones del estudio de Petersen.



2.1.4. Aproximaciones actuales

De acuerdo con las investigaciones con estimulación eléctrica del cerebro y neuroimagen funcional, podemos decir que el lenguaje constituye una función compleja, compuesta de diferentes subsistemas cuya base anatómica se encuentra en redes neurales independientes pero interconectadas. En función del diseño experimental, activaremos selectivamente sólo algunas de estas redes neurales y, por tanto, en diferentes experimentos podemos obtener diferentes correlatos anatómicos del lenguaje.

Algunos autores han propuesto modelos de funcionamiento del lenguaje que intentan integrar los datos obtenidos en los últimos años. Ahora repasare-

digitalia
www.digitalia.us

mos brevemente la función de las principales estructuras lingüísticas según algunos de estos modelos.

Sistema perisilviano anterior: formado por el área de Broca y zonas adyacentes del hemisferio izquierdo, este sistema parece especializado en la secuenciación de los fonemas para formar palabras y en la secuenciación de las palabras para formar frases, es decir, en la sintaxis del lenguaje. Estaría implicado tanto en aspectos de producción como de comprensión, especialmente cuando esta última depende de la estructura sintáctica de la frase (frases en pasiva, por ejemplo).

Sistema perisilviano posterior: formado por el área de Wernicke y zonas adyacentes del hemisferio izquierdo. En la fase de recepción del lenguaje, está implicado en la conversión de las secuencias auditivas y visuales en representaciones neurales de las palabras. La comprensión propiamente dicha no se realizaría en esta área, puesto que el significado de las palabras estaría almacenado de manera distribuida por toda la corteza cerebral. En la fase de producción del lenguaje, este sistema está implicado en la transformación de los conceptos en palabras.

Fascículo arqueado: conecta bidireccionalmente los lóbulos frontales, temporales y parietales. Formaría parte del sistema necesario para unir los fonemas entre sí.

Sistema prefrontal medial: incluye el área motora suplementaria y el giro cingular anterior. Posee un papel capital en la iniciación y el mantenimiento del habla.

Del mismo modo, algunos de estos modelos incluyen áreas de asociación frontales, temporales y parietales como componentes importantes de los sistemas lingüísticos, así como estructuras subcorticales, especialmente el neoestriado (caudado y putamen) y el tálamo. El hemisferio derecho se considera importante para la prosodia (entonación) del lenguaje y para los aspectos paralingüísticos relacionados.

2.2. Trastornos del lenguaje

Como se ha visto en el tema anterior, el lenguaje es una función compleja que resulta de la actividad coordinada de amplias redes neuronales distribuidas por la corteza y áreas subcorticales. No obstante, ello no elimina la posibilidad de que la lesión de una determinada zona del cerebro pueda producir un trastorno del lenguaje específico. En este capítulo estudiaremos cuáles son los principales trastornos del lenguaje.

2.2.1. Afasias

La afasia es la pérdida o alteración del lenguaje como consecuencia de alguna lesión cerebral. Dependiendo de la localización de la lesión, obtendremos diferentes tipos de cuadros afásicos.

digitalia
www.digitalia.us

Afasia de Broca

Esta afasia se produce por la lesión del área de Broca y áreas adyacentes de la corteza frontal, la ínsula y estructuras subcorticales del hemisferio izquierdo.

Se caracteriza por lo siguiente:

- Habla poco fluida.
- Distorsión en la producción de fonemas.
- *Agramatismo*. Principalmente se emplean sustantivos y, en un menor grado, verbos y adjetivos. Las palabras gramaticales (conjunciones, preposiciones, terminaciones verbales, etc.) desaparecen; es lo que se denomina *habla telegráfica*. Por ejemplo: *comer manzana postres* por *he comido una manzana de postre*.
- Comprensión relativamente preservada, a excepción de cuando depende de la correcta interpretación de las reglas gramaticales. Por ejemplo, en las frases en pasiva: *el niño fue golpeado por el asno*.

Capítulo VIII, apartado 2. Audio 1.

En el audio 1 de la web se puede escuchar la descripción de este dibujo que realiza un paciente con afasia de Broca. Este último, además, presenta dificultad articulatoria (disartria), un problema que con frecuencia acompaña a la afasia de Broca. Notad que el contenido del discurso es correcto, pero para el paciente supone un gran esfuerzo. Su discurso se compone de oraciones de estructura muy similar, y casi no utiliza elementos lingüísticos diferentes de los imprescindibles para transmitir información (agramatismo).

Capítulo VIII, apartado 2. Audio 2.

En el audio 2 de la web se presentan tres ejemplos de las dificultades que este mismo paciente se encuentra para conjugar verbos. La evaluadora le lee una frase en pasado y aquél debe decir la forma verbal en presente. Aunque en la primera oración presentada puede hacerlo, en el resto de las oraciones tiene serias dificultades para hacerlo correctamente.

Afasia de Wernicke

Esta afasia se debe a la lesión de la región temporal posterior izquierda, es decir, el área de Wernicke. Con frecuencia, la lesión incluye la corteza auditiva primaria, otras regiones del lóbulo temporal, regiones parietales (como el giro angular o el giro supramarginal) o la sustancia blanca subcortical.

Se caracteriza por lo siguiente:

- Habla fluida. En ocasiones, excesivamente fluida (*logorrea*).
- Alta incidencia de *parafasias* (sustituir una palabra por otra) y *neologismos* (usar palabras inexistentes). A veces, el habla es totalmente ininteligible (jergafasia).
- *Anomia* (incapacidad para decir el nombre de un objeto).
- Alteración de la *repetición*.

digitalia
www.digitalia.us

- Importante déficit de *comprensión*, sobre todo en el ámbito sintáctico y semántico (significado de las palabras).

Capítulo VIII, apartado 2. Audio 3.

Partiendo de la misma figura 8.10, podéis escuchar en el audio 3 la descripción de este dibujo que realiza un paciente con afasia de Wernicke. Fijaos en las serias dificultades que tiene el paciente para encontrar las palabras adecuadas (anomia), y en el abundante uso de circunloquios que utiliza para compensar dicho problema. Igualmente, el lenguaje de este paciente, al contrario que el del paciente con afasia de Broca, es más fluido, pero con menos contenido, aunque consigue describir casi todos los elementos de la lámina. Si la evaluación se hubiera llevado a cabo poco después del accidente vascular que ocasionó esta afasia (fase aguda), el lenguaje del paciente hubiera sido verborreico. Sin embargo, en el momento de la evaluación hacía más de dos años del accidente vascular, por lo que el cuadro ya ha evolucionado a un estado crónico.

Capítulo VIII, apartado 2. Audio 4.

En el audio 4 se presenta otra característica muy típica de los pacientes con afasia de Wernicke, como es la dificultad en la repetición. La evaluadora lee unas frases que el paciente debe repetir. Aunque repite correctamente la primera fase, se encuentra con serias dificultades para repetir con exactitud el resto, especialmente cuando son más largas. Aunque el paciente parece entender el sentido general de la frase, cambia las palabras (por ejemplo, dice *niño* en lugar de *bebé*). Si la evaluación se hubiera realizado en la fase aguda del cuadro, el paciente no hubiera sido capaz ni de repetir palabras simples.

Afasia de conducción

Esta afasia se observa cuando se lesiona la conexión entre los componentes anteriores y posteriores del lenguaje; es decir, cuando se lesiona el fascículo arqueado del hemisferio izquierdo. La lesión suele afectar al giro supramarginal y a la sustancia blanca subyacente, o a la corteza auditiva primaria, a la corteza insular y sustancia blanca subyacente.

Se caracteriza por lo siguiente:

- Habla fluida y con *parafasias*.
- Problemas de denominación (*anomia*).
- Grave alteración de la *repetición*. Aunque el paciente comprenda lo que se le dice, hace sustituciones parafásicas en la repetición.
- *Comprensión* preservada.

Afasia global

Esta afasia se debe a la lesión de estructuras relacionadas con los tres tipos de afasia hasta ahora descritos, por lo que sus características constituyen una combinación de las afasias de los apartados anteriores: habla poco fluida, grave alteración de la comprensión, alteración de la repetición y anomia. En ocasiones, el lenguaje automático está conservado (contar, recitar los días de la semana, etc.). Estos pacientes pueden evolucionar hacia una afasia de Broca, puesto que el déficit de comprensión suele tener una mejor evolución.

digitalia
www.digitalia.us

Afasia motora transcortical

Esta afasia se debe a la lesión de estructuras de la corteza prefrontal que rodean el opérculo frontal, áreas premotoras y/o la sustancia blanca subyacente del hemisferio izquierdo.

Se caracteriza por lo siguiente:

- Habla no fluida.
- Dificultades de denominación (suelen necesitar ayuda fonémica).
- La comprensión está relativamente preservada.
- La repetición está relativamente preservada.

Afasia sensorial transcortical

La corteza auditiva primaria y el área de Wernicke no están afectadas. Se debe a la lesión de otras zonas temporales del hemisferio izquierdo, y puede abarcar también parte de corteza visual. Asimismo, puede ser de origen subcortical.

Se caracteriza por lo siguiente:

- Habla fluida y con parafasias.
- Afectación de la comprensión.
- Repetición relativamente conservada. A menudo, se observa **ecolalia** (repetición de todo lo que dice otra persona).

Afasia mixta transcortical

Esta afasia es una combinación de los dos tipos de afasias transcorticales descritos con anterioridad. En general, se conservan las zonas perisilvianas y están afectadas otras regiones de los lóbulos temporales, parietales y frontal del hemisferio izquierdo.

Se caracteriza por lo siguiente:

- Habla no fluida.
- Alteración de la denominación.
- Alteración de la comprensión.
- Repetición relativamente conservada. A menudo, se observan *ecolalias*.

Este cuadro se ha denominado *aislamiento de la zona del lenguaje*, dado que si bien las estructuras del polo expresivo y receptivo del lenguaje (áreas de Broca y Wernicke, respectivamente) están intactos, han perdido su conexión con el resto de las áreas de la corteza.

Este tipo de afasia nos muestra cómo el área de Broca es necesaria, pero no suficiente, para la producción lingüística, y lo mismo sucede con el área de Wernicke para la comprensión. La repetición, en cambio, parece que se puede desarrollar correctamente sólo con estas estructuras, siempre que la conexión

digitalia
www.digitalia.us

entre las mismas esté intacta. La principal característica de las afasias transcorticales es que la repetición está relativamente conservada.

Afasia anómica

En principio, se asociaba este tipo de afasia a lesiones del lóbulo parietal y de regiones inferiores del lóbulo temporal del hemisferio izquierdo. No obstante, como se ha visto, la anomia constituye un síntoma común en muchos tipos de afasias, por lo que su localización anatómica puede ser también diferente. Éste es el tipo de afasia más leve y más frecuente, puesto que la mayoría de los pacientes afásicos recuperados acaban con un déficit residual en la denominación. Se caracteriza por lo siguiente:

- Habla fluida y sin parafasias.
- Repetición conservada.
- Comprensión conservada.
- Alteración variable de la denominación. En los casos más graves se observa *habla vacía* (uso frecuente de palabras inespecíficas, como *cosa*, *eso*, etc.), uso de *circunloquios* y un importante número de *pausas* para buscar la palabra adecuada.

En la tabla 8.2 se resumen las principales características de los trastornos afásicos.

Tabla 8.2. Principales síndromes afásicos con sus características clínicas. Observad cómo en la mayoría de los casos también está afectada la comprensión lectora y la escritura.

	Habla espontánea	Comprensión	Repetición	Denominación	Comprensión escrita	Escritura
Broca	No fluida	Relativamente conservada	Alterada	Alterada	Alterada	Alterada
Wernicke	Fluida, parafásica	Alterada	Alterada	Alterada	Alterada	Alterada
Conducción	Fluida, parafásica	Relativamente conservada	Alterada	Alterada	Relativamente conservada	Alterada
Global	No fluida	Alterada	Alterada	Alterada	Alterada	Alterada
Motora transcortical	No fluida	Relativamente conservada	Relativamente preservada	Relativamente conservada	Relativamente conservada	Alterada
Sensitiva transcortical	Fluida	Alterada	Relativamente preservada	Alterada	Alterada	Alterada
Mixta transcortical	No fluida	Alterada	Relativamente preservada	Alterada	Alterada	Alterada
Anómica	Fluida	Relativamente conservada	Relativamente preservada	Alterada	Relativamente conservada	Relativamente conservada

digitalia
www.digitalia.es

2.2.2. Alteraciones de la lectoescritura

El término *alexia* se refiere a la alteración de la lectura como consecuencia de una lesión cerebral. El término *agrafía* se refiere a la alteración de la escritura como consecuencia de una lesión cerebral.

En ambos casos hablamos de sujetos que ya habían adquirido la capacidad de lectura y escritura previamente. Cuando aparezcan trastornos de lectura o escritura durante el desarrollo, hablaremos de *dislexia* y de *disgrafía*.

Alexia posterior

También conocida con el nombre de *alexia pura* o *alexia sin agrafía*, éste es el tipo de alexia menos frecuente pero más espectacular, puesto que el paciente pierde la capacidad para leer, pero conserva la escritura. Se suele caracterizar por una incapacidad para leer las palabras (alexia verbal), mientras que la lectura de letras está conservada. La escritura es normal, a excepción de la copia, que se realiza con dificultad. La lectura de números, igual que la de letras, suele estar conservada. Hablaremos de *alexia verbal* cuando el sujeto pueda leer las letras una a una, pero no pueda leer palabras. Si se da el patrón contrario, es decir, lectura de palabras conservada pero lectura de letras alterada, hablaremos de *alexia literal*. Cuando sea imposible tanto la lectura de letras como de palabras, hablaremos de *alexia global*.

La lesión responsable de esta alexia es la desconexión entre las áreas visuales y las estructuras responsables de la lectura en el hemisferio izquierdo, como el giro angular. Por este motivo, se necesita una lesión en el lóbulo occipital del hemisferio izquierdo que afecte a la parte posterior del cuerpo calloso y, de este modo, impida también el acceso de la información visual proveniente del hemisferio derecho.

Alexia central

Se acompaña siempre de agrafía (*alexia con agrafía*). La alexia es global; es decir, se pierde la capacidad para leer palabras y letras individuales. La lesión suele estar circunscrita al giro angular. Si la lesión se extiende más allá del giro angular, se suele acompañar de afasia de Wernicke, de afasia sensorial transcortical o de afasia anómica.

Alexia anterior

Esta alexia es la que acompaña a la afasia de Broca. Se caracteriza por alexia literal (incapacidad para leer letras individuales) y alexia sintáctica, o incapacidad para comprender la función de los elementos gramaticales. Las alteraciones de la escritura son frecuentes. La lesión responsable es la misma que en la afasia de Broca.

digitalia
www.digitalia.us

Agrafía afásica

En la mayoría de los casos, la agrafía aparece en el contexto de una afasia, de manera que las características de la agrafía dependen de las características de la afasia. Así, las afasias no fluyentes, como la de Broca o la motora transcortical, se acompañan de una escritura dificultosa, con agramatismo y alteraciones ortográficas. En cambio, las afasias fluyentes, como la de Wernicke o la sensorial transcortical, se acompañan de una escritura fácil, pero de escaso contenido y con presencia abundante de paragrafías. Igual que al hablar de las afasias catalogábamos como *parafasia* la sustitución de una palabra por otra, denominaremos *paralexias* las *parafasias* que se observan en la lectura y *paragrafías* las que se observan en la escritura.

Agrafía pura

La agrafía pura es una alteración de la escritura que no se acompaña de otros trastornos del lenguaje. Se ha relacionado con lesiones de la parte superior del lóbulo parietal posterior izquierdo, y se ha propuesto que esta área podría ser clave para integrar el lenguaje con la función sensoriomotora necesaria para la escritura. Se trata de un trastorno muy poco frecuente.

2.2.3. Otras alteraciones

Aprosodias

El término *prosodia* se refiere a aquellos aspectos del lenguaje como la entonación, la melodía, las pausas o el énfasis.

Podemos hablar de dos tipos de prosodias:

- *Prosodia lingüística*: se refiere a la entonación que permite diferenciar una frase interrogativa de una declarativa (prosodia intrínseca) y al énfasis que se puede conferir a determinadas palabras para dar un significado especial a la frase (prosodia intelectual).
- *Prosodia emocional*: es aquella que permite expresar alegría, miedo, sorpresa o cualquier otra emoción.

El término aprosodia se refiere a la pérdida o alteración de la capacidad de expresión y/o comprensión de los aspectos prosódicos del lenguaje (lingüísticos o emocionales) a consecuencia de un daño cerebral adquirido, por lo general localizado en la región perisilviana del hemisferio derecho.

Acalculias

El término *acalculia* se refiere a la incapacidad, total o parcial, para realizar cálculos aritméticos como consecuencia de un daño cerebral adquirido.

digitalia
www.digitalia.us

Puede ser consecuencia de una alexia o una agrafía específicas para números, o en el caso de la acalculia primaria, consecuencia de una incapacidad para realizar operaciones aritméticas (*anaritmética*). Las acalculias suelen observarse cuando está lesionada la parte posterior del hemisferio izquierdo. La acalculia acompaña con frecuencia los trastornos del lenguaje.

2.3. Antecedentes del lenguaje humano

El lenguaje humano es el sistema de comunicación más complejo que se conoce. Los animales poseen sistemas de comunicación que pueden ser bastante precisos, como el de las abejas; sin embargo, parece que estos sistemas de comunicación animal no son comparables al lenguaje humano en el sentido de que este último, al utilizar unas reglas gramaticales finitas, da lugar a un número de combinaciones, en la práctica, infinito. Los primates no humanos se comunican por medio de vocalizaciones que expresan peligro, amenaza, etc. Un sonido concreto puede querer decir 'pájaro peligroso en el aire', mientras que otro puede significar 'serpiente entre las hierbas'. Sin embargo, nadie ha demostrado, hasta ahora, que su sistema de comunicación pueda crear frases del tipo *pájaro peligroso entre las hierbas* o *serpiente en el aire*.

2.3.1. Lenguaje en primates

Chimpancés

Se han llevado a cabo varios intentos para enseñar a los chimpancés el lenguaje del ser humano. Por norma general, se trata de experimentos de larga duración en los que se entrenan para utilizar palabras y combinaciones de palabras mediante el lenguaje de los signos o consolas especiales donde se representan diferentes símbolos con valor comunicativo. Algunos experimentos intentaron enseñar a hablar a los chimpancés. Fracasaron por la sencilla razón de que los chimpancés no disponen del aparato fonador adecuado. Ello, en principio, no implica que no puedan utilizar el lenguaje por medio de signos o consolas especiales.

Aunque los chimpancés pueden aprender un buen número de palabras y de combinaciones de palabras, algunas características de su lenguaje lo diferencian del lenguaje humano:

- Pocas veces utilizan combinaciones de símbolos que no se les haya enseñado.

digitalia
www.digitalia.us

- Utilizan los símbolos mayoritariamente para pedir, pero no para describir.
- Al contrario de los niños y de los adultos cuando aprenden una nueva lengua, los chimpancés parece que producen mejor de lo que entienden el lenguaje de los demás.

Bonobos

El bonobo, o chimpancé pigmeo, es una especie de chimpancé que ha demostrado poseer unas capacidades lingüísticas bastante interesantes. De hecho, la conducta de los bonobos recuerda la del ser humano en varios aspectos. En cuanto a las relaciones sociales, por ejemplo, las uniones macho-hembra son de larga duración, los machos contribuyen de manera importante al cuidado de las crías y los adultos comparten la comida entre ellos. Igualmente, por lo que respecta a la conducta sexual, la hembra está receptiva a lo largo de todo el año, y las parejas a menudo copulan cara a cara. Asimismo, se aguantan y caminan bastante bien sobre las dos piernas traseras. Algunas de estas características también se observan en otras especies; sin embargo, el hecho de que se den conjuntamente en el bonobo hace que se parezca al ser humano más que cualquier otra especie de primate.

Como mínimo, así lo ha demostrado uno de estos animales, Kanzi. La madre de Kanzi, Matata, era entrenada para utilizar una consola especial para comunicarse con un equipo de investigadores, pero no se conseguían los resultados deseados. Los investigadores se percataron, sin embargo, de que la cría que acompañaba siempre a Matata parecía entender bastante bien el lenguaje oral. Aunque fue entrenado de manera explícita, Kanzi aprendió enseguida a utilizar la consola, y su comprensión del inglés se ha comparado a la de un niño de dos años o de dos años y medio.

La manera como Kanzi y algunos otros miembros de su familia utilizan el lenguaje se parece a la de los seres humanos en algunos aspectos:

- Comprenden más que producen.
- Usan los símbolos para describir objetos, no únicamente para pedir.
- Son capaces de pedir cosas que no tienen delante en aquel momento.
- En ocasiones, utilizan los símbolos para describir hechos pasados.
- A menudo, realizan peticiones originales.

En relación con este último punto, podemos poner un ejemplo. Kanzi había aprendido cuál era el símbolo de *perseguir*, y lo utilizaba para pedir a los investigadores que jugaran con él a ser perseguido. Una vez exigió a una persona que persiguiera a otra mientras él los miraba.

¿Qué factores creéis que han ayudado al hecho de que Kanzi haya desarrollado estas capacidades lingüísticas? En primer lugar, es conveniente que pensemos que, posiblemente, los bonobos poseen un potencial lingüístico más importante que los chimpancés; sin embargo, tampoco debemos olvidar el he-

digitalia www.digitalia.us

cho de que Kanzi aprendió por imitación cuando todavía era una cría, que es cuando por lo general el ser humano tiene más facilidad para aprender idiomas.

2.3.2. Evolución del lenguaje humano

Se ha visto cómo algunos bonobos están preparados para desarrollar unas capacidades de comunicación parecidas al lenguaje humano cuando les son enseñadas. No obstante, parece que estos animales no pueden desarrollar estas capacidades por ellos mismos.

Muy posiblemente, el lenguaje humano haya evolucionado a partir de esta capacidad lingüística rudimentaria que presentan los bonobos. Sin embargo, como se ha visto en apartados anteriores, son muchas las áreas del cerebro que están implicadas en la función lingüística, por lo que esta evolución parece más el resultado de la reorganización funcional de muchas estructuras cerebrales que de la evolución aislada de una o dos estructuras. La evolución natural seleccionó esta reorganización funcional, ya presente de manera parcial en los bonobos, muy posiblemente por la ventaja que significaba en el ámbito de las relaciones entre individuos.

Según este punto de vista, en los seres humanos el cerebro es organizado desde el nacimiento para adquirir el lenguaje.

Ello es precisamente lo que piensan un grupo de investigadores encabezados por Noam Chomsky. Estos autores destacan la facilidad con que los niños adquieren una función tan compleja como el lenguaje sin ningún entrenamiento específico. Sin duda, la interacción con el medio facilita la adquisición del lenguaje, pero sus reglas gramaticales parece que, hasta cierto punto, son el resultado de la organización funcional de nuestro cerebro.

Parece claro que cuando somos niños es el mejor momento para aprender una lengua. Muchos adultos se encuentran con problemas a la hora de aprender las reglas de pronunciación o gramaticales de una nueva lengua; sin embargo, parece ser que los niños son más flexibles en este sentido.

Los adultos, cuando hablan una segunda lengua que todavía no dominan, activan unas zonas cerebrales diferentes de las que activan al hablar su propia lengua. No obstante, cuando han conseguido dominarla, con independencia de la edad en que la hayan aprendido, activan las mismas áreas cerebrales que al hablar su lengua, lo que demuestra que existe cierto grado de flexibilidad en el cerebro adulto.

En cambio, parece que están en clara desventaja los escasos ejemplos de personas que no han aprendido ninguna lengua hasta la edad adulta (niños sordos que no han sido expuestos al lenguaje de los signos, por ejemplo). Estas personas parecen tener problemas de por vida en el uso de la función lingüística, lo que demuestra que existe un periodo crítico para desarrollar el lenguaje.

digitalia
www.digitalia.us

Capítulo IX

Neurociencia cognitiva. Atención y funciones ejecutivas

1. Atención

1.1. Efectos de la atención sobre la conducta

La atención constituye un proceso cognitivo básico. Es decir, se necesita un estado atencional adecuado para que el resto de los procesos cognitivos funcionen correctamente. La percepción de los estímulos internos y externos que llegan a nuestro cerebro depende de nuestro estado atencional. Del mismo modo, la atención nos permite seleccionar los estímulos más importantes entre el conjunto de señales que reciba nuestro cerebro, de manera que nuestra conducta se oriente correctamente hacia los acontecimientos más relevantes del ambiente que nos rodea.

1.1.1. La atención es una función cognitiva compleja

La atención se divide en el estado atencional general y la atención selectiva. El *estado atencional general* se refiere a la capacidad de mantener de manera prolongada en el tiempo un estado de alerta adecuado que permita el correcto procesamiento de los estímulos de nuestro entorno. La *atención selectiva* se refiere a la capacidad de seleccionar un estímulo discreto entre el conjunto de informaciones que constantemente nos llegan, de manera que maximizamos la eficacia de nuestros recursos cognitivos y no necesitamos dividirlos entre distintas fuentes de estimulación.

1.1.2. Estado atencional general

El estado atencional general es necesario para poder llevar a cabo cualquier otra función cognitiva, puesto que nos permite detectar los estímulos del am-

digitalia
www.digitalia.us

biente interior y exterior que nos rodea. Cuando se altera el estado atencional general, quedan afectados todos los procesos cognitivos.

La alteración del estado atencional general se conoce con el nombre de *estado confusional*. El estado confusional puede ser consecuencia de alteraciones metabólicas, de intoxicaciones o de alteraciones primarias del sistema nervioso central. En la tabla 8.3 se resumen las causas más frecuentes de alteración del estado atencional general.

Tabla 8.3. Etiologías más frecuentes del estado confusional.

Alteraciones metabólicas
Hipoxia; hipoglucemia; desequilibrio electrolítico; alteraciones hepáticas, renales o pulmonares; alteraciones endocrinas.
Infecciones
Sistémicas: neumonía, septicemia.
Intracraneales: meningitis, encefalitis.
Intoxicaciones
Alcohol; drogas anticolinérgicas; sedantes e hipnóticos; tóxicos industriales.
Abstinencia de drogas
Alcohol; sedantes e hipnóticos.
Enfermedades neurológicas
Crisis epiléptica; traumatismo craneoencefálico; lesiones focales (lóbulo parietal derecho, región occipito-temporal, lóbulo frontal, mesencéfalo, tálamo).
Otros
Estados posquirúrgicos.

Además de la alteración de la atención general, el estado confusional se caracteriza por la alteración del estado de vigilancia y por una alta distractibilidad, lo que impide mantener un pensamiento coherente e imposibilita llevar a cabo movimientos intencionados. Todas las funciones cognitivas (orientación, memoria, lenguaje, juicio, etc.) se encuentran alteradas. Del mismo modo, pueden aparecer alteraciones perceptivas, como alucinaciones, alteraciones del estado de ánimo y cuadros de agitación psicomotora o de extrema pasividad.

El paciente en estado confusional a menudo se muestra somnoliento y, en casos extremos, el estado confusional puede conducir al coma. No obstante, parece que el estado confusional no precisa coincidir necesariamente con una alteración del estado general de activación cortical (o *arousal*), puesto que la alteración de la atención puede ser mucho más grave que el estado de somno-

digitalia
www.digitalia.es

lencia. Algunos pacientes, por ejemplo, pueden estar completamente despiertos, incluso agitados, pero mostrar una desproporcionada alteración de la atención. Así pues, los mecanismos de la atención general y los del arousal no parece que se encabalguen completamente.

1.1.3. Atención selectiva

Del conjunto de estímulos que recibimos constantemente, es preciso que seleccionemos uno o unos cuantos sobre los que focalizar nuestra atención. Lo que se consigue por medio de la atención selectiva. Imaginad que os encontráis en una fiesta con mucha gente a vuestro alrededor hablando. Si se supone que vuestro estado atencional general es correcto; es decir, si se supone que no os habéis excedido en el consumo de bebidas alcohólicas, seréis capaces de detectar muchas conversaciones. La atención selectiva os permitirá centraros en una sola de las mismas e ignorar el resto, de manera que no os interfieran.

¿Por qué necesitamos centrar nuestra atención en un número limitado de estímulos en lugar de procesarlos todos? Quizás nuestro cerebro no puede procesar toda la información sensorial simultáneamente. Sin embargo, aunque nuestro cerebro pudiera procesar toda la información sensorial simultáneamente, la efectividad del procesamiento cognitivo es mayor cuando se limita a un pequeño número de estímulos.

La atención selectiva constituye una función dinámica, puesto que podemos cambiar el foco de atención dependiendo de las circunstancias. Continuando con el ejemplo de la fiesta, ello permite, por ejemplo, que prestemos atención rápidamente a la conversación de detrás si oímos que alguien habla de nosotros. En ocasiones, además, intentaremos mantener dos o más focos de atención a la vez, proceso que denominamos *atención dividida*. Lógicamente, el procesamiento cognitivo es menos efectivo cuando prestamos atención a muchos estímulos, puesto que aumenta la posibilidad de interferencia; sin embargo, la atención dividida nos permite realizar varias tareas al mismo tiempo, como conducir y mantener una conversación, o cocinar y escuchar las noticias.

La atención selectiva permite la orientación encubierta

Cuando oímos un ruido intenso y repentino, orientamos nuestros sentidos hacia la fuente de estimulación. Así, por ejemplo, giramos la cabeza y el cuerpo, y movemos los ojos en la dirección del estímulo. Esta constituye una respuesta de orientación abierta, puesto que implica un movimiento evidente de diferentes órganos del cuerpo.

No obstante, en ocasiones podemos centrarnos en un estímulo sin necesidad de efectuar ningún tipo de respuesta motora. Ello se llama *orientación encubierta*. La orientación encubierta se consigue focalizando la atención.

digitalia
www.digitalia.us

Por norma general, la orientación encubierta se acompaña de la orientación abierta; sin embargo, en diseños experimentales, con frecuencia se ha utilizado la orientación encubierta para estudiar las bases neurales de la atención selectiva.

En una situación experimental típica, se pone a un sujeto frente a una pantalla de ordenador y se le pide que pulse un botón lo más rápido posible cuando detecte la presencia de un estímulo concreto (por ejemplo, un cuadrado) en cualquiera de los dos lados de la pantalla. Sin embargo, al sujeto se le pide que no aparte la vista de un punto situado en medio de la pantalla. Si antes de la aparición del estímulo que debe detectar le proporcionamos una pista del lado en el que aparecerá el estímulo (por ejemplo, indicándolo con una flecha), el sujeto detectará con mayor rapidez el estímulo cuando aparezca en el lado señalado por la flecha que cuando lo haga en el lado contrario. Ello indica que el sujeto, inducido por la orientación de la flecha, había focalizado su atención en un lado de la pantalla, aunque los ojos no se hayan movido del punto situado en medio de la pantalla.

Del mismo modo que podemos focalizar la atención en una localización espacial concreta, como en el ejemplo anterior, también podemos focalizarla en un estímulo concreto.

La orientación encubierta puede dirigirse tanto a localizaciones espaciales como a estímulos discretos. Imaginad que presentamos dos estímulos en una misma localización espacial (por ejemplo, un cuadrado con una raya vertical que lo atraviese de arriba abajo) durante un periodo de tiempo de milisegundos, lo que impide que se produzcan movimientos oculares (presentación taquitoscópica). En esta situación, los sujetos pueden describir hasta dos características del mismo objeto (el cuadrado es rojo con el contorno negro, o la raya es fina y tiene puntitos, por ejemplo), pero no pueden describir una característica de cada uno de los dos objetos (el cuadrado es rojo y la raya es fina, por ejemplo). La razón es que su atención sólo puede focalizarse en uno de los dos objetos.

Esta capacidad de focalizar nuestra atención sobre estímulos discretos nos permite seguir un estímulo en movimiento sin mover los ojos. El hecho de que focalicemos nuestra atención sobre un estímulo y no sobre otro depende de varios factores, como las características físicas del estímulo (color, luminosidad, etc.), si aparece repentinamente, si se mueve o está estático, la relevancia subjetiva que suponga para nosotros, etc.

1.2. Bases fisiológicas de la atención

En el capítulo anterior, se ha visto cómo la atención es una función cognitiva compleja que nos permite mantener un adecuado estado de alerta y poder orientar nuestro procesamiento cognitivo hacia aquellos estímulos del entorno que, por algún motivo, son más relevantes. Ahora estudiaremos las bases fisiológicas de estos fenómenos.

digitalia
www.digitalia.us

1.2.1. Bases fisiológicas del estado atencional general

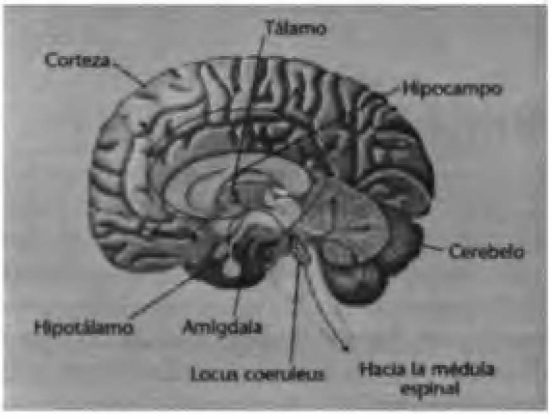
Se han relacionado diferentes estructuras con el mantenimiento del estado atencional general. Lesiones talámicas (que afecten, por ejemplo, a los núcleos intralaminares o al núcleo reticular) o lesiones de algunas áreas de asociación polimodales de la corteza (como la corteza prefrontal, la corteza temporal ventral o la corteza parietal posterior) producen alteraciones en el estado atencional general.

Sin embargo, tradicionalmente se ha hablado de la formación reticular troncoencefálica como el sistema activador primordial del encéfalo. Hoy día dividimos la formación reticular en diferentes grupos neuronales que se diferencian en función del neurotransmisor que utilizan (acetilcolina, dopamina, serotonina o noradrenalina). Estos sistemas activadores envían proyecciones, algunas a través del tálamo, a múltiples estructuras diencefálicas y telencefálicas, como la corteza, modulando su actividad.

Estos diferentes sistemas activadores están formados por grupos de neuronas con la soma situada en el tronco del encéfalo que envían sus axones a múltiples localizaciones diencefálicas y telencefálicas. En el caso de las proyecciones colinérgicas, sin embargo, si bien es cierto que algunas de las mismas se originan en el tronco del encéfalo, existe un grupo capital de axones que proporcionan inervación a la corteza y al hipocampo que poseen su soma situado en el cerebro anterior basal. Igualmente, la histamina, otra sustancia neurotransmisora, modula también la actividad de otras áreas del encéfalo; sin embargo, en este caso, las somas de los axones histaminérgicos se localizan en el hipotálamo.

Nos centraremos en el papel activador de la noradrenalina, puesto que es uno de los sistemas mejor estudiados. La mayor parte de vías noradrenérgicas se originan en el *locus coeruleus*, situado en la protuberancia del tronco del encéfalo.

Figura 9.1. Principales vías noradrenérgicas del encéfalo originadas en el *locus coeruleus*.



digitalia
www.digitalia.us

La noradrenalina incrementa la capacidad de procesamiento de la información en distintas áreas del encéfalo incrementando la respuesta de las neuronas cuando estas últimas son estimuladas.

Las neuronas pueden mostrar dos tipos de actividad diferenciables. En primer lugar, todas las neuronas responden cuando son estimuladas por alguna sustancia neurotransmisora. Esta respuesta se denomina *señal*, puesto que es consecuencia de algún acontecimiento interno o externo que ha afectado al organismo. En segundo lugar, muchas neuronas muestran una determinada frecuencia de descarga basal, en ausencia de estimulación, que llamamos *ruido*. La noradrenalina aumenta la capacidad de procesamiento de la información incrementando el *cociente señal/ruido*, dado que incrementa la actividad neural que sigue a una estimulación (*señal*) sin afectar sobre el *ruido*. De este modo, se consigue que la actividad neural consecuencia de una estimulación destaque por encima de la actividad basal, con lo que se facilita la detección de los estímulos.

Así pues, en condiciones de baja actividad del *locus coeruleus*, las neuronas de otras áreas del encéfalo reaccionarán poco a la estimulación, disminuyendo la capacidad de detección de los estímulos; es decir, mermando el estado atencional general. Lo que es característico de la fase de sueño, por ejemplo. En condiciones de alta actividad del *locus coeruleus*, en cambio, las neuronas mostrarán una respuesta incrementada en la estimulación. Esta situación provoca un estado atencional general hipervigilante, en el cual se detectan con facilidad una gran cantidad de estímulos, pero se dificulta la atención selectiva y se incrementa la distractibilidad. Lo que es característico de las situaciones peligrosas, innovadoras y, en general, de los estados de ansiedad.

Por último, si la actividad del *locus coeruleus* es moderada, pueden detectarse con facilidad los estímulos relevantes a la vez que se impide la interferencia de estímulos irrelevantes. En esta condición, además, la atención se puede focalizar fácilmente, puesto que la aparición de un estímulo sobresaliente provoca una hiperactivación puntual del *locus coeruleus*, lo que aumenta la probabilidad de detección de este estímulo.

1.2.2. El papel de lóbulo parietal en la atención

Los estudios electrofisiológicos en primates han detectado neuronas en el lóbulo parietal que incrementan su frecuencia de descarga cuando el animal focaliza su atención en un estímulo significativo. Este incremento en la actividad se mantiene durante todo el periodo durante el cual el animal focaliza su atención en el estímulo, y desaparece cuando deja de prestarle atención. El lóbulo parietal contiene neuronas que responden específicamente durante los periodos de atención a estímulos relevantes.

digitalia
www.digitalia.us

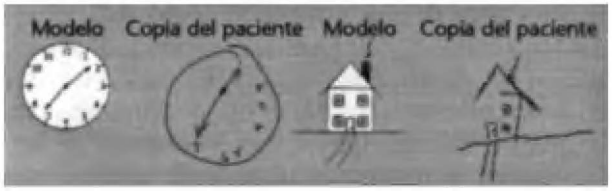
El síndrome de negligencia contralateral

Tras una lesión cerebral, algunos pacientes muestran un trastorno atencional conocido con el nombre de *síndrome de negligencia contralateral*. El síndrome de negligencia contralateral suele estar causado por lesiones en la corteza parietal del hemisferio derecho.

Los pacientes que presentan este síndrome no prestan atención a los objetos presentados por medio de cualquier modalidad sensorial en el lado contralateral a la lesión. En algunos casos, tampoco prestan atención a las partes de su cuerpo contralaterales a la lesión. En ningún caso presentan ningún déficit sensorial o motor que pueda explicar el trastorno.

Dado que la lesión causante de este síndrome suele afectar al hemisferio derecho, estos pacientes no reaccionan ante estímulos presentados en el lado izquierdo y, en ocasiones, descuidan por completo el lado izquierdo de su cuerpo, olvidándose de lavarlo, vestirlo, afeitarlo, etc. Los casos más extremos llegan a negar su existencia. Algunos pacientes, por ejemplo, han llegado a afirmar que en su cama había una pierna o un brazo que no eran suyos (refiriéndose a su pierna o a su brazo izquierdos).

Figura 9.2. Dibujos realizados por pacientes con síndrome de negligencia contralateral.



Puede observarse cómo omiten casi por completo el lado izquierdo del dibujo.

El déficit atencional hacia el lado contralateral a la lesión no sólo afecta a la percepción de los estímulos, sino también a su representación mental. Así, en un experimento, se pidió a sujetos con síndrome de negligencia que describieran de memoria un espacio conocido por todos ellos (la plaza del Duomo de Milán). Se observó que los pacientes sólo decribían los detalles situados en el lado ipsilateral a la lesión. Cuando se les pidió que, mentalmente, se situaran en el lado opuesto de la plaza, sólo describieron aquellos detalles que habían omitido con anterioridad.

Como hemos comentado, la mayoría de las veces el síndrome de negligencia contralateral es consecuencia de lesiones parietales en el hemisferio derecho. Ello se debe al hecho de que mientras el hemisferio izquierdo controla la atención que se dirige al lado derecho, el hemisferio derecho controla la atención que se dirige a ambos lados. De este modo, el déficit de atención que se observaría después de lesiones parietales izquierdas queda compensado por el control bilateral de la atención ejercido por el lóbulo parietal derecho.

digitalia
www.digitalia.us

Capítulo IX, apartado 1. Gráfico 95.

En estas imágenes obtenidas con tomografía de emisión de positrones (TEP), se muestra que cuando el sujeto presta atención al campo visual izquierdo, se activa el lóbulo parietal del lado derecho (A). Cuando el sujeto presta atención al campo visual derecho, en cambio, se observa activación bilateral de los dos lóbulos parietales (B). Así pues, cuando la lesión se localiza en el lóbulo parietal derecho, se pierde la capacidad de atender al lado izquierdo del cuerpo, pero no al revés.

1.2.3. Bases fisiológicas de la atención selectiva

Los mecanismos fisiológicos de la atención selectiva han sido muy bien estudiados en el sistema visual. Por ejemplo, cuando presentamos simultáneamente dos estímulos en el campo receptor de una neurona de un área visual de asociación, ambos competirán entre sí con el objetivo de que se favorezca la percepción de uno.

Capítulo IX, apartado 1. Gráfico 96.

La atención selectiva reduce el campo receptor de las neuronas en torno al estímulo seleccionado. Los mecanismos de selección del estímulo que hay que atender son bastante complejos, e incluyen aferencias reguladoras provenientes de la corteza prefrontal y de otras áreas de asociación polimodal. Así, por ejemplo, podemos seleccionar un estímulo sobre el cual focalizar la atención dependiendo de si previamente su aparición ha ido seguida por la presentación de un refuerzo. En este caso, son las áreas de la corteza prefrontal donde se almacena esta asociación estímulo-refuerzo, las responsables de que el campo receptor de las neuronas de las áreas visuales de asociación se reduzca en torno a este estímulo condicionado.

La atención selectiva nos es muy útil en numerosas situaciones de la vida cotidiana. Imaginad que estamos en el cine y buscamos a una amiga que es rubia. Automáticamente, las neuronas de las áreas visuales de asociación "encogerán" su campo receptor en torno a los estímulos que coincidan con la característica "rubia", de manera que nos será mucho más fácil encontrar a nuestra amiga.

2. Funciones ejecutivas

2.1. La corteza prefrontal: aspectos anatómicos

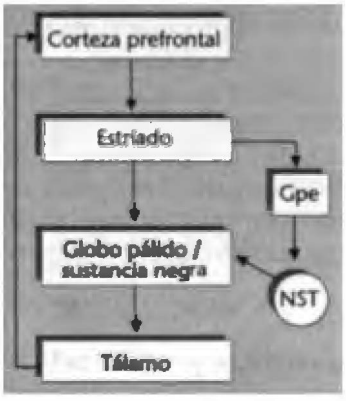
El lóbulo frontal comprende todo el tejido situado por encima de la cisura lateral, o de Silvio, y por delante de la cisura central, o de Rolando. Podemos dividir el

digitalia
www.digitalia.us

gar, al estriado (caudado, putamen o núcleo *accumbens*). Del estriado envían proyecciones hacia el globo pálido y la sustancia negra, y de estas estructuras salen proyecciones hacia núcleos talámicos específicos, que proyectan de nuevo a la corteza prefrontal, y así cierran el circuito. En la figura 9.8 se representa esquemáticamente la organización anatómica general de los circuitos frontobasales. Realmente, el número de circuitos frontosubcorticales descritos es de cinco, los tres prefrontales más dos motores. Estos circuitos motores están constituidos por el originado en el área motora suplementaria y el originado en los campos oculares frontales. Poseen la misma estructura anatómica que los circuitos prefrontales, y su función se relaciona con la preparación y ejecución del movimiento, así como con la fijación visual y los movimientos oculares, respectivamente.

Estos diferentes circuitos, pese a compartir muchas estructuras, se mantienen anatómicamente separados a lo largo de todo su recorrido. El hecho de ser circuitos cerrados no les impide recibir y enviar proyecciones a otras áreas corticales y subcorticales, por lo que no están funcionalmente aislados del resto del encéfalo.

Figura 9.3. Esquema de la organización anatómica general de los circuitos frontobasales.



Las conexiones entre el estriado y el globo pálido y la sustancia negra pueden ser directas, o indirectas por medio de la parte externa del globo pálido y el núcleo subtalámico. Gpe: globo pálido, parte externa; NST: núcleo subtalámico.

Circuito dorsolateral

Este circuito se origina en la parte dosolateral de la corteza prefrontal (áreas 9 y 10 de Brodmann) y proyecta hacia la parte dorsolateral de la cabeza del núcleo caudado. De aquí parten eferencias directas e indirectas hacia la parte interna del globo pálido y la sustancia negra. El circuito se continúa con las proyecciones de estas es-

digitalia
www.digitalia.us

tructuras a los núcleos ventral anterior y dorsomedial del tálamo, para proyectar de nuevo a la corteza prefrontal dorsolateral.

Circuito orbitofrontal

Se origina en la parte inferolateral de la corteza prefrontal (área 10 de Bodmann). En primer lugar, proyecta a la parte ventromedial del núcleo caudado. De aquí proyecta directa e indirectamente a la parte interna del globo pálido y la sustancia negra y, de nuevo, por medio de los núcleos ventral anterior y dorsomedial del tálamo, a la corteza orbitofrontal.

Circuito cingular anterior

Se origina en la corteza cingular anterior (área 24 de Brodmann) y proyecta al estriado ventral, que incluye el núcleo *accumbens*, el tubérculo olfativo y las porciones ventromediales del caudado y el putamen. Al estriado ventral llegan también aferencias de diferentes estructuras límbicas, como el hipocampo o la amígdala, por lo que se considera que este circuito es el más relacionado con el sistema límbico.

Del estriado ventral salen proyecciones directas, y probablemente indirectas, hacia los globos pálidos y la sustancia negra. De aquí las eferencias se reparten entre muchas estructuras, como el área tegmental ventral, la habénula, el hipotálamo, la amígdala o el núcleo dorsomedial del tálamo, que completa el circuito proyectando de nuevo a la corteza cingular anterior.

2.2. Corteza prefrontal: aspectos funcionales

Como se puede deducir por sus múltiples conexiones con áreas del encéfalo implicadas en funciones muy distintas, la corteza prefrontal se relaciona con una gran variedad de procesos cognitivos, conductuales y emocionales. Algunas funciones de la corteza prefrontal se han estudiado con anterioridad en otros capítulos de este material. En este tema, intentaremos realizar un breve resumen de otras funciones todavía no estudiadas y aproximarnos a los efectos sobre la conducta de las lesiones de la corteza prefrontal.

2.2.1. Funciones de la corteza prefrontal

Entre las muchas funciones con que se ha relacionado la corteza prefrontal, ahora estudiaremos algunas de las que no se han visto en otros apartados.

digitalia
www.digitalia.us

Control ejecutivo de la conducta

La corteza prefrontal posee un papel crítico en la conducta dirigida a objetivos. El control ejecutivo de la conducta también se podría definir como la *atención dirigida a la acción*. Es decir, como el proceso cognitivo que nos permite seleccionar entre el conjunto de patrones de actividad (conductual o cognitiva) que podemos realizar en un momento dado, lo que nos permitirá conseguir el objetivo que nos hemos propuesto.

El modelo más influyente a la hora de explicar esta función de la corteza prefrontal es el de Norman y Shallice. Según este modelo, en situaciones habituales y cotidianas seleccionamos patrones de actividad adecuados sin dificultad, basándonos en la experiencia previa. En otras situaciones, sin embargo, necesitamos un control especial para seleccionar el patrón de actividad que nos permitirá conseguir el objetivo que nos hemos propuesto. Este control especial lo lleva a cabo el *sistema atencional supervisor* (SAS), que nos permite seleccionar patrones de actividad en las situaciones siguientes:

- Situaciones que impliquen planificación o toma de decisiones.
- Situaciones que impliquen la corrección de un error.
- Situaciones en las que la respuesta que hay que hacer sea nueva o poco habitual.
- Situaciones que juzgamos difíciles o peligrosas.
- Situaciones en las que debemos inhibir las tendencias de respuesta habituales.

Por ejemplo, el SAS nos permitirá planificar acciones complejas, tales como cuánto tiempo dedicaremos al estudio de cada asignatura durante el fin de semana dependiendo de la motivación que tengamos para cada asignatura y de su nivel de dificultad. Del mismo modo, el SAS nos permitirá, si queremos dejar de fumar, no encender el cigarrillo después de cenar, como hacemos habitualmente, superando la tendencia de conducta habitual.

Entre las tareas utilizadas en evaluación neuropsicológica, existe una que es especialmente sensible a las disfunciones del SAS. Se trata del *test de Stroop*. Consiste en denominar el color de la tinta con que está escrito el nombre de un color diferente (por ejemplo, azul). La dificultad de la tarea radica en el hecho de que se debe inhibir una respuesta muy automática, como es leer, en favor de una respuesta menos automatizada, como es denominar un color. En el gráfico 97 de la web se presenta un ejemplo del test de Stroop.

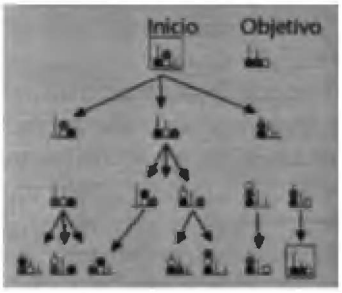
Capítulo IX, apartado 1. Gráfico 97.

Ejemplo del test de Stroop. Durante la exploración neuropsicológica, se le presenta al paciente esta lista de palabras, y se le pide que denomine el color en que están escritas.

digitalia
www.digitalia.us

Otro test de evaluación neuropsicológica que evalúa la capacidad de control ejecutivo de la conducta es la *Torre de Londres*. En la figura 9.4 se presenta un ejemplo del funcionamiento de este test.

Figura 9.4. Árbol de decisión del test de la Torre de Londres.



El test está formado por tres bolas de colores que se pueden introducir en tres pivotes de madera de diferente altura, de manera que en un pivote sólo cabe una bola, en otro, dos y en el tercero, las tres. Al sujeto se le presentan las bolas en la posición *inicio*, y se le pide que, con el mínimo de movimientos posibles, las coloque como se le muestra en la posición *objetivo*. Para conseguir este último, el paciente debe planificar con anticipación sus movimientos.

Estudios de neuroimagen funcional muestran una alta activación de la corteza cingular anterior durante la realización del test de Stroop y otras tareas que implican utilizar el sistema atencional supervisor.

La corteza cingular anterior constituye una estructura crítica en el control ejecutivo de la conducta.

Categorización y formación de conceptos

Por norma general, los pacientes con lesiones en la corteza prefrontal no tienen problemas para resolver casos de categorización del tipo siguiente: "si una pera y una manzana son fruta, ¿qué son un león y un perro?" Son incapaces, sin embargo, de actuar de acuerdo con esta capacidad. Es decir, los pacientes con lesiones prefrontales no pueden llevar a la acción la capacidad de formación de conceptos.

Los pacientes con lesiones prefrontales fracasan cuando se les presenta un grupo de objetos y se les pide que los agrupen en función de categorías que ellos mismos deben generar, como por ejemplo, todos los que sirven para cortar, todos los que se comen, todos los que sirven para vestirse, etc.

digitalia
www.digitalia.us

Una tarea muy utilizada para evaluar la función de la corteza prefrontal es el test de clasificación de cartas de Wisconsin. Esta prueba consta de ciento veintiocho cartas con figuras dibujadas que varían en la forma (círculos, triángulos, estrellas o cruces), el color (azul, amarillo, rojo y verde) y el número (una, dos, tres o cuatro figuras por carta). El sujeto, que no recibe ninguna consigna específica, debe agrupar las cartas de acuerdo con estas categorías (forma, color o número). Asimismo, el criterio de clasificación varía a lo largo de la tarea (unas veces será correcta la clasificación por forma, otras por color, y otras por número). El evaluador responde simplemente *correcto* o *incorrecto* según el criterio de clasificación que sea válido en aquel momento de la tarea, de manera que el sujeto debe ir adaptando constantemente su conducta a las nuevas contingencias, seleccionando un criterio de clasificación e inhibiendo los demás.

Con esta tarea podemos evaluar la dificultad para formar categorías (déficit de conceptualización), la persistencia en criterios de clasificación que han dejado de ser válidos (perseveración) o la impersistencia a la hora de agrupar las cartas de acuerdo con una categoría (errores de cambio de criterio). Todos estos errores son típicos de los pacientes con lesiones prefrontales.

2.2.2. Síndromes y signos prefrontales

En este apartado estudiaremos los principales síndromes y signos que se observan tras producirse lesiones en la corteza prefrontal.

Entendemos por *síndrome* el conjunto de síntomas y signos de una enfermedad. Los síntomas y los signos son aquellos fenómenos o cambios en el organismo, perceptibles o apreciados por el especialista, que constituyen una enfermedad.

Síndromes prefrontales

Los principales síndromes prefrontales son el *síndrome prefrontal dorsolateral*, el *síndrome orbitofrontal* y el *síndrome del cíngulo anterior*. Estos síndromes son el resultado de la lesión de los circuitos frontobasales descritos en el apartado anterior.

Conviene destacar que estos síndromes pueden observarse tanto después de la lesión de las respectivas divisiones de la corteza prefrontal, como después de la lesión de las correspondientes estructuras estriatales (caudado dorsolateral, caudado ventromedial y núcleo *accumbens*). Es decir, los síndromes son consecuencia de la disfunción del circuito, y no sólo de la afectación de la corteza prefrontal. En cuanto al globo pálido/sustancia negra y el tálamo, los tres síndromes dejan de diferenciarse claramente y se observa una sintomatología combinada a causa de la menor diferenciación anatómica que presentan los circuitos en estos niveles.

Síndrome prefrontal dorsolateral: este síndrome se caracteriza por déficit en la secuenciación de programas motores y en la realización de actividades cogniti-

digitalia
www.digitalia.us

vas. Se observa reducción de la fluencia verbal y déficit de habilidades visuoconstructivas. Del mismo modo, los pacientes son incapaces de mostrar una conducta flexible que se adapte a las demandas cambiantes del medio. El estado de ánimo de estos pacientes suele ser depresivo.

Síndrome orbitofrontal: la principal característica de este síndrome es el cambio de personalidad. Los pacientes pueden mostrarse más irritables, emocionalmente lábiles o pueden no comportarse de acuerdo con las normas sociales más elementales (desinhibición). Asimismo, muestran conductas de imitación y de utilización, que serán descritas más adelante. El estado de ánimo a menudo es elevado, similar a la manía.

Síndrome del cíngulo anterior: la principal característica de este síndrome es la apatía y la falta de respuesta motora. Los pacientes dejan de hablar (mutismo acinético) y de mostrar respuestas motoras, incluso después de estimulaciones dolorosas. Presentan incontinencia de esfínteres y sólo comen y beben si son alimentados.

Seudodepresión y seudopsicopatía

Estos dos síndromes se observan en algunos pacientes con lesiones prefrontales, y son parecidos a las correspondientes alteraciones psiquiátricas.

La seudodepresión se observa después de lesiones masivas bilaterales de la corteza prefrontal o de lesiones bilaterales de la corteza cingular anterior en el contexto de un síndrome del cíngulo anterior.

Los pacientes afectados de seudodepresión muestran un decremento en la actividad, no muestran interés, no inician conversaciones, responden de manera lacónica, etc. A diferencia de los pacientes deprimidos, no están tristes, no tienen ideación de muerte, ni sentimientos de culpa o inutilidad. La seudopsicopatía se observa en lesiones orbitofrontales bilaterales.

Los pacientes que presentan seudopsicopatía muestran un incremento en la agresividad, la impulsividad, incremento en los hábitos adictivos, conductas socialmente inadecuadas y, con frecuencia, cometen actos delictivos. Estos últimos no están correctamente planeados y, a menudo, no aportan nada al paciente, lo que muestra un déficit en la previsión de la obtención de beneficios a largo plazo. Algunos de estos pacientes, por ejemplo, pueden robar objetos que no les reportarán ningún beneficio, como bolsas de basuras o comidas que no les gustan. Además, pueden hacerlo, conscientemente, delante de alguien que pueda delatarlos.

La personalidad del paciente seudopsicopático es eufórica, irritable y pueril. Asimismo, puede observarse hiperactividad, incremento de la conducta sexual y alteraciones en la conducta de ingesta.

Signos prefrontales

En algunos casos, el paciente prefrontal no presentará ningún síndrome de los descritos, y sólo podremos reconocer en él ciertos signos indicadores de disfunción prefrontal.

digitalia
www.digitalia.us

Conducta de imitación: el paciente imita las gesticulaciones y conductas del examinador sin que se le haya dicho que lo haga. Parece que es resultado de la desinhibición del lóbulo parietal, cuyo papel es primordial en la regulación de las praxis, a consecuencia de la pérdida de las aferencias reguladoras provenientes de la corteza prefrontal

Conducta de utilización: se refiere a la tendencia incontrolable que muestran los sujetos a usar los objetos que les son presentados sin una finalidad clara. Por ejemplo, si le damos al paciente un bolígrafo, sin decirle nada, éste escribirá. Igualmente, si le damos un vaso de agua, beberá, y si le damos un peine, se peinará.

Esta conducta parece ser el resultado, como en el caso anterior, de la desinhibición del lóbulo parietal. Este último recibe aferencias sensoriales del mundo externo e inicia programas motores gracias a sus conexiones con las áreas motoras. Por lo general, la corteza prefrontal regula la iniciación de estos programas atendiendo a la motivación interna del sujeto, la finalidad y la intención de la acción. En pacientes prefrontales, sin embargo, se pierde esta regulación y, por consiguiente, aparece una conducta estereotipada, automática, falta de motivación y de ninguna finalidad.

Mano ajena: el paciente descuida su mano izquierda, pierde el control de la misma y deja de reconocer como propios los movimientos que efectúa esta mano. Esto se observa tras producirse lesiones frontales mediales, que afectan a fibras del cuerpo calloso. El paciente puede llegar a pelearse con su propia mano izquierda, puesto que no controla los movimientos de la misma, y ésta, por ejemplo, deshace la cama cuando el paciente la está haciendo con la mano derecha.

Confabulación: los pacientes presentan falsos reconocimientos, recuerdan hechos pasados como si fueran actuales y mezclan los deseos y los sueños con la realidad. En el caso del *síndrome de Capgras*, los pacientes afirman que sus familiares más próximos han sido sustituidos por impostores. Estos trastornos suelen observarse tras producirse lesiones frontobasales o frontales derechas.

digitalia
www.digitalia.us

Capítulo X
Patología cerebral

1. Procesos degenerativos y demencias

1.1. Envejecimiento

El envejecimiento es un fenómeno que se observa en todos los seres vivos, caracterizado por la pérdida progresiva de funciones, y que culmina con la muerte del individuo. Podríamos considerar el envejecimiento como una fase tardía en la evolución de un organismo. Es decir, se trata de un proceso normal, y no de una acumulación de patologías, aunque con frecuencia se asocian con determinadas enfermedades. El envejecimiento afecta a todos los órganos del cuerpo, incluyendo el sistema nervioso central. En este tema estudiaremos cómo afecta el envejecimiento al SNC.

1.1.1. Envejecimiento cerebral

En este primer apartado estudiaremos los cambios macroscópicos, microscópicos y neuroquímicos que se observan durante el envejecimiento del cerebro.

Cambios macroscópicos

Los principales cambios macroscópicos que se observan son los siguientes:

- Disminución del peso del cerebro, que con ochenta años es de un 10% con respecto al cerebro de un adulto.
- Disminución del volumen cerebral a razón de un 2% por década a partir de los cincuenta años. Esta disminución en el volumen afecta diferencialmente a diferentes estructuras.
- Aumento del tamaño de los surcos corticales.
- Disminución del tamaño de las circunvoluciones corticales.
- Aumento del tamaño de los ventrículos.

digitalia
www.digitalia.us

Estos cambios macroscópicos son consecuencia de los cambios histológicos y bioquímicos que estudiaremos a continuación.

Cambios microscópicos

Al envejecer, las neuronas degeneran y muestran algunos signos característicos. En el plano intracelular, observamos la formación de ovillos neurofibrilares, y en el plan extracelular se observa la presencia de placas seniles.

Ovillos neurofibrilares: se observan en el citoplasma de las neuronas de las cortezas frontales y temporales y del hipocampo. Son filamentos helicoides que contienen una proteína, denominada *tau* que, en condiciones normales, está asociada a los microtúbulos del citoesqueleto de la célula.

Placas seniles: se observan en el espacio extracelular, en la corteza y el hipocampo. Están formadas por un núcleo de proteína β -amiloide alterada, alrededor de la cual se forma un anillo de fibras compuesto por procesos neuronales degenerados y células gliales.

Además de estos hallazgos histológicos, durante el envejecimiento también podemos observar atrofia neuronal.

Por *atrofia* entendemos una disminución en la arborización dendrítica y, por tanto, una reducción en el número de contactos sinápticos de la neurona. En algunas zonas del encéfalo, en especial en estructuras subcorticales, también se observa *muerte neuronal*. Estos procesos de atrofia y muerte neuronal afectan en especial a las cortezas prefrontal y temporoparietal, al hipocampo, a las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal y a otras estructuras como el *locus coeruleus* y la sustancia negra. En general, sin embargo parece que en muchas áreas cerebrales se produce más atrofia neuronal que muerte de neuronas.

Cambios neuroquímicos

Durante el envejecimiento, también se afectan a los sistemas de neurotransmisión, en especial al *dopaminérgico*, al *noradrenérgico* y al *colinérgico*.

La afectación de la neurotransmisión dopaminérgica es consecuencia, principalmente, de la degeneración de la vía que une la sustancia negra con los núcleos estriados, que se hace evidente a partir de los sesenta y cinco años. Del mismo modo, se observa una disminución de los receptores D_2 en el estriado. La afectación de este sistema puede explicar las alteraciones motoras que presentan los ancianos. Durante el envejecimiento se observa una reducción en la longitud del paso, un decremento en el movimiento de balanceo de los brazos al caminar y dificultades al levantarse. Igualmente, aparecen algunas características que también se observan en los enfermos de Parkinson, como rigidez, dificultad al iniciar los movimientos (acinesia), moderación motora (bradicinesia) o movimientos involuntarios anormales (discinesias), como por ejemplo, movimientos anormales con los labios.

digitalia
www.digitalia.us

La afectación del sistema noradrenérgico es consecuencia de la degeneración de las neuronas del *locus coeruleus*, origen de las aferencias corticales noradrenérgicas.

La afectación del sistema colinérgico es consecuencia de la degeneración de las neuronas del prosencéfalo basal, que proporcionan innervación colinérgica a la corteza y al hipocampo. La afectación de este sistema parece que, en parte, puede explicar los déficits cognitivos asociados al envejecimiento.

1.1.2. Alteraciones cognitivas asociadas al envejecimiento

No todas las funciones cognitivas empeoran con el envejecimiento. Algunas, incluso, mejoran con el paso del tiempo. En general, se considera que se deterioran todas aquellas funciones que dependen de las estructuras más afectadas por el envejecimiento:

- La afectación del hipocampo causará el deterioro mnésico.
- La afectación de la corteza prefrontal causará el deterioro de las funciones ejecutivas.
- La afectación de los ganglios basales y la sustancia blanca subcortical causará la alteración de las funciones motoras y enlentecimiento cognitivo.

Por el contrario, algunas funciones como el lenguaje o el razonamiento verbal pueden mejorar en las últimas etapas de la vida. Ello se debe, en primer lugar, a la relativa preservación de las conexiones córtico-corticales de las que dependen estas funciones complejas y, en segundo lugar, a la mayor experiencia acumulada por el individuo. En este sentido, un hallazgo clásico en los estudios sobre los efectos neuropsicológicos del envejecimiento es la preservación del CI verbal en el test de inteligencia WAIS, mientras que las puntuaciones en la escala manipulativa son claramente inferiores en ancianos que en adultos.

Tabla 10.1. Evolución de las funciones cognitivas durante el envejecimiento.

Empeoran	Mejoran
Memoria	Lenguaje
Funciones ejecutivas	Razonamiento verbal
Funciones motoras	
Velocidad de procesamiento	
Funciones visuoperceptivas	

Alteración de la memoria asociada al envejecimiento

Los déficits de memoria asociados al envejecimiento suelen afectar más al sistema de memoria declarativa. Asimismo, presentan gradiente temporal; es

digitalia
www.digitalia.es

decir, se olvidan con mayor facilidad de los hechos más recientes. En general, quien sufre estos déficits de memoria suele mostrarse bastante preocupado. Esta preocupación se explica, en parte, porque, como veremos, la pérdida de memoria constituye el primer síntoma de muchas demencias. No obstante, el déficit de memoria que se observa durante el envejecimiento no debe evolucionar necesariamente en una demencia.

Este déficit de memoria, benigno, asociado al envejecimiento se ha catalogado con el nombre de AMAE (afectación de la memoria asociada a la edad). La AMAE no posee una única causa y, como hemos comentado, no implica necesariamente un determinado tipo de evolución. En la tabla adjunta se resumen los criterios para el diagnóstico de AMAE.

Tabla 10.2. Criterios para el diagnóstico de AMAE.

Criterios de inclusión para la afectación de la memoria asociada a la edad (AMAE)
a) Edad superior a 50 años.
b) Quejas subjetivas de pérdida de memoria que afectan a la vida cotidiana, como recordar nombres, números de teléfono o códigos, o bien dificultades para recordar cosas que deben hacerse, comprar, etc., o no saber dónde se han dejado los objetos.
c) Rendimiento en pruebas de memoria por debajo de 1 de la media establecida para jóvenes-adultos al menos en uno de los tests estándar: test de retención visual de Benton, subtest de memoria lógica de la forma A de la escala de memoria de Wechsler (WMS), subtest de aprendizaje asociativo de la forma A de la WMS.
d) Funciones intelectuales generales normales obtenidas por medio de una puntuación típica igual o superior a 9 en el subtest de vocabulario del WAIS.
e) Ausencia de demencia de acuerdo con una puntuación de 27 o más en la escala minimental de Folstein.

1.2. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias corticales

Por *demencia* entendemos el deterioro de las funciones cognitivas en comparación con el nivel premórbido del paciente. Se diferencia de la deficiencia mental, puesto que en esta última el nivel de funcionamiento cognitivo nunca ha sido normal. Un 50% de las demencias se deben a la enfermedad de Alzheimer. Esta última, como otras demencias corticales, afecta a las funciones soportadas por la corteza, como la memoria (amnesia), el lenguaje (afasia), y las habilidades perceptivas y manipulativas (agnosia y apraxia).

En general, las demencias primarias, como el Alzheimer, suelen ser irreversibles. Sin embargo, existen algunas enfermedades que cursan con demencias tratables y reversibles. Es el caso de las demencias asociadas a enfermedades metabólicas y carenciales (encefalopatía hepática o déficit de vitamina B-12, por ejemplo), por intoxicaciones por drogas o metales, o por patologías infecciosas, como encefalitis o meningitis.

digitalia
www.digitalia.us

Tabla 10.3. Criterios DSM-IV para el diagnóstico de demencia.

Demencia (criterios DSM-IV):
a) Presencia de múltiples déficits cognoscitivos que se manifiestan por las características siguientes: 1)Deterioro de la memoria (de la capacidad para aprender nueva información o para recordar la aprendida previamente). 2)Una (o más) de las alteraciones siguientes: • Afasia. • Apraxia. • Agnosia. • Alteración de las funciones ejecutivas.
b) Los déficits observados provocan un deterioro significativo de la actividad laboral o social y representan una pérdida importante del nivel previo de actividad.
c) Los déficits no aparecen exclusivamente en el transcurso de un *delirium*.

1.2.1. Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer está asociada con la edad y afecta aproximadamente a un 10% de la población mayor de sesenta y cinco años, incrementándose su prevalencia hasta un 50% en las personas mayores de ochenta y cinco años. Una vez diagnosticada dicha enfermedad, la esperanza de vida se sitúa entre cinco y diez años.

La demencia de Alzheimer puede desarrollarse en adultos a partir de los cuarenta años. Tradicionalmente, se ha distinguido la forma presenil, de inicio anterior a los sesenta y cinco años, de la forma senil, de los sesenta y cinco años en adelante. Aunque se trata de la misma enfermedad, la forma presenil suele ser más agresiva, con una mayor afectación afasoapractoagnósica y más cambios neurodegenerativos.

El primer caso descrito de enfermedad de Alzheimer fue el de un paciente de cincuenta y un años, estudiado por Alois Alzheimer en 1907. Quizás por el hecho de ser un paciente joven se mantuvo durante muchos años la diferencia entre demencia senil y enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, dicha diferencia no tiene ningún tipo de validez hoy día y, en todo caso, puede hablarse de dos formas clínicas de la misma enfermedad.

Tabla 10.4. Criterios para el diagnóstico de Alzheimer.

a) Criterios de enfermedad de Alzheimer probable
• Demencia establecida por examen clínico y documentada por medio del test minimental (de Folstein) o similares y confirmado por pruebas neuropsicológicas.Ausencia de alteraciones sistémicas o de otras enfermedades cerebrales que por sí mismas puedan explicar los déficits de memoria y cognición.
b)El diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable es apoyado por las características siguientes:
• Resultados de laboratorio: punción lumbar, electroencefalograma normal o no específico, evidencia de atrofia cortical en la tomografía computerizada.

digitalia
www.digitalia.us

Criterios diagnósticos de la demencia del tipo Alzheimer probable

c) Otras características clínicas consistentes en el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable, tras excluir otras causas de demencia:

- Progresión escalonada de la enfermedad.
- Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, delirios, ilusiones, alucinaciones, estallidos catastrofistas verbales, emocionales o físicos, alteraciones sexuales, pérdida de peso y signos neurológicos motores en pacientes avanzados.
- Ataques epilépticos en estadios avanzados.
- Tomografía axial computerizada normal para la edad.

d) Rasgos que hacen improbable el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable:

- Inicio repentino.
- Signos neurológicos focales en un curso no avanzado como hemiparesia o pérdida sensorial.
- Ataques epilépticos, accidentes vasculares cerebrales o alteraciones del ritmo al inicio de la enfermedad.

Tabla 10.5. Criterios diagnósticos de enfermedad de Alzheimer probable, posible y definitiva.

Criterios diagnósticos de la demencia del tipo Alzheimer posible y definitiva

a) Enfermedad de Alzheimer posible

- Sobre la base de un síndrome de demencia en ausencia de otras alteraciones neurológicas, psiquiátricas o sistémicas suficientes para causarla y en presencia de variaciones en el inicio, presentación y curso clínico.
- En presencia de otra alteración cerebral o sistémica suficiente para causar demencia, pero que no se considera su causa.
- En investigación, puede usarse cuando se identifica un déficit cognitivo severo gradualmente progresivo en ausencia de otra causa identificable.

b) Enfermedad de Alzheimer definitiva

- Los criterios por enfermedad de Alzheimer probable.
- Evidencia histopatológica obtenida por biopsia o autopsia.

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer es clínico; es decir, no existe ninguna prueba que la pueda diagnosticar y el neurólogo debe ayudarse de la historia clínica, la exploración neurológica y los exámenes de laboratorio, de neuroimagen y neuropsicológicos. La confirmación definitiva sólo es histopatológica, por medio de biopsia del tejido cerebral, o *post mortem*, por medio de autopsia.

Características neuropatológicas

Los principales hallazgos neuropatológicos de la enfermedad de Alzheimer son las placas seniles y los ovillos neurofibrilares. Sin embargo, dichos hallazgos no son específicos de la enfermedad de Alzheimer, puesto que también se observan durante el envejecimiento normal y en el curso de otras demencias. Estos cambios patológicos se observan primero en el hipocampo y en la corteza de asociación parietal, y se extienden progresivamente por toda la corteza y el resto del encéfalo.

Asimismo, se observa una importante pérdida de neuronas colinérgicas en el prosencéfalo basal, en especial en el núcleo basal de Meynert. Del mismo modo, también se observa disminución de los niveles de noradrenalina, serotonina y somatostatina (un neuropéptido) en el lóbulo frontal, el occipital y el hipocampo.

Factores genéticos

No se conoce la causa de la enfermedad de Alzheimer. No obstante, en las formas familiares, se han localizado algunos genes que podrían estar implica-

digitalia
www.digitalia.us

dos. Se ha localizado, por ejemplo, un gen en el cromosoma 21 que codifica un precursor anómalo de la proteína β-amiloide de las placas seniles. Igualmente, también se han localizado genes implicados en otras formas familiares de la enfermedad en los cromosomas 14 y 1.

Estas diferentes formas familiares de la enfermedad presentan una clínica ligeramente diferente a la de las formas esporádicas. En relación con el gen localizado en el cromosoma 21, es conveniente mencionar que las personas que presentan trisomía de este cromosoma (síndrome de Down) presentan cambios neuropatológicos muy parecidos a la enfermedad de Alzheimer a partir de los veinte años de edad. En cualquier caso, los casos de Alzheimer debidos a un defecto génico al cromosoma 21 representan una proporción muy pequeña del total. Es preciso que ello nos haga pensar que si bien las características neuropatológicas y clínicas de la enfermedad son siempre iguales, la causa no debe ser necesariamente única.

Un marcador genético que aumenta el riesgo de sufrir la forma esporádica de la enfermedad de Alzheimer es la presencia del alelo 4 en el gen de la apolipoproteína E, localizado en el cromosoma 19. Esta proteína está relacionada con el metabolismo de los lípidos, y tiene afinidad sobre la proteína ?-amiloide de las placas seniles. La presencia de un alelo 4 triplica las posibilidades de sufrir la enfermedad de Alzheimer, y la presencia de dos alelos 4 asegura que se sufrirá la enfermedad de Alzheimer a partir de los ochenta años. Sin embargo, conviene que quede claro que la presencia del alelo 4 constituye un factor de riesgo y, por consiguiente, ni todos los individuos que lo lleven sufrirán Alzheimer, ni todos los enfermos de Alzheimer deben tener necesariamente dicho alelo.

Características neuropsicológicas

La enfermedad de Alzheimer se inicia de manera insidiosa, y cursa progresivamente con lentas y constantes pérdidas cognitivas y cambios afectivos, como ansiedad o depresión. Las manifestaciones neuropsicológicas se corresponden con la afectación de zonas concretas del encéfalo. Así, la afectación cortical será responsable del característico síndrome afasoapractoagnósico, mientras que la afectación límbica será la responsable de la pérdida de memoria y de las alteraciones psiquiátricas.

Tabla 10.6. Topografía cerebral de las alteraciones neuropsicológicas en la enfermedad de Alzheimer.

Parietal derecho	Parietal izquierdo	Temporal derecho	Temporal izquierdo	Frontal	Sistema límbico
Desorientación espacial Apraxia del vestirse Apraxia constructiva Afectación del razonamiento visuoespacial	Apraxia ideomotora Acalculia Agrafía Afectación del razonamiento verbal	Desintegración perceptiva	Anomia Déficit de comprensión Afectación de la gramática	Baja fluencia verbal Cambios en la conducta social Cambios de personalidad Apatía	Alteraciones de la memoria Alteraciones emocionales Rasgos psicóticos

digitalia
www.digitalia.us

El *deterioro de la memoria* afecta tanto al registro de nueva información como a la capacidad de evocar o reconocer información ya consolidada. Especialmente en las primeras fases presenta gradiente temporal, y afecta más a las memorias más recientes.

La *afectación del lenguaje* suele consistir en anomia y alteraciones de la comprensión. En las fases finales de la enfermedad suele evolucionar en afasia global, con una pérdida total de la capacidad para comunicarse. El lenguaje escrito suele estar más afectado que el oral. Igualmente también se observa afectación del cálculo, y son muy evidentes, por ejemplo, los problemas en la manipulación del dinero.

La *afectación de las capacidades práxicas* comprende desde la incapacidad para imitar movimientos manuales (apraxia ideomotora), hasta la relativa a vestirse y desnudarse (apraxia del vestirse), pasando por la incapacidad de copiar dibujos y esquemas sencillos (apraxia constructiva). En las fases finales de la enfermedad, el paciente no sabe cómo comer o caminar.

Las *alteraciones gnósicas*, o de integración perceptiva, se manifiestan con trastornos del reconocimiento de caras y objetos conocidos y con alteraciones visuoespaciales, que provocan que el paciente se desoriente en espacios desconocidos. En fases más avanzadas, el paciente puede perderse incluso en su casa (por ejemplo, al ir del comedor al baño), y en las etapas finales de la enfermedad perderá totalmente la percepción de su esquema corporal, por lo que el dolor no se podrá localizar y se manifestará en forma de sufrimiento difuso.

Otras características importantes de la enfermedad de Alzheimer son la *anosognosia*, o ignorancia del déficit por parte de quien lo sufre, los *cambios de carácter*, con un incremento de la irritabilidad y/o la apatía y falta de iniciativa, los *trastornos afectivos*, como ansiedad y depresión y, en ocasiones, *síntomas psicóticos*, como delirios y/o alucinaciones.

Actualmente, no existe un tratamiento efectivo para la enfermedad de Alzheimer. Con frecuencia, se trata a los pacientes de manera sintomática, con neurolépticos, antidepresivos, ansiolíticos, etc. Asimismo, se utilizan fármacos que aumentan la neurotransmisión colinérgica, puesto que se supone que la pérdida es de memoria debida, en parte, a la afectación de este sistema de neurotransmisión. Suelen utilizarse inhibidores de la acetilcolinesterasa, la enzima que degrada la acetilcolina en el espacio sináptico. Algunos, como la tacrina, en la actualidad se utilizan muy poco debido a sus efectos secundarios, y se usan otros como la rivastigmina o el donepezil.

1.2.2. Otras demencias corticales

Enfermedad de Pick

Igual que la enfermedad de Alzheimer, se trata de una demencia primaria, irreversible y no tratable. En ocasiones, puede confundirse con formas atípi-

digitalia
www.digitalia.us

cas de la enfermedad de Alzheimer, pero posee unas características diferenciales:

- La afectación se limita a las cortezas frontal (incluyendo el núcleo caudado) y temporal (incluyendo el hipocampo y la amígdala).
- Desde un punto de vista histológico, se caracteriza por la presencia de células esféricas, denominadas *cuerpos de Pick*.
- Los primeros síntomas suelen aparecer entre los cuarenta y los cincuenta años. Es menos frecuente que la enfermedad de Alzheimer.

Se caracteriza por *trastornos del humor* y la *afectividad*, así como *cambios de conducta*, y puede aparecer seudopsicopatía y/o seudodepresión. Se observa *desinhibición*, con *hiperoralidad* (cambio de hábitos alimenticios e introducción de objetos no comestibles en la boca) e *hipersexualidad* (con ausencia de discriminación por edad, sexo o grado de relación con la persona). Puede aparecer también conducta exhibicionista e importantes *rasgos obsesivo-compulsivos*. El paciente está anosognósico. La memoria, el lenguaje y las funciones ejecutivas suelen estar alteradas.

Los afectados por la demencia de Pick pueden efectuar conductas socialmente inadecuadas, como orinar en público o comentarios sexuales explícitos. Puede aparecer un incremento de la actividad sexual y conductas extrañas, como la masturbación en público. Sus hábitos alimenticios están alterados, se engordan muy rápidamente o intentan comer cosas no comestibles (tiza, excrementos o alimentos en mal estado). Suelen despreocuparse de las cuestiones económicas y progresivamente se aíslan más de su entorno social, perdiendo también las capacidades lingüísticas y acabando en mutismo.

Atrofias lobares

Algunos autores describen degeneraciones que afectan sólo a uno o dos lóbulos cerebrales y que, por tanto, poseen una sintomatología limitada a la afectación de las funciones soportadas por los lóbulos cerebrales afectados. Una de las más estudiadas es la *afasia lentamente progresiva*, que resulta de una degeneración de la región perisilviana del hemisferio izquierdo. La lesión focalizada en el lóbulo parietal derecho se conoce con el nombre de *apraxia lentamente progresiva*, y afecta sobre todo a las praxis constructivas y a la percepción espacial. Para acabar, se ha descrito también la *atrofia cortical posterior*, que afecta a las cortezas parieto-occipitales. Aunque desde una perspectiva histológica parece que se diferencian de las demencias de Alzheimer o de Pick, no está claro si es sólo la primera fase de una demencia cortical generalizada.

Enfermedad de los cuerpos de Lewy

Se caracteriza por la aparición de los cuerpos de Lewy y, ocasionalmente, también placas seniles. Los cuerpos de Lewy se localizan en la corteza, así como se observan en estructuras subcorticales, como la sustancia negra. Su número

digitalia
www.digitalia.us

correlaciona positivamente con la gravedad de la demencia. Esta última cursa como una afectación cortical generalizada (amnesia, afasia, apraxia y agnosia), pero con dos características importantes que la diferencian de otras demencias corticales:

- Aparecen trastornos del movimiento similares a los de la enfermedad de Parkinson.
- El curso es muy fluctuante, y se observan convulsiones, delirios y, muy característicamente, alucinaciones visuales.

1.3. Demencia vascular y demencias subcorticales

En este apartado hablaremos de la demencia vascular y las demencias subcorticales. La demencia vascular aparece como consecuencia de la acumulación de accidentes vasculares cerebrales. Las demencias subcorticales, por su parte, pueden acompañar a diferentes enfermedades. Este último tipo de demencia, a diferencia de las demencias corticales, no suele mostrar la típica afectación afasoapractoagnósica. Aunque sólo existía afectación de la memoria, esta última es de características diferentes a las que se observan en las demencias corticales. Asimismo, son demencias que habitualmente se acompañan de otras manifestaciones neurológicas, como signos focales o transtornos del movimiento.

1.3.1. Demencia vascular

Después de la enfermedad de Alzheimer, es la segunda causa de demencia. El control de los factores de riesgo vascular puede ayudar a evitar la progresión de la enfermedad. Los factores de riesgo más importantes son la hipertensión arterial, las enfermedades cardíacas, el tabaquismo y la diabetes *mellitus*.

A diferencia de la enfermedad de Alzheimer, el inicio suele ser repentino, con un curso deteriorando en brotes y con fluctuaciones periódicas en la gravedad de los síntomas. La demencia vascular suele ser el resultado de la acumulación de pequeños accidentes vasculares cerebrales (isquémicos o hemorrágicos). Mientras que algunas funciones pueden estar muy deterioradas, otras pueden estar lo suficientemente conservadas, lo que indica que la sintomatología no se debe a una afectación generalizada, sino que responde a la localización de los diferentes accidentes vasculares en el cerebro.

Las características neuropsicológicas de esta demencia dependerán, pues, de las zonas cerebrales afectadas. En general, sin embargo, suele aparecer sintomatología depresiva, labilidad emocional, irritabilidad o apatía. La afectación de la memoria no debe ser necesariamente muy evidente y no deben afectarse por igual a todos los

digitalia
www.digitalia.us

aspectos de la memoria. A diferencia de la enfermedad de Alzheimer, sin embargo, suele observarse afectación de la memoria inmediata.

Tabla 10.7. Criterios CIE-10 para el diagnóstico de demencia vascular.

a) Deben darse los criterios generales de demencia.
b) Distribución desigual de los déficits de las funciones cognitivas superiores, estando algunas afectadas y otras relativamente conservadas. La memoria puede estar claramente afectada, mientras que el pensamiento, el razonamiento y el procesamiento de la información pueden estar sólo discretamente afectados.
c) Presencia de daño cerebral focal sugerido por uno o más de los síntomas siguientes:
• Paresia espástica y unilateral de las extremidades.
• Reflejos tendinosos vivos en forma unilateral.
• Respuesta plantar extensora.
• Parálisis seudobulbar.
d) Evidencia por la historia, los exámenes o tests de una enfermedad cerebrovascular significativa que razonablemente puede estar etiológicamente relacionada con la demencia (p. ej., historia de apoplejía, evidencia de infarto cerebral).

Entre un 10% y un 23% de los casos de Alzheimer presentan también demencia vascular. Ello se debe a dos factores. En primer lugar, el hecho de que las dos patologías son frecuentes en edades avanzadas y, en segundo lugar, que la patología de la proteína amiloide que se observa en la enfermedad de Alzheimer puede afectar también a los vasos sanguíneos cerebrales. En estos casos, hablamos de *demencia mixta.*

En el plan neuropsicológico, en la demencia mixta observamos una afectación que va más allá de lo que puede esperarse para la patología vascular, con un inicio insidioso y una lenta evolución, característico de la enfermedad de Alzheimer.

Afectación de la sustancia blanca

Existe una forma especial de demencia vascular con una afectación característica de la sustancia blanca conocida como *leucoaraiosis.* Al contrario que el resto de las demencias vasculares, en estos casos el inicio del deterioro suele ser insidioso, con un curso progresivo que afecta a la mayoría de las funciones cognitivas. Asimismo, se observan trastornos de la marcha y de control de esfínteres, y muy característicamente, un importante enlentecimiento congnitivo (o bradipsiquia).

1.3.2. Demencias subcorticales

Consideraciones generales sobre las demencias subcorticales

En las demencias subcorticales no se observan las afectaciones afásicas, apráxicas y agnósicas típicas de las demencias corticales. Las principales áreas

digitalia
www.digitalia.us

afectadas en las demencias subcorticales son la memoria, las emociones, la personalidad y las funciones cognitivas dependientes del lóbulo frontal. Es muy característica, igualmente, el enlentecimiento cognitivo.

En la mayoría de los casos, la alteración de la *memoria* en las demencias subcorticales se conoce con el nombre de *forgetfulness*. No se trata exactamente de una alteración de la memoria, sino de un importante enlentecimiento a la hora de evocar la información. Al contrario que en las demencias corticales, en las demencias subcorticales el sujeto mejora su recuerdo cuando se le proporcionan pistas. A diferencia de las demencias corticales, igualmente, es muy característica la afectación de la memoria procedimental dependiente de los núcleos estriados.

La alteración de las *emociones*, la *personalidad* y las funciones cognitivas dependientes del lóbulo frontal, como las *funciones ejecutivas*, se debe a la disrupción de los circuitos frontobasales, descritos en un apartado anterior[18]. También se observa sintomatología frontal después de lesiones localizadas en el tronco del encéfalo, a causa de las importantes conexiones entre diferentes núcleos troncoencefálicos, como el *locus coeruleus*, y la corteza prefrontal. El *enlentecimiento cognitivo*, para finalizar, suele ser el resultado de la lesión de la sustancia blanca. La afectación de la mielina reduce la velocidad de conducción del impulso nervioso.

Tabla 10.8. Principales características de las demencias subcorticales.

Características de la demencia subcortical
• Vinculada a la degeneración de la sustancia gris central y conexiones frontales.
• Trastornos motores:
– Bradicinesia.
– Movimientos anormales: temblor, corea, hipertonía o hipotonía.
– Alteraciones posturales.
• Deterioro cognitivo:
– Bradipsiquia muy característica.
– Alteraciones intelectivas (p. ej., capacidad de abstracción y juicio).
– Preservación de las funciones instrumentales (lenguaje, gnosis y praxis).
– Presencia de síntomas no cognitivos: personalidad, conducta, humor.

Corea de Huntington

Ésta es una enfermedad hereditaria, irreversible y de curso progresivo, caracterizada por la aparición de movimientos incontrolables, rápidos, irregulares y espasmódicos que afectan a la musculatura facial y de las extremidades. Es consecuencia de la degeneración de las neuronas del núcleo caudado y, en menor medida, del putamen.

18. Véase el apartado "2.1. Corteza prefrontal: aspectos anatómicos" del capítulo IX.

digitalia
www.digitalia.us

La edad de inicio está alrededor de los cuarenta años. En la mayoría de los casos, sin embargo, con anterioridad a la aparición de los primeros síntomas motores aparecen alteraciones del estado de ánimo, por lo general en forma de depresión y de las capacidades intelectuales. Del mismo modo, puede debutar en forma de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).

Invariablemente, la corea de Huntington se acompaña de demencia subcortical, con una importante alteración de las funciones ejecutivas y de planificación dependientes de la corteza prefrontal, de la memoria y de las capacidades visuoespaciales.

Enfermedad de Parkinson

En la enfermedad de Parkinson se observa degeneración de la sustancia negra del tronco del encéfalo. Se observa también la presencia de cuerpos de Lewy en la misma sustancia negra y en el *locus coeruleus*. El sistema de neurotransmisión más afectado es el dopaminérgico, especialmente el circuito nigroestriado, y se evidencia una importante depleción de dopamina en el estriado dorsal, pero también en el estriado ventral y en la corteza prefrontal. La afectación clínica más evidente son los trastornos del sistema motor, que incluyen rigidez, moderación motora, temblor y trastornos de la marcha.

La enfermedad de Parkinson se acompaña de demencia subcortical aproximadamente en un 40% de los casos. Las afectaciones neuropsicológicas más evidentes en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson son los déficits de memoria, las alteraciones visuoespaciales, las disfunciones ejecutivas relacionadas con el sistema prefrontal y el enlentecimiento cognitivo, aunque el perfil de déficit es muy variable entre pacientes y en un mismo paciente en diferentes momentos.

La enfermedad de Parkinson también se acompaña de trastornos del habla, que no del lenguaje, puesto que los pacientes no presentan afasia. Las alteraciones del habla incluyen afonía, disartria (problemas de articulación), alteraciones de la prosodia expresiva y trastornos del ritmo, que pueden consistir tanto en una aceleración en la tasa del habla (taquifemia), como en un incremento en las pausas entre palabras. Por lo que respecta al lenguaje escrito, suele observarse micrografía.

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante que afecta, por tanto, a la sustancia blanca subcortical. Las manifestaciones clínicas varían dependiendo de la localización y extensión de las lesiones, e incluyen, entre muchas otras, debilidad motora, ataxia, alteraciones ópticas, fatiga, incontinencia de esfínteres, trastornos sexuales, disartria y dolor.

Las alteraciones neuropsicológicas afectan a un 50% de los pacientes, incluyen los característicos problemas de evocación de la información que se observan en las demencias subcorticales, así como un importante enlentecimiento

digitalia
www.digitalia.us

cognitivo y afectación de las funciones frontales. Se pueden observar también cambios de personalidad y alteraciones del estado de ánimo.

Hidrocefalia crónica del adulto

Éste es un trastorno consistente en un problema de reabsorción del líquido cefalorraquídeo en el ámbito de las vellosidades aracnoideas. La tríada de síntomas de esta enfermedad incluye el trastorno de la marcha (es muy característica la marcha a pequeños pasos), la incontinencia de esfínteres y el déficit cognitivo).

El déficit cognitivo consiste en un importante déficit de memoria reciente, desorientación y enlentecimiento colectivo. Con frecuencia, también se observa depresión y apatía. Es habitual que el paciente aparente un déficit más grave que lo que se puede constatar en la exploración neuropsicológica, especialmente si esta última se valora cualitativamente y el examinador se esfuerza para conseguir algún tipo de respuesta por parte del paciente.

2. Lesiones cerebrales

2.1. Patología vascular

Al hablar de patología vascular cerebral, nos referimos a un conjunto de anomalías que son el resultado de la afectación de los vasos sanguíneos que irrigan el encéfalo. La patología vascular cerebral constituye una de las patologías neurológicas más frecuentes, y después de los problemas cardíacos y los cánceres, la tercera causa de muerte. Aunque los accidentes vasculares de origen venoso no son infrecuentes, la mayor parte de los accidentes vasculares cerebrales (AVC) se deben a problemas arteriales, por lo que nos centraremos en su descripción.

2.1.1. Territorios vasculares

El encéfalo es irrigado por dos pares de arterias que conforman los sistemas de circulación anterior y posterior.

El sistema de circulación anterior se origina con la arteria carótida interna, que en la base del encéfalo se divide en diferentes ramas, entre las que es conveniente destacar la arteria cerebral media y la arteria cerebral anterior.

El sistema de circulación posterior se origina con las dos arterias vertebrales, que en el nivel de la protuberancia se unen para formar la arteria basilar. Esta última se divide en las diferentes arterias que irrigan el cerebelo y en las arterias cerebrales posteriores.

digitalia
www.digitalia.us

Denominamos territorio vascular la zona cerebral irrigada por una determinada arteria. La afectación de los diferentes territorios vasculares producirá una sintomatología característica que repasaremos más adelante. En el gráfico 98 de la web se representan los principales territorios vasculares del cerebro.

Capítulo X, apartado 2. Gráfico 98.

Representación de los territorios vasculares de las arterias cerebral anterior, cerebral media y cerebral posterior. *a)* Visión lateral; *b)* Visión sagital; *c)* Visión basal.

2.1.2. Tipo de accidentes vasculares cerebrales (AVC)

Cuando se produce un AVC[19] en algún territorio vascular, este último deja de recibir el oxígeno y la glucosa transportados por la sangre. Transcurridos unos minutos sin flujo sanguíneo normal, el tejido cerebral queda dañado irreversiblemente, y decimos que se ha producido una zona de infarto. Podemos dividir los AVC en dos grandes grupos, los isquémicos y los hemorrágicos. Ahora los describiremos por separado.

AVC isquémicos

Representan un 80% del total de los AVC. Se producen por la oclusión de un vaso sanguíneo, lo que ocasiona anoxia o hipoxia y, por consiguiente, la necrosis del tejido nervioso, que se infarta.

Los AVC isquémicos pueden ser de origen *trombótico*, *embólico* o *hemodinámico*.

Los más frecuentes son los *aterotrombóticos*, que son consecuencia de la formación de placas lipídicas en las paredes de las arterias. Estas placas se pueden desarrollar hasta causar una oclusión completa de la luz del vaso sanguíneo, en un proceso que puede durar de veinte a treinta años.

Capítulo X, apartado 2. Gráfico 99.

Los *infartos embólicos* pueden producirse por la ruptura de una placa de ateroma (véase animación anterior). El fragmento que se desprende viaja por el torrente sanguíneo hasta llegar a una arteria de tamaño menor, la cual bloquea. En la mayoría de los casos, sin embargo, se trata de émbolos originados en el corazón (AVC cardioembólico). En este caso, por disfunciones en el latido cardíaco, se forman émbolos que viajan hasta obstruir una arteria cerebral.

Los *infartos hemodinámicos* son debidos a reducciones del flujo sanguíneo, por ejemplo, a causa de una parada cardíaca. Estos infartos afectan especialmen-

19. Tradicionalmente, los AVC también se han denominado *apoplejías*.

digitalia www.digitalia.us

te a las zonas del cerebro irrigadas por las partes más distales de las arterias (territorios límite).

Accidentes isquémicos transitorios (AIT)

Los AIT son oclusiones temporales de una arteria. Se trata de microémbolos que obstruyen la circulación como máximo durante veinticuatro horas, aunque por lo general, la sintomatología, parecida a la de los AVC isquémicos, pero de menos intensidad, se resuelve en minutos. Un alto porcentaje de estos pacientes están en riesgo de sufrir un AVC isquémico si no se trata la causa de sus problemas vasculares.

Hemorragias

Un 20% de los AVC son hemorrágicos. Se producen por la ruptura de una arteria, y la consiguiente extravasación de sangre. Las *hemorragias* suelen definirse dependiendo de su localización: *epidural, subdural, subaracnoidea, intracerebral (o intraparenquimatosa) e intraventricular.*

Las *hemorragias epidurales* y *subdurales* a menudo son de causa traumática, lo que provoca la ruptura de arterias meníngeas con la consiguiente acumulación de sangre en los espacios epidurales o subdurales. Esta última comprime el tejido cerebral y causa sintomatología focal, coma y muerte por comprensión de las estructuras del tronco del encéfalo.

La *hemorragia subaracnoidea* puede ser de causa traumática o debida a la ruptura de un *aneurisma.* Los aneurismas son dilataciones en forma de saco de las paredes de las arterias, por lo general congénitas, que pueden romperse y extravasarse el contenido hemático en el espacio subaracnoideo.

Una complicación importante que suele observarse en las hemorragias subaracnoideas es el vasoespasmo. Por razones no muy conocidas, pero posiblemente relacionadas con la acumulación de sangre extravasada, algunas arterias pueden hacer un espasmo y contraerse, de manera que la circulación sanguínea quedará interrumpida y se producirán infartos en los territorios vasculares irrigados por estas arterias.

La *hemorragia intracerebral* se relaciona con la hipertensión arterial. La hipertensión crónica debilita las paredes de los vasos sanguíneos y en alguna subida puntual de presión puede romperse algún vaso y extravasarse la sangre en el tejido cerebral. Ello, al mismo tiempo, provocará que se rompan otros vasos de tamaño menor, y aumentará el tamaño de la lesión.

Otra causa de hemorragia intracerebral es la ruptura de *malformaciones arteriovenosas* (MAV). Las MAV constituyen zonas de comunicación anormal entre el sistema arterial y el venoso que presentan un flujo de circulación anormal. Aunque es una anomalía del desarrollo, no se suelen hacer sintomáticas hasta los veinte o treinta años, cuando pueden romperse y producirse una hemorragia cerebral o crisis epilépticas por la irritación del tejido neuronal próximo.

digitalia
www.digitalia.us

En algunos casos, las hemorragias cerebrales pueden abrirse al sistema ventricular. Las *hemorragias intraventriculares* complican el pronóstico del paciente, puesto que a menudo pueden causar hidrocefalia.

2.1.3. Zona de penumbra isquémica y edema

La obstrucción de un vaso sanguíneo provoca un gradiente isquémico, con isquemia intensa en el centro del territorio vascular y una isquemia menos intensa en la periferia. Las células del núcleo isquémico mueren con rapidez, y la afectación neurológica es irreversible. Las células de la periferia ven alterada su actividad funcional, pero conservan su integridad estructural durante cierto tiempo. Esta zona se ha denominado de *penumbra isquémica*.

Los síntomas neurológicos debidos a la afectación de las células de la zona de penumbra isquémica son reversibles. Por este motivo, se debe conseguir restaurar lo más rápido posible el flujo sanguíneo normal y minimizar los efectos del agotamiento energético y el edema.

El término *edema* se refiere a la acumulación de líquidos en el tejido. Este líquido se puede acumular en el interior de las células (edema citotóxico) o en el espacio extracelular (edema vasogénico). El edema citotóxico es consecuencia de la acumulación de Na^+ en el interior de la neurona a consecuencia de la disfunción de la bomba de Na^+/K^+. El edema vasogénico es consecuencia de la disfunción de la barrera hematoencefálica en la zona del infarto, con lo que se acumulan proteínas en el espacio extracelular. En cualquiera de los dos casos tenderá a acumularse agua por presión osmótica, y se generará una zona de edema.

La presencia de edema desplaza y comprime las estructuras cerebrales adyacentes, lo que aumenta la afectación funcional y dificulta la recuperación de las zonas de penumbra isquémica.

2.1.4. Efectos de los AVC

La presencia de edema puede provocar mucha sintomatología neurológica inespecífica y bilateral. De hecho, el número de muertes por esta causa en fases iniciales del AVC es elevado.

Si se consigue controlar el edema y la afectación difusa, la alteración debida a los AVC es típicamente focal; es decir, dependiente del territorio vascular afectado.

En general, en procesos isquémicos se observará afectación cortical, mientras que las hemorragias intracerebrales afectarán a más estructuras subcorticales. En la mayoría de los casos, los AVC afectan a un solo hemisferio cerebral, por lo que los pacientes presentarán sintomatología unilateral. La afectación predominante suele ser la hemiparesia y/o hemihipostesia (pérdida de fuerza y pérdida

digitalia
www.digitalia.us

de sensibilidad, respectivamente) del lado contralateral del cuerpo. En las lesiones del hemisferio izquierdo es muy frecuente observar afasia, mientras que en las del hemisferio derecho el paciente suele presentar anosognosia (falta de conciencia de sus déficits).

La recuperación de funciones dependerá de la severidad del AVC, de la efectividad del tratamiento durante la fase aguda y del estado premórbido del paciente. En la tabla 10.9 se presentan las principales alteraciones neuropsicológicas dependiendo del territorio vascular afectado por el AVC.

Tabla 10.9. Alteraciones neuropsicológicas dependiendo del territorio vascular afectado.

Arteria cerebral anterior	Arteria cerebral media izquierda	Arteria cerebral media derecha	Arteria cerebral posterior izquierda	Arteria cerebral posterior derecha
Cambios de personalidad y del humor Trastornos obsesivo-compulsivos Seudopsicopatía Síndromes de desconexión callosa Afasia motora transcortical	Afasia de Broca Afasia de Wernicke Afasia de conducción Afasia global Afasia anómica Alexia central Apraxia ideomotora	Síndrome de hemineglígencia izquierda Apraxia constructiva Apraxia del vestirse Alteraciones visuoperceptivas y visuoespaciales Alteración de la memoria visual	Afasia sensorial transcortical Alexia posterior Anomia cromática Alteración de la memoria verbal	Apraxia constructiva Desorientación espacial Alteraciones en la imaginación espacial Alteraciones de la memoria visual

2.2. Tumores cerebrales

Los tumores cerebrales se originan por el crecimiento descontrolado de células gliales o de células de tejido conectivo. Podemos dividirlos en tumores primarios, u originados en el sistema nervioso central, y tumores secundarios; es decir, metástasis de tumores de otras partes del cuerpo, con frecuencia del pulmón. Las metástasis se deben al paso de células tumorales a través de la sangre o el sistema linfático.

2.2.1. Malignidad de los tumores cerebrales

La malignidad de los tumores cerebrales se refiere a su poder infiltrativo y proliferativo, y se determina mediante biopsia, por el tipo de células que lo componen y su actividad mitótica. En general, se diferencian en cuatro grados (I-IV)

digitalia
www.digitalia.es

de menos a más malignidad. Los tumores de grado I no causan metástasis, mientras que los de grado III y IV sí que lo hacen. Todos los tumores cerebrales, sin embargo, dependiendo de su localización y evolución, son potencialmente mortales.

2.2.2. Tipo de tumores cerebrales

Gliomas

Los gliomas (o tumores de células gliales) son los tumores cerebrales más frecuentes. Entre los gliomas, el más frecuente es el astrocitoma. Los astrocitomas de grado I y II son de crecimiento relativamente lento. El astrocitoma de grado IV, o *glioblastoma multiforme* es altamente infiltrante y de alta malignidad, siendo el tumor cerebral de mayor gravedad. Sólo un 10% de los pacientes sobrevive dos años después del diagnóstico.

Otro tipo de glioma es el oligodendroglioma, que proviene de los oligodendrócitos que forman la vaina de mielina. Se suele localizar en la sustancia blanca del lóbulo frontal.

Meningiomas

El meningioma es un tumor intracraneal pero extracerebral, puesto que se origina en la duramadre o los aracnoides. Es relativamente benigno. Es un tumor de crecimiento lento, y no suele invadir el cerebro, aunque sí puede comprimirlo. Al estar bien delimitado, pueden extirparse con relativa facilidad.

Metástasis cerebrales

Las metástesis cerebrales son tumores provenientes de cánceres de otras partes del cuerpo, por lo general pulmón, mama, piel o riñón. Al ser de crecimiento muy rápido, a menudo dan más sintomatología que el tumor primario, y no es inusual detectar antes la metástasis que el tumor primario.

Tumores hipofisario

Los adenomas hipofíticos suelen ser benignos. Están formados por células secretoras de alguna de las hormonas segregadas por la hipófisis anterior y, de este modo, la sintomatología está relacionada con un aumento en la secreción de alguna de las hormonas hipofisarias. Así, la prolactinoma puede causar amenorrea e infertilidad en la mujer, e impotencia en el hombre. Los tumores segregadores de hormona del crecimiento causarán acromegalia y diabetes. Los tumores segregadores de ACTH causarán un síndrome de Cushing.

digitalia
www.digitalia.us

2.2.3. Alteraciones neuropsicológicas ocasionadas por los tumores cerebrales

Efectos generales

En general, los tumores cerebrales pueden afectar a la función cerebral de cuatro maneras diferentes:

- Incrementando la presión intracraneal.
- Causando crisis convulsivas.
- Comprimiendo el tejido cerebral.
- Mediante la secreción de hormonas.

El *incremento de la presión intracraneal* se debe al crecimiento de una formación que ocupa espacio en un compartimento cerrado, como es el cráneo. Ello ocasiona principalmente dolores de cabeza y vómitos.

Las *crisis convulsivas* son la forma de comienzo de muchos tumores cerebrales. La presencia de la nueva formación altera el equilibrio bioquímico del tejido cerebral y provoca las crisis epilépticas. Por lo general, estas últimas se pueden controlar con medicación anticomicial, que el paciente deberá continuar tomando incluso una vez extirpado el tumor.

La *compresión de tejido cerebral* puede causar una sintomatología muy diferente. Por ejemplo, los tumores que crecen en la base del cráneo suelen dar problemas visuales, a causa de la compresión de las vías visuales o del quiasmo óptico. Estos efectos son especialmente importantes en los tumores de crecimiento rápido, puesto que suelen acompañarse de edema, a causa del aumento en la permeabilidad de las células endoteliales de los vasos sanguíneos próximos al tumor. De este modo, estos tumores desplazan el tejido cerebral circundante, causando la disfunción de las estructuras cerebrales afectadas. En estos casos no es extraño observar efectos a distancia, resultado de la compresión de estructuras vecinas en la zona del tumor. En ocasiones, por ejemplo, podremos observar afasia en pacientes con tumores en el hemisferio derecho, puesto que el crecimiento del tumor comprime el hemisferio izquierdo y causa la disfunción de sus regiones lingüísticas.

Con tumores de crecimiento rápido, el paciente puede presentar una importante afectación neuropsicológica, o aparecer incluso en estado confusional. Gran parte de esta sintomatología, sin embargo, desaparece rápidamente después de un tratamiento antiedematoso, dado que se consigue reducir la comprensión sobre estructuras vecinas.

Los tumores de crecimiento lento, en cambio, permiten que el tejido cerebral se adapte progresivamente a su presencia y, en ocasiones, no se observa ningún tipo de sintomatología hasta que el tumor no posee un tamaño considerable, años más tarde de haber empezado a crecer.

digitalia
www.digitalia.us

Efectos según la zona de crecimiento del tumor

La exploración neuropsicológica puede ayudar a determinar la localización de un tumor, especialmente cuando crece en áreas de asociación multimodal, importantes para las funciones cognitivas más complejas.

Los tumores de localización frontal pueden causar cuadros de seudopsicopatía y de seudodepresión.[20] El glioblastoma multiforme de localización bifrontal, por ejemplo, un tumor que invade el cuerpo calloso y la sustancia blanca orbitofrontal, suele debutar con un cuadro de desinhibición verbal y conductual muy parecido a la seudopsicopatía.

Los tumores de localización temporoparietal izquierda producen afasia anómica o afasia sensorial transcortical.[21] El tipo de afectación suele ser más sutil que la causada por accidentes vasculares, dado que con frecuencia existe menos compromiso cortical y, por tanto, se precisarán pruebas muy sensibles para detectarlo.

Los tumores temporales profundos que afectan al hipocampo pueden producir alteraciones de la memoria, visual o verbal, dependiendo de si la localización es derecha o izquierda.

Efectos de la irradiación cerebral

El tratamiento con radioterapia, especialmente cuando es holocraneal, causa un importante deterioro cognitivo a lo largo de los meses que siguen el tratamiento. Igualmente, existe la posibilidad de que el tejido irradiado se necrose dos años después del tratamiento, lo que causará invariablemente un importante deterioro cognitivo.

Ello es especialmente importante en el caso de los niños, tal como demuestra el hecho de que el 77% de los niños irradiados antes de los dos años de edad muestran algún tipo de afectación cognitiva permanente.

2.3. Traumatismos craneoencefálicos

Los traumatismos craneoencefálicos son la causa primordial de daño cerebral, y una de las causas más importantes de incapacidad permanente y muerte, especialmente en la población joven, a consecuencia de los accidentes de tráfico. Las actuales técnicas médicas permiten salvar la vida a muchos pacientes accidentados, pero ello ha incrementado sensiblemente el número de personas con discapacidad. En este capítulo estudiaremos los mecanismos del daño cerebral por un traumatismo craneoencefálico (TCE), así como las principales secuelas en plan cognitivo y conductual.

20. Véase el apartado "2.2. Corteza prefrontal: aspectos funcionales" del capítulo IX.
21. Véase el apartado "2.2. Trastornos del lenguaje" del capítulo VIII.

digitalia
www.digitalia.us

2.3.1. Lesiones penetrantes

Las lesiones penetrantes son las causadas por un objeto, por ejemplo, una bala, que penetra con fuerza en el cráneo. En general, los TCE se dividen en abiertos, cuando hay fractura del cráneo, y cerrados, cuando este último no está fracturado.

Por definición, las lesiones penetrantes son lesiones abiertas. Además de la fractura del cráneo, se observa *laceración* del tejido cerebral, es decir, rotura de las meninges y del tejido cerebral que es atravesado por el objeto. En este último suelen encontrarse, además, inclusiones de fragmentos óseos.

Cuando la lesión no afecta directamente a ninguna estructura vital, la evolución del paciente dependerá de las estructuras afectadas por el impacto. Los objetos que penetran en el cráneo a baja velocidad suelen dejar menos secuelas que los que penetran a alta velocidad. La relativa especificidad de las lesiones penetrantes ha permitido, tristemente, que la Neuropsicología se haya desarrollado enormemente en épocas de guerra. En las guerras de la primera mitad del siglo XX, los proyectiles no eran bastante rápidos para causar un daño generalizado en todo el cerebro. De esta importante muestra de pacientes supieron sacar provecho científicos importantes neuropsicólogos, como el ruso A.R. Luria, que estudió la localización de las lesiones y sus consecuencias neuropsicológicas.

2.3.2. Lesiones cerradas

El daño cerebral que se observa después de producirse lesiones cerradas puede dividirse en daño primario y daño secundario.

Daño primario

Podemos observar tres tipos de lesiones primarias:

- Contusiones.
- Lesión axonal difusa.
- Hemorragias.

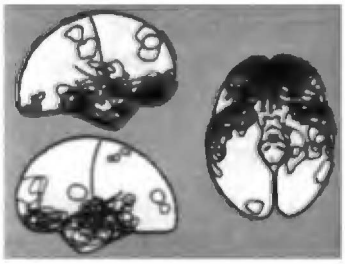
Cuando el cerebro es golpeado, se produce una *contusión*. Las contusiones son lesiones focales producidas por un golpe o un contragolpe. Es decir, observaremos contusiones tanto en la zona del cerebro que recibe un impacto (golpe), como en las zonas opuestas donde el cerebro se golpea contra las paredes interiores del cráneo (contragolpe).

Sin embargo, para que se ocasione una contusión, no es necesario que la cabeza golpee físicamente contra un objeto. Las desaceleraciones repentinas pue-

digitalia
www.digitalia.us

den producir contusiones a consecuencia del impacto del cerebro contra las paredes interiores del cráneo. Estas contusiones se localizan preferentemente en los lóbulos frontales y temporales. Éste es el caso, por ejemplo, de la mayoría de los TCE causados por accidentes de tráfico. Aunque la persona no se golpee con ningún objeto, puede sufrir un TCE grave a causa de la desaceleración repentina. La disposición de los huesos craneales hace que los lóbulos frontales y temporales sean los que con más frecuencia reciben estas contusiones.

Figura 10.1. Representación de la medida y la localización de las contusiones en una serie de cuarenta pacientes.



Se puede observar con claridad la localización preferencial en los lóbulos frontales, en particular la parte orbital y temporal.

El principal daño primario no focal es la *lesión axonal difusa*. El movimiento del cerebro en el interior del cráneo estira, y llega a romper, los axones y pequeños vasos sanguíneos. Ello ocasiona lesión axonal difusa (LAD) y pequeñas hemorragias. Pese a no ser una lesión focal, la LAD muestra preferencia por los lóbulos frontales y temporales, por la sustancia blanca situada alrededor de los ventrículos y ganglios basales, por el cuerpo calloso y por los tractos de fibras del tronco del encéfalo. Estas lesiones difusas desconectan la corteza de las estructuras subcorticales.

La afectación de la sustancia blanca por el movimiento del cerebro provoca un *síndrome conmocional*, o *concusión*. Si la concusión es leve, no se acompañará de pérdida de conciencia, aunque la persona puede mostrarse desorientada (fenómeno de "ver las estrellas"). Las concusiones más severas se acompañan de pérdida de conciencia, que puede resolverse en minutos, horas o días. Incluso las concusiones más leves pueden dejar secuelas cognitivas permanentes.

Aparte de las pequeñas hemorragias que acompañan la LAD, pueden producirse importantes hemorragias por la ruptura de grandes vasos sanguíneos. Estas últimas pueden localizarse intracerebralmente o en los espacios meníngeos. En cualquier caso, su presencia complica el pronóstico del paciente. (Véase el tema "Accidentes vasculares cerebrales").

digitalia
www.digitalia.us

Daño secundario

Éstas son las lesiones no provocadas directamente por el TCE. En ocasiones, pueden ser más graves que las lesiones primarias. En los TCE cerrados, las hemorragias, tanto si son intracerebrales como meníngeas, desplazan y comprimen el tejido nervioso. Ello, en un espacio cerrado como el cráneo, provoca un aumento de la presión intracraneal (PIC).

A consecuencia del daño primario o de la compresión del cerebro, se produce una reacción fisiológica de acumulación de líquido en el tejido, que se conoce con el nombre de edema. Este último, especialmente si es difuso, hace que aumente la PIC. Si la PIC aumenta mucho, existe riesgo de compresión de estructuras vitales del tronco del encéfalo, el cual causará la muerte del paciente. En estas condiciones, las arterias también pueden verse afectadas y se impide la normal circulación de la sangre por el cerebro. Lo que provocará la aparición de episodios de isquemia e hipoxia. Los episodios de isquemia/hipoxia pueden ocasionar múltiples infartos cerebrales, lo que empeora el pronóstico del paciente.

2.3.3. Consecuencias de los TCE

Coma, síndrome confusional y amnesia postraumática

La pérdida de conciencia después de un TCE no está directamente relacionada con su gravedad. Así, traumatismos con pérdida de conciencia pueden dejar secuelas menos importantes que traumatismos sin pérdida de conciencia.

Los estados de coma prolongados se producen por lesiones que afectan al tronco del encéfalo o por lesión difusa bilateral de la sustancia blanca subcortical. Las lesiones del tronco del encéfalo, y a veces del tálamo, producen coma por afectación de la formación reticular, de manera que la corteza pierde las señales activadoras provenientes del tronco del encéfalo. En algunos casos, los pacientes pueden estar en coma durante meses o años, lo que se conoce como *estado vegetativo*. Después de un año en coma, algunos pacientes pueden abrir los ojos y recuperar algunas funciones, como masticar, beber o emitir algún ruido, pero no recuperan la conciencia.

Se han descrito casos de lesiones que afectan exclusivamente a las vías motoras del tronco del encéfalo. Estos pacientes están totalmente conscientes; sin embargo, no pueden emitir ningún tipo de respuesta motora. Ello se conoce con el nombre de estado *locked-in* o *cerrado en uno mismo,* puesto que los pacientes no pueden hablar ni mover ninguna parte de su cuerpo.

La severidad del coma se mide con la escala de Glasgow. Esta última valora diferentes grados de apertura ocular (espontáneamente, en respuesta al dolor, etc.), de respuesta motora y de respuesta verbal. La puntuación va de 3 (coma profundo) a 15 (normal). Con una puntuación de 8 o menos se considera que el TCE es grave, de 9 a 12, moderado, y de 13 a 15, leve. Las puntuaciones graves tienen una mortalidad del 40%.

digitalia
www.digitalia.us

El *síndrome confusional* se observa en pacientes que se recuperan del coma o en traumatismos leves. El paciente se muestra desorientado (por lo general, no se sabe orientar en tiempo y/o en espacio y, en algunos casos, en persona), y le cuesta prestar atención a los estímulos ambientales.[22]

La *amnesia postraumática* se refiere al lapso de tiempo que transcurre entre el accidente y la recuperación de la memoria de una manera continua. Después de una concusión con pérdida de conciencia, el paciente suele presentar un cuadro de amnesia anterógrada y retrógrada, que comprende las horas previas al accidente. Puede resolverse en horas, días o meses. La fase de amnesia postraumática no se considera superada hasta que el paciente puede recordar de manera continua los hechos que suceden a su alrededor. Si sólo recuerda hechos aislados, se considera que todavía está en amnesia postraumática. Esta última puede acompañarse de agitación, conducta agresiva y/o ideación paranoide. La duración de la fase de amnesia postraumática constituye un factor pronóstico primordial de la recuperación del paciente.

Tabla 10.10. Relación entre la duración de la amnesia postraumática y la gravedad del traumatismo. Con traumatismos más graves, las secuelas serán más importantes.

Duración de la amnesia postraumática	Gravedad del traumatismo
Menos de cinco minutos	Muy leve
Entre cinco y sesenta minutos	Leve
Entre una y veinticuatro horas	Moderado
Entre uno y siete días	Severo
Entre una y cuatro semanas	Muy severo
Más de cuatro semanas	Extremadamente severo

Consecuencias neuropsicológicas de los TCE moderados y graves

Después de un TCE moderado o grave suelen observarse problemas de memoria, anomia y enlentecimiento cognitivo. Los problemas de memoria pueden ser tanto a nivel de consolidación de la información, por lesiones en las estructuras temporales mediales, como a nivel de evocación de la información, por afectación de la sustancia blanca subcortical.

Excepto en el caso de lesiones focales en las zonas del lenguaje, la alteración lingüística suele limitarse a problemas de denominación. La alteración del lenguaje, al contrario que la afectación de la memoria, suele mejorar con el tiempo. Algunos pacientes presentan alteraciones del habla, como problemas de articulación (disartria), o problemas para tragar (disfagia). Ello se suele deber a lesiones del tronco del encéfalo.

22. Véase el apartado "1.1. Efectos de la atención sobre la conducta" del capítulo IX.

digitalia www.digitalia.us

El elentecimiento cognitivo puede objetivarse por el aumento en el tiempo de reacción. Se suele acompañar de problemas de concentración, y es consecuencia de la afectación de la sustancia blanca subcortical.

Después de un TCE grave o moderado los pacientes también suelen presentar alteración conductual, en forma de irritabilidad, ansiedad y falta de iniciativa. Se cree que ello es debido a la lesión de estructuras frontales y temporales.

En los casos en que el paciente presenta una alteración crónica de múltiples funciones cognitivas y conductuales, hablamos de *demencia postraumática*.

Consecuencias neuropsicológicas de los TCE leves

Después de traumatismos leves, algunos pacientes presentan quejas de memoria, problemas de atención, irritabilidad, falta de iniciativa, fatiga, hipersensibilidad al ruido y a la luz o una alta frecuencia de episodios de dolores de cabeza. Lo que se conoce con el nombre de *síndrome posconmocional*, y suele remitir en seis meses.

Sin embargo, la acumulación de traumatismos leves puede causar afectación cognitiva y conductual crónica. Por norma general, la acumulación de traumatismos, leves y moderados, es frecuente en algunos deportes. Es el caso, por ejemplo, del fútbol americano o el boxeo. La *demencia pugilística* es una forma de demencia postraumàtica que afecta a algunos boxeadores y que, además de déficit cognitivo, se caracteriza por temblores y otros síntomas de afectación motora.

2.4. Infecciones del sistema nervioso central

El sistema nervioso central, igual que cualquier otra parte del cuerpo, puede verse infectado por bacterias, virus, hongos y otros agentes infecciosos. Algunas de estas infecciones son primarias; es decir, se originan en el sistema nervioso, mientras que otras son producidas por la difusión de algún foco de infección de otras partes del organismo. Muchas de estas infecciones son potencialmente mortales o pueden dejar secuelas muy importantes después de un periodo de enfermedad relativamente corto. Otras pueden tener efectos igualmente devastadores que sólo aparecen de manera progresiva años después de la infección.

2.4.1. Infección por VIH

El virus del sida, además de infectar las células del sistema inmunitario, puede infectar también las células del sistema nervioso central.

En pacientes infectados por VIH puede aparecer afectación neurológica a causa de la infección directa de las células del cerebro o a causa de infecciones oportunistas o tumores que afecten al sistema nervioso. En algunos individuos seropositivos que todavía no han desarrollado el sida puede observarse un bajo

digitalia
www.digitalia.us

rendimiento en algunas pruebas neuropsicológicas, especialmente en tareas de atención, memoria, velocidad de procesamiento, denominación o coordinación motora. Éste es un estado reversible con los actuales tratamientos que pueden detener la evolución del virus del sida.

Complejo demencia-sida

De entre los individuos que desarrollan la enfermedad, un alto porcentaje presentarán demencia. Para algunos pacientes la demencia puede ser el primer síntoma de la enfermedad, o incluso el único. Consideramos que un individuo seropositivo desarrolla el sida cuando presenta alguna de las enfermedades que se asocian a este estado de inmunodepresión. Las enfermedades que con mayor frecuencia presentan estos enfermos son neumonías, el sarcoma de Kaposi (un tipo de cáncer) y la demencia asociada al sida.

La demencia asociada al sida es una demencia subcortical. Por tanto, estos pacientes presentarán un deterioro similar a lo que se observa en otras demencias subcorticales. En el estudio de los cambios patológicos en el plan cerebral se observa afectación de la sustancia blanca y atrofia de estructuras subcorticales, pero la corteza está normalmente preservada. Una vez se ha desarrollado la demencia, ésta es irreversible. Por lo general, se observarán también otras infecciones sistémicas y del sistema nervioso, lo que agravará el estado del paciente.

2.4.2. Encefalitis herpética

Se trata de una enfermedad muy grave causada por la infección por el virus del herpes simple. Muchos pacientes no sobreviven a la fase aguda de la enfermedad, aunque un tratamiento rápido con antivíricos (como el aciclovir, que inhibe la síntesis y la replicación del ADN vírico) puede detener su curso.

En la encefalitis herpética se observa una afectación exclusiva de los lóbulos frontales y temporales. Los pacientes que sobreviven muestran una alteración muy severa de la memoria (por la destrucción del hipocampo), alteración de la conducta emocional (por la destrucción de la amígdala y los lóbulos frontales) y alteración de todas las funciones relacionadas con la corteza prefrontal.

2.4.3. Otras infecciones

Abscesos cerebrales

Un absceso es un foco de infección. Éstos pueden provenir de infecciones de porciones distales del cuerpo que llegan al sistema nervioso por medio de

digitalia
www.digitalia.us

la sangre, de focos contiguos, como infecciones dentarias o del oído, o por introducción directa de patógenos después de lesiones craneales penetrantes o intervenciones quirúrgicas. Se tratan con cirugía y/o antibióticos. Sus efectos neuropsicológicos son los típicos de una lesión focal ocupante de espacio; es decir, dependen de su localización y de la compresión que provoquen sobre el tejido.

Neurosífilis

También conocido como ***neurolúes***, se observa en un 20% de los pacientes con sífilis. Puede afectar de distintas maneras a las meninges o al tejido cerebral, en algunos casos poco después de la infección, pero en otros al cabo de veinte años o más. Una de sus manifestaciones es la *parálisis general progresiva* (PGP), que produce atrofia de las células corticales, especialmente las del lóbulo frontal, y causa demencia, alteraciones psiquiátricas y afectación motora.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Ésta es una enfermedad que forma parte del grupo de las encefalopatías espongiformes. Se produce por la infección por medio de priones que son formas alteradas de proteínas celulares normales. Las formas de contagio incluyen el contacto con tejido nervioso infectado, con material quirúrgico contaminado o por la ingestión de la carne infectada de algunos animales (mal de las "vacas locas"). Produce una demencia cortical de rápida evolución e irreversible, que conduce a la muerte aproximadamente en un año.

Hoy día, existe bastante alarma social en torno a esta enfermedad, principalmente a causa del mal de las "vacas locas". Se conoce muy poco sobre los priones, el agente infeccioso que transmite dicha enfermedad. Son proteínas, y parece que su efecto es interferir en la síntesis de alguna proteína en las células del sistema nervioso central. La proteína que causa el mal en las ovejas puede infectar a las vacas, pero no al ser humano. La proteína causante del mal en las vacas, en cambio, puede infectar a este último; sin embargo, parece que es necesario un determinado consumo o una predisposición genética para desarrollar la enfermedad.

Entre los indígenas de algunas tribus de Papúa-Nueva Guinea, ésta constituye una enfermedad endémica, que se conoce con el nombre de *kuru*. Parece que se relaciona con el consumo ritual del cerebro de los muertos.

La infección no es la única vía para contraer la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. En algunos casos es hereditaria. Algunas familias sintetizan erróneamente la proteína responsable de la enfermedad sin necesidad de que ningún prión interfiera sobre este proceso. El curso de la enfermedad es parecido a cuando se desarrolla por causa infecciosa. En este caso, suele aparecer entre los cuarenta y los cincuenta años.

digitalia
www.digitalia.us

3. Psicopatología

3.1. Esquizofrenia

La esquizofrenia es una enfermedad mental que forma parte del grupo de las psicosis. Su prevalencia en la población se sitúa en torno al 1%, inferior a la de otros trastornos mentales; sin embargo, a causa de su carácter crónico e invalidante, requiere una gran aportación de recursos del sistema sanitario y de investigación. Existen muchos interrogantes con respecto a la esquizofrenia; sin embargo, las numerosas investigaciones que, una vez realizadas, han aportado un conjunto de datos mínimamente coherente, han permitido desarrollar algunas hipótesis sobre la causa de dicho trastorno.

3.1.1. La esquizofrenia es el resultado de la interacción de múltiples factores

La esquizofrenia parece que posee un componente genético importante. Así, entre gemelos univitelinos existe una concordancia del 50% en la presencia de esta enfermedad. Sin embargo, el hecho de que esta concordancia sea sólo del 50% debe hacernos pensar que es preciso que otros factores, ambientales, posean un papel primordial en su génesis.

Figura 10.2. Modelo de interacción entre las anomalías cerebrales y la esquizofrenia.



En las situaciones en que las anomalías cerebrales son muy importantes, se necesita relativamente poco estrés ambiental para desarrollar el trastorno, y viceversa. La interacción entre grados moderados de estrés y de anomalías cerebrales puede causar un trastorno con características parecidas a la esquizofrenia, pero de menos intensidad.

digitalia
www.digitalia.us

La esquizofrenia parece ser el resultado de la interacción de factores genéticos, de desarrollo y de estrés. Según este modelo, los factores genéticos podrían causar algunas anomalías cerebrales. Estas últimas también podrían estar causadas, o verse potenciadas, por factores que interfirieran con el desarrollo normal, como complicaciones intrauterinas, durante el parto o en las primeras etapas de la infancia. En cualquier caso, para que se desarrolle la esquizofrenia es necesario que este sustrato nervioso vulnerable interaccione con situaciones de estrés ambiental, lo que hará que el sistema se desestabilice y aparezcan los síntomas.

Según este modelo, las anomalías cerebrales ya están presentes antes de la aparición de los primeros síntomas del trastorno. El sujeto no desarrollará esquizofrenia si el ambiente donde crece es libre de situaciones de estrés ambiental; sin embargo, estas anomalías cerebrales pueden tener otras manifestaciones. Así, se ha podido comprobar cómo familiares sanos de pacientes esquizofrénicos y niños que con posterioridad han desarrollado esquizofrenia muestran ciertas alteraciones cognitivas en tareas atencionales y de psicomotricidad, así como una conducta emocional que tiende a la irritabilidad.

3.1.2. Alteraciones neuroquímicas en el cerebro de los esquizofrénicos

Tradicionalmente se ha considerado que el cerebro de los esquizofrénicos mostraba unos niveles anormalmente altos de dopamina. Esta conclusión se desprende de tres observaciones fundamentales:

- La psicosis anfetamínica.
- La enfermedad de Parkinson.
- Los efectos de los fármacos antipsicóticos.

Las *anfetaminas* estimulan la liberación de catecolaminas y, asimismo, impiden su recaptación del espacio sináptico. Su efecto es estimulante, pero un consumo crónico de dosis elevadas provoca la aparición de cuadros psicóticos muy parecidos a la esquizofrenia. Dichos cuadros, además, responden positivamente a los mismos tratamientos utilizados para la esquizofrenia, por lo que parece existir una relación clara entre el aumento de la neurotransmisión catecolaminérgica y la esquizofrenia.

La *enfermedad de Parkinson*, por su parte, es consecuencia de la disfunción de la vía dopaminérgica que une la sustancia negra con el neoestriado. Los pacientes de Parkinson son tratados con L-dopa, un precursor de la dopamina, para compensar este déficit neuroquímico, pero este tratamiento puede inducir psicosis. De hecho, la relación entre Parkinson y esquizofrenia es bi-

digitalia
www.digitalia.us

direccional, puesto que los tratamientos antipsicóticos, que reducen la transmisión dopaminérgica, a menudo causan sintomatología extrapiramidal parecida a la del Parkinson.

Para acabar, un grupo importante de *fármacos antipsicóticos*, como la clorpromazina, actúan antagonizando los receptores posinápticos D2 de la dopamina. No obstante, parece que los antipsicóticos clásicos son más efectivos para tratar la sintomatología positiva que la negativa. Se considera que los pacientes esquizofrénicos presentan dos tipos de síntomas, los *positivos* y los *negativos*. La sintomatología positiva se refiere a las alucinaciones, los delirios y la conducta agitada, mientras que la sintomatología negativa se refiere al aplanamiento afectivo, la pobreza del pensamiento y el lenguaje, la desconexión del entorno, y diferentes déficits neuropsicológicos, como problemas de atención y memoria. La sintomatología positiva parece que se controla bastante bien con antagonistas dopaminérgicos, como la clorpromazina, pero no la negativa.

Algunos autores han sugerido que la esquizofrenia puede estar causada tanto por una hiperactividad, como por una hipoactividad de la dopamina. Parece que los pacientes esquizofrénicos pueden presentar hipoactividad dopaminérgica en la corteza prefrontal y un aumento de la transmisión dopaminérgica en la vía mesolímbica. Según este punto de vista, la sintomatología positiva es resultado de la hiperactividad dopaminérgica mesolímbica, mientras que la sintomatología negativa es consecuencia de la hipoactividad dopaminérgica en la corteza prefrontal. Esta hipoactividad dopaminérgica prefrontal podría ser consecuencia de una pérdida de estimulación glutamatérgica. La relación entre glutamato y esquizofrenia se pone de manifiesto con los efectos de algunas sustancias antagonistas del receptor NMDA, como la fenciclidina (PCP), que provoca algunos efectos parecidos a la sintomatología psicótica, y en consumos prolongados puede inducir a psicosis.

3.1.3. Anomalías morfológicas y funcionales en el cerebro de los esquizofrénicos

Anomalías morfológicas

Uno de los hallazgos morfológicos más importantes es el siguiente: un subgrupo de pacientes esquizofrénicos muestran *dilatación del sistema ventricular*. Esta dilatación ventricular parece que es consecuencia de que algunas estructuras, especialmente del sistema límbico, como el hipocampo o la amígdala, presentan un volumen disminuido. Los pacientes que presentan esta característica responden peor al tratamiento farmacológico. Estas estructuras límbicas ya presentan un volumen menor antes del inicio de los

digitalia
www.digitalia.us

síntomas, por lo que se considera que no es consecuencia de una pérdida de neuronas en el individuo adulto o adolescente, sino de problemas en el desarrollo.

Anomalías funcionales

Los pacientes esquizofrénicos muestran un patrón cognitivo de hipofrontalidad. Ello, que es especialmente cierto para los pacientes con una alta incidencia de sintomatología negativa, se ha podido observar tanto por medio de la exploración neuropsicológica, como mediante técnicas de neuroimagen funcional.

En general, los pacientes esquizofrénicos tiene una ejecución peor que los sujetos control en muchas tareas que implican utilizar la corteza prefrontal, como el test de clasificación de cartas de Wisconsin o el test Stroop. Su patrón de ejecución es parecido al de pacientes con lesiones en el lóbulo frontal.[23]

Del mismo modo, se ha podido comprobar por medio de técnicas de neuroimagen funcional, como la tomografía por emisión de positrones (TEP), que mientras los sujetos control muestran hiperactivación de la corteza prefrontal cuando deben resolver tareas de este tipo, los pacientes esquizofrénicos muestran el mismo grado de activación que en la situación de reposo.

3.2. Trastornos del estado de ánimo

La depresión se caracteriza por un conjunto de síntomas característicos, como tristeza, falta de iniciativa, pérdida de la capacidad para disfrutar, problemas de concentración, inquietud o alteraciones del hambre, el sueño y la líbido. Es el trastorno del estado de ánimo más frecuente, pero no el único. En el trastorno bipolar, por ejemplo, los individuos alternan estados de depresión con episodios maníacos (hiperactividad, euforia, irritabilidad, sentimientos de grandeza, etc.). En este tema, sin embargo, nos centraremos en las bases biológicas de la depresión, más estudiadas que las del trastorno bipolar.

3.2.1. Bases neuroquímicas de la depresión

Igual que en el caso de la esquizofrenia, el estudio del mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos permitió plantearse hipótesis sobre las bases neu-

23. Véase el apartado "2.2. Corteza prefrontal: aspectos funcionales" del capítulo IX.

digitalia
www.digitalia.us

roquímicas de la depresión. En general, estas últimas han destacado una alteración en la neurotransmisión monoaminérgica (básicamente, noradrenalina, dopamina y serotonina).

Existen diferentes tipos de fármacos antidepresivos; sin embargo, todos actúan potenciando la neurotransmisión monoaminérgica. Los más antiguos son los *inhibidores de la monoaminoxidasa* (MAO), que es la enzima que degrada las monoaminas. Con posterioridad, surgieron los *antidepresivos tricíclicos*, que inhiben la recaptación de noradrenalina y serotonina, potenciando igualmente, pues, la neurotransmisión monoaminérgica. Hoy día, el tratamiento más usado para la depresión es la administración de *inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina* (ISRS) y, por este motivo, la investigación sobre las bases neuroquímicas de la depresión se ha centrado en esta sustancia neurotransmisora.

La depresión puede conducir al suicidio. Se ha podido comprobar cómo los pacientes depresivos que han intentado suicidarse muestran niveles más bajos de 5-HIAA (ácido 5-hidroxiindolacético, un metabolito de la serotonina). Niveles más bajos de 5 HIAA indican que se ha producido y liberado menos serotonina. Estos resultados apoyan la relación entre niveles bajos de serotonina y, como mínimo, un subgrupo de pacientes depresivos.

Cambios en la sensibilidad de los receptores

Si bien los efectos de los fármacos antidepresivos sobre la transmisión monoaminérgica son inmediatos, los efectos clínicos, es decir, la mejora de la sintomatología depresiva, no se observan hasta transcurridas dos o tres semanas de tratamiento continuado. Ello cuestiona la validez de la hipótesis monoaminérgica de la depresión, al menos en su formulación más clásica.

Este periodo de dos-tres semanas parece ser el necesario para que se produzca un tipo de respuesta fisiológica que podría ser clave para observar mejora en la clínica depresiva.

La facilitación constante de la transmisión monoaminérgica produce una disminución en la sensibilidad de los receptores posinápticos. De este modo, la causa de la depresión no estaría tanto en un déficit de neurotransmisión monoaminérgica, sino en una disregulación de estos sistemas de neurotransmisión. El tratamiento antidepresivo por medio de la estimulación continuada de los receptores posinápticos regularía el funcionamiento de estos sistemas mediante la disminución en la sensibilidad de los receptores posinápticos.

Esta hiposensibilización constituye una respuesta reguladora que compensa la sobreestimulación continuada de los receptores posinápticos. Del mismo modo, si se administran drogas que inhiban el funcionamiento de un sistema de neurotransmisión, podremos observar una respuesta reguladora de hipersensibilización de los receptores posinápticos. De alguna manera, estas respuestas reguladoras buscan adaptarse a las nuevas condiciones neuro-

digitalia
www.digitalia.us

químicas sin que se vea afectado el funcionamiento normal del sistema de neurotransmisión.

En concreto, parece que es crítica la hiposensibilización del receptor β de la noradrenalina, con independencia del fármaco antidepresivo administrado. Lo que pone de manifiesto las importantes relaciones existentes entre los sistemas de neurotransmisión noradrenérgico y serotoninérgico en el control del estado de ánimo.

Cuando el tratamiento farmacológico fracasa, en algunos casos el tratamiento de elección para la depresión es la terapia electroconvulsiva (TECA). Este tratamiento se ha mostrado bastante eficaz en depresiones refractarias en comparación con cualquier otro tipo de tratamiento y su uso es especialmente importante en pacientes suicidas. Consiste en aplicar una descarga eléctrica por medio de unos electrodos situados en la cabeza del enfermo, lo que provocará un estado convulsivo controlable. Si bien no se sabe con exactitud por qué la TECA funciona, parece que esta última también disminuye la sensibilidad de los receptores β de la noradrenalina. Su efecto se observa después de unas cuantas sesiones de tratamiento y, en general, suele ser más rápido que el de los fármacos antidepresivos.

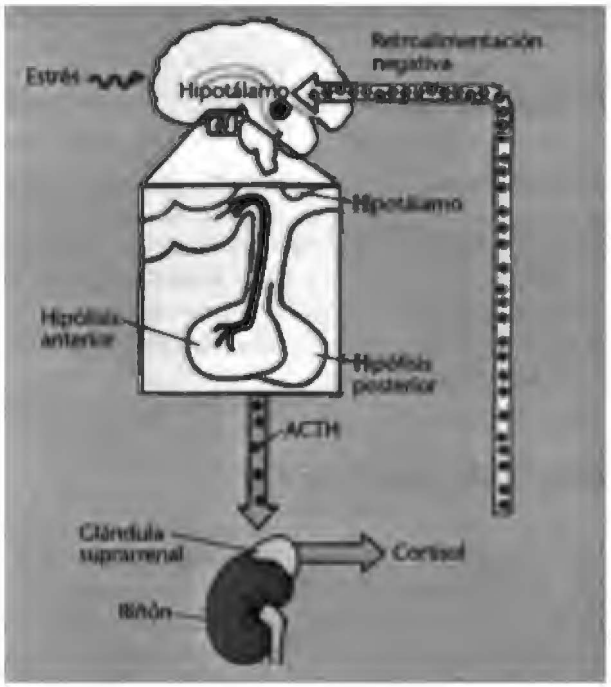
Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y depresión

Los pacientes deprimidos suelen presentar disfunciones del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. Estas disfunciones se traducen en un alto nivel de cortisol en sangre, igual que sucede durante las situaciones de estrés. Una prueba con la cual puede observarse con claridad esta disfunción hormonal es el *test de supresión con dexametasona*. En esta prueba, se administra a los pacientes dexametasona, un corticoide sintético. Ello, en condiciones normales, hace que disminuya la liberación de cortisol, puesto que la dexametasona *engaña* al hipotálamo y este último induce menos liberación de ACTH por parte de la hipófisis. Los pacientes deprimidos, sin embargo, no muestran esta supresión, lo que demuestra que los sistemas de regulación negativa de este eje hormonal están alterados.

Estos datos ponen de manifiesto las relaciones existentes entre la depresión y las situaciones de estrés. De hecho, uno de los modelos más utilizado para inducir depresión en animales es el de la la *indefensión aprendida*. Este modelo consiste en exponer al animal a un estímulo estresante (como un shock eléctrico) de manera continuada e incontrolable. Otros modelos animales de depresión incluyen también la exposición a situaciones estresantes, como el test de *natación forzada de Porsolt*, donde se sitúa al animal en una piscina de la que no puede escapar. Estos modelos son necesarios para poder probar la efectividad de los fármacos antidepresivos antes de administrarlos a sujetos humanos.

digitalia
www.digitalia.us

Figura 10.3. Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal.



La liberación de CRF (hormona liberadora de la corticotropina o ACTH) por parte del hipotálamo estimula la liberación de ACTH (hormona adrenocorticotropa) por la hipófisis anterior, lo que, a su vez, estimulará la liberación de cortisol por la glándula suprarrenal. Los niveles de cortisol en la sangre establecen un sistema de retroalimentación negativo, de manera que cuando hay altos niveles de cortisol, se inhibe la liberación de CRF y de ACTH, y viceversa. La administración de dexametasona, un corticoide sintético, engaña al hipotálamo, puesto que confunde los altos niveles de dexametasona con altos niveles de cortisol, con lo que se reducirá la liberación de esta última hormona. Un subgrupo de pacientes deprimidos, sin embargo, no muestra esta supresión, lo que demuestra que existe algún tipo de disfunción en su eje hipotálamo-hipofisario-adrenal.

3.2.2. Neuroimagen funcional y depresión

Los estudios con tomografía de emisión de positrones (TEP) muestran algunas diferencias entre sujetos deprimidos y sujetos control. Los pacientes deprimidos muestran hiperactividad en la amígdala y en la parte medial de la corteza orbitofrontal. Asimismo, parece que regiones posteriores, como las cortezas temporales y parietales, se muestran hipoactivas, lo que se ha relacionado con alteraciones de las funciones atencionales y lingüísticas. El aumento del flujo sanguíneo en la amígdala persiste tiempo después de la

digitalia
www.digitalia.es

remisión de los síntomas. Los fármacos antidepresivos, sin embargo, normalizan el flujo sanguíneo en esta estructura.

3.3. Trastornos de ansiedad

La ansiedad constituye una respuesta natural del organismo ante algunas situaciones potencialmente peligrosas. En el caso de los trastornos de ansiedad, esta respuesta deja de ser adaptativa para convertirse en patológica. En este caso, la ansiedad puede dirigirse a estímulos o situaciones concretas, como en los trastornos fóbicos, o estar presente de manera continua y más o menos generalizada, como es el caso de los estados de ansiedad. En este capítulo repasaremos las bases biológicas de estos trastornos.

3.3.1. Neuroquímica de la ansiedad

Como se ha visto también en el caso de la esquizofrenia y la depresión, gran parte de nuestro conocimiento sobre las bases neuroquímicas de la ansiedad proviene del estudio del mecanismo de acción de los fármacos ansiolíticos.

Las benzodiazepinas, los principales fármacos ansiolíticos, actúan facilitando la neurotransmisión gabaérgica. Las benzodiazepinas poseen un sitio de unión en el receptor del GABA, de manera que cuando se unen, facilitan la entrada de Cl^-, lo que hiperpolariza la neurona. Así pues, las benzodiazepinas facilitan la neurotransmisión inhibitoria. Podemos encontrar sitios de unión para las benzodiazepinas por toda la neocorteza y en algunas estructuras subcorticales, como la amígdala o el hipocampo.

3.3.2. Los ataques de pánico pueden inducirse químicamente

Un tipo concreto de trastorno de ansiedad son los ataques de pánico. Las personas que lo sufren experimentan crisis de algunos minutos de duración de una intensa sintomatología ansiosa, que incluye sudoración, taquicardia, mareo, despersonalización o sensación de muerte inminente.

Muchos de estos pacientes acaban desarrollando otro trastorno de ansiedad que, con frecuencia, se asocia a los ataques de pánico, la *agorafobia*. En estos casos, el paciente evita cualquier situación en que él crea que pueda tener un ataque de pánico incontrolable, como viajar en transporte público, ir al cine o a lugares donde haya una ingente concentración de gente. Algunos de estos pacientes acaban por no salir de casa por miedo de no poder controlar sus crisis de angustia.

digitalia
www.digitalia.us

En un subgrupo de estos pacientes puede provocarse experimentalmente una crisis de pánico por medio de la administración de *lactato*. Parece que el mecanismo que desencadena estas crisis es la estimulación de las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* del tronco del encéfalo, de manera que la activación de las vías noradrenérgicas centrales se ha relacionado con los ataques de pánico.

El lactato constituye una sustancia que nuestro cuerpo libera en situaciones de ejercicio físico intenso. De hecho, los estudios sobre la inducción de crisis de pánico con la administración de lactato parten de la observación de que algunas personas sufren crisis de pánico durante la realización de un ejercicio físico intenso o inmediatamente después de este último.

Inducción de crisis por lactato y estudios de neuroimagen funcional

Estudios funcionales con tomografía de emisión de positrones (TEP) en sujetos con crisis de pánico inducidas por lactato han mostrado lo siguiente: inmediatamente antes de la crisis y durante su curso, se observa hiperactivación de la corteza parahipocampal y de la parte más anterior de los lóbulos temporales. Esta implicación del lóbulo temporal en las crisis de pánico se ve apoyada por la observación clínica de que muchos pacientes epilépticos con foco en la parte anterior del lóbulo temporal experimentan intensas sensaciones de ansiedad y miedo justo antes de producirse las crisis convulsivas.

3.3.3. Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)

El TOC se caracteriza por la presencia de obsesiones, pensamientos intrusivos e incontrolables que producen una gran ansiedad, y compulsiones, rituales de conducta cuya finalidad consiste en reducir la ansiedad provocada por la obsesión.

La obsesión más frecuente es la de contaminación. Muchos pacientes de TOC experimentan una gran ansiedad al pensar que ellos mismos o su casa están sucios y contaminados por gérmenes o toxinas ambientales. Estos pacientes pueden dedicar muchas horas al día a realizar compulsiones de limpieza, como lavarse las manos un número determinado de veces o fregar el suelo de la casa cada vez que alguien proveniente de la calle lo pisa.

Estudios de neuroimagen funcional muestran cómo el núcleo caudado y la corteza prefrontal, especialmente la corteza orbitofrontal y la cingular anterior, están hiperactivados en pacientes de TOC cuando son expuestos a un estímulo desencadenante de las obsesiones. El TOC parece relacionado de algún modo con la transmisión serotoninérgica, puesto que el tratamiento farmacológico más efectivo para estos pacientes es la administración de inhibidores de la recaptación de la serotonina.

digitalia
www.digitalia.us

El núcleo caudado está afectado por una enfermedad neurológica, el síndrome de *Gilles de la Tourette*, que entre sus síntomas incluye pensamientos obsesivos y compulsiones. Los enfermos de Gilles de la Tourette muestran un mayor grado de afinidad por los receptores dopamineígicos D_2 en el núcleo caudado, así como una disminución del volumen de esta estructura y del globo pálido. Otros síntomas de esta enfermedad son la presencia de tics motores y verbales incontrolables, como cerrar los ojos, mover los hombros, emitir sonidos de manera repetitiva o decir obscenidades.

digitalia
www.digitalia.us

Direcciones de interés

Capítulo I

- http://www.neuroguide.com
- Esta página es la puerta a la información neurocientífica en la Red.
- http://www.sfn.org
- Informaciones varias sobre Neurociencia, reuniones más importantes, etc.
- http://www.cnbc.cmu.edu/
- Muchos enlaces sobre Neurociencia en la web, sobre todo relacionados con la Neurociencia Cognitiva.
- http://faculty.washington.edu/chudler/resources.html
- En esta página hay muchos enlaces de Neurociencia que pueden ser útiles.
- http://biochemie.net
- Portal para las ciencias biológicas en general, con información sobre diferentes universidades, asociaciones, publicaciones, compañías, métodos.
- http://nyu.edu/classes/azmitia/lectures/
- En la página siguiente podéis encontrar una serie de clases en línea desarrolladas en la Universidad de Nueva York.
- http://serendip.brynmawr.edu/Mind/Table.html
- Repaso histórico sobre el estudio de las relaciones mente/cerebro.
- http://neurolab.jsc.nasa.gov/timeline.htm
- Biografías y descubrimiento de figuras en la historia de la Neurociencia (Descartes, Galvani, Golgi, Cajal, etc.).
- http://www.uic.edu/depts/mcne/founders
- La página os proporciona información sobre los fundadores de la Neurología y aparecen algunos de los autores que hemos considerado (Broca, Cajal, Fritsch, Hitzig, etc.).
- http://faculty.washington.edu/chudler/hist.html
- Este lugar proporciona referencias históricas generales y acontecimientos críticos en la historia de la Neurociencia.
- http://www.yorku.ca/dept/pych/classics/Broca/perte-e.htm
- Aquí encontraréis el famoso caso del paciente de Broca.
- http://www.yorku.ca/dept/psych/classics/Darwin/Descent/index.htm
- Información sobre la visión de Darwin sobre la evolución de los humanos.
- http://www.princeton.edu/~harnad/hebb.html
- Biografía corta sobre Hebb, con algunos enlaces a otros científicos como Lashley, Skinner.
- http://www.med.harvard.edu/AANLIB/hms1.html
- Para una muy buena explicación sobre neuroimágenes y ejemplos de algunas imágenes.
- http://www.bic.mni.mcgill.ca/demos/ Encontraréis demostraciones de técnicas de neuroimagen y un repaso de las principales técnicas.
- http://www.crump.ucla.edu/lpp/lpphome.html
- Todo lo que queréis saber sobre TEP. Muy informativo.
- http://zeno.ibd.nrc.ca/~cisti/Pathfinders/mr.html

digitalia
www.digitalia.us

- Enlaces para diferentes aspectos de RM: Información sobre la nueva técnica de RMf: ejemplos, referencias, etc.
- http://www.mhri.edu.au/~nab/gregg.html
- Información sobre la nueva técnica de RMf: ejemplos, referencias, etc.
- http://www.cc.emory.edu/RADIOLOGY/MRI/html/fmri.html
- Información sobre la nueva técnica de RMf: ejemplos, referencias, etc.
- http://white.stanford.edu/html/teo/mri/index.html
- Información sobre la nueva técnica de RMf: ejemplos, referencias, etc.
- http://www.medfak.uu.se/fysiologi/Lectures/EEG.html
- Una buena página web con explicaciones básicas sobre EEG y potenciales evocados.
- http://www.epub.org.br/cm/n03/tecnologia/eeg.htm
- Mapas del cerebro con EEG.
- http://neurolab.jsc.nasa.gov/berger.htm
- Biografía de Hans Berger, el inventor del EEG.
- http://faculty.washington.edu/chudler/chmethod.html
- Página de Eric Chudler. Es muy buena y recoge un compendio de técnicas como neuroimágenes en general, explicando ventajas, desventajas y mostrando imágenes (TC, RM, TEP, RMf, angiograma), EEG, etc., junto con enlaces a ejemplos y más detalles. También recoge información de técnicas como la cirurgía estereotóxica, producción de lesiones, métodos histológicos, microscopia electrónica, trazado de conexiones (con una pequeña animación). Aporta información sobre estimulación eléctrica, microinyección de sustancias, etc.
- http://www.pbs.org/wgbh/aso/tryit/brain
- En esta página se presenta una simulación de respuestas a la estimulación eléctrica de un cerebro virtual.
- http://www.microdialysis.se/techniqu.htm
- Información básica sobre microdiálisis.
- http://www.microdialysis.se/fistpap.htm
- Información básica sobre microdiálisis.

Capítulo II

- http://faculty.washington.edu/chudler/introb.html
- Aspectos de anatomía y información del sistema somatosensorial.
- http://www.hhmi.org/senses/a/a110.htm
- Aspectos de anatomía y información del sistema somatosensorial.
- http://thalamus.wustl.edu/course/bassens.html
- Aspectos de anatomía y información del sistema somatosensorial.
- http://thalamus.wustl.edu/course/body.html
- Aspectos de anatomía y información del sistema somatosensorial.
- http://thalamus.wustl.edu/course/face.html
- Aspectos de anatomía y información del sistema somatosensorial.
- http://www.hhmi.org/senses/a/a110.htm
- Información relacionada con el sistema somatosensorial.

digitalia
www.digitalia.us

- http://thalamus.wustl.edu/course/bassens.html
- Información relacionada con el sistema somatosensorial.
- http://thalamus.wustl.edu/course/body.html
- Información relacionada con el sistema somatosensorial.
- http://thalamus.wustl.edu/course/face.html
- Información relacionada con el sistema somatosensorial.
- http://www.accessexcellence.org/AE/AEC/AEF/mapping.html.
- En esta página encontraréis las instrucciones para poder calcular la distribución del cuerpo en el homúnculo somatosensorial.
- http://www.sciam.com/0996issue/0996foley.html
- Información relacionada con la percepción del dolor y con el fenómeno de los miembros fantasma.
- http://www.sciam.com/explorations/0492melzak.html
- Información relacionada con la percepción del dolor y con el fenómeno de los miembros fantasma.
- http://www.illusionworks.com/
- http://thalamus.wustl.edu/course/basvis.html
- Información sobre las vías visuales.
- http://webvision.med.utah.edu/KallDepth.html
- Información sobre percepción de la profundidad.
- http://webvision.med.utah.edu/Color.html
- Información sobre percepción del color.
- http://www.geocities.com/ocular_times/vpath.html
- Información sobre sistema visual en general.
- http://gwis2.circ.gwu.edu/~atkins/Neuroweb/vision.html
- Información sobre sistema visual en general.
- http://www.iurc.montp.inserm.fr/cric/audition/fran%E7ais /sound/fsound.htm
- Información sobre la naturaleza de la onda sonora.
- http://www.orlions.org/externalear.html
- Información sobre el oído.
- http://www.anu.edu.au/ITA/ACAT/drw/PPofM/hearing/ hearing1.html
- Información sobre el oído.
- http://www.northwestern.edu/musicschool/classes/3D/pages/dhPhysi.html#anchor3375625
- Información sobre el oído.
- http://www.iurc.montp.inserm.fr/cric/audition/fran% E7ais/corti/hcells/fhcells.htm
- Información sobre las células ciliadas.
- http://www.iurc.montp.inserm.fr/cric/audition/fran%E7ais/ ptw/fptw.htm Información sobre los efectos de lesiones en la cóclea sobre la percepción auditiva y de las vías auditivas en general.
- http://www.neurophys.wisc.edu/h&b/auditory/audiogram/ audiogrammain.html
- Información sobre los efectos de lesiones en la cóclea sobre la percepción auditiva y de las vías auditivas en general.
- http://thalamus.wustl.edu/course/basvis.html

digitalia
www.digitalia.us

- Información sobre los efectos de lesiones en la cóclea sobre la percepción auditiva y de las vías auditivas en general.
- http://faculty.washington.edu/chudler/bigear.html
- Información sobre el sistema auditivo en general en la dirección siguiente.
- http://www.med.uwo.ca/physiology/courses/sensesweb/L8Auditory/auditory.swf.
- Animaciones sobre el sistema auditivo y el sistema vestibular en las páginas web siguientes (muy recomendable).
- http://www.med.uwo.ca/physiology/courses/sensesweb/L9Vestibular/balance.swf
- Animaciones sobre el sistema auditivo y el sistema vestibular en las páginas web siguientes (muy recomendable).
- http://www.cf.ac.uk/biosi/staff/jacob/teaching/sensory/taste.html
- http://www.sciam.com/2001/0301issue/0301smith.html
- http://www.sciam.com/1998/0598issue/0598techbus4.html
- http://www.iijnet.or.jp/srut/index_e.html
- http://www.familyhaven.com/health/umami.html
- http://www.nature.com/neuro/press_release/nn0200.html
- http://www.wiley.com/Corporate/Website/Objects/Products/0,9049,39081,00.html
- http://www.sciam.com/1999/1199issue/1199profile.html
- http://www.wfubmc.edu/nba/faculty/miller/
- http://www.hhmi.org/senses/a/a110.htm
- Información sobre el sentido del olfato.
- http://www.monell.org/
- Información sobre el sentido del olfato.
- http://thalamus.wustl.edu/course/limbic.html
- Información sobre el sentido del olfato.

Capítulo III

- http://www.ptd.neu.edu/neuroanatomy/cyberclass/spinalcontrol/
- Información del sistema motor, especialmente de los reflejos espinales en los que participan los receptores sensoriales de la musculatura estriada.
- http://psychlab1.hanover.edu/Classes/Neuro/Internet/Stretch%20Reflex/index.html Información del sistema motor, especialmente de los reflejos espinales en los que participan los receptores sensoriales de la musculatura estriada.
- http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/index.html
- Información de desórdenes motoras, como la esclerosis lateral amiotrófica.
- http://thalamus.wustl.edu/course/spinal.html
- Información de los mecanismos espinales del movimiento.
- http://www.sciam.com/0696issue/0696techbus02.html
- Información de la corteza motora.
- http://thalamus.wustl.edu/course/basmot.html
- Información de los sistemas motores y las proyecciones descendentes desde la corteza motora.
- http://www9.biostr.washington.edu/da.html

digitalia
www.digitalia.us

- Información de los sistemas motores y las proyecciones descendentes desde la corteza motora.
- http://serendip.brynmawr.edu/bbl/Motorlab.html
- Información de los sistemas motores y las proyecciones descendentes desde la corteza motora.
- http://thalamus.wustl.edu/course/cerebell.html
- Información de los sistemas moduladores del control motor.
- http://www9.biostr.washington.edu/da.html
- Información de los sistemas moduladores del control motor.

Capítulo V

- http://www.circadian.com/learning_center/biological_clock2.htm
- Información sobre los ritmos biológicos.
- http://www.nimh.nih.gov/publicat/bioclock.cfm
- Información sobre los ritmos biológicos.
- http://www.teaching-biomed.man.ac.uk/student_projects/1999/sanders/home1.htm
- Información sobre los ritmos biológicos.
- http://www.sfn.org/briefings/rem_sleep.html
- Información sobre el sueño REM.
- http://www.silentpartners.org/sleep/sinfo/s101/
- Información sobre el ciclo sueño-vigilia en general.
- http://bisleep.medsch.ucla.edu/sleepsyllabus/d.html
- Información sobre el ciclo sueño-vigilia en general.
- http://www.soton.ac.uk/~jrc3/chudler/sleep.html
- Información sobre el ciclo sueño-vigilia en general.
- http://www.silentpartners.org/sleep/sinfo/s101/
- Información sobre el ciclo sueño-vigilia en general.
- http://www.soton.ac.uk/~jrc3/chudler/narco.html
- Información sobre trastornos del sueño.
- http://www.stanford.edu/%7Edement/sleepinfo.html
- Información sobre trastornos del sueño.
- http://medstat.med.utah.edu/kw/human_reprod/
- http://www.medhelp.org/www/ais/
- http://www.sciam.com/0697issue/0697scicit4.html
- http://www.sbne.org/
- http://www.sciam.com/1998/0698womens/0698wise.html
- http://www.science.ca/scientists/Kimura/kimura.html
- http://www.epub.org.br/cm/n03/mente/sexo_i.htm
- http://medstat.med.utah.edu/kw/human_reprod/
- http://www.washingtonpost.com/wprv/style/longterm/books/chap1/queerscience.htm
- http://www.frc.org/get/is00d2.cfm http://www.mrmcmed.org/mom.html
- http://users.ox.ac.uk/~wolf0840/KS.html
- http://wings.buffalo.edu/anthropology/Faculty/berman.htm
- http://www.anth.ucsb.edu/faculty/hagen/working.html

digitalia
www.digitalia.us

- http://encarta.msn.com/index/conciseindex/0F/ 00F84000.htm?z=1&pg=2&br=1
- http://www.aabainc.org/home.html
- Información sobre las bases neurales de la ingesta y los trastornos de la misma.
- http://www.sciam.com/explorations/1998/030298eating/index.html
- Información sobre las bases neurales de la ingesta y los trastornos de la misma.
- http://www.sciam.com/0896issue/0896gibbs.html
- Información sobre las bases neurales de la ingesta y los trastornos de la misma.
- http://closetoyou.org/eatingdisorders/normeat.htm
- Información sobre las bases neurales de la ingesta y los trastornos de la misma.
- http://www.ssib.org/
- Información sobre las bases neurales de la ingesta y los trastornos de la misma.
- http://thalamus.wustl.edu/course/hypoANS.html
- Información sobre las bases neurales de la ingesta y los trastornos de la misma.
- http://www.sciam.com/0189issue/0189wurtman.html
- Información sobre las bases neurales de la ingesta y los trastornos de la misma.
- http://www.ndif.org/Abstract/jab-165.html
- Información sobre las bases neurales de la sed y alteraciones en la ingesta de agua.
- http://ecco.bsee.swin.edu.au/neuro/lumen/Circumventricular.html
- Información sobre las bases neurales de la sed y alteraciones en la ingesta de agua.
- http://www.ucsf.edu/cnba/
- http://www.nida.nih.gov/
- http://www.casacolumbia.org/
- http://www.newscientist.com/ns/980328/features2.html
- http://cedr.lbl.gov/icd9.html
- http://www.psychologynet.org/dsm.html
- http://www.pet.bnl.gov/images.html
- http://www.niaaa.nih.gov/
- http://www.health.org/aboutn.htm
- http://www.nida.nih.gov/
- http://www.med.harvard.edu/publications/On_The_Brain/Volume2/Special/SPAdd.html
- http://wings.buffalo.edu/aru/ARUbiological.htm
- http://www.nature.com/neuro/journal/v4/n2/full/nn0201_201.html
- http://inst.santafe.cc.fl.us/~mwehr/X2BioWR.htm
- http://www.health.org/pressrel/alcart.htm http://www.nofas.org/
- http://www.digitalism.org/hst/fetal.html
- http://www.nida.nih.gov/researchreports/cocaine/cocaine.html
- http://www.nida.nih.gov/Infofax/marijuana.html
- http://www.nida.nih.gov/ResearchReports/Nicotine/Nicotine.html
- http://www.nida.nih.gov/ResearchReports/Heroin/Heroin.html
- http://www.sigmaxi.org/amsci/articles/96articles/Blum-full.html
- http://www.nature.com/
- http://www.med.uni-giessen.de/genetik/dgng.html
- http://www2.psy.uq.edu.au/CogPsych/Noetica/OpenForumIssue6/introduction.html

digitalia
www.digitalia.us

Capítulo VI

- http://www.human-nature.com/darwin/emotion/contents.htm
- http://library.thinkquest.org/26618/en-1_INTRODUCTIE.htm
- http://www.wabash.edu/depart/psych/Courses/Psych_81/LASHLEY.HTM
- http://www.unige.ch/fapse/emotion/
- http://www.epub.org.br/cm/n05/mente/limbic_i.htm
- http://thalamus.wustl.edu/course/limbic.html
- http://www.yorku.ca/dept/psych/classics/James/emotion.htm
- http://www.epub.org.br/cm/n05/mente/limbic_i.htm
- http://www.rader.wramc.amedd.army.mil/psych/Bio%20Behav.htm
- http://www.ndrf.org/ans.htm http://www9.biostr.washington.edu/da.html
- http://www.med.harvard.edu/AANLIB/
- http://www.umds.ac.uk/physiology/banks/pithorm.html
- http://www.encyclopedia.com/articles/06219.html
- http://encarta.msn.com/index/conciseindex/B3/0B3A8000.htm?z=1&pg=2&br=1
- http://www.cns.nyu.edu/home/ledoux/index.html
- http://emotion.salk.edu/emotion.html http://www.cns.nyu.edu/CNFA/
- http://www.lri.fr/%7Elola/emotion.html
- http://ling.ucsc.edu/%7Echalmers/biblio.html
- http://www.cns.nyu.edu/home/ledoux/lec_series.html
- http://thalamus.wustl.edu/course/limbic.html
- http://www.royaninstitute.org/yakhteh/y5-1.htm
- http://www.wabash.edu/depart/psych/Courses/Psych_81/MILNER.HTM
- http://www.clt.astate.edu/mjamali/limbic.htm
- http://www.paradise engineering.com/brain/
- http://www.driesen.com/glossary_s-t.htm
- http://cvm.controlled-trials.com/Reviews/CVM-1-2-115.pdf
- http://www.sciam.com/0897issue/0897trends.html
- http://www.nobel.se/search/results.html?words=moniz&method=or&format=builtinlong&sort=score&config=htdig&restrict=&exclude
- http://www.psych.mcgill.ca/faculty/petrides.html
- http://info.med.yale.edu/neurobio/goldman-rakic/goldman-rakic.html
- http://www.loni.ucla.edu/index.html http://www-psicologia.psibo.unibo.it/dipelleg.htm
- http://www.indiana.edu/~primate/index.html
- http://news.bmn.com/hmsbeagle/
- http://faculty.washington.edu/chudler/split.html
- http://williamcalvin.com/bk7/bk7.htm
- http://www.epub.org.br/cm/n03/doencas/stress_i.htm
- http://www.athealth.com/Practitioner/Newsletter/FPN_2_42.html
- http://www.thisislondon.co.uk/dynamic/lifestyle/books/review.html?in_review_id=365499&in_review_text_id=310718
- http://www.nytimes.com/books/01/04/01/reviews/010401.01nixont.html

digitalia
www.digitalia.us

- http://news.bbc.co.uk/hi/english/in_depth/sci_tech/2001/san_francisco/newsid_1173000/1173924.stm http://www.monografias.com/trabajos7/emsa/emsa.shtml
- http://www.sciencefriday.com/pages/1995/Dec/hour1_122295.html
- http://anxiety.mentalhelp.net/ http://lexington-on-line.com/naf.html
- http://rex.nci.nih.gov/RESEARCH/basic/eib/eibpage.htm
- http://www.apnet.com/clinimm
- http://www.inca.org.br/rbc/n_43/v02/english/article3.html
- http://www.teehee.com/PressK.html

Capítulo VII

- http://brembs.net/learning/
- Contiene explicaciones básicas sobre aprendizaje y memoria en diferentes animales.
- http://www.valdosta.peachnet.edu/~whuitt/psy702/cogsys/infoproc.html
- Información sobre diferentes etapas de memoria y consolidación de la misma.
- http://olias.arc.nasa.gov/cognition/tutorials/index.html Contiene cinco test de memoria
- http://www.umr.edu/~explore/physio/maps/memory.html
- Información sobre qué es la memoria, cómo mejorarla y posibilidad de conectar con diferentes enlaces.
- http://www.selfgrowth.com/memory.html
- Información sobre qué es la memoria, cómo mejorarla y posibilidad de conectar con diferentes enlaces.
- http://thalamus.wustl.edu/course/limbic.html
- Información sobre la anatomía y el papel del hipocampo en la memoria, enfermedades asociadas al hipocampo.
- http://mukingum.edu/~biology/hippocp/ANATOMY/HIPP.HTM
- Información sobre la anatomía y las conexiones del hipocampo.
- http://www.thescientist.com/yr1999/mar/russo_p1_990301.html
- Visión interesante y equilibrada (opiniones a favor y en contra) sobre la controversia que rodea la relación entre la PLP y la memoria.
- http://ftp.princeton.edu/pub/harnad/BBS/.www/bbs.shors.html
- Explicaciones sobre la PLP.
- http://www.med.harvard.edu/publications/On-The-Brain/Volume2/Special/SPAIZ.html
- Información sobre la enfermedad de Alzheimer y el tipo de amnesia que provoca.
- http://www.alzheimers.org
- Información sobre la enfermedad de Alzheimer y el tipo de amnesia que provoca.
- http://www.socialnet.lu/handitel/home.html
- Información sobre la enfermedad de Alzheimer y el tipo de amnesia que provoca.
- http://www.sciam.com/0897issue/0897trends.html
- Repaso del papel del córtex prefrontal en la memoria; buenas figuras y enlaces a otros sitios.

digitalia
www.digitalia.us

Capítulo VIII

- http://www.indiana.edu/~pietsch/callosum.html
- Información sobre el cuerpo calloso.
- http://www.indiana.edu/~primate/brain.html
- Información sobre preferencia manual y especialización hemisférica.
- http://members.aol.com/healwell/epilepsy.htm
- Información sobre la epilepsia.
- http://faculty.washington.edu/chudler/split.html
- Información sobre las funciones de cada hemisferio cerebral y trabajos con cerebro dividido.
- http://www.ruf.rice.edu/~lngbrain/main.htm
- Información sobre las relaciones entre cerebro y lenguaje.
- http://www.aphasia.org/index.html
- Información sobre la afasia.
- http://www.pigeon.psy.tufts.edu/psych26/language.htm
- Información sobre las capacidades lingüísticas de los primates.
- http://www.geri.duke.edu/cogpsych/vissum.htm
- Información sobre la relación entre atención selectiva y envejecimiento.
- http://www.maccs.mq.edu.au/~max/Vision/#neg
- Información sobre el síndrome de negligencia contralateral y otros trastornos relacionados.
- http://neuro.psyc.memphis.edu/NeuroPsyc/np-l2-pref.htm
- Información sobre los efectos de las lesiones en la corteza prefrontal.

Capítulo X

- http://www.alzheimers.org/.
- Información sobre la enfermedad de Alzheimer.
- http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/disorders/picks_doc.htm
- Para más información sobre la demencia de Pick.
- http://www.psychejam.com/lewy_body_dementia.htm
- Información sobre la enfermedad de los cuerpos de Lewy.
- http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/disorders/multi-infarctdementia_doc.htm
- Información sobre la demencia vascular.
- http://www.hdsa.org/
- Información sobre la enfermedad de Huntington.
- http://medweb.bham.ac.uk/http/depts/clin_neuro/teaching/tutorials/parkinsons/parkinsons1.html
- Información sobre la enfermedad de Parkinson.
- http://mscenter.his.ucsf.edu/index.html
- Información sobre la esclerosis múltiple.

digitalia
www.digitalia.us

- http://www.stroke-site.org/
- Información sobre AVC.
- http://brain.mgh.harvard.edu/.
- Información sobre tumores cerebrales.
- http://www.biausa.org/trauma.htm
- Información sobre traumatismos craneoencefálicos.
- http://www.acnp.org/G4/GN401000150/Default.htm
- Información sobre los problemas neurológicos asociados al sida.
- http://neuroland.com/id/herpes_ence.htm
- Información sobre la encefalitis herpética.
- http://www.cjd.ed.ac.uk/
- Información sobre la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
- http://www.schizophrenia.com/
- Información sobre la esquizofrenia.
- http://www.nimh.nih.gov/publicat/depression.cfm
- Información sobre la depresión.
- http://www.mentalhealth.com/dis/p20-an01.html
- Información sobre los ataques de pánico.
- http://www.nimh.nih.gov/publicat/ocd.cfm
- Información sobre el TOC.