



## Estudio del sistema nervioso de los seres humanos y otros animales

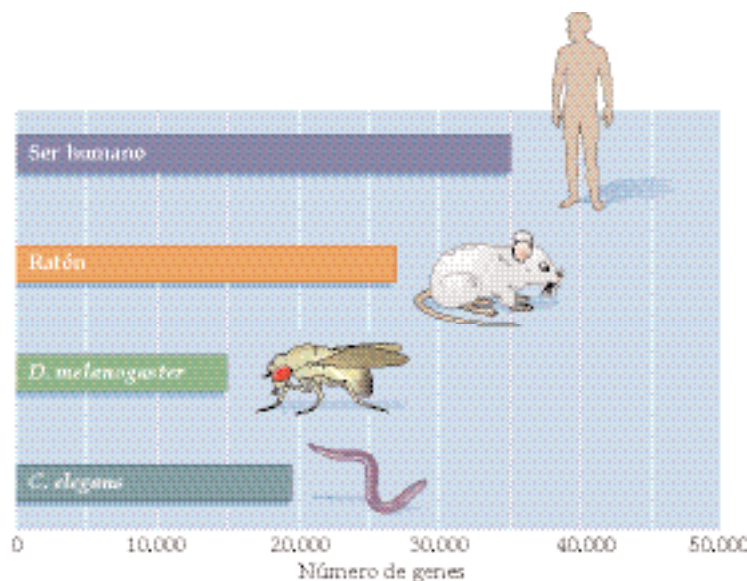
### Aspectos generales

La neurociencia comprende una amplia gama de interrogantes acerca de cómo se organizan los sistemas nerviosos y cómo funcionan para generar la conducta. Estos cuestionamientos pueden explorarse por medio de las herramientas analíticas de la genética, la biología molecular y celular, la anatomía y la fisiología de los sistemas, la biología conductual y la psicología. El desafío principal para un estudiante de neurociencia es integrar el conocimiento diverso derivado de estos distintos niveles de análisis en un conocimiento más o menos coherente de la estructura y la función encefálicas (deberíamos hacer algunas salvedades a esta afirmación ya que muchas preguntas aún permanecen sin respuesta). Muchas de las cuestiones exploradas con éxito se vinculan con el modo en que las células principales de todo sistema nervioso –neuronas y glía– realizan sus funciones básicas en términos anatómicos, electrofisiológicos y moleculares. Las variedades de neuronas y de células gliales de sostén que se identificaron están reunidas en conjuntos llamados circuitos neurales, y estos circuitos constituyen los componentes primarios de los sistemas nerviosos que procesan tipos específicos de información. Los sistemas neurales comprenden neuronas y circuitos en algunas localizaciones anatómicas separadas del encéfalo. Estos sistemas cumplen una de tres funciones generales. Los sistemas sensitivos presentan la información acerca del estado del organismo y su entorno, los sistemas motores organizan y generan acciones y los sistemas asociativos vinculan los aspectos sensitivos y motores del sistema nervioso y aportan las bases para las funciones “de orden superior” como la percepción, la atención, la cognición, las emociones, el pensamiento racional y otras funciones encefálicas complejas que subyacen en el núcleo del conocimiento de los seres humanos, su historia y su futuro.

### Genética, genómica y encéfalo

La secuenciación recién completada del genoma en los seres humanos, los ratones, la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* y el nematodo *Caenorhabditis elegans* es tal vez el punto de inicio más lógico para estudiar el encéfalo y el resto del sistema nervioso; después de todo, esta información hereditaria también es el punto de inicio de cada organismo individual. La relativa facilidad para obtener, analizar y correlacionar las secuencias de los genes con las observaciones neurobiológicas propició muchas ideas nuevas sobre la biología básica del sistema nervioso. En forma paralela con los estudios de los sistemas nerviosos normales, el análisis genético de los pedigríes humanos con distintas enfermedades encefálicas condujo a la sensación generalizada de que pronto será posible conocer y tratar trastornos que durante mucho tiempo se consideraron más allá del alcance de la ciencia y la medicina.

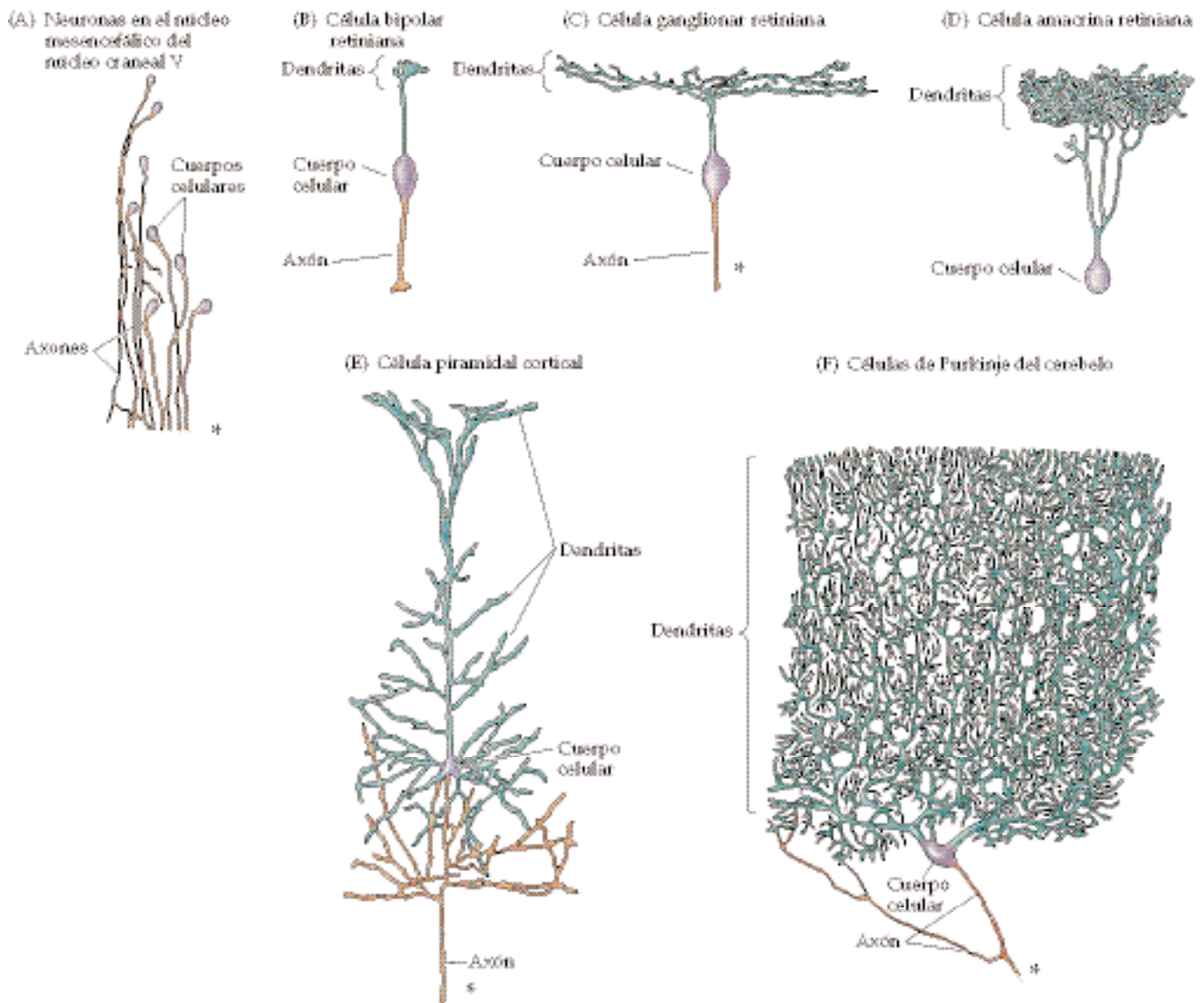
**Fig. 1-1.** Estimaciones del número de genes en el genoma humano y en los genomas del ratón, la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* y el nematodo *Caenorhabditis elegans*.



Un gen presenta secuencias de DNA denominadas **exones** que se transcriben en un RNA mensajero y ulteriormente en una proteína. El conjunto de exones que define el transcrito de cualquier gen está flanqueado por secuencias reguladoras corriente arriba (o 5') y corriente abajo (3') que controlan la expresión genética. Además, las secuencias entre los exones —llamadas **intrones**— influyen en la transcripción. De los alrededor de 35.000 genes del genoma humano, la mayoría se expresa en el encéfalo en desarrollo y el adulto; lo mismo sucede con los ratones, las moscas y los vermes, especies que suelen utilizarse en genética moderna (y cada vez más en neurociencia) (fig. 1-1). No obstante, muy pocos genes se expresan únicamente en las neuronas, lo que indica que las células nerviosas comparten la mayor parte de las propiedades estructurales y funcionales básicas de otras células. En consecuencia, la mayor parte de la información genética “específica del encéfalo” debe residir en el resto de las secuencias de ácido nucleico —secuencias reguladoras e intrones— que controlan la oportunidad, la cantidad, la variabilidad y la especificidad celular de la expresión genética.

Una de las consecuencias más promisorias de la secuenciación del genoma humano fue el reconocimiento de que uno o algunos genes, cuando se alteran (mutan), pueden explicar ciertos aspectos de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Antes de la “era posgenómica” (que comenzó luego de completada la secuenciación del genoma humano), muchas de las enfermedades encefálicas más devastadoras seguían siendo misteriosas, porque no se conocía con certeza el modo en que se comprometía la biología normal del sistema nervioso. La identificación de genes correlacionados con trastornos como la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la depresión mayor y la esquizofrenia aportó un inicio promisorio al conocimiento de estos procesos patológicos de una forma mucho más profunda (y al diseño de terapias racionales).

La información genética y genómica aislada no explica por completo el modo en que el encéfalo funciona normalmente o cómo los procesos patológicos interrumpen su función. Para lograr estos objetivos es esencial por igual conocer la biología celular, la anatomía y la fisiología del encéfalo en la salud y la enfermedad.



**Fig. 1-2.** Ejemplos de la rica variedad de morfologías de las células nerviosas halladas en el sistema nervioso humano. Los trazados provienen de células nerviosas reales teñidas por impregnación con sales de plata (la denominada técnica de Golgi, método utilizado en los estudios clásicos de Golgi y Cajal). Los asteriscos indican que el axón recorre mucho más de lo que se muestra. Obsérvese que algunas células, como la bipolar de la retina, tienen un axón muy corto, y que otras, como la célula amacrina retiniana, carecen de axón. Los dibujos no están todos en la misma escala.

## Los componentes celulares del sistema nervioso

A comienzos del siglo XIX la célula se reconocía como la unidad fundamental de todos los organismos vivos. Sin embargo, no fue hasta bien entrado el siglo XX en que los neurocientíficos concordaron en que el tejido nervioso, al igual que todos los otros órganos, está formado por estas unidades fundamentales. La razón principal fue que la primera generación de neurobiólogos “modernos” del siglo XIX tuvo dificultades para distinguir la naturaleza unitaria de las células nerviosas con los microscopios y las técnicas de tinción celular disponibles entonces. Esta deficiencia se vio agravada por las configuraciones extraordinariamente complejas y las ramificaciones extensas de las células nerviosas individuales, lo que oscurecía aun más su semejanza con las células de configuración más sencilla de otros tejidos (figs. 1-2 a 1-4). Como resultado, algunos biólogos de esa era arribaron a la conclusión de que cada célula nerviosa estaba conectada a sus vecinas por nexos protoplasmáticos, que formaban una red continua de células nerviosas, o *retículo*. La “teoría reticular” de la

comunicación de las células nerviosas, propuesta por el neuropatólogo italiano Camillo Golgi (a partir del cual toma su nombre el aparato de Golgi en las células), finalmente perdió favoritismo y se reemplazó por la que llegó a conocerse como la “doctrina de la neurona”. Los autores principales de esta nueva perspectiva fueron el neuroanatomista español Santiago Ramón y Cajal y el fisiólogo británico Charles Sherrington.

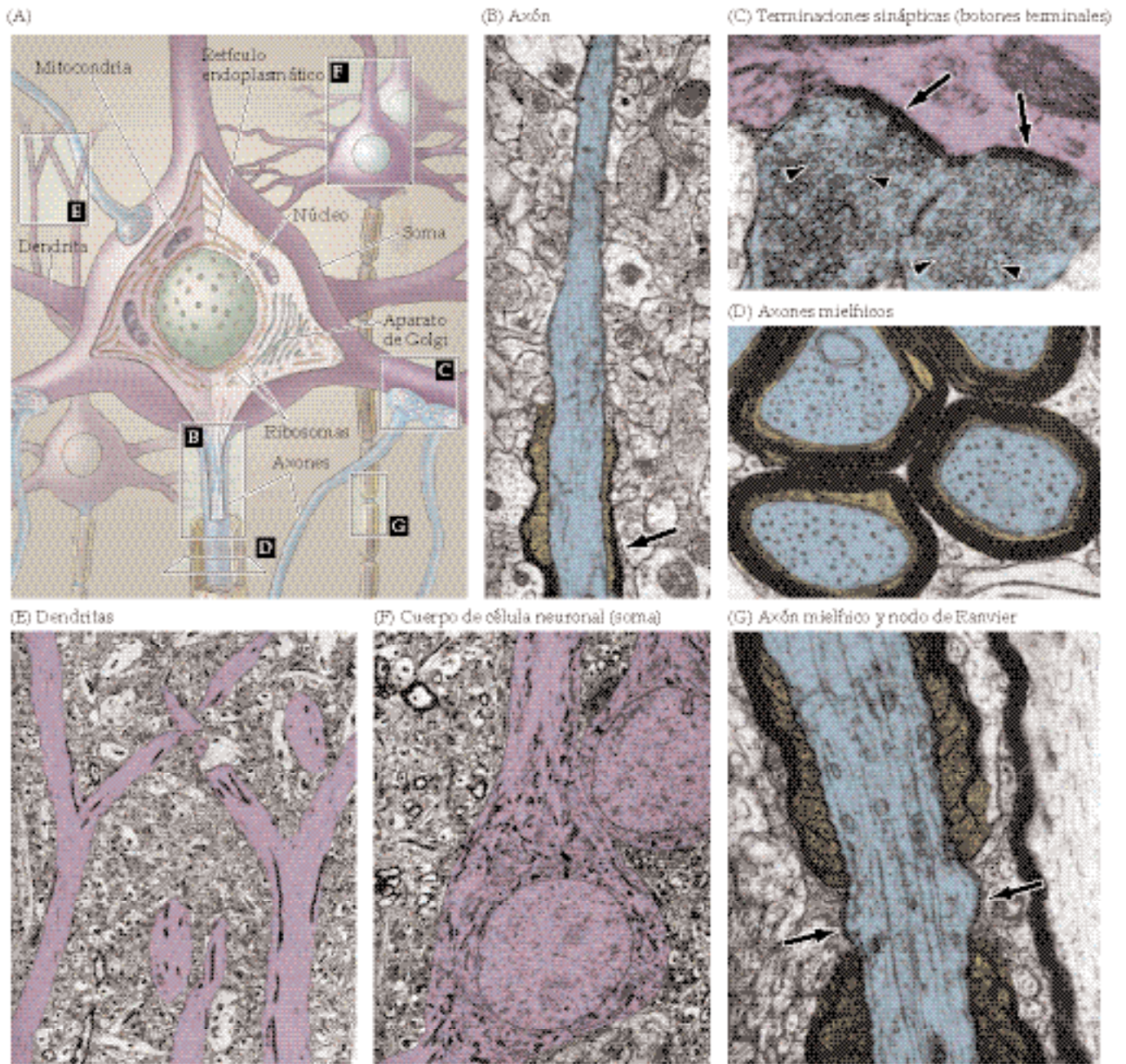
Los puntos de vista opuestos representados por Golgi y Cajal generaron a comienzos del siglo xx un debate encendido que sentó las bases de la neurociencia moderna. Sobre la base del examen del tejido nervioso teñido con sales de plata con el microscopio óptico según un método propuesto por Golgi, Cajal argumentó persuasivamente que las células nerviosas son entidades separadas y que se comunican entre ellas por medio de contactos especializados que Sherrington llamó “sinapsis”. El trabajo que enmarcó este debate fue reconocido con el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1906 tanto a Golgi como a Cajal (el premio conjunto sugiere cierta preocupación que aún continúa sobre quién estaba en lo correcto, a pesar de las pruebas abrumadoras de Cajal). El trabajo ulterior de Sherrington y otros, que demostró la transferencia de señales eléctricas en las uniones sinápticas entre las células nerviosas, brindaba apoyo firme a la “doctrina de la neurona”, pero quedaba el desafío de explicar la autonomía de las neuronas individuales. No fue hasta el advenimiento de la microscopía electrónica en la década de 1950 en que se resolvieron todas las dudas acerca de la separación de las neuronas. Los cuadros de alta amplificación y alta resolución que pudieron obtenerse con el microscopio electrónico establecieron con claridad que las células nerviosas son unidades funcionalmente independientes; estos cuadros también identificaron las uniones celulares especializadas que Sherrington había denominado sinapsis (véanse figs. 1-3 y 1-4).

Los estudios histológicos de Cajal, Golgi y un conjunto de sucesores condujeron a un mayor consenso en que las células del sistema nervioso pueden dividirse en dos categorías amplias: **células nerviosas** (o **neuronas**) y células de sostén llamadas **neuroglia** (o simplemente **glía**; véase fig. 1-5). Las células nerviosas están especializadas en el señalamiento eléctrico en largas distancias, y el conocimiento de este proceso representa uno de los éxitos más espectaculares de la biología moderna (y es el tema de la unidad I de este libro). Por el contrario, las células de sostén no pueden efectuar el señalamiento eléctrico; no obstante, tienen varias funciones esenciales en el encéfalo en desarrollo y del adulto.

## Neuronas

Las neuronas y la glía comparten el complemento de orgánulos hallado en todas las células en el que se incluye el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi, las mitocondrias y distintas estructuras vesiculares. Sin embargo, en las neuronas estos orgánulos a menudo son más sobresalientes en distintas regiones de la célula. Además de la distribución de los orgánulos y los componentes subcelulares, las neuronas y la glía en cierta medida son diferentes de otras células en las proteínas fibrilares o tubulares especializadas que constituyen el citoesqueleto (figs. 1-3 y 1-4). Aunque muchas de estas proteínas –isoformas de actina, tubulina y miosina, así como varias otras– se encuentran en otras células, su organización distinta en las neuronas es fundamental para la estabilidad y la función de las prolongaciones neuronales y las uniones sinápticas. Los filamentos, los túbulos, los motores vesiculares y las proteínas





**Fig. 1-3.** Características principales de las neuronas al observarlas por microscopio óptico y microscopio electrónico. **A.** Diagrama de células nerviosas y sus partes componentes. **B.** Segmento inicial del axón (azul) que entra en la vaina de mielina (dorado). **C.** Botones terminales (azul) cargados con vesículas sinápticas (*puntas de flecha*) que forman sinapsis (*flechas*) con una dendrita (púrpura). **D.** Corte transversal de axones (azul) envainados por las prolongaciones de los oligodendrocitos (dorado). **E.** Dendritas atípicas (púrpura) de las células piramidales corticales. **F.** Cuerpos de células nerviosas (púrpura) ocupados por grandes núcleos redondeados. **G.** Porción del axón mielinico (azul) que ilustra los intervalos entre segmentos adyacentes de mielina (dorado) denominados nodos de Ranvier (*flechas*). (Microfotografías de Peters y col., 1991.)

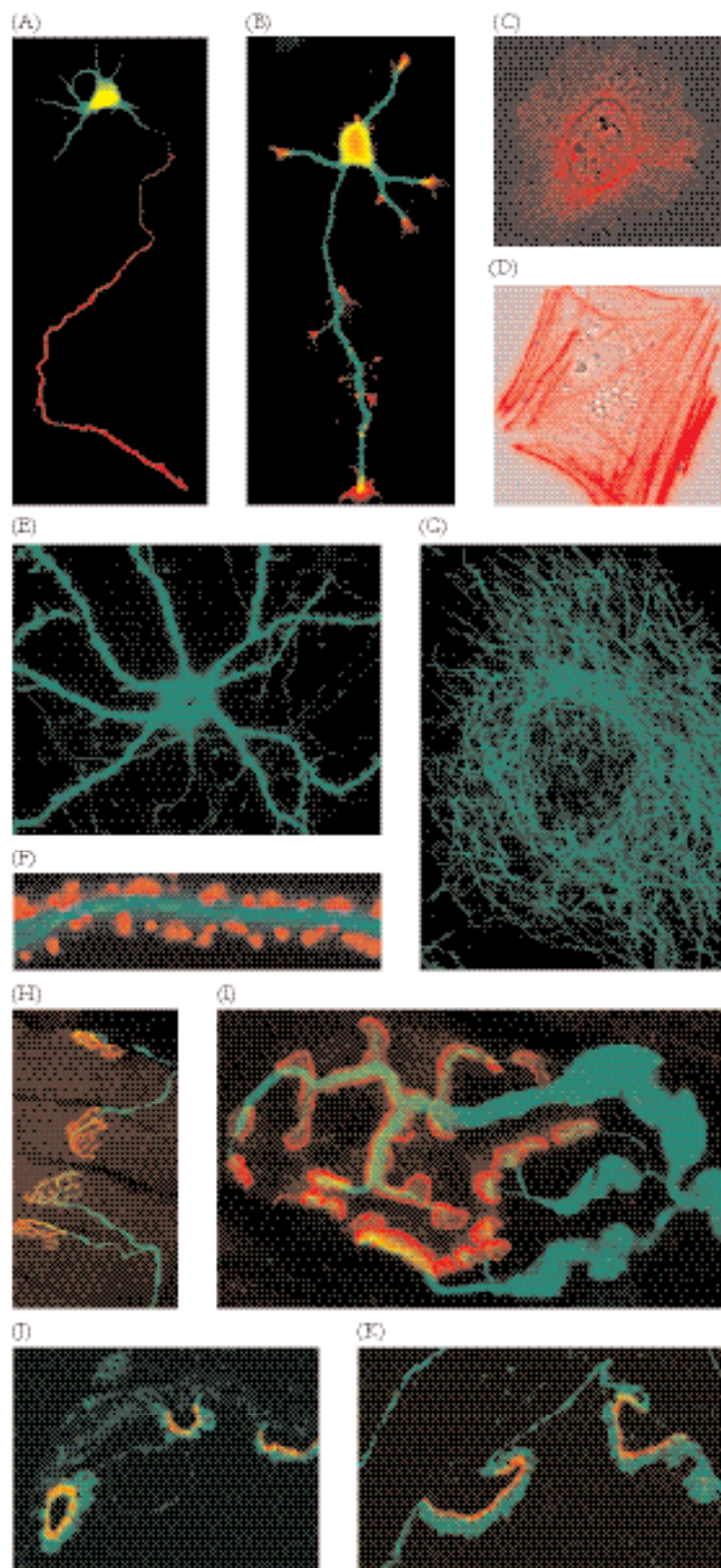


**Fig. 1-4.** Disposición característica de los elementos del citoesqueleto en las neuronas.

**A.** El cuerpo celular, los axones y las dendritas se distinguen por la distribución de tubulina (verde a través de la célula) a diferencia de otros elementos del citoesqueleto –en este caso, Tau (rojo), una proteína fijadora de microtúbulos que se encuentra sólo en los axones. **B.** Se muestra aquí la localización notablemente distinta de la actina (rojo) en los extremos en crecimiento de las prolongaciones axónicas y dendríticas en una neurona cultivada tomada del hipocampo. **C.** Por el contrario, en una célula epitelial cultivada, la actina (rojo) está distribuida en fibrillas que ocupan la mayor parte del cuerpo celular.

**D.** En células astrogliales en cultivo, la actina (rojo) también se ve en haces fibrilares. **E.** Se observa tubulina (verde) en todo el cuerpo celular y las dendritas de las neuronas. **F.** Aunque la tubulina es un componente importante de las dendritas, que se extiende en las espinas, la cabeza de la espina es rica en actina (rojo). **G.** El componente de tubulina del citoesqueleto en células no neuronales está dispuesto en redes filamentosas.

**H-K.** Las sinapsis tienen una disposición distinta de elementos del citoesqueleto, receptores y proteínas de andamiaje. **H.** Se observan dos axones (verde; tubulina) de neuronas motoras que emiten cada uno dos ramas a cuatro fibras musculares. El rojo muestra el agrupamiento de receptores postsinápticos (en este caso para el neurotransmisor acetilcolina). **I.** Una imagen de mayor potencia de una sola neurona motora muestra la relación entre el axón (verde) y los receptores postsinápticos (rojo). **J.** Se muestra en verde el espacio extracelular entre el axón y su músculo diana. **K.** Se muestra en verde el agrupamiento de proteínas de andamiaje (en este caso, distrofina) que localizan receptores y los conectan a otros elementos del citoesqueleto. (A, Cortesía de YN. Jan; B, cortesía de E. Dent y F. Gertler; C, cortesía de D. Arnenman y C. Otey; D, cortesía de A. Gonzales y R. Cheney; E, tomado de Sheng, 2003; F, tomado de Matus, 2000; G, cortesía de T. Salmon y col.; H-K, cortesía de R. Sealock.)



de andamiaje de las neuronas dirigen el crecimiento de axones y dendritas; el tráfico y el posicionamiento apropiado de componentes de la membrana, orgánulos y vesículas, y los procesos activos de exocitosis y endocitosis que subyacen a la comunicación sináptica. El conocimiento de las formas en que se utilizan estos componentes moleculares para asegurar el correcto desarrollo y funcionamiento de las neuronas y la glía aún es un enfoque fundamental para la neurobiología moderna.

La organización celular básica de las neuronas se asemeja a la de otras células; sin embargo, se distinguen con claridad por la especialización para la comunicación intercelular. Este atributo se pone de manifiesto en su morfología general en la organización específica de los componentes de la membrana para el señalamiento eléctrico y en la complejidad de las estructuras y funciones de los contactos sinápticos entre las neuronas (véanse figs. 1-3 y 1-4). El signo más evidente de especialización neuronal para la comunicación a través del señalamiento eléctrico es la ramificación extensa de las neuronas. El aspecto más sobresaliente de esta ramificación en las células nerviosas típicas es la arborización compleja de **dendritas** que surgen del cuerpo de la célula neuronal (también llamadas *ramas dendríticas* o *prolongaciones dendríticas*). Las dendritas son la diana primaria de las aferencias sinápticas desde otras neuronas y también se distinguen por su alto contenido en ribosomas y proteínas específicas del citoesqueleto que reflejan su función en la recepción y la integración de la información proveniente de otras neuronas. El espectro de configuraciones neuronales varía desde una pequeña minoría de células que carecen de dendritas hasta neuronas con arborizaciones dendríticas que rivalizan en complejidad con un árbol maduro (véase fig. 1-2). El número de aferencias que recibe una neurona particular depende de la complejidad de su arborización dendrítica: las células nerviosas que carecen de dendritas están inervadas (y por lo tanto reciben señales eléctricas) sólo por una o algunas otras células nerviosas, mientras que las que presentan dendritas cada vez más elaboradas están inervadas por una cantidad comparablemente mayor de otras neuronas.

Los contactos sinápticos que se hacen sobre las dendritas (y, menos a menudo, sobre los cuerpos de las células neuronales) comprenden una elaboración especial del aparato secretorio que se encuentra en la mayoría de las células epiteliales polarizadas. En condiciones típicas, la **terminación presináptica** es inmediatamente adyacente a una **especialización postsináptica** de la célula diana (véase fig. 1-3). En la mayoría de las sinapsis no hay continuidad física entre estos elementos presinápticos y postsinápticos. En cambio, los componentes presinápticos y postsinápticos se comunican a través de la secreción de moléculas desde la terminación presináptica que se unen a receptores en la especialización postsináptica. Estas moléculas deben atravesar un intervalo de espacio extracelular entre los elementos presináptico y postsináptico llamado **hendidura sináptica**. Sin embargo, esta hendidura no es simplemente un espacio a atravesar; más bien, es el sitio de las proteínas extracelulares que influyen en la difusión, la unión y la degradación de las moléculas secretadas por la terminación presináptica (véase fig. 1-4). El número de aferencias sinápticas que recibe cada célula nerviosa en el sistema nervioso humano varía entre 1 y 100.000. Este rango refleja un propósito fundamental de las células nerviosas: integrar la información proveniente de otras neuronas. Por lo tanto, el número de contactos sinápticos provenientes de diferentes neuronas presinápticas en cualquier célula particular es un determinante en especial importante de la función neuronal.

La información transmitida por las sinapsis a las dendritas neuronales es integrada y “leída” en el origen del **axón**, porción de la célula nerviosa especializada en la conducción de señales hacia el sitio siguiente de interacción sináptica (véanse figs. 1-2 y 1-3). El axón es una extensión singular del cuerpo de las células neuronales que puede viajar algunos cientos de micrómetros ( $\mu\text{m}$ ; habitualmente llamados micrones) o mucho más lejos, según el tipo de neurona y el tamaño de la especie. Además, el axón posee un citoesqueleto característico cuyos elementos son fundamentales para su integridad funcional (véase fig. 1-4). Muchas células nerviosas del encéfalo humano (y de otras especies) tienen axones cuya longitud no es superior a unos milímetros, y algunas no tienen ningún axón.

Los axones relativamente cortos son una característica de las **neuronas de circuito local** o **interneuronas** en todo el encéfalo. Sin embargo, los axones de las neuronas de proyección se extienden hasta dianas distantes. Por ejemplo, los axones que se encuentran desde la médula espinal humana hasta el pie tienen una longitud aproximada de un metro. El acontecimiento eléctrico que transporta señales por estas distancias se denomina **potencial de acción**, que es una onda autorregenerada de actividad eléctrica que se propaga desde su punto de inicio en el cuerpo celular (llamado **botón axónico**) hacia la terminación del axón donde se hacen los contactos sinápticos. Entre las células diana de las neuronas se incluyen otras células nerviosas en el encéfalo, la médula espinal y los ganglios autónomos, y las células de músculos y glándulas de todo el cuerpo.

El proceso químico y eléctrico por el cual la información codificada por los potenciales de acción se transmite en los contactos sinápticos hacia la célula siguiente en una vía se denomina **transmisión sináptica**. Las terminaciones presinápticas (también llamadas *terminaciones sinápticas*, *terminaciones axónicas* o *botones terminales*) y sus especializaciones postsinápticas son típicamente **sinapsis químicas**, el tipo más abundante de sinapsis del sistema nervioso. Otro tipo, la sinapsis eléctrica, es mucho más rara (véase cap. 5). Los orgánulos secretorios en la terminación presináptica de las sinapsis químicas son **vesículas sinápticas** (véase fig. 1-3), que en general son estructuras esféricas llenas de moléculas de **neurotransmisor**. El posicionamiento de las vesículas sinápticas en la membrana presináptica y su fusión para iniciar la liberación del neurotransmisor es regulado por algunas proteínas que se encuentran dentro de la vesícula o se asocian con ella. Los neurotransmisores liberados en las vesículas sinápticas modifican las propiedades eléctricas de la célula diana al unirse a **receptores de los neurotransmisores** (fig. 1-4), que se ubican fundamentalmente en la especialización postsináptica.

Por lo tanto, la actividad compleja y coordinada de neurotransmisores, receptores, elementos relacionados del citoesqueleto y moléculas de transducción de señales conforma la base para que las células nerviosas se comuniquen entre ellas, y con las células efectoras en músculos y glándulas.

### Células neurogliales

Las células neurogliales –también denominadas gliales o simplemente glía– son muy diferentes de las células nerviosas. Son más numerosas que las neuronas en el encéfalo, a las que superan en número en una relación tal vez de 3 a 1. La distinción principal es que las células neurogliales no participan directamente en las interacciones sinápticas y en el señalamiento eléctrico, aunque sus funciones de sostén ayudan a definir contactos sinápticos y a

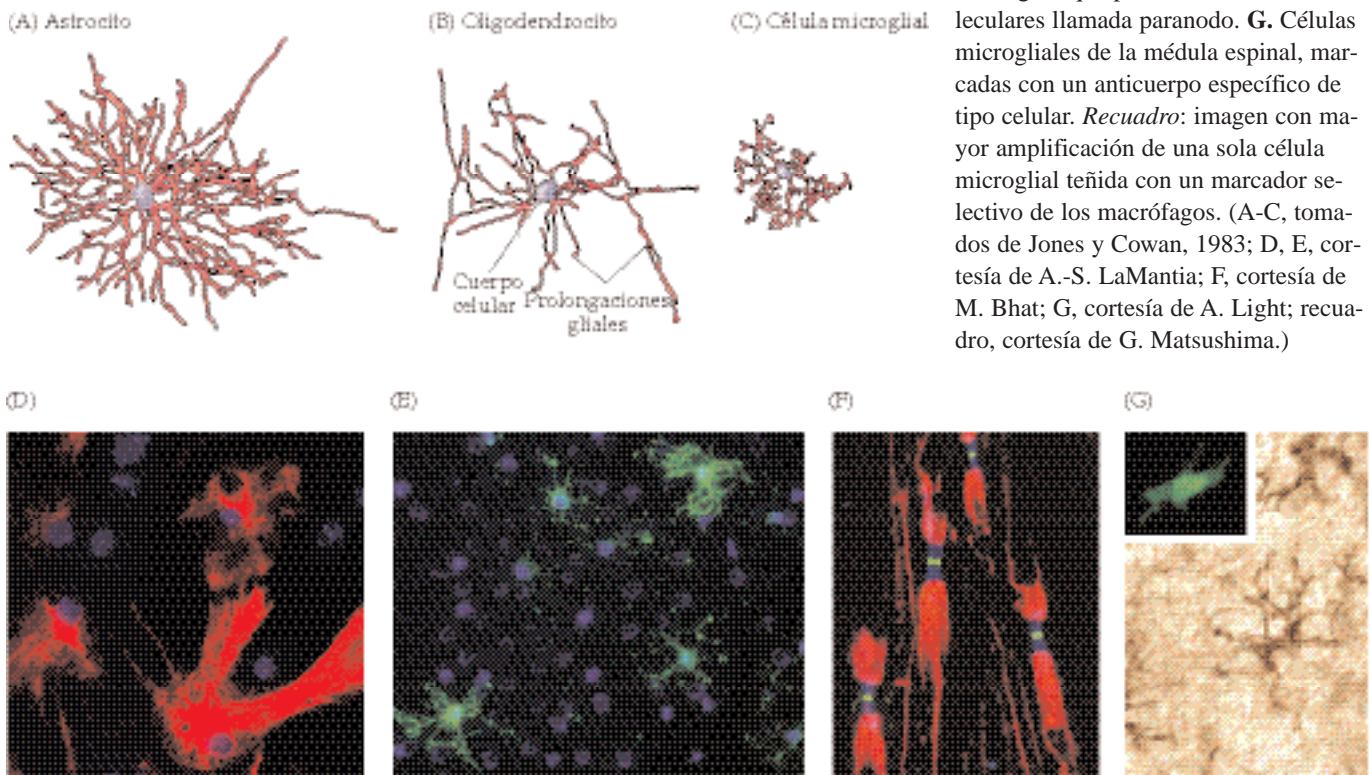


mantener la capacidad de señalización de las neuronas. Aunque las células gliales también tienen prolongaciones complejas que se extienden desde sus cuerpos celulares, por lo general son menos sobresalientes que las ramificaciones neuronales, y no cumplen los mismos propósitos que los axones y las dendritas (fig. 1-5).

El término *glía* (de la palabra griega que significa “pegamento”) refleja la suposición existente en el siglo XIX de que estas células de alguna forma mantienen unido el sistema nervioso. La palabra sobrevivió, a pesar de la falta de pruebas de que unir las células nerviosas entre ellas es una de las muchas funciones de las células gliales. Las funciones bien establecidas de las células gliales son: mantener el medio iónico de las células nerviosas, modular la velocidad de propagación de las señales nerviosas, modular la acción sináptica al controlar la captación de neurotransmisores en la hendidura sináptica o cerca de ella, proporcionar un andamiaje para ciertos aspectos del desarrollo neural y ayudar en la recuperación de la lesión neural (o en algunos casos impedirlo).

Hay tres tipos de células gliales en el sistema nervioso central maduro: astrocitos, oligodendrocitos y células microgliales (véase fig. 1-5). Los **astrocitos**, que están limitados al encéfalo y la médula espinal, tienen prolongaciones locales elaboradas que brindan a estas células un aspecto estrellado (de ahí el prefijo “astro”). Una función importante de los astrocitos es mantener, de distintas formas, un entorno químico apropiado para el señalamiento neuronal. Los **oligodendrocitos**, que también están restringidos al sistema nervioso central, depositan una envoltura laminada y rica en lípidos llamada **mielina** alrededor de algunos axones, pero no de todos. La mielina también tiene efectos importantes sobre la velocidad de la transmisión de señales eléctricas (véase

**Fig. 1-5.** Variedades de células neurológicas. Trazados de un astrocito (**A**), un oligodendrocito (**B**) y una célula microglial (**C**) visualizados utilizando el método de Golgi. Las imágenes se encuentran aproximadamente en la misma escala. **D.** Astrocitos en cultivo tisular, marcados (rojo) con un anticuerpo contra una proteína específica del astrocito. **E.** Células oligodendrogiales en cultivo tisular marcadas con un anticuerpo contra una proteína específica de la oligodendroglia. **F.** Los axones periféricos están envainados por mielina (rojo marcado) excepto en una región distinta llamada nodo de Ranvier. La marca verde indica canales iónicos concentrados en el nodo; la marca azul indica una región que presenta diferencias moleculares llamada paranodo. **G.** Células microgliales de la médula espinal, marcadas con un anticuerpo específico de tipo celular. *Recuadro:* imagen con mayor amplificación de una sola célula microglial teñida con un marcador selectivo de los macrófagos. (A-C, tomados de Jones y Cowan, 1983; D, E, cortesía de A.-S. LaMantia; F, cortesía de M. Bhat; G, cortesía de A. Light; recuadro, cortesía de G. Matsushima.)



**Fig. 1-6.** Diversidad estructural en el sistema nervioso demostrada con marcadores celulares y moleculares. *Primera hilera:* organización celular de diferentes regiones encefálicas demostrada con tinciones de Nissl, que marcan los cuerpos de las células nerviosas y gliales. **A.** Corteza cerebral en el límite entre las áreas visuales primaria y secundaria. **B.** Bulbos olfatorios. **C.** Diferencias en la densidad celular en las capas corticales cerebrales. **D.** Neuronas y células gliales individuales teñidas con Nissl con mayor amplificación. *Segunda hilera:* enfoques clásico y moderno para ver las neuronas individuales con sus prolongaciones. **E.** Células piramidales corticales marcadas con técnica de Golgi. **F.** Células de Purkinje cerebelosas marcadas con técnica de Golgi. **G.** Interneurona cortical marcada mediante la inyección intracelular de un colorante fluorescente. **H.** Neuronas retinianas marcadas mediante la inyección intracelular de un colorante fluorescente. *Tercera hilera:* enfoques celular y molecular para ver conexiones y sistemas neurales. **I.** En la parte superior, un anticuerpo que detecta proteínas sinápticas en el bulbo olfatorio; en la base, una marca fluorescente muestra la localización de los cuerpos celulares. **J.** Zonas sinápticas y localización de los cuerpos de las células de Purkinje en la corteza cerebelosa marcadas con anticuerpos específicos de la sinapsis (verde) y un marcador del cuerpo celular (azul). **K.** La proyección desde un ojo hasta el cuerpo geniculado lateral en el tálamo, marcada con aminoácidos radiactivos (la marca brillante muestra las terminaciones axónicas del ojo en distintas capas del núcleo). **L.** Mapa de la superficie corporal de una rata en la corteza somatosensitiva, que se muestra con un marcador que distingue zonas de mayor densidad de sinapsis y actividad metabólica. *Cuarta hilera:* neuronas periféricas y sus proyecciones. **M.** Neurona autónoma marcada mediante la inyección intracelular de un marcador enzimático. **N.** Axones motores (verde) y sinapsis neuromusculares (naranja) en ratones transgénicos obtenidos mediante ingeniería genética para expresar proteínas fluorescentes. **O.** Proyección de los ganglios de las raíces dorsales hacia la médula espinal, demostrada mediante un marcador enzimático. **P.** Axones de las neuronas receptoras olfatorias desde la nariz marcadas en el bulbo olfatorio con un colorante fluorescente vital. (G, cortesía de L. C. Katz; H, cortesía de C. J. Shatz; N, O, cortesía de W. Snider y J. Lichtman; todas las otras, cortesía de A.-S. LaMantia y D. Purves.)

cap. 3). En el sistema nervioso periférico las células que elaboran mielina se denominan **células de Schwann**.

Por último, las **células microgliales** derivan en mayor medida de células precursoras hematopoyéticas (aunque algunas pueden derivar directamente de células precursoras neurales). Estas células comparten muchas propiedades con los macrófagos que se encuentran en otros tejidos, y son fundamentalmente células limpiadoras que eliminan los restos celulares de sitios de lesión o de recambio celular normal. Además, la microglia, como sus análogos, los macrófagos, secreta moléculas de señalización –sobre todo una amplia gama de citocinas producidas también por células del sistema inmune– que pueden modular la inflamación local e influir en la supervivencia o la muerte celular. En efecto, algunos neurobiólogos prefieren categorizar la microglia como un tipo de macrófago. Luego del daño encefálico, la cantidad de células microgliales en el sitio de la lesión aumenta de forma espectacular. Algunas de estas células proliferan a partir de la microglia existente en el encéfalo, mientras que otras provienen de macrófagos que migran al área lesionada y entran en el encéfalo a través de interrupciones locales en la vasculatura cerebral.

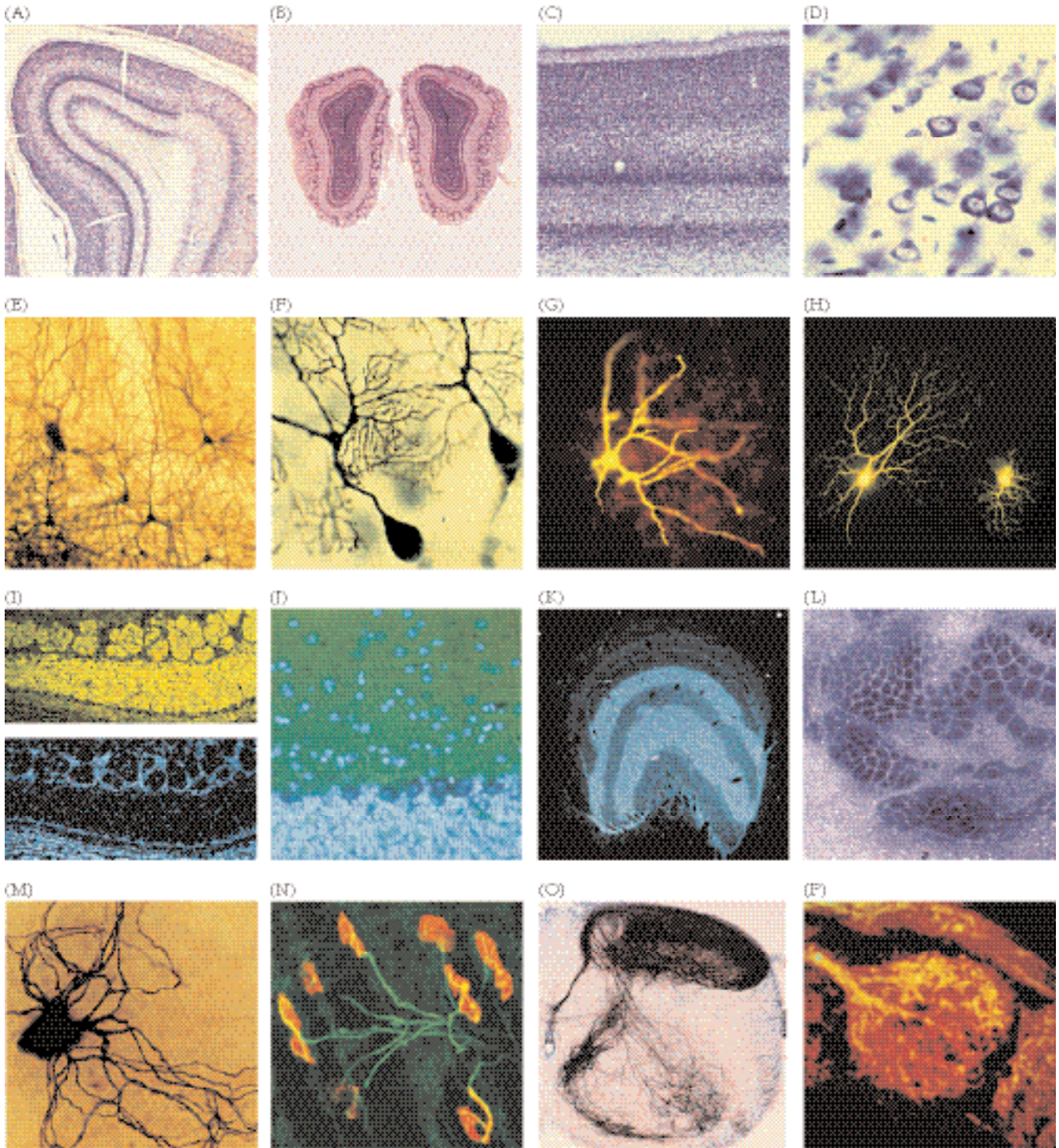
### Diversidad celular en el sistema nervioso

Aunque los componentes celulares del sistema nervioso central son similares en varios aspectos a los de otros órganos, son inusuales por su número extraordinario: se estima que el encéfalo humano contiene 100.000 millones de neuronas y varias veces esa cantidad en células de sostén. Lo que es más importante, el sistema nervioso tiene un rango mayor de tipos celulares distintos –ya sea categorizados por morfología, identidad molecular o actividad fisiológica– que cualquier otro sistema orgánico (un acontecimiento se presume que puede explicar por qué en el sistema nervioso se expresan tantos genes diferentes; véa-



se antes). La diversidad celular de cualquier sistema nervioso –incluido el nuestro– indudablemente subyace a la capacidad del sistema para formar redes cada vez más complicadas que median conductas cada vez más sofisticadas.

Durante gran parte del siglo XX los neurocientíficos se basaron en el mismo conjunto de técnicas desarrolladas por Cajal y Golgi para describir y categorizar la diversidad de tipos celulares en el sistema nervioso. No obstante, desde fines de la década de 1970 en adelante, tecnologías nuevas que se hicieron posibles





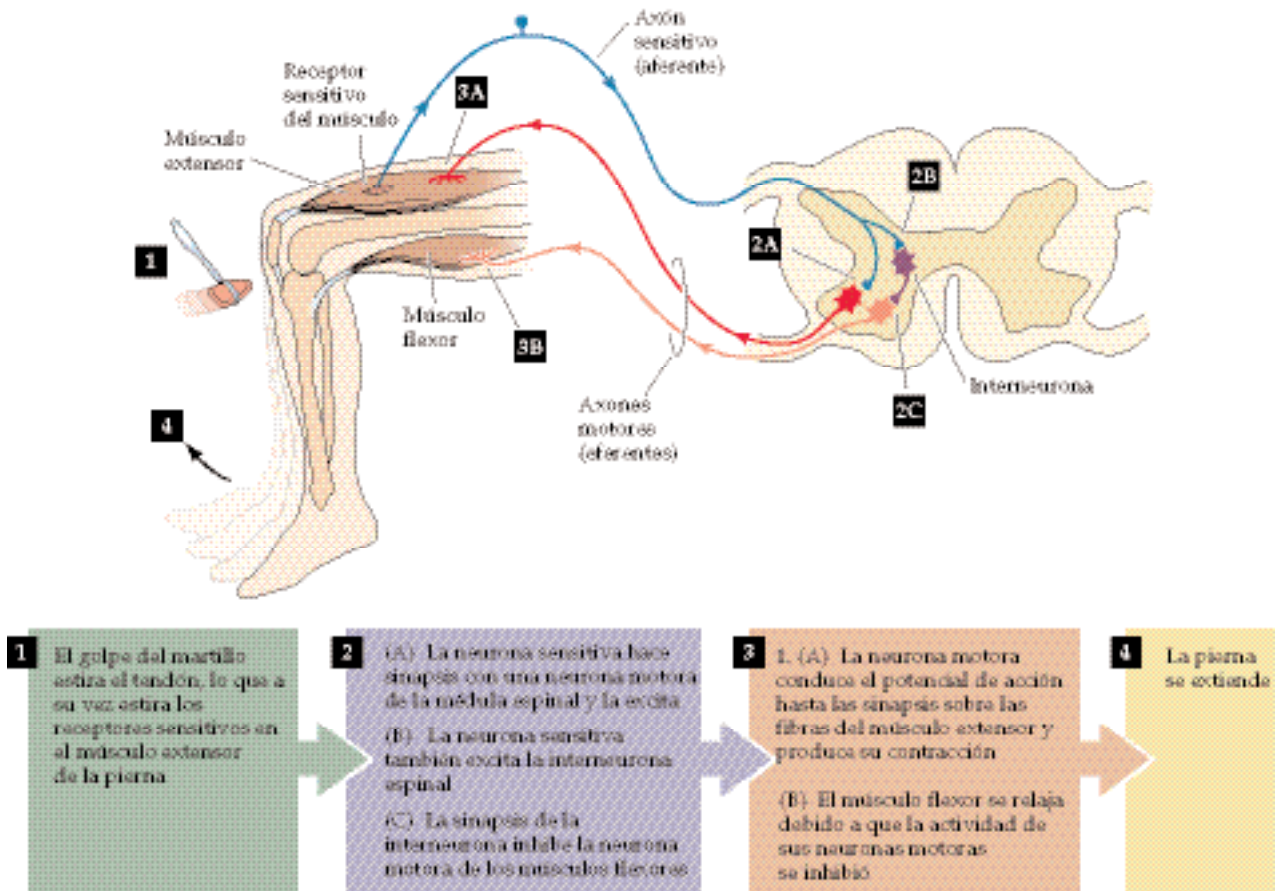
por los adelantos de la biología celular y molecular proporcionaron a los investigadores muchas herramientas adicionales para discernir las propiedades de las neuronas (fig. 1-6). Aunque los métodos de tinción de las células generales mostraron diferencias, principalmente en el tamaño y la distribución celulares, las tinciones de anticuerpos y las sondas para RNA mensajero aumentaron mucho la apreciación de tipos distintos de neuronas y glía en diferentes regiones del sistema nervioso. Al mismo tiempo, los métodos nuevos de rastreo de tractos que utilizan una amplia variedad de sustancias marcadoras permitieron explorar mucho más cabalmente las interconexiones entre grupos específicos de neuronas. Se pueden introducir marcadores en el tejido vivo o fijado que se transportan a lo largo de las prolongaciones de las células nerviosas para poner en evidencia su origen y terminación. En época más reciente se combinaron métodos genéticos y neuroanatómicos para visualizar la expresión de moléculas de marcadores fluorescentes o de otro tipo bajo el control de secuencias reguladoras de genes neurales. Este enfoque, que muestra las células individuales en tejido fijado o vivo con un detalle notable, permite identificar las células nerviosas tanto por su estado transcripcional como por su estructura. Por último, se pueden combinar las formas de determinar la identidad y la morfología molecular de las células nerviosas con mediciones de su actividad fisiológica, lo que demuestra así sus relaciones estructura-función. En la figura 1-6 se muestran ejemplos de estos distintos enfoques.

### Circuitos neurales

Las neuronas nunca funcionan de forma aislada; están organizadas en conjuntos o **circuitos neurales** que procesan tipos específicos de información y aportan las bases para la sensación, la percepción y la conducta. Las conexiones sinápticas que definen estos circuitos se realizan típicamente en una maraña densa de dendritas, terminaciones axónicas y prolongaciones de células gliales que en conjunto constituyen lo que se denomina **neuropilo** (el sufijo *-pilo* proviene de la palabra griega pilos, que significa “sentido”; véase fig. 1-3). Por lo tanto, el neuropilo es la región entre los cuerpos de las células nerviosas donde se produce la mayor parte de la conectividad sináptica.

Aunque la disposición de los circuitos neurales varía mucho según la función que cumplen, algunos elementos son característicos de estos conjuntos. Es importante la dirección del flujo de información en todo circuito particular, lo que, como es evidente, es esencial para conocer su propósito. Las células nerviosas que transportan información *hacia* el encéfalo o la médula espinal (o de modo más central, dentro de la médula espinal o el encéfalo) se denominan **neuronas aferentes**; las células nerviosas que transportan información *lejos* del encéfalo o la médula espinal (o lejos del circuito en cuestión) se denominan **neuronas eferentes**. Las **interneuronas** o las **neuronas de circuito local** sólo participan en los aspectos locales de un circuito, sobre la base de distancias cortas sobre las que se extienden sus axones. Estas tres clases funcionales –neuronas aferentes, neuronas eferentes e interneuronas– son los componentes básicos de todos los circuitos neurales.

Un ejemplo simple de un circuito neural es un conjunto de células que corresponden al **reflejo espinal miotático** (el reflejo “patelar”; fig. 1-7). Las neuronas aferentes del reflejo son **neuronas sensitivas** cuyos cuerpos celulares se ubican en los **ganglios de las raíces dorsales** y cuyos axones periféricos terminan en terminaciones sensitivas en los músculos esqueléticos (los ganglios que cumplen esta misma función en gran parte de la cabeza y el cue-

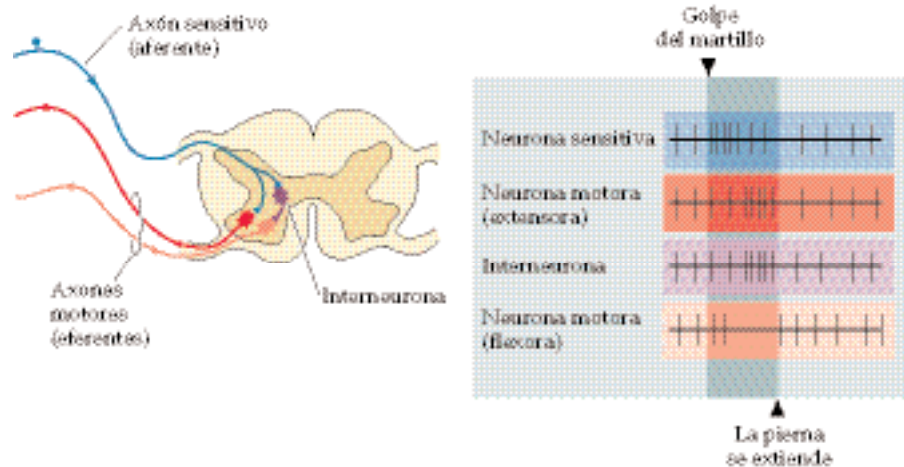


**Fig. 1-7.** Un circuito reflejo simple, la respuesta patelar (En términos más formales, reflejo miotático), muestra varios puntos acerca de la organización funcional de los circuitos nerviosos. La estimulación de los sensores periféricos (en este caso un receptor de estiramiento muscular) inicia los potenciales de acción que viajan centralmente a lo largo de los axones *aférentes* de las neuronas sensitivas. Esta información estimula las neuronas motoras espinales por medio de contactos sinápticos. Los potenciales de acción generados por el potencial sináptico en las neuronas motoras viajan de manera periférica en los axones *eferentes*, y dan origen a la contracción muscular y una respuesta conductual. Uno de los propósitos de este reflejo particular es ayudar a mantener una postura erecta frente a los cambios inesperados.

llo se denominan **ganglios de los nervios craneales**; véase el apéndice A). Los axones centrales de estas neuronas sensitivas aferentes entran en la médula espinal donde terminan sobre distintas neuronas centrales vinculadas con la regulación del tono muscular, sobre todo las **neuronas motoras** que determinan la actividad de los músculos relacionados. Éstas son las neuronas eferentes y las interneuronas del circuito. Un grupo de estas neuronas eferentes en el asta ventral de la médula espinal se proyecta hacia los músculos flexores de la extremidad y el otro hacia los músculos extensores. Las interneuronas de la médula espinal son el tercer elemento de este circuito. Las interneuronas reciben contactos sinápticos de neuronas aferentes sensitivas y hacen sinapsis sobre las neuronas motoras eferentes que se proyectan hacia los músculos flexores; por lo tanto, son capaces de modular la conexión aferencia-eferencia. Las conexiones sinápticas excitadoras entre los aferentes sensitivos y las neuronas motoras eferentes extensoras producen la contracción de los músculos extensores; a la vez, las interneuronas activadas por los aferentes son inhibitoras y su activación disminuye la actividad eléctrica en las neuronas motoras eferentes flexoras y hace que los músculos flexores se tornen menos activos (fig. 1-8). El resultado es una activación y una inactivación complementaria de los músculos sinérgicos y antagonistas que controlan la posición de la pierna.

Un cuadro más detallado de los acontecimientos que subyacen al circuito miotático o a cualquier otro puede obtenerse mediante el registro electrofisiológico (fig. 1-9). Hay dos enfoques básicos para medir la actividad eléctrica de una célula nerviosa: **registro extracelular** (también denominado registro de

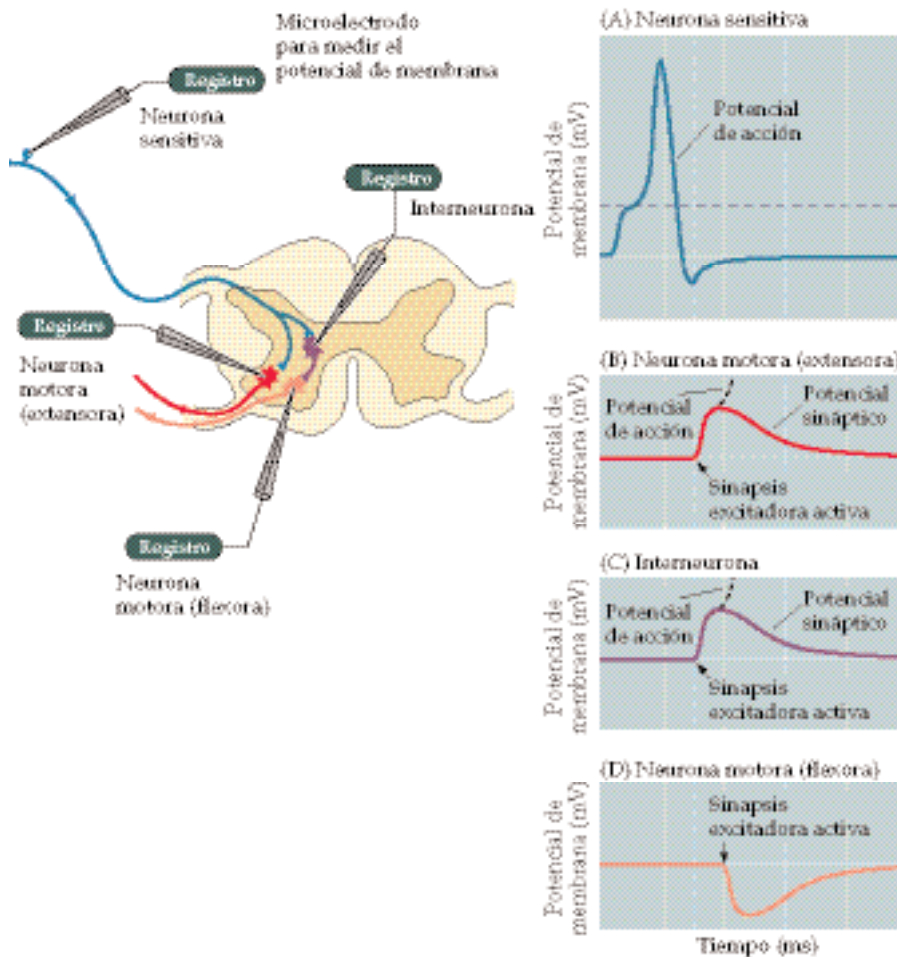
**Fig. 1-8.** Frecuencia relativa de potenciales de acción (indicada por líneas verticales individuales) en diferentes componentes del reflejo miotático cuando se activa la vía refleja. Obsérvese el efecto modulador de la interneurona.



unidad única), donde se coloca un electrodo *cerca* de la célula nerviosa de interés para detectar su actividad; y **registro intracelular**, en el que se coloca un electrodo *dentro* de la célula. Los registros extracelulares detectan fundamentalmente **potenciales de acción**, los cambios todo o nada en el potencial a través de las membranas de las células nerviosas que transmiten información desde un punto a otro en el sistema nervioso. Este tipo de registro es en particular útil para detectar patrones temporales de actividad de potenciales de acción y relacionar estos patrones con la estimulación por otras aferencias, o con episodios conductuales específicos. Los registros intracelulares pueden detectar los cambios graduados más pequeños del potencial que disparan potenciales de acción, y permiten así un análisis más detallado de la comunicación entre las neuronas dentro de un circuito. Estos potenciales que se disparan de forma graduada pueden surgir en receptores sensitivos o sinapsis, y se denominan **potenciales de receptor** o **potenciales sinápticos**, respectivamente.

Para el circuito miotático se puede medir la actividad eléctrica fuera de la célula y dentro de ella y definir así las relaciones funcionales entre las neuronas del circuito. El patrón de actividad de potenciales de acción puede medirse para cada elemento del circuito (aferentes, eferentes e interneuronas) antes, durante y después de un estímulo (véase fig. 1-8). Si se comparan el inicio, la duración y la frecuencia de la actividad de los potenciales de acción en cada célula, surge un cuadro funcional del circuito. Como resultado del estímulo, la neurona sensitiva se dispara a mayor frecuencia (esto es, más potenciales de acción por unidad de tiempo). Este incremento desencadena una frecuencia mayor de potenciales de acción tanto en las neuronas motoras extensoras como en las interneuronas. De manera simultánea, las sinapsis inhibitorias formadas por las interneuronas sobre las neuronas motoras flexoras hacen declinar la frecuencia de potenciales de acción en estas células. Por medio de un registro intracelular es posible observar directamente los cambios de potencial subyacentes a las conexiones sinápticas del circuito del reflejo miotático (véase fig. 1-9).



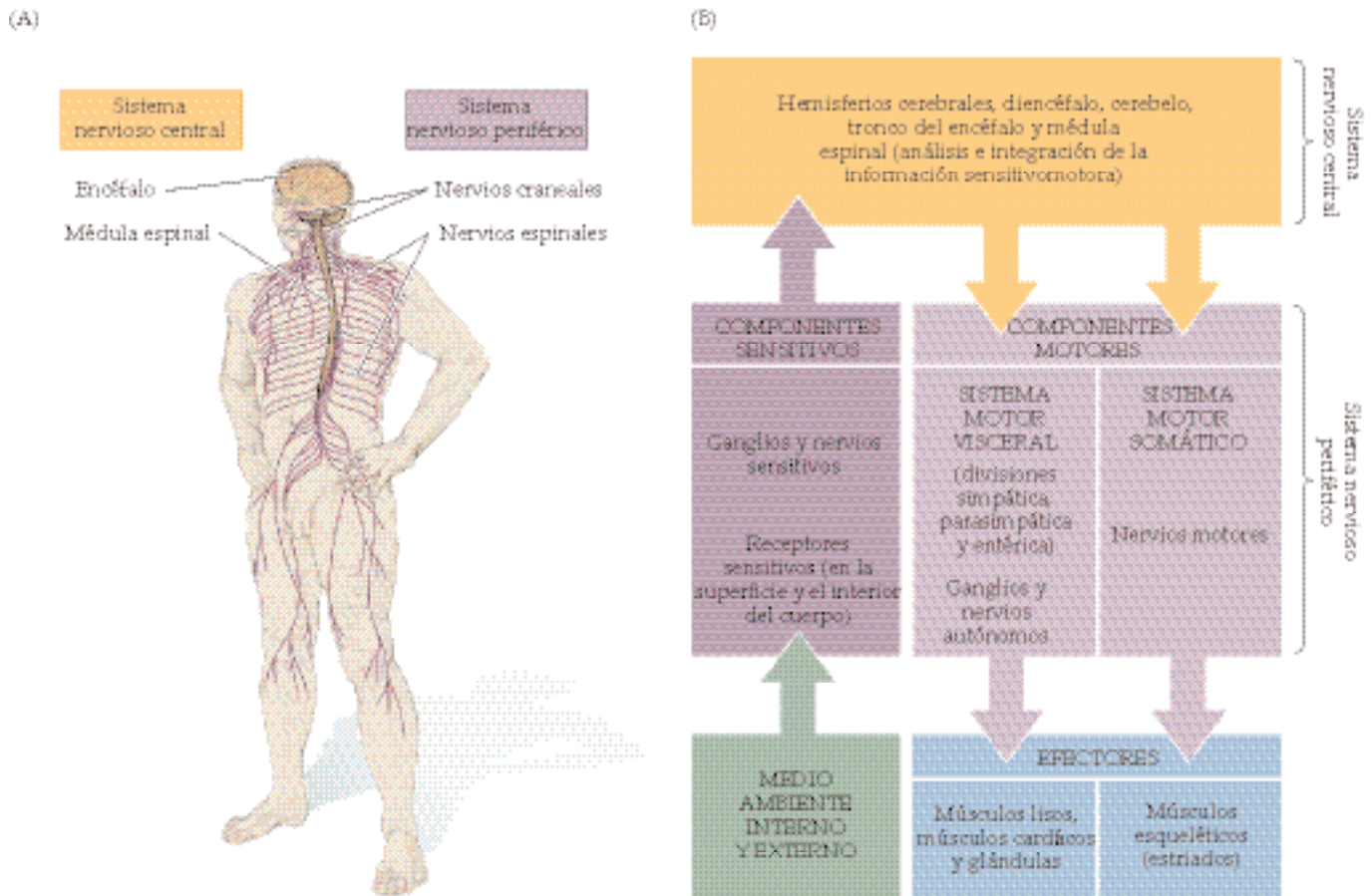


**Fig. 1-9.** Respuestas registradas dentro de la célula subyacen al reflejo miotático. **A.** Potencial de acción medido en una neurona sensitiva. **B.** Potencial disparador postsináptico registrado en una neurona motora extensora. **C.** Potencial disparador postsináptico en una interneurona. **D.** Potencial inhibitor postsináptico en una neurona motora flexora. Estos registros intracelulares son la base para conocer los mecanismos celulares de la generación del potencial de acción y los potenciales de receptor sensitivo y sinápticos que desencadenan estas señales conducidas.

## Organización general del sistema nervioso humano

Cuando se consideran en conjunto, los circuitos que procesan tipos similares de información comprenden **sistemas neurales** que desempeñan propósitos conductuales más amplios. La distinción funcional más general divide estas colecciones en **sistemas sensitivos** que adquieren y procesan información del entorno (p. ej., el sistema visual o el sistema auditivo, véase unidad II) y **sistemas motores** que responden a esta información generando movimientos y otras conductas (véase unidad III). Sin embargo, hay gran cantidad de células y circuitos que se ubican entre estos sistemas aferente y eferente relativamente bien definidos. Éstos se denominan en conjunto **sistemas de asociación** y median las funciones encefálicas más complejas y menos caracterizadas (véase unidad V).

Además de estas distinciones funcionales amplias, los neurocientíficos y los neurólogos hicieron una división convencional del sistema nervioso de los vertebrados desde el punto de vista anatómico en los componentes central y periférico (fig. 1-10). El **sistema nervioso central**, (SNC), comprende el **encéfalo** (hemisferios cerebrales, diencefalo, cerebelo y tronco del encéfalo) y la **médula espinal** (para mayor información sobre las características anatómicas macroscópicas del SNC véase apéndice A). El **sistema nervioso periférico** (SNP) implica las neuronas sensitivas que conectan los receptores sensitivos sobre la superficie del cuerpo o más profundo dentro de él con circuitos de procesamiento relevantes en el sistema nervioso central. La porción



**Fig. 1-10.** Componentes principales del sistema nervioso y sus relaciones funcionales. **A.** SNC (encéfalo y médula espinal) y SNP (nervios espinales y craneales). **B.** Diagrama de los componentes principales de los sistemas nerviosos central y periférico, y sus relaciones funcionales. Los estímulos provenientes del medio ambiente transmiten información a los circuitos procesadores en el interior del encéfalo y la médula espinal, que a su vez interpretan su significación y envían señales a los efectores periféricos que mueven el cuerpo y adaptan los funcionamientos de sus órganos internos.

motora del sistema nervioso periférico a su vez presenta dos componentes. Los axones motores que conectan el encéfalo y la médula espinal con los músculos esqueléticos constituyen la **división motora somática** del sistema nervioso periférico, mientras que las células y los axones que inervan los músculos lisos, el músculo cardíaco y las glándulas forman la **división motora visceral** o **autónoma**.

Los cuerpos de las células nerviosas en el sistema nervioso periférico se localizan en los **ganglios**, que son simplemente acumulaciones de cuerpos de células nerviosas (y células de sostén). Los axones periféricos se reúnen en haces llamados **nervios**, muchos de los cuales están envueltos por las células gliales del sistema nervioso periférico denominadas **células de Schwann**. En el sistema nervioso central las células nerviosas están organizadas de dos formas distintas. Los **núcleos** son acumulaciones locales de neuronas que tienen conexiones y funciones más o menos similares; estos grupos se encuentran distribuidos en el cerebro, el tronco del encéfalo y la médula espinal. Por el contrario, la corteza describe disposiciones laminares de células nerviosas (para obtener información adicional e ilustraciones consulte apéndice A). Las cortezas de los hemisferios cerebrales y el cerebelo proporcionan el ejemplo más claro de este principio de organización.

Los axones del sistema nervioso central se reúnen en **tractos** que son más o menos análogos a los nervios de la periferia. Los tractos que cruzan la línea

media del encéfalo se denominan **comisuras**. Dos términos histológicos amplios distinguen las regiones ricas en cuerpos de células nerviosas versus las regiones ricas en axones. La **sustancia gris** se refiere a cualquier acumulación de cuerpos celulares y neuropilo del encéfalo y la médula espinal (p. ej., núcleos o cortezas), mientras que la **sustancia blanca**, llamada así por su aspecto relativamente claro como resultado del contenido de lípidos de la mielina, se refiere a los tractos axónicos y las comisuras.

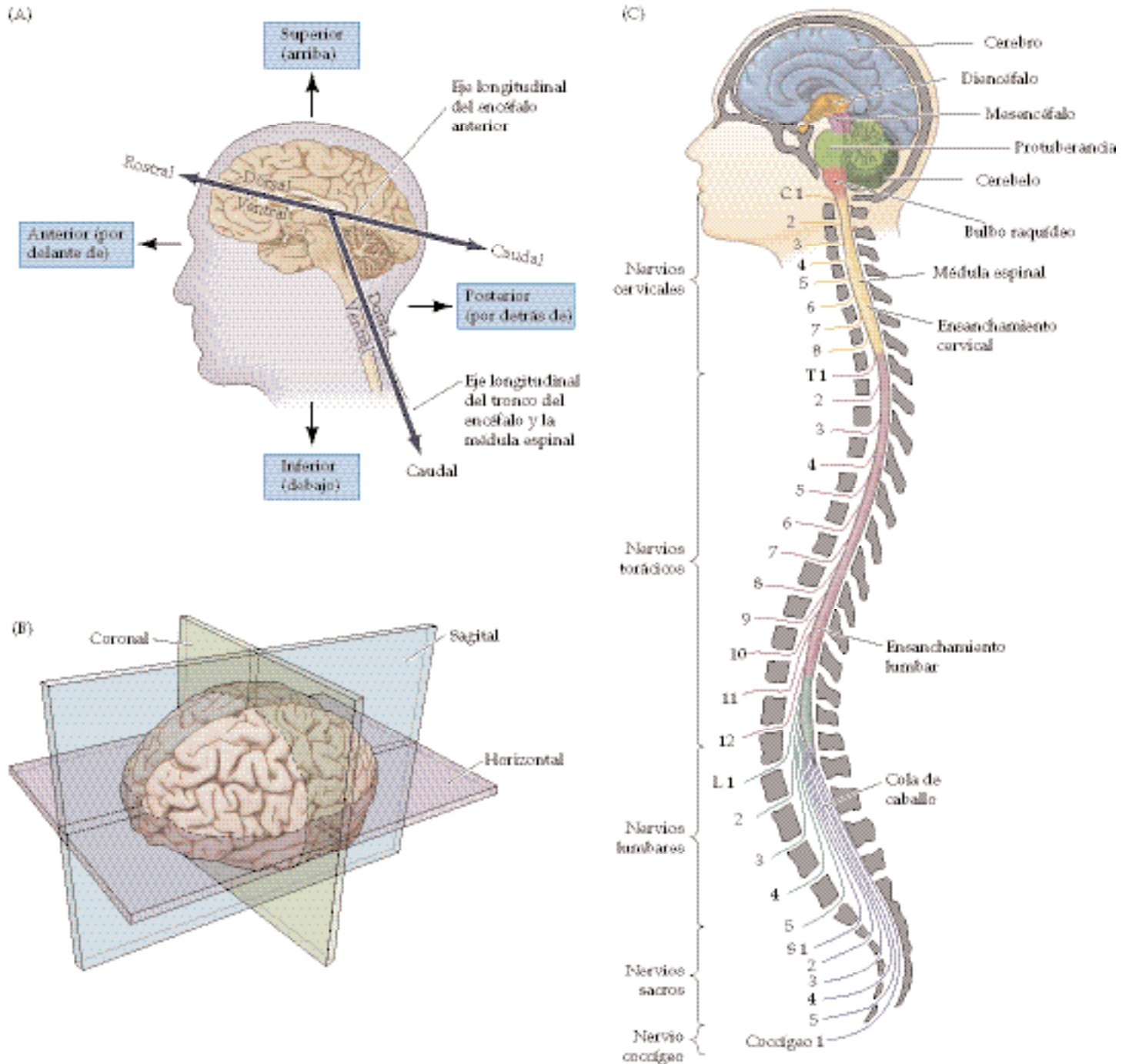
La organización de la división motora visceral del sistema nervioso periférico es un poco más complicada (véase cap. 20). Las neuronas motoras viscerales del tronco del encéfalo y la médula espinal, denominadas neuronas preganglionares, forman sinapsis con neuronas motoras periféricas situadas en los **ganglios autónomos**. Las neuronas motoras de los ganglios autónomos inervan el músculo liso, las glándulas y el músculo cardíaco, y controlan así la mayoría de las conductas involuntarias (visceral). En la **división simpática** del sistema motor autónomo, los ganglios se sitúan a lo largo de la columna vertebral o por delante de ella y envían sus axones a distintas dianas periféricas. En la **división parasimpática** los ganglios se sitúan dentro de los órganos que inervan. Otro componente del sistema motor visceral, llamado **sistema entérico**, está formado por ganglios pequeños y neuronas individuales dispersas en toda la pared del intestino. Estas influyen en la motilidad y la secreción gástrica.

## Terminología neuroanatómica

Describir la organización del sistema nervioso requiere un conocimiento rudimentario de la terminología anatómica. Los términos utilizados para especificar la localización en el sistema nervioso central son los mismos que se usan para la descripción anatómica macroscópica del resto del cuerpo (fig. 1-11). Así, *anterior* y *posterior* indican frente y dorso (cabeza y cola); *rostral* y *caudal*, hacia la cabeza y la cola; *dorsal* y *ventral*, arriba y abajo (dorso y vientre), y *medial* y *lateral*, en la línea media o al costado. No obstante, la comparación entre estas coordenadas en el cuerpo versus el encéfalo puede ser confusa. Para la totalidad del cuerpo estos términos anatómicos se refieren al eje mayor, que es recto. Sin embargo, el eje mayor del sistema nervioso central tiene una curva. En los seres humanos y otros bípedos se necesita una inclinación compensadora del eje rostrocaudal del encéfalo para comparar de manera correcta los ejes corporales con los encefálicos. Una vez realizado este ajuste, se pueden asignar fácilmente los ejes al encéfalo.

La asignación correcta de los ejes anatómicos indica entonces los planos estándar para los cortes histológicos o las imágenes vivas (véase recuadro A) usadas para estudiar la anatomía interna del encéfalo (véase fig. 1-11B). Los **cortes horizontales** (también llamados **axiales** o **transversos**) se toman paralelos al eje rostrocaudal del encéfalo; por lo tanto, en un individuo en posición erecta estos cortes son paralelos a la tierra. Los cortes tomados en el plano que divide los dos hemisferios son **sagitales**, y pueden categorizarse a su vez como **mediosagitales** y **parasagitales**, según que el corte se encuentre cerca de la línea media (mediosagital) o más lateral (parasagital). Los cortes tomados en el plano del rostro se denominan **coronales** o **frontales**. Por lo general se utilizan términos diferentes para referirse a los cortes de la médula espinal. El plano de corte ortogonal a la longitud de la médula espinal se denomina **transverso**, mientras que los cortes paralelos al eje mayor de la médula se denominan **longitudinales**. En un corte transversal de la médula espinal humana, los





**Fig. 1-11.** Se desarrolló un pliegue en el eje mayor del sistema nervioso a medida que los seres humanos desarrollaron la postura erecta, lo que condujo a un ángulo aproximado de  $120^\circ$  entre el eje mayor del tronco del encéfalo y el del encéfalo anterior. En (A) están indicadas las consecuencias de este pliegue para la terminología anatómica. Los términos *anterior*, *posterior*, *superior* e *inferior* se refieren al eje mayor del cuerpo, que es recto. Por lo tanto, indican la misma dirección tanto para el encéfalo anterior como para el tronco del encéfalo. Por el contrario, los términos *dorsal*, *ventral*, *rostral* y *caudal* se refieren al eje mayor del sistema nervioso central. La dirección dorsal es hacia atrás para el tronco del encéfalo y la médula espinal, pero hacia la parte superior de la cabeza para el encéfalo anterior. La dirección opuesta es ventral. La dirección rostral hacia la parte superior de la cabeza para el tronco del encéfalo y la médula espinal, pero hacia el rostro para el encéfalo anterior. La dirección opuesta es caudal. **B.** Planos principales de corte utilizados para cortar el encéfalo u obtener imágenes de él. **C.** Subdivisiones y componentes del sistema nervioso central. (Obsérvese que la posición de las llaves del lado izquierdo de la figura se refiere a las vértebras, no a los segmentos espinales.)

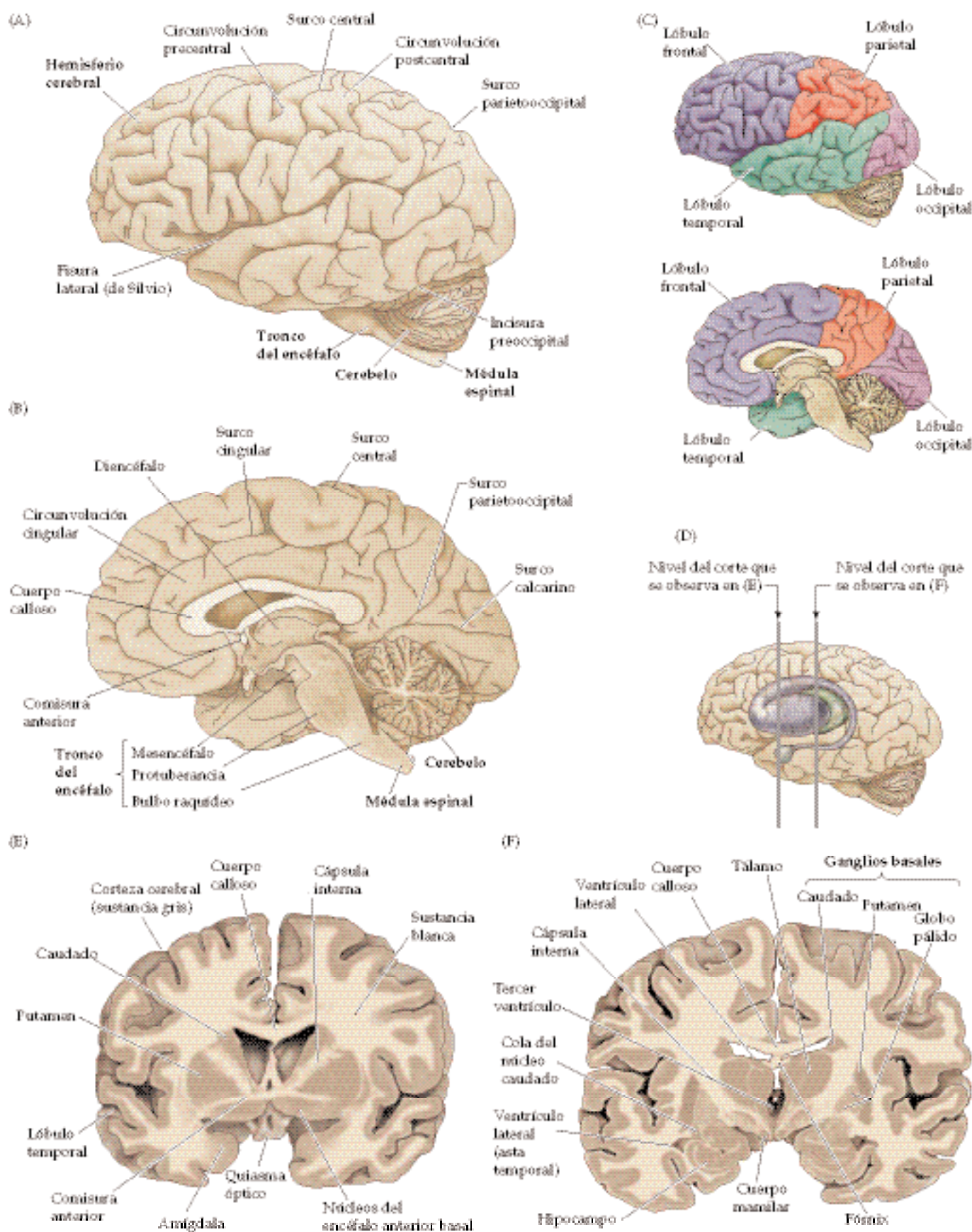
ejes dorsal y ventral, y los ejes anterior y posterior indican las mismas direcciones (véase fig. 1-11). Aunque esta terminología puede ser tediosa, es esencial para conocer las subdivisiones básicas del sistema nervioso (fig. 1-11C).

### Subdivisiones del sistema nervioso central

Por lo general, se considera que el sistema nervioso central (definido como el **encéfalo** y la **médula espinal**) tiene siete partes básicas: la **médula espinal**, el **bulbo raquídeo**, la **protuberancia**, el **cerebelo**, el **mesencéfalo**, el **diencéfalo** y los **hemisferios cerebrales** (véanse figs. 1-10 y 1-11C). Todas estas subdivisiones son atravesadas por espacios llenos de líquido llamados **ventrículos** (se puede hallar un informe detallado del sistema ventricular en el apéndice B). Los ventrículos son el remanente de la luz que se forma al plegarse la placa neural para formar el tubo neural al comienzo del desarrollo (véase cap. 21). Las variaciones en la configuración y el tamaño del espacio ventricular maduro son característicos de cada región del encéfalo adulto. El bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo se denominan en conjunto **tronco del encéfalo** y rodean el **cuarto ventrículo** (bulbo raquídeo y protuberancia) y el **acueducto cerebral** (mesencéfalo). El diencéfalo y los hemisferios cerebrales se denominan en conjunto **encéfalo anterior**, y encierran el **tercer ventrículo** y los **ventrículos laterales**, respectivamente. Dentro del tronco del encéfalo están los **núcleos de los nervios craneales** que reciben aferencias de los **ganglios sensitivos craneales** mencionados antes, a través de los **nervios sensitivos craneales**, o dan origen a axones que constituyen los **nervios motores craneales** (véase apéndice A).

El tronco del encéfalo también es un conducto para varios tractos mayores en el sistema nervioso central que transmiten información sensitiva desde la médula espinal y el tronco del encéfalo hacia el encéfalo anterior, o transmiten órdenes motoras del encéfalo anterior nuevamente hacia las neuronas motoras en el tronco del encéfalo y la médula espinal. En consecuencia, el conocimiento detallado de las consecuencias del daño del tronco del encéfalo proporciona a los neurólogos y otros médicos una herramienta esencial para localizar y diagnosticar una lesión encefálica. El tronco del encéfalo contiene otros numerosos núcleos que participan en muchas funciones importantes, como el control de la frecuencia cardíaca, la respiración, la presión arterial y el nivel de conciencia. Por último, una de las características más sobresalientes del tronco del encéfalo es el **cerebelo**, que se extiende sobre gran parte de su cara dorsal. El cerebelo es esencial para la coordinación y la planificación del movimiento (véase cap. 18) y para el aprendizaje de las tareas motoras y el almacenamiento de esa información (véase cap. 30).

Hay varias subdivisiones anatómicas del encéfalo anterior. Las estructuras anatómicas más obvias son los **hemisferios cerebrales** prominentes (fig. 1-12). En los seres humanos los hemisferios cerebrales (cuyas porciones más externas son láminas continuas y muy plegadas de corteza) son proporcionalmente más grandes que en cualquier otro mamífero, y se caracterizan por **circunvoluciones** (giros) o crestas de tejido cortical plegado y **surcos**, las hendiduras que dividen las circunvoluciones entre sí (p. ej., como se observa en la tapa de este libro). Aunque los patrones de circunvoluciones y surcos varían de un individuo a otro, hay algunos puntos de referencia sistemáticos que ayudan a dividir los hemisferios en cuatro **lóbulos**. Los nombres de los lóbulos derivan de los huesos craneales que los cubren: **occipital**, **temporal**, **parietal** y **frontal**. Una característica clave de la anatomía de la superficie del cerebro es el **surco central**





◀ **Fig. 1-12.** Anatomía macroscópica del encéfalo anterior. **A.** Anatomía de la superficie de los hemisferios cerebrales que muestra los cuatro lóbulos del encéfalo y los surcos y las circunvoluciones principales. En esta vista imaginaria también se pueden ver el sistema ventricular y los ganglios basales. **B.** Vista mediosagital que muestra la localización de hipocampo, amígdala, tálamo e hipotálamo.

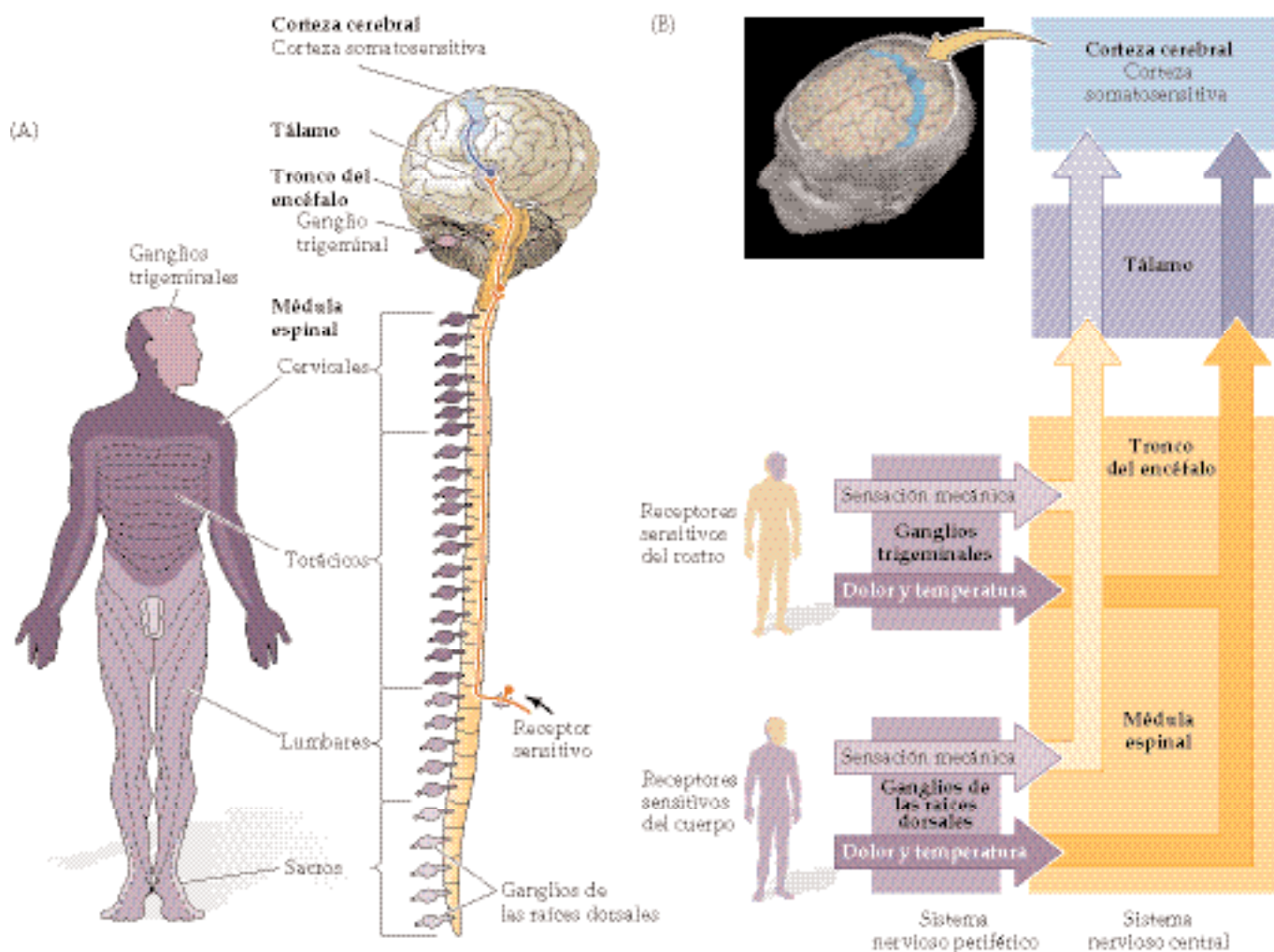
situado más o menos a mitad de camino entre los polos rostral y caudal de los hemisferios (fig. 1-12A). Este surco prominente divide el lóbulo frontal en el extremo rostral del hemisferio del lóbulo parietal más caudal. A ambos lados del surco central se destacan las circunvoluciones precentral y postcentral. Estas circunvoluciones también son funcionalmente significativas, ya que la primera contiene la corteza motora primaria importante para controlar el movimiento, y la postcentral contiene la corteza somatosensitiva primaria que es importante para los sentidos del cuerpo (véase más adelante).

Las subdivisiones restantes del encéfalo anterior se sitúan más profundas en los hemisferios cerebrales (fig. 1-12B). Las que más se destacan es el grupo de estructuras profundas involucradas en los procesos motores y cognitivos que se denominan en conjunto **ganglios basales**. Otras estructuras en particular importantes son el **hipocampo** y la **amígdala** en los lóbulos temporales (se trata de sustratos vitales para la memoria y la conducta emocional, respectivamente) y los **bulbos olfatorios** (las estaciones centrales para el procesamiento de la información quimiosensitiva que surge en las neuronas receptoras en la cavidad nasal) sobre la cara anteroinferior de los lóbulos frontales. Por último, el **tálamo** se ubica en el diencefalo y es un área de relevo crítica para la información sensitiva (aunque también tiene muchas otras funciones); el **hipotálamo**, que como su nombre lo indica se sitúa por debajo del tálamo, es la estructura organizadora central para la regulación de muchas funciones homeostáticas del cuerpo (p. ej., alimentación, ingestión de líquidos, termorregulación).

Esta descripción básica de los puntos de referencia anatómicos más importantes proporciona un marco de trabajo para comprender cómo se comunican entre ellas las neuronas ubicadas en estructuras encefálicas diferentes y ampliamente distribuidas para definir **sistemas neurales** dedicados a codificar, procesar y transmitir tipos específicos de información acerca de aspectos del entorno del organismo, e iniciar y coordinar luego respuestas conductuales apropiadas.

## Principios de la organización de los sistemas neurales

Estas capacidades perceptivas y motoras complejas del encéfalo reflejan la función integrada de distintos sistemas neurales. El procesamiento de la información somatosensitiva (que se origina en los receptores de piel, tejidos subcutáneos y sistema musculoesquelético que responden a deformación física en la superficie del cuerpo o desplazamiento de músculos y articulaciones) proporciona un ejemplo conveniente. Estas estructuras ampliamente distribuidas que participan en la generación de las sensaciones somáticas se denominan **sistema somatosensitivo** (fig. 1-13). Los componentes en el sistema nervioso periférico son los receptores distribuidos en toda la piel y en músculos y tendones, las



**Fig. 1-13.** Organización anatómica y funcional del sistema somatosensitivo. Los componentes del sistema nervioso central del sistema somatosensitivo se encuentran en la médula espinal, el tronco del encéfalo, el tálamo y la corteza cerebral. **A.** La información somatosensitiva de la superficie del cuerpo se traza según los ganglios de las raíces dorsales, que aquí se esquematizan unidos a la médula espinal. Los distintos tonos de púrpura indican la correspondencia entre las regiones de la superficie corporal y los ganglios de las raíces dorsales que transmiten información desde la superficie corporal hasta el sistema nervioso central. La información proveniente de cabeza y cuello se transmite hasta el SNC a través de los ganglios trigeminales. **B.** La información somatosensitiva viaja desde los receptores sensitivos periféricos a través de vías paralelas para las sensaciones mecánica y de dolor y temperatura. Estas vías paralelas hacen relevo a través de la médula espinal y el tronco del encéfalo, para enviar finalmente información sensitiva hasta el tálamo, desde donde se transmite a la corteza somatosensitiva en la circunvolución postcentral (indicada en azul en la imagen del encéfalo entero; RM cortesía de L. E. White, J. Vovoydic y S. M. Williams).

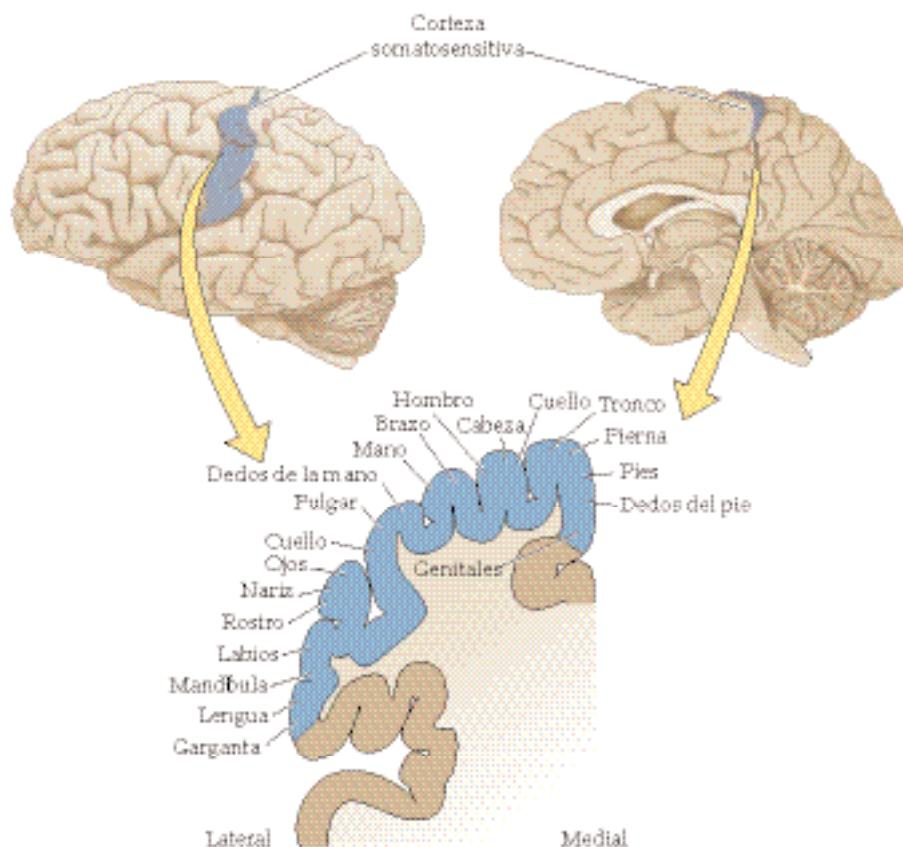
neuronas relacionadas en los ganglios de la raíz dorsal, y las neuronas en algunos ganglios craneales. Entre los componentes del sistema nervioso central se incluyen neuronas en la médula espinal; los tractos largos de sus axones, que se originan en la médula espinal, cruzan a través del tronco del encéfalo y finalmente terminan en distintos **núcleos de relevo** en el tálamo en el diencéfalo. Las estructuras diana incluso más altas de las neuronas talámicas son las áreas corticales que rodean a la circunvolución postcentral que se denominan en conjunto **corteza somatosensitiva**. Por lo tanto, el sistema somatosensitivo presenta poblaciones específicas de neuronas prácticamente en todas las subdivisiones del sistema nervioso.

Otros dos principios de la organización del sistema nervioso son evidentes en el sistema somatosensitivo: la **organización topográfica** y la preponderancia de las **vías paralelas** (véase fig. 1-13). Como su nombre lo indica, topografía se refiere a una función de mapeo —en este caso un mapa de la superficie corporal en el que puedan discernirse las distintas estructuras que constituyen el sistema somatosensitivo. Por lo tanto, se trazan áreas adyacentes sobre la superficie corporal a regiones adyacentes en los núcleos, los tractos de sustancia blanca y las zonas diana talámicas y corticales del sistema. Comenzando en la periferia, las células de cada ganglio de la raíz dorsal definen un **dermatoma** separado (área de piel inervada por las prolongaciones de células provenientes de una sola raíz dorsal). En la médula espinal, de caudal a rostral, los dermatomas están representados en regiones correspondientes de la médula espinal de sacros (dorso) a lumbares (piernas) a torácicos (tórax) y cervicales (brazos y hombros) (véanse figs. 1-13 y 1-11C). Esta **somatotopia** se mantiene en los tractos somatosensitivos de la médula espinal y el tronco del encéfalo que transmiten información a las estructuras relevantes del encéfalo anterior del sistema somatosensitivo (fig. 1-14).

Las **vías paralelas** se refieren a la de los axones de las células nerviosas que procesan los distintos atributos del estímulo que comprenden una modalidad sensitiva, motora o cognitiva particular. Para la sensación somática, los atributos del estímulo que se transmiten a través de vías paralelas son dolor, temperatura, tacto, presión y propiocepción (el sentido de posición articular o de las extremidades). Desde los ganglios de las raíces dorsales, a través de la médula espinal y el tronco del encéfalo, y hasta la corteza somatosensitiva, estas submodalidades se mantienen en gran parte divididas. Por lo tanto, desde el punto de vista anatómico, bioquímico y fisiológico distintas neuronas traducen, codifican y transmiten información de dolor, temperatura y mecánica. Aunque esta información luego se integra para proporcionar la percepción unitaria de los estímulos relevantes, las neuronas y los circuitos en el sistema somatosensitivo están claramente especializados para procesar aspectos separados de la sensibilidad somática.

Este bosquejo básico de la organización del sistema somático es representativo de los principios pertinentes al conocimiento de cualquier sistema neural. En todos los casos será apropiado considerar la distribución anatómica de los circuitos neurales dedicados a una función particular, el modo en que la función está representada o se “mapea” en los elementos neurales dentro del sistema y de qué modo se segregan los distintos atributos del estímulo dentro de los subgrupos de neuronas que comprenden el sistema. Estos detalles proporcionan un marco de trabajo para comprender de qué modo la actividad dentro del sistema proporciona una representación del estímulo relevante, la respuesta motora requerida y correlaciones cognitivas de orden superior.





**Fig. 1-14.** Organización somatotópica de la información sensitiva. *Arriba:* localizaciones de las áreas corticales somatosensitiva primaria y secundaria en la superficie lateral del encéfalo. *Abajo:* representación cortical de diferentes regiones de piel.

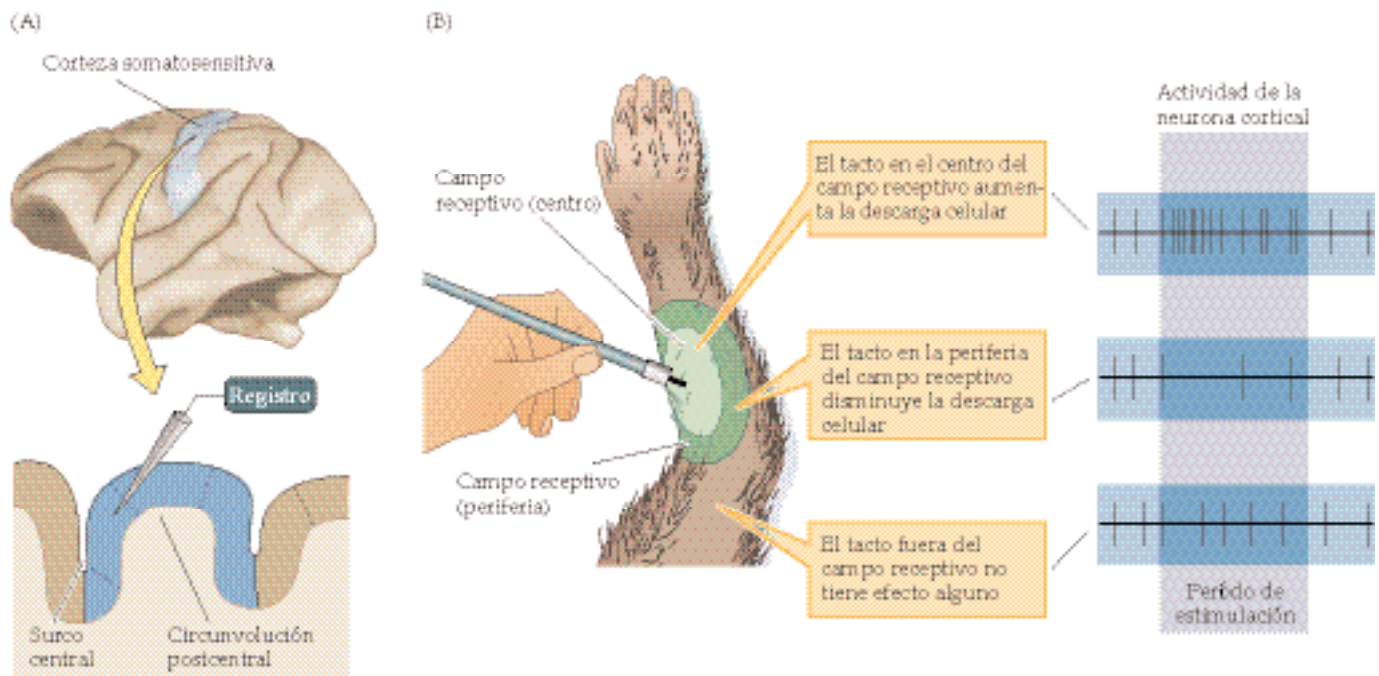
### Análisis funcional de los sistemas neurales

Actualmente hay una amplia gama de métodos fisiológicos para evaluar la actividad eléctrica (y metabólica) de los circuitos neuronales que forman un sistema neural. Sin embargo, dos enfoques fueron en particular útiles para definir el modo en que los sistemas neurales representan información. El método más utilizado es el **registro electrofisiológico de célula única** o **de unidad única** con microelectrodos (véase antes; este método a menudo registra en varias células cercanas además de una seleccionada, y proporciona más información útil). El uso de microelectrodos para registrar la actividad de potenciales de acción proporciona un análisis célula a célula de los mapas topográficos de la organización (fig. 1-15) y puede dar información específica sobre el tipo de estímulo para el cual la neurona está “afinada” (esto es, el estímulo que produce un cambio máximo en la actividad del potencial de acción desde el estado basal). A menudo se utiliza el análisis de unidad única para definir el **campo receptivo** de una neurona: la región en el espacio sensorial (p. ej., la superficie corporal o una estructura especializada como la retina) dentro de la cual un estímulo específico produce la respuesta máxima de potencial de acción. Este enfoque para conocer los sistemas neurales fue introducido por Stephen Kuffler y Vernon Mountcastle a comienzos de la década de 1950 y en el presente lo utiliza-

ron varias generaciones de neurocientíficos para evaluar la relación entre estímulos y respuestas neuronales en los sistemas sensitivo y motor. En la actualidad las técnicas de registro eléctrico a nivel de una única célula se extendieron y refinaron para incluir el análisis de una sola célula y a la vez de numerosas células en animales que realizan tareas cognitivas complejas, los registros intracelulares en animales intactos y el uso de electrodos en parches para detectar y monitorizar la actividad de moléculas individuales de la membrana que finalmente subyacen al señalamiento neural (véase unidad I).

La segunda área importante en la que se lograron adelantos técnicos notables son las **imágenes encefálicas funcionales** en seres humanos (y en menor grado en animales), que revolucionaron el conocimiento funcional de los sistemas neurales en las dos últimas décadas (recuadro A). Al contrario de los métodos eléctricos para registrar la actividad neural, que son invasores en el sentido de tener que exponer el encéfalo e insertar electrodos en él, las imágenes funcionales no son invasoras y por lo tanto se pueden aplicar a pacientes y sujetos normales. Además, las imágenes funcionales permiten la evaluación simultánea de varias estructuras encefálicas (que es posible pero obviamente difícil con métodos de registro eléctrico). Las tareas que pueden evaluarse mediante imágenes funcionales permiten un enfoque más ambicioso e integrador del estudio de las operaciones de un sistema neural.

En los últimos 20 años estos métodos no invasores permitieron que los neurocientíficos evalúen la representación de una cantidad enorme de conductas humanas complejas, y al mismo tiempo aportaron herramientas diagnósticas



**Fig. 1-15.** Registro electrofisiológico de unidad única de una neurona piramidal cortical, que muestra el patrón de descarga en respuesta a un estímulo periférico específico. **A.** Disposición experimental típica. **B.** Terminación de los campos receptivos neuronales.

que se utilizan cada vez más de rutina. Muchas de las observaciones resultantes confirmaron las inferencias acerca de la localización funcional y la organización de los sistemas neurales que originariamente se basaron en el estudio de los pacientes neurológicos que mostraban una conducta alterada después de un accidente cerebrovascular u otras formas de lesión encefálica. Sin embargo, otros hallazgos aportaron conocimientos nuevos sobre la forma en que funcionan los sistemas neurales en el encéfalo humano.

### Análisis de la conducta compleja

Muchos de los adelantos más anunciados en la neurociencia moderna involucraron una reducción de la complejidad del encéfalo hasta los componentes que se analizan más fácilmente; esto es, genes, moléculas o células. No obstante, el encéfalo funciona como una totalidad y el estudio de las funciones encefálicas más complejas (y, para algunos, más interesantes) como percepción, lenguaje, emoción, memoria y conciencia aún es un desafío central para los neurocientíficos contemporáneos. Reconociendo este desafío, en los últimos 20 años más o menos surgió un campo llamado **neurociencia cognitiva** dedicado de manera específica a comprender estas cuestiones (véase unidad V). Esta evolución también rejuveneció el campo de la neuroetología (dedicado a observar conductas complejas de animales en sus entornos naturales; p. ej., la comunicación social en las aves y los primates no humanos) y estimuló el desarrollo de tareas para evaluar mejor la génesis de las conductas complejas en los seres humanos. Cuando se usan combinadas con imágenes funcionales, las tareas conductuales bien designadas pueden facilitar la identificación de redes encefálicas dedicadas a funciones complejas específicas, entre las que se incluyen habilidades de lenguaje, capacidad matemática y musical, respuestas emocionales, juicios estéticos y pensamiento abstracto. También se pueden utilizar tareas conductuales cuidadosamente construidas para estudiar la patología de las enfermedades encefálicas complejas que comprometen la cognición, como la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia y la depresión.

En resumen, los esfuerzos nuevos o revitalizados para estudiar las funciones encefálicas superiores con técnicas cada vez más poderosas ofrecen formas de comenzar a conocer incluso los aspectos más complejos de la conducta humana.



## Recuadro A

### Técnicas de imágenes encefálicas

En la década de 1970 la **tomografía computarizada** o **TC** abrió una nueva era en las imágenes no invasoras al introducir el uso de la tecnología de procesamiento computarizado para ayudar a sondear el encéfalo viviente. Antes de la TC, la única técnica por imágenes encefálicas disponible era la radiografía convencional, que tenía escaso contraste de tejidos blandos y comprendía una exposición a la radiación relativamente alta.

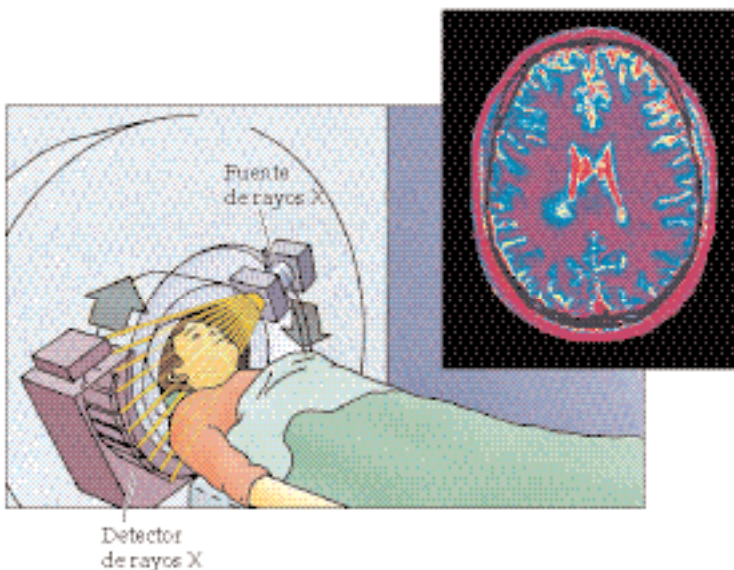
El enfoque de la TC utiliza un haz de rayos X estrecho y una hilera de detectores muy sensibles colocados en lados opuestos de la cabeza para sondear sólo una pequeña porción de tejido a la vez con exposición limitada a la radiación (véase fig. A). Para formar una imagen, el tubo de rayos X y los detectores rotan alrededor de la cabeza para recoger información de radiodensidad de todas las orientaciones que rodean un corte estrecho. Las técnicas de procesamiento computarizado calculan

luego la radiodensidad de cada punto dentro del plano de corte, produciendo una imagen topográfica (tomo significa “corte” o “trozo”). Si el paciente es movilizado lentamente a través del tomógrafo mientras el tubo de rayos X rota de esta forma, se puede crear una matriz de radiodensidad tridimensional, que permite computarizar las imágenes para cualquier plano a través del encéfalo. Las TC permiten distinguir con facilidad la sustancia blanca de la sustancia gris, diferenciar muy bien los ventrículos y mostrar muchas otras estructuras encefálicas con una resolución espacial de varios milímetros.

Las imágenes encefálicas dieron otro gran paso hacia adelante en la década de 1980 con el desarrollo de la **resonancia magnética (RM)**. La RM se basa en que los núcleos de algunos átomos actúan como imanes que giran y que, si se los coloca en un campo magnético fuerte, cubrirán el campo y girarán a una frecuencia que depende

de la fuerza del campo. Si ellos reciben entonces un pulso breve de radiofrecuencia ajustado a su frecuencia de giro se alejan de su alineación con el campo y luego emiten energía en forma oscilatoria a medida que se realinean gradualmente con el campo. La fuerza de la señal emitida depende de la cantidad de núcleos que participan en este proceso. Para obtener información espacial en la RM, el campo magnético se distorsiona ligeramente imponiendo gradientes magnéticos a lo largo de tres ejes espaciales diferentes de modo que solo los núcleos en ciertas localizaciones están ajustados a la frecuencia del detector en cualquier momento dado. Casi todos los resonadores utilizan detectores ajustados a las radiofrecuencias de los núcleos de hidrógeno giratorios en moléculas de agua, y crean así imágenes basadas en la distribución del agua en diferentes tejidos. Una manipulación cuidadosa de los gradientes de campo magnético y los pulsos de radiofrecuencia hace posible construir imágenes extraordinariamente detalladas del encéfalo en cualquier localización y orientación, con una resolución submilimétrica.

El campo magnético fuerte y los pulsos de radiofrecuencia utilizados en la RM son inocuos, lo que convierte a esta técnica en completamente no invasora (aunque los objetos metálicos que se encuentran dentro del resonador o cerca de él constituyen una preocupación para la seguridad) (véase fig. B). La RM también es en extremo versátil porque, al modificar los parámetros del resonador, se pueden generar imágenes basadas en una amplia variedad de diferentes mecanismos de contraste. Por ejemplo, las imágenes convencionales de RM aprovechan que el hidrógeno en distintos tipos de tejido (p. ej., sustancia



A. En la tomografía computarizada, la fuente de rayos X y los detectores se mueven alrededor de la cabeza del paciente. El recuadro muestra un corte horizontal de TC del encéfalo de un adulto normal.

(continúa)

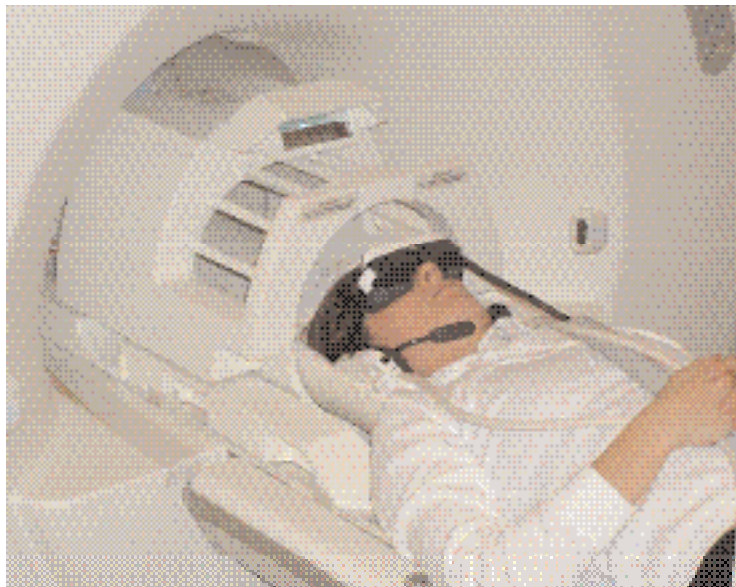
## Recuadro A (cont.)

### Técnicas de imágenes encefálicas

gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo) tiene velocidades de realineación ligeramente diferentes, lo que indica que el contraste de los tejidos blandos puede manipularse simplemente ajustando el momento en que se mide la señal de hidrógeno que se realinea. También se pueden utilizar diferentes regulaciones de los parámetros para generar imágenes en las cuales las sustancias gris y blanca son invisibles, pero en las que sobresale la vasculatura encefálica con gran detalle. La seguridad y la versatilidad convirtieron la RM en la técnica de elección para obtener imágenes de la estructura encefálica en la mayoría de las aplicaciones.

También se hizo posible la obtención de imágenes de variaciones funcionales en el encéfalo viviente con el desarrollo reciente de técnicas para detectar cambios pequeños localizados en el metabolismo o el flujo sanguíneo cerebral. Para conservar energía, el encéfalo regula su flujo sanguíneo de modo que las neuronas activas con demandas metabólicas relativamente altas reciben más sangre que neuronas relativamente inactivas. La detección y el trazado de estos cambios locales en el flujo sanguíneo cerebral forma la base para tres técnicas de imágenes encefálicas funcionales muy utilizadas: la **tomografía por emisión de positrones (PET)**, la **tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)** y la **resonancia magnética funcional (RMf)**.

En la PET se incorporan isótopos emisores de positrones inestables en diferentes reactivos (incluidos agua, moléculas precursoras de neurotransmisores específicos o glucosa) y se los inyecta en el torrente sanguíneo. El oxígeno y la glucosa marcados se acumulan con rapidez en las áreas con mayor actividad metabólica y las sondas de

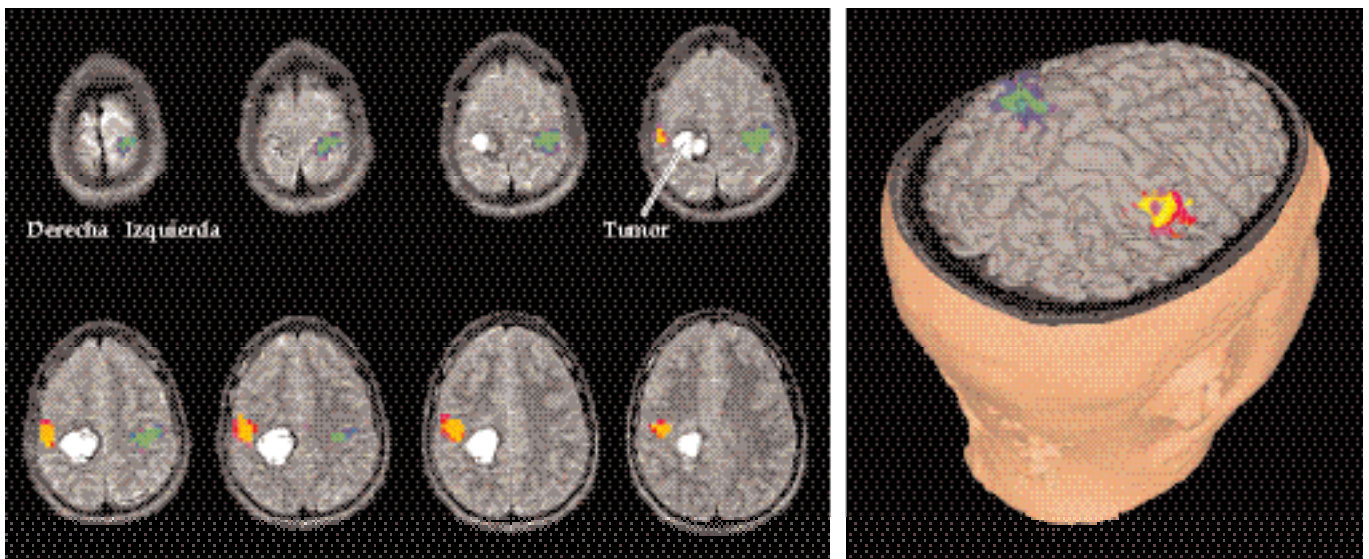


**B.** En la RM la cabeza se coloca en el centro de un gran imán. Una antena espiral de radiofrecuencia se coloca alrededor de la cabeza para excitar y registrar la señal de resonancia magnética. En la RMf, los estímulos pueden presentarse utilizando gafas de video de realidad virtual y audífonos estereofónicos mientras el paciente está en el interior del resonador.

transmisores marcados se captan selectivamente en regiones apropiadas. A medida que el isótopo inestable se desintegra, conduce a la emisión de dos positrones que se mueven en direcciones opuestas. Los detectores de rayos gamma colocados alrededor de la cabeza registran un “golpe” sólo cuando dos detectores separados por 180° reaccionan en forma simultánea. Se pueden generar entonces imágenes de la densidad del isótopo en los tejidos (en forma muy similar a la manera en que se calculan las imágenes por TC) que muestran la localización de las regiones activas con una resolución espacial de unos 4 mm. Según la sonda inyectada, las imágenes de PET pueden utilizarse para visualizar cambios dependientes de la actividad en flujo sanguíneo, metabolismo tisular o actividad bioquímica. Las imágenes de SPECT son simi-

lares a las de PET, ya que comprenden la inyección o la inhalación de un compuesto radiomarcado (p. ej.,  $^{133}\text{Xe}$  o yodoanfetamina marcada con 123I), que producen protones detectados por una cámara gamma que se mueve rápidamente alrededor de la cabeza.

En la actualidad la RM funcional, variante de la RM, ofrece el mejor enfoque para visualizar la función encefálica basada en el metabolismo local. La RMf se basa en que la hemoglobina en la sangre distorsiona ligeramente las propiedades de resonancia magnética de los núcleos de hidrógeno en su vecindad y el grado de distorsión magnética cambia en función de que la hemoglobina tenga oxígeno ligado a ella. Cuando un área encefálica es activada por una tarea especial comienza a utilizar más oxígeno y en pocos segundos la microvasculatura encefálica respon-



C. Imágenes por RM de un paciente adulto con un tumor encefálico, con actividad de RMf durante una tarea de movimiento de las manos superpuesta (la actividad de la mano izquierda se muestra en amarillo; la actividad de la mano derecha, en verde). A la derecha hay una vista reconstruida tridimensional de superficie de los mismos datos.

de aumentando el flujo de sangre rica en oxígeno en el área activa. Estos cambios en la concentración de oxígeno y el flujo sanguíneo conducen a alteraciones localizadas dependientes del nivel de la oxigenación sanguínea en la señal de resonancia magnética. Estas fluctuaciones se detectan por medio de técnicas estadísticas de procesamiento de imágenes para producir mapas de función encefálica dependientes de la tarea (véase fig. C). Como la RMf utiliza las señales intrínsecas al encéfalo

sin radiactividad alguna, se pueden realizar observaciones repetidas en el mismo individuo; una ventaja importante sobre los métodos por imágenes como PET. La resolución espacial (2 a 3 mm) y la resolución temporal (algunos segundos) de la RMf también son superiores a otras técnicas de imágenes funcionales. La RM surgió así como la tecnología de elección para sondear la estructura y la función del encéfalo humano.

## Bibliografía

- HUETTEL, S. A., A. W. SONG Y G. MCCARTHY (2004) *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- OLDENDORF, W Y W. OLDENDORF HIJO (1988) *Basics of Magnetic Resonance Imaging*. Boston: Kluwer Academic Publishers.
- RAICHLE, M. E. (1994) Images of the mind: Studies with modern imaging techniques. *Ann. Rev. Psychol.*; 45: 333-356.
- SCHILD, H. (1990) *MRI Made Easy (... Well, Almost)*. Berlin: H. Heineman.

## Resumen

El encéfalo puede estudiarse mediante métodos que varían desde la genética y la biología molecular hasta pruebas conductuales en sujetos normales. Además de un conjunto cada vez mayor de conocimientos acerca de la organización anatómica del sistema nervioso, muchos de los éxitos más brillantes de la neurociencia moderna provinieron del conocimiento de las células nerviosas como la unidad estructural y funcional del sistema nervioso. Algunos estudios de la arquitectura celular y los componentes moleculares distintos de las neuronas y la glía pusieron en evidencia gran parte de sus funciones individuales, y proporcionaron una base para saber de qué modo se organizan las células



nerviosas en circuitos y éstos en sistemas que procesan tipos específicos de información pertinente a percepción y acción. Los objetivos que quedan son comprender de qué modo los fenómenos genéticos moleculares básicos están ligados a las funciones celulares, de los circuitos y los sistemas; saber cómo fallan estos procesos en las enfermedades neurológicas y psiquiátricas, y comenzar a comprender las funciones especialmente complejas del encéfalo que nos convierten en seres humanos.

## Lecturas adicionales

BRODAL, P. (1992) *The Central Nervous System: Structure and Function*. New York: Oxford University Press.

CARPENTER, M. B. Y J. SUTIN (1983) *Human Neuroanatomy*, 8<sup>a</sup> ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins.

ENGLAND, M. A. Y J. WAKELY (1991) *Color Atlas of the Brain and Spinal Cord: An Introduction to Normal Neuroanatomy*. St. Louis: Mosby Yearbook.

GILSON, G. Y S. MUSE (2001) *A Primer of Genome Science*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

HAINES, D. E. (1995) *Neuroanatomy: An Atlas of Structures, Sections, and Systems*, 2<sup>a</sup> ed. Baltimore: Urban and Schwarzenberg.

MARTIN, J. H. (1996) *Neuroanatomy: Text and Atlas*, 2<sup>a</sup> ed. Stamford, CT: Appleton and Lange.

NATUREVOL. 409, No. 6822 (2001) Issue of February 16. Special issue on the human genome.

NETTER, F. H. (1983) *The CIBA Collection of Medical Illustrations* Vols. I and II. A. Brass and R. V. Dingle (eds.). Summit, NJ: CIBA Pharmaceutical Co.

PETERS, A., S. L. PALAY Y H. DE F. WEBSTER (1991) *The Fine Structure of the Nervous System: Neurons and Their Supporting Cells*, 3<sup>a</sup> ed. New York: Oxford University Press.

POSNER, M. I. Y M. E. RAICHLE (1997) *Images of Mind*, 2<sup>a</sup> ed. New York: W. H. Freeman & Co.

RAMON Y CAJAL, S. (1984) *The Neuron and the Glial Cell*. (Transl. by J. de la Torre and W. C. Gibson.) Springfield, IL: Charles C. Thomas.

RAMON Y CAJAL, S. (1990) *New Ideas on the Structure of the Nervous System in Man and Vertebrates*. (Transl. by N. Swanson and L. W. Swanson.) Cambridge, MA: MIT Press.

SCIENCE VOL. 291, No. 5507 (2001) Issue of February 16. Special issue on the human genome.

SHEPHERD, G. M. (1991) *Foundations of the Neuron Doctrine*. History of Neuroscience Series No. 6. Oxford: Oxford University Press.

WAXMAN, S. G. Y J. DEGROOT (1995) *Correlative Neuroanatomy*, 22<sup>a</sup> ed. Norwalk, CT: Appleton and Lange.