

Libros de **Cátedra**

Neuroanatomía y neurofisiología animal

Conceptos básicos para medicina veterinaria

Gustavo Zuccolilli (coordinador)

n
naturales

FACULTAD DE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS


EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

NEUROANATOMÍA Y NEUROFISIOLOGÍA ANIMAL

CONCEPTOS BÁSICOS PARA MEDICINA VETERINARIA

Gustavo Zuccolilli
(Coordinador)

Facultad de Ciencias Veterinarias.
Universidad Nacional de La Plata



Esta obra está dedicada a todas aquellas personas motivadas o interesadas en descubrir las bases biológicas de las conductas y del comportamiento de los animales, incluyendo al ser humano. En el tejido nervioso descansa el secreto de los instintos y del aprendizaje y, por lo tanto, todos aquellos que se aventuren a develar estas cuestiones pueden considerarse pioneros en esta área del conocimiento.

Agradecimientos

Los conceptos expuestos en estas páginas han sido redactados y corregidos durante más de una década. En ese tiempo, docentes y estudiantes de los cursos de anatomía (curso Embriología y Anatomía Sistemática y curso de Anatomía Veterinaria) han revisado y utilizado este material sugiriendo, corrigiendo y criticando tanto las imágenes como el texto. A todos ellos, que directa o indirectamente han colaborado para llegar a esta versión final les queremos agradecer su desinteresado aporte.

A los docentes autores de los distintos capítulos que han dedicado tiempo y esfuerzo para completar una obra destinada a estudiantes y graduados de carreras relacionadas con la medicina veterinaria.

A nuestros estudiantes que nos desafían permanentemente para poder alcanzar mejores niveles de comprensión y conocimientos más actualizados en las ciencias médicas.

Las naciones en los tiempos actuales parecen evolucionar a partir de la mutua destrucción, mediada por el desarrollo de armas con poder para aniquilar la vida en el planeta. ¿Por qué los seres humanos tenemos estos impulsos en nuestro cerebro, y cómo se puede hacer para controlarlos? Entre la medicina y el resto de las ciencias, la neurobiología es el único campo que puede científicamente dar respuesta a este interrogante crítico de la humanidad. Esta debería ser la razón más urgente para estudiar el cerebro.

Gordon M. Shepherd, Neurobiología.

Índice

CAPÍTULO 1

Introducción al estudio del sistema nervioso

<i>Consideraciones generales.</i> -----	2
<i>Algunos aspectos evolutivos de los componentes nerviosos.</i> -----	3
<i>Sistemas sensitivos y motores.</i> -----	8
<i>Actividad refleja y conducta animal.</i> -----	15
<i>División anatómica básica del sistema nervioso. Sistema nervioso central y periférico.</i> -----	19
<i>Bibliografía</i> -----	23

CAPÍTULO 2

Neurofilogenia. Algunos aspectos evolutivos del sistema nervioso central de los vertebrados

<i>Una charla con Carl Sagan en Los dragones del edén. El Complejo reptílico o complejo R. El Sistema Límbico. El Neocórtex. Acerca de la naturaleza humana.</i> -----	26
<i>Algunos conceptos actuales aportados por la ciencia.</i> -----	38
<i>La conducta y el comportamiento animal y su relación con la conducta humana</i> -----	41
<i>Bibliografía.</i> -----	45

CAPÍTULO 3

El desarrollo embrionario del sistema nervioso

<i>Introducción.</i> -----	49
<i>Neurulación. La formación del tubo neural. Diferenciación del tubo neural y determinación de los ejes organizacionales del embrión.</i> -----	50
<i>Los cambios celulares y tisulares del tubo neural. Histogénesis del SNC.</i> -----	53
<i>Los cambios tisulares y anatómicos del tubo neural.</i> -----	
<i>Organogénesis del SNC.</i> -----	57
<i>El canal neural y la formación del sistema ventricular.</i> -----	62
<i>Desarrollo de la médula espinal.</i> -----	65
<i>Desarrollo del rombencéfalo. Formación de la médula oblongada, el puente y el cerebelo.</i> -----	68
<i>Desarrollo del mesencéfalo.</i> -----	71
<i>Desarrollo del cerebro.</i> -----	72
<i>Las crestas neurales y sus derivados.</i> -----	76
<i>Bibliografía.</i> -----	78

CAPÍTULO 4

Histofisiología. El tejido nervioso

<i>Introducción</i>	81
<i>Las células del tejido nervioso: la neurona (cuerpo, dendrita y axón). Morfología de las neuronas. Clasificación funcional de las neuronas.</i>	82
<i>Las células del tejido nervioso: las células de la neuroglía (astrocitos, oligodendrocitos, células endoteliales y de la microglía).</i>	92
<i>Metabolismo energético y flujo sanguíneo del tejido nervioso. La barrera hematoencefálica y el líquido cefalorraquídeo.</i>	96
<i>Fisiología del tejido nervioso. Potencial de membrana en reposo y potencial de acción. Conducción de los estímulos nerviosos.</i>	101
<i>Bibliografía.</i>	116
<i>Apéndice. Canales iónicos.</i>	117

CAPÍTULO 5

La comunicación entre neuronas. Sinapsis y neurotransmisión

<i>Breve referencia histórica.</i>	121
<i>Transmisión sináptica. Ultraestructura de las sinapsis químicas. Principios de la transmisión sináptica.</i>	122
<i>Neurotransmisores. Síntesis y almacenamiento de los neurotransmisores. Liberación de los neurotransmisores. Interacción neurotransmisor-receptor. Metabolismo e inactivación de los neurotransmisores.</i>	126
<i>Principales sistemas de neurotransmisión.</i>	137
<i>Sinapsis glutamatergicas, GABAérgicas y glicinérgicas</i>	138
<i>Sistemas colinérgicos centrales y periféricos</i>	144
<i>Sistemas catecolaminérgicos.</i>	149
<i>Sistemas serotoninérgicos.</i>	155
<i>Sistemas histaminérgicos.</i>	159
<i>Neurotransmisores peptídicos: Sustancia P y Péptidos opiodes.</i>	160
<i>Sistemas Cannabinoides.</i>	163
<i>Óxido nítrico.</i>	166
<i>Bibliografía.</i>	167

CAPÍTULO 6

Anatomía de la medula espinal

<i>Introducción y conceptos generales.</i>	170
<i>Medula Espinal. Morfología, sustancia gris y sustancia blanca.</i>	173
<i>Conformación externa de la médula espinal</i>	176

<i>Citoarquitectura de la sustancia gris de la médula espinal. -----</i>	<i>177</i>
<i>Organización y topografía de la sustancia blanca de la médula espinal. -----</i>	<i>183</i>
<i>Bibliografía. -----</i>	<i>195</i>

CAPÍTULO 7

Anatomía del tronco del encéfalo y el cerebelo

<i>Tronco del encéfalo. -----</i>	<i>198</i>
<i>Medula oblongada: morfología. Sustancia gris y blanca. -----</i>	<i>203</i>
<i>Núcleos de origen de los pares craneales VI al XII. -----</i>	<i>205</i>
<i>Puente: morfología. Sustancia gris y blanca. Núcleo de origen del par craneal V. -----</i>	<i>207</i>
<i>Mesencéfalo. Techo, tegmento y pedúnculos cerebrales. Núcleos de origen de los nervios craneales III y IV. -----</i>	<i>209</i>
<i>Algunas consideraciones sobre el tronco del encéfalo. -----</i>	<i>212</i>
<i>Conceptos generales de la función cerebelosa. -----</i>	<i>213</i>
<i>Anatomía del cerebelo y de los pedúnculos cerebelosos. Sustancia gris y blanca. Vermis y hemisferios del cerebelo. Corteza cerebelosa. -----</i>	<i>213</i>
<i>Bibliografía. -----</i>	<i>220</i>

CAPÍTULO 8

Anatomía del cerebro y las meninges

<i>Conceptos generales de la función cerebelosa y cerebral -----</i>	<i>222</i>
<i>Anatomía del cerebelo y de los pedúnculos cerebelosos. -----</i>	<i>223</i>
<i>Anatomía del cerebro. -----</i>	<i>223</i>
<i>Cerebro. Derivados diencefálicos y. del prosencéfalo secundario. -----</i>	<i>228</i>
<i>Cerebro. Derivados telencefálicos. Los hemisferios cerebrales. -----</i>	<i>237</i>
<i>Núcleos de la base (cuerpo estriado, claustró y amígdala). -----</i>	<i>237</i>
<i>Corteza cerebral (paleo, arquí y neopaleo). -----</i>	<i>239</i>
<i>Regiones y áreas funcionales de la neocorteza cerebral -----</i>	<i>249</i>
<i>Meninges medulares y encefálicas. -----</i>	<i>253</i>
<i>Paquimeninge: duramadre encefálica y medular. -----</i>	<i>256</i>
<i>Leptomeninges. Aracnoides y piamadre. -----</i>	<i>258</i>
<i>Los ventrículos encefálicos y la circulación del líquido cefalorraquídeo. -----</i>	<i>260</i>
<i>Bibliografía -----</i>	<i>263</i>

CAPÍTULO 9

Sistema nervioso autónomo. Sistema simpático, parasimpático y sistema nervioso entérico.

<i>Introducción.</i> -----	266
<i>Generalidades del sistema nervioso autónomo.</i> -----	268
<i>Características anatómicas del sistema nervioso autónomo.</i> -----	271
<i>Neurotransmisores y receptores del SNA.</i> -----	273
<i>Sistema Parasimpático (cráneo-sacro).</i> -----	277
<i>Sistema Simpático (toraco-lumbar).</i> -----	282
<i>Sistema nervioso entérico (SNE).</i> -----	288
<i>Centros autónomos centrales.</i> -----	290
<i>Bibliografía.</i> -----	291

CAPÍTULO 1

Introducción al estudio del sistema nervioso

Julieta Josefina de Iraola y Gustavo Zuccolilli

Contenido del capítulo

- A) Consideraciones generales.*
- B) Algunos aspectos evolutivos de los componentes nerviosos.*
- C) Sistemas sensitivos y motores.*
- D) Actividad refleja y conducta animal.*
- E) División anatómica básica del Sistema nervioso. Sistema nervioso central y periférico.*
- F) Bibliografía.*

A) Consideraciones generales

Es un hecho confirmado por cada nueva investigación, que el sistema nervioso animal es el más complejo de los sistemas orgánicos. Su citoarquitectura y sus mecanismos de funcionamiento van desde la simple percepción de un estímulo, hasta la formación de conductas complejas que en el ser humano se conectan para formar una cultura que identifica a una sociedad en particular. Para sumar complejidad en este moderno campo de la ciencia, nos encontramos en un periodo histórico en el cual las neurociencias se han erigido como una disciplina dominante y todas las actividades humanas y animales parecen tener relación con ellas. Por lo tanto, la información disponible sobre la anatomía y la fisiología del sistema nervioso es abundante y muchas veces contradictoria, así como también aparecen artículos desactualizados y otros tendenciosos con poco valor científico. Por esta problemática actual, en esta obra se intenta aportar información actualizada y dirigida a interpretar los signos y síntomas característicos de algunas de las enfermedades que afectan al sistema nervioso; y para ello se debe conocer en detalle la organización anatómica y los mecanismos funcionales de este complejo sistema.

Si bien la práctica docente nos indica que es poco recomendable estudiar las estructuras sin asociarlas con la función, al sistema nervioso se le han asignado numerosas funciones, más aún, los nuevos estudios descubren nuevas conexiones asociadas a otras tantas funciones específicas. Por lo tanto, es evidente que para los novatos resultaría muy sencillo perderse en una jungla de detalles, olvidando que estamos observando y analizando un sistema integrado. En palabras simples, la primera de las premisas que no debe perderse de vista es que el estudio del sistema nervioso representa la oportunidad para analizar en conjunto, uno de los más sofisticados y eficientes sistemas de comunicación que existe en el organismo animal y que involucra también, la comunicación del individuo con el medio que lo rodea.

Ya se ha mencionado que el sistema nervioso es el más complejo de los sistemas corporales y está formado exclusivamente por tejido nervioso. Es el sistema encargado de gobernar todas las funciones orgánicas, desde el simple proceso de secreción de una glándula unicelular hasta los complejos mecanismos que permiten aprender y recordar. Por lo tanto, este sistema constituye una unidad morfológica y funcional que en conjunto regula tanto los procesos que se desarrollan en el interior del cuerpo, así como el comportamiento del organismo frente al ambiente. A partir de su enorme responsabilidad funcional es importante comprender que el sistema nervioso:

- 1) Hace posible la colaboración ordenada de todas las partes del cuerpo para garantizar la vida de un individuo.
- 2) Permite que el organismo en su totalidad interactúe con su medio.
- 3) Interviene como el sustrato anatómico y funcional de todas las manifestaciones de la vida.

La excitabilidad o irritabilidad es una propiedad de todos los seres vivos y representa una condición imprescindible para mantener el equilibrio continuamente alterado por efecto ambiental

e inmediatamente restablecido por la reacción del organismo. Este constante proceso de acción (estímulo)-reacción (respuesta) se constata durante toda la vida del animal y permite el fenómeno de adaptación de los organismos. Si bien la excitabilidad es una propiedad de la vida, en los metazoos esta propiedad se encuentra muy desarrollada en las células diferenciadas (neuronas) del sistema nervioso y del tejido muscular.

B) Algunos aspectos evolutivos de los componentes nerviosos

En los organismos multicelulares más sencillos es posible observar la aparición de una célula que se especializa en recibir información y transmitirla hacia otras células (Figura 1.1 y 1.2). Este tipo celular, conocido como neurona cumple tanto la función sensitiva como motora y se dispone en los cnidarios simples, género Hydra en forma de redes neurales tridimensionales.

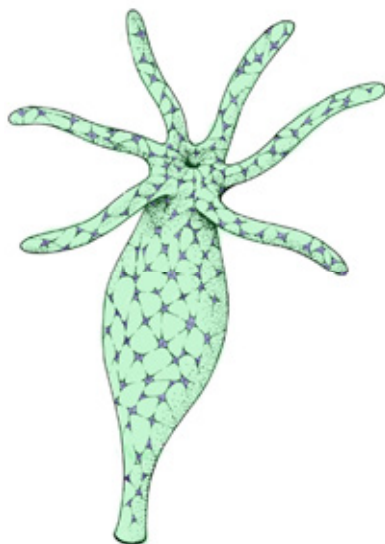


Figura 1.1. Esquema de la red nerviosa de un celentéreo del género Hydra. El sistema nervioso es una red en forma de plexo que permite a los impulsos nerviosos viajar en todas direcciones.

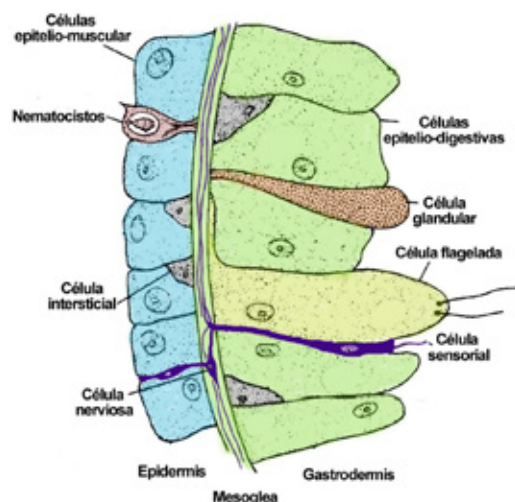


Figura 1.2. Detalle de la estructura microscópica de una sección transversal de una Hydra. Se observa la presencia de células sensoriales y células nerviosas que forman un sistema reticular.

Dentro de los cnidarios también aparecen algunos ejemplos de animales más complejos, en los cuales es posible observar una diferenciación morfológica de las neuronas de acuerdo con la función específica que deben cumplir. Así pueden diferenciarse células nerviosas que se adaptan para recibir estímulos y otras que se diferencian para gobernar la actividad de los órganos efectores (músculos y glándulas). En general, las neuronas receptoras o sensitivas se comunican con las efectoras o motoras por medio de sinapsis químicas o eléctricas. En este amplio grupo de animales las neuronas sensitivas y motoras se disponen en redes neurales.

Si el estudio se realiza en invertebrados con simetría bilateral y división del cuerpo en segmentos (Figura 1.3), por ejemplo, los anélidos y algunos crustáceos, se constata que la comunicación entre las neuronas sensitivas y motoras se produce en un sector específico denominado ganglio nervioso. Este sencillo conjunto de dos neuronas forma el circuito elemental de la función nerviosa conocido como arco reflejo.

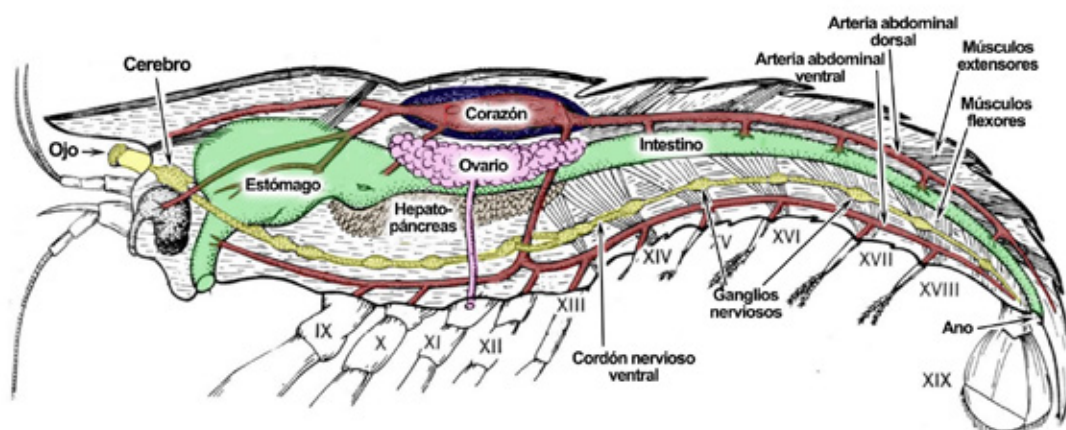


Figura 1.3. Esquema de la disposición anatómica del sistema nervioso de un crustáceo (cangrejo de río). Son evidentes las metámeras en que se encuentra dividido el organismo y la presencia de un ganglio nervioso en relación con cada segmento. Estos ganglios se disponen formando un cordón nervioso. Los números romanos indican las metámeras o somitas.

En los gusanos planos y los anélidos con simetría bilateral aparece una disposición metamérica o segmentaria que persiste durante toda la vida. El cuerpo, si bien posee una extremidad cefálica y otra caudal, está formado mayormente por segmentos y el sistema nervioso de estas especies está organizado en una cadena de ganglios que coordinan cada segmento corporal en forma separada. Sin embargo, los ganglios nerviosos presentan conexiones entre sí, que permiten una regulación más compleja pero eficiente de las funciones corporales. Este tipo de organización posibilita que las respuestas reflejas se realicen en cada ganglio, mientras que la locomoción se lleva a cabo coordinando la actividad de varios segmentos corporales.

Así la organización del tejido nervioso crece en complejidad y entonces pueden diferenciarse tres tipos de neuronas, sensitivas, motoras e interneuronas o neuronas intercalares (Figura 1.3 y 1.4). Nace de esta forma el sistema nervioso central (SNC) primitivo, pues las comunicaciones entre los ganglios forman vías por donde viaja la información recogida por los receptores, pero también por allí son transportadas las órdenes que deben ejecutar los tejidos efectores.

Todo proceso de captación de información sea la recepción de estímulos externos o internos forma la parte sensitiva o aferente del sistema nervioso, mientras que en dirección opuesta viajan las órdenes o comandos que se transmiten a los órganos efectores que representan la parte motora o eferente del sistema. Es importante interpretar el término motor como sinónimo de respuesta, pero no debe confundirse con motricidad, ya que este término sólo designa una

respuesta de la musculatura corporal para realizar un movimiento. La secreción de una glándula o el aumento del peristaltismo intestinal son también respuestas motoras.

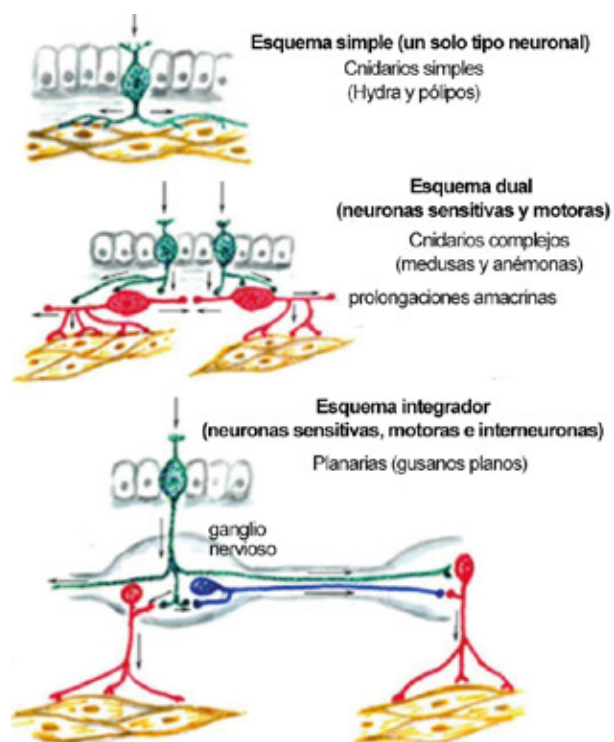


Figura 1.4. Esquema de la evolución filogenética de los componentes celulares del sistema nervioso. La diferenciación de células nerviosas con funciones específicas permite la aparición de neuronas sensitivas, motoras y de conexión (interneuronas). Estas interneuronas amplían de forma exponencial la posibilidad para organizar respuestas complejas donde se combina la acción de distintos tejidos efectores.

En algunos invertebrados y en todos los vertebrados (peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos) el sistema nervioso se hace progresivamente más complejo. Los órganos de comando se ubican en la parte cefálica del animal (encéfalo), pero mantienen la conexión de los distintos segmentos corporales por medio de un largo cilindro nervioso (médula espinal). El SNC está ubicado en el plano mediano de las regiones dorsales del animal (Figura 1.5), celosamente protegido por cápsulas óseas (cráneo y canal vertebral). A lo largo de la médula espinal se encuentra fibras nerviosas ascendentes o sensitivas que transportan la información hacia los centros nerviosos ubicados en el cerebro y el cerebelo. De la misma forma, el órgano está recorrido por fibras nerviosas descendentes o motoras que comandan la actividad de las neuronas motoras ubicadas en el tronco del encéfalo y en la médula espinal. Estas neuronas motoras poseen largos axones que abandonan el SNC y se incorporan a los nervios para finalizar en contacto con una célula efectora.

Desde un enfoque más fisiológico, también es posible distinguir en todos los organismos del reino animal, una división primaria de las funciones (Figura 1.6). Por un lado, se reconocen los mecanismos para obtener un correcto funcionamiento de los órganos encargados de mantener las funciones vitales, denominadas funciones vegetativas o autonómicas (respiración, circulación, digestión, entre otras), las cuales en general son consideradas involuntarias pues no necesitan un control estricto de la corteza cerebral y son llevadas a cabo por el tejido muscular

estriado del corazón, el tejido muscular liso de distintas vísceras y el tejido glandular¹. Por otro lado, aparecen las funciones que le permiten al animal interactuar con el medio circundante, a las cuales se las engloba con el término de funciones somáticas o de la vida de relación (movimientos de desplazamiento, defensa, huida, etc.). A diferencia de las funciones vegetativas, la actividad somática es voluntaria pues depende del músculo estriado esquelético.

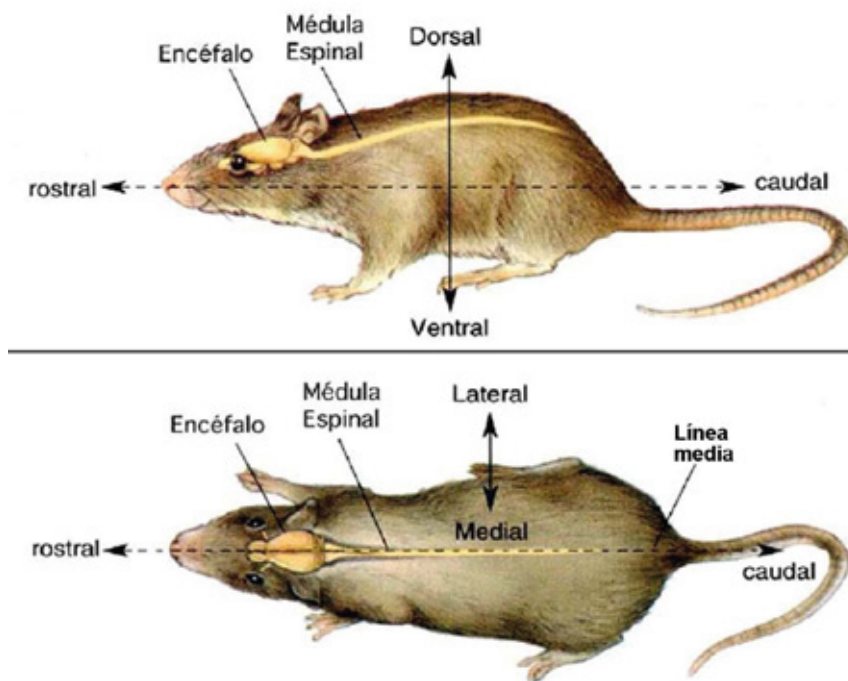


Figura 1.5. Esquema del sistema nervioso central de un mamífero (rata) donde se observa la ubicación en el animal del encéfalo y la médula espinal

En concordancia con este concepto, puede comprenderse que el cuerpo de los cordados pueda dividirse en dos partes estructurales básicas. a) Una porción somática que está representada por la piel y los componentes del aparato locomotor (músculos estriados esqueléticos, articulaciones y huesos) y b) una porción visceral compuesta por numerosos órganos contenidos en la cavidad celómica y que cumplen sus funciones a partir de células glandulares, músculo liso y músculo estriado cardíaco.

Aun en los vertebrados con organización anatómica sencilla como los peces (Figura 1.6), la parte somática se especializa, se hace mucho más compleja y es acompañada por un considerable aumento de la parte caudal del encéfalo. En los vertebrados más complejos (reptiles, aves y mamíferos) aumenta el grado de especialización, las partes somáticas y viscerales se solapan en forma incompleta, y el cerebro se transforma en el órgano más

¹ Las funciones vegetativas, al estar rutinariamente poco reguladas por la corteza cerebral, explican el fenómeno de muerte cerebral, donde un individuo con actividad respiratoria y cardiovascular conservada muestra una total ausencia de actividad en la corteza cerebral. En estos casos otros órganos del SNC se encuentran manteniendo las funciones vegetativas básicas, aunque el individuo carece de funciones superiores y no puede responder a ningún tipo de estímulo visual, auditivo, olfativo o táctil.

desarrollado. Sin embargo, persisten las divisiones de "animal visceral" y "animal somático" regulados por distintos centros del SNC.

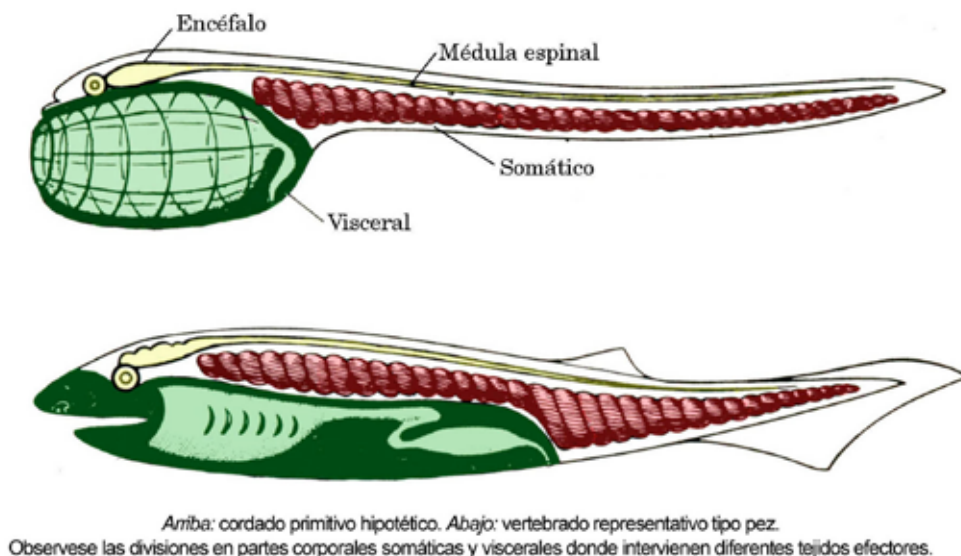


Figura 1.6. Organización esquemática del cuerpo de los vertebrados (modificado de De Romer y Parsons, 1977).

Algunas características específicas se incorporan progresivamente en el proceso de perfeccionamiento de los componentes nerviosos. Un evento evolutivo decisivo es la mielinización de las fibras nerviosas que permite un incremento en la eficiencia y velocidad para transmitir los impulsos nerviosos. La aparición de receptores sensitivos complejos como los conos y bastones de la retina para mejorar la visión o el desarrollo de los componentes vestibulares del oído interno que permiten obtener la información de la posición de la cabeza en las tres dimensiones del espacio, son algunos ejemplos de la diferenciación y especialización de las estructuras para cumplir una función determinada. Sin embargo, debemos recordar que la aparición de un receptor de información sofisticado necesariamente está acompañada del desarrollo de circuitos nerviosos específicos para procesar esta información.

Los circuitos nuevos que aparecen en forma filogenéticamente más tardía se ubican jerárquicamente sobre los circuitos más antiguos y ejercen sobre éstos un control inhibitorio o excitatorio, según sea el caso en particular. Un concepto que debe quedar claro para comprender la anatomía y fisiología del sistema nervioso es aquel que indica que las estructuras filogenéticamente más nuevas van cubriendo (morfológica y funcionalmente) a las más antiguas, de la misma forma en que aparecen las capas de una cebolla. En otras palabras, las estructuras que podemos ver en el sistema nervioso de un reptil también existen en un mamífero, pero sus conexiones y funciones se encuentran subordinadas a centros nerviosos de evolución más reciente. En 1964, el famoso fisiólogo MacLean plantea que existen tres grandes componentes en el cerebro de los mamíferos representados por el complejo reptílico, responsable de las funciones básicas y rituales. Sobre este se dispone el sistema límbico que regula la conducta

materna y gregaria y finalmente aparece la neocorteza que es asiento de las funciones superiores (Figura 1.7).

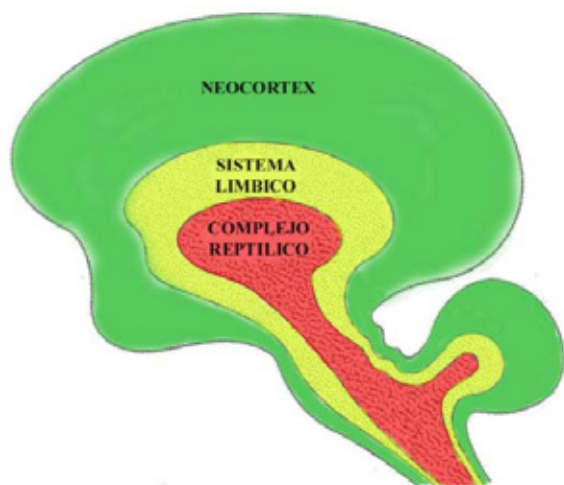


Figura 1.7. Esquema del encéfalo de un mamífero que ilustra la teoría del cerebro trino desarrollada por MacLean (1964).

Esta teoría es un criterio que deseamos enfatizar y, en consecuencia, hemos optado por desarrollar los conceptos siguiendo un ordenamiento clásico. Comenzar por el desarrollo embrionario permite observar al sistema nervioso como un conjunto de estructuras que transitan por las distintas fases evolutivas y facilita la comprensión de los conceptos de metamería en la médula espinal y el tronco del encéfalo donde tienen sede los reflejos. Las partes cerebrales y cerebelosas son descritas en los últimos capítulos como responsables de la modulación de la actividad refleja y la coordinación de las funciones sensitivas y motoras en conductas complejas. Estos

conceptos sumados a la distribución anatómica de los nervios periféricos forman la base del examen neurológico que sigue siendo hasta el momento, la mejor herramienta que un médico veterinario puede utilizar para evaluar la integridad de este complejo sistema.

C) Sistemas sensitivos y motores

El término sensibilidad deriva del latín y designa simplemente la capacidad de sentir y en el ámbito de la fisiología animal, el concepto de sentir se encuadra en la capacidad de percibir una sensación proveniente del exterior o del interior. Por lo tanto, los sistemas sensitivos son aquellas estructuras simples o complejas destinadas para percibir variadas sensaciones y en su mayor parte son componentes del sistema nervioso o se encuentran estrechamente asociados con él. La estesiología es el capítulo de la medicina que trata sobre la sensibilidad y los distintos sentidos que aparecen en los animales.

Todo organismo viviente está continuamente expuesto a estímulos físicos y químicos provenientes del ambiente en el cual el organismo vive. De forma similar se generan y reciben en forma ininterrumpida estímulos desde el interior del mismo cuerpo que informan sobre los procesos que se están realizando en los distintos órganos. Todos estos estímulos son captados por receptores especializados, transportados al SNC por medio de los nervios, codificados y procesados en áreas específicas del encéfalo y de la médula espinal (Figura 1.8). A partir de los estímulos recibidos, el SNC planifica y comanda respuestas a través de los tejidos efectores

(tejido muscular y glandular) que dependerá en gran medida de la modalidad del estímulo involucrado.

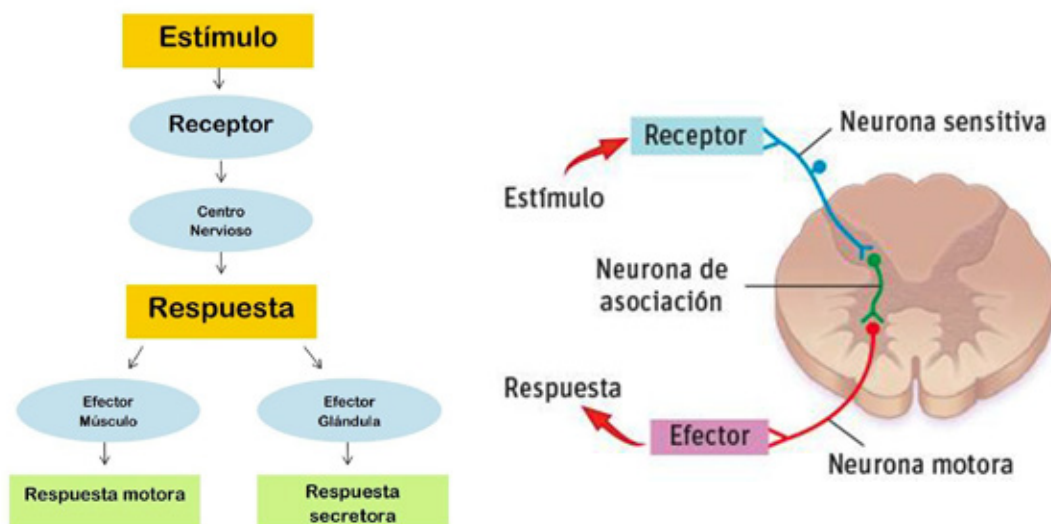


Figura 1.8. Ambos esquemas muestran el mecanismo por el cual se procesan los estímulos recibidos en distintos receptores y cómo estos forman la base para elaborar una respuesta. Los sistemas sensitivos son los circuitos nerviosos encargados de captar el estímulo y transportarlo hasta los órganos del SNC.

Los estímulos externos son de naturaleza muy variada e informan de las características del ambiente. Ante la inmensa variedad de estímulos ambientales, el sistema nervioso de cada especie en particular ha desarrollado los receptores sensoriales necesarios para detectar aquellas formas de energía de su entorno que resultan especialmente significativas para su éxito adaptativo. Por ejemplo, algunas serpientes pueden detectar el calor corporal de sus presas mediante sensores infrarrojos, o el murciélago que utiliza un sofisticado sistema de emisión-recepción de ultrasonidos (ecolocalización) para orientarse en la oscuridad. Todos los animales domésticos, a diferencia del hombre poseen altamente desarrollado el sentido del olfato y, por lo tanto, se los considera macrosmáticos. De forma que muchas de las respuestas observadas en los animales son derivadas de percepciones olfativas no detectables para el ser humano. Esta adaptación sensorial al medio externo se puede considerar como parte del largo proceso evolutivo de cada especie en busca de adaptarse exitosamente al medio donde viven.

En los receptores sensitivos, los distintos tipos de energía (lumínica, térmica, mecánica, cinética y otras) son transformados en impulsos eléctricos (transducción de la información) y de esta forma son conducidos hacia los órganos del SNC por medio de las fibras nerviosas aferentes o sensitivas.

La sensibilidad puede clasificarse según distintos criterios, y el cuadro que se presenta en la figura 1.9 sintetiza los conceptos anatómicos más importantes de los sistemas aferentes. En resumen, los sistemas sensitivos recogen y transportan impulsos nerviosos hasta el SNC utilizando las fibras sensitivas contenidas en los nervios espinales y craneales. De una manera

simple, los distintos tipos de sensibilidad informan al SNC del estado y de los cambios del medio interno y del entorno circundante al individuo.

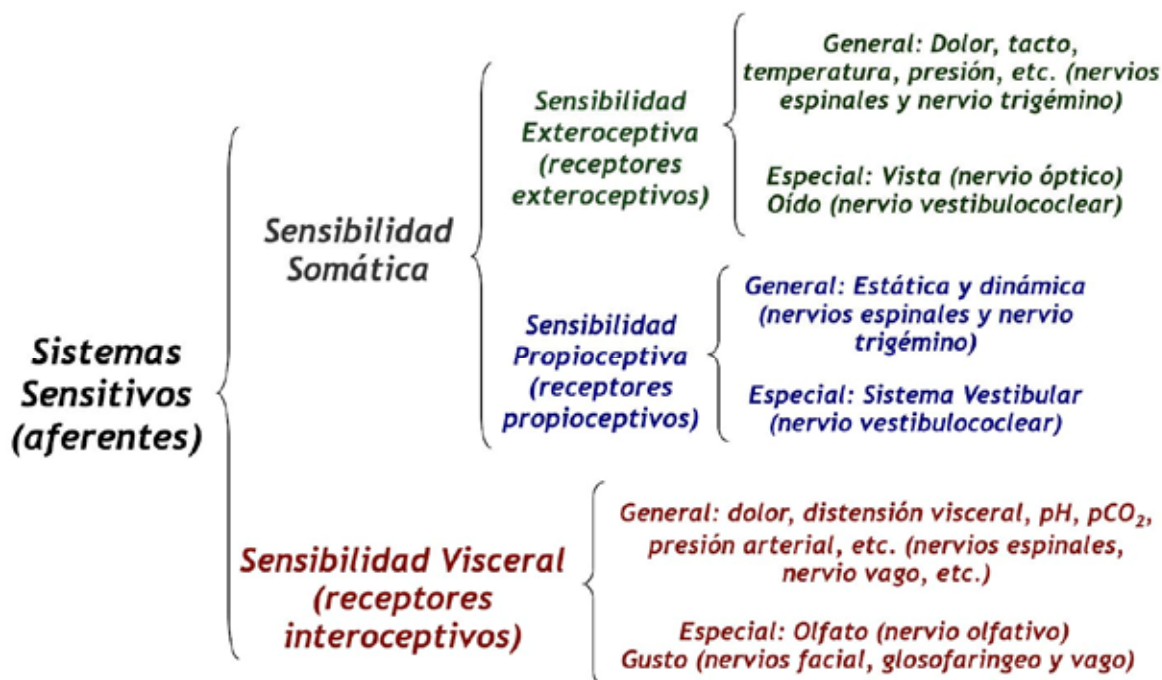


Figura 1.9. El cuadro sintetiza los tipos y modalidades sensitivas que pueden identificarse en un mamífero. Cada modalidad posee receptores específicos y una vía sensitiva que conduce la información hasta el SNC.

Los receptores (Figura 1.10) que se localizan en el soma o cuerpo del animal, básicamente en la piel y en los órganos del aparato locomotor que son estructuras derivadas de los somitas del embrión son responsables de informar sobre la sensibilidad somática del individuo. Si provienen del exterior se usa el término de sensibilidad somática exteroceptiva, mientras que si la información proviene del aparato locomotor se trata de la sensibilidad somática propioceptiva (Figura 1.9).

Los receptores somáticos exteroceptivos generales se ubican principalmente en la piel e informan sobre el estado del ambiente a través de distintas modalidades como son el tacto, la temperatura exterior, la presión, la vibración y otros. También el dolor es una modalidad de sensibilidad exteroceptiva muy importante pues informa sobre la presencia de estímulos potencialmente dañinos para el organismo. Dos modalidades son consideradas exterocepción especial, la vista que se basa en captar la energía lumínica para transformarla en imágenes y la audición que recibe las ondas de movimiento del aire para convertirlas en sonidos. Ambos tipos de sensibilidades requieren de un órgano sensorial especial sumamente complejo y una vía de conducción de los impulsos nerviosos muy avanzada.

Los receptores somáticos propioceptivos generales se ubican en las distintas partes del aparato locomotor (músculos, tendones y articulaciones) y recogen a cada instante la información de la actividad de estos componentes, de manera que el animal puede conocer en qué lugar y estado se encuentra cada uno de los elementos del sistema articular y muscular. De esta forma,

los individuos pueden mantener una postura adecuada y realizar los distintos tipos de marchas. La propiocepción especial está representada por el sistema vestibular u órgano del equilibrio y posee sus receptores en la parte vestibular de oído interno para informar la posición de la cabeza en las tres dimensiones del espacio.

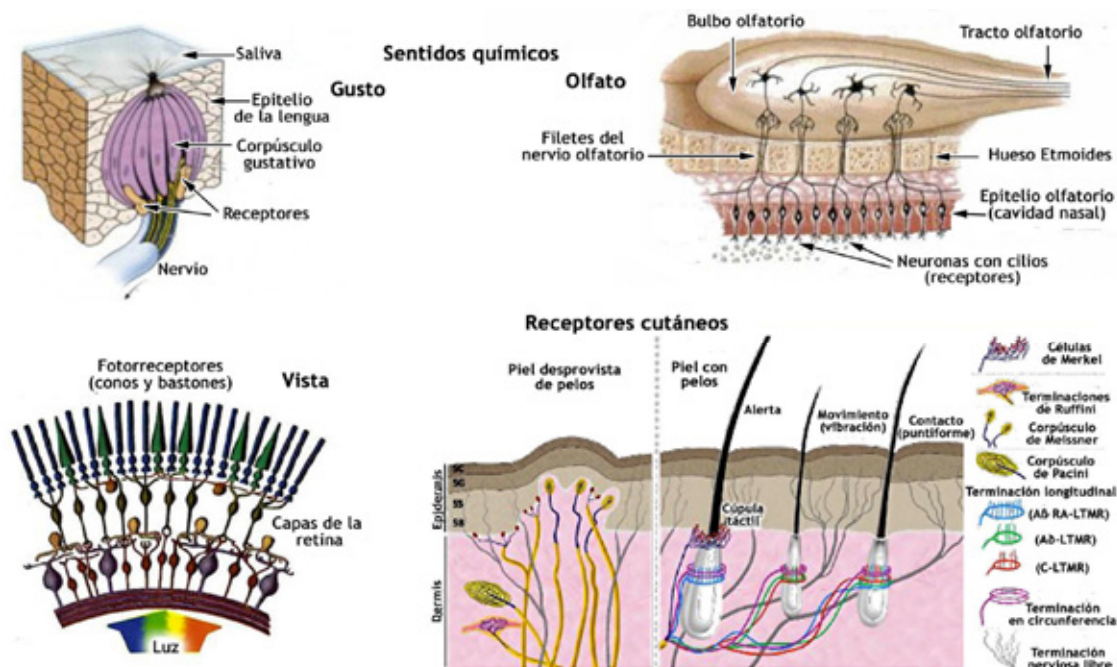


Figura 1.10. El esquema muestra algunos de los receptores presentes en los animales. A pesar de las diferencias morfológicas y funcionales, en los receptores se realiza el primer paso para captar la información. En ellos se produce una transducción de los distintos tipos de energía (moléculas químicas, energía lumínica, mecánica, entre otros) en energía eléctrica que será transportada por los axones de los nervios.

Para cumplir las funciones vegetativas es necesario mantener un delicado control de los múltiples mecanismos involucrados y, por lo tanto, en forma permanente se informa al SNC del estado y de los cambios del medio interno del individuo. Este tipo de información se conoce como sensibilidad interoceptiva o viscerocepción y recoge una variada información de distintos puntos del organismo. Los estímulos provenientes desde los órganos internos son captados por receptores (interoceptivos o visceroceptivos) ubicados en las vísceras, en los vasos sanguíneos y en el corazón. Ellos informan permanentemente de las modificaciones funcionales que ocurren en el interior del organismo y representan los distintos tipos de sensibilidad visceral general. Quizás, el dolor visceral y el grado de llenado de una víscera hueca son los ejemplos más conocidos de viscerocepción general, pero el pH, la presión sanguínea, la osmolaridad del líquido intersticial, el grado de dilatación de los bronquios pulmonares, la frecuencia cardíaca, entre otros muchos son estímulos que son conducidos hacia el SNC. También existen dos modalidades de sensibilidad visceral especial que son los sentidos químicos, el gusto con receptores distribuidos en la cavidad bucal y faríngea, y el olfato que posee células especializadas en el fondo de la cavidad nasal (mucosa pituitaria).

Esta gran diversidad de estímulos es captada, transformada en impulsos eléctricos y transportada en forma codificada hacia los órganos del SNC donde se integra e interpreta. El proceso finaliza con la elaboración de una respuesta específica que llevarán adelante los distintos tipos de tejidos efectores como las fibras musculares lisas, las fibras estriadas cardíacas, las fibras del músculo estriado esquelético y las células glandulares. La respuesta elaborada por los centros encefálicos es conducida, también como impulsos eléctricos, primero por los axones de las vías motoras que conectan entre sí los órganos del SNC para luego alcanzar una neurona motora con una prolongación larga (axón) que se incorpora a los nervios espinales o craneales. Estas fibras nerviosas motoras o eferentes (Figura 1.11) finalizan en contacto con las células de los tejidos efectores y la energía eléctrica que transporta el axón es transformada en contracción muscular o en secreción glandular.

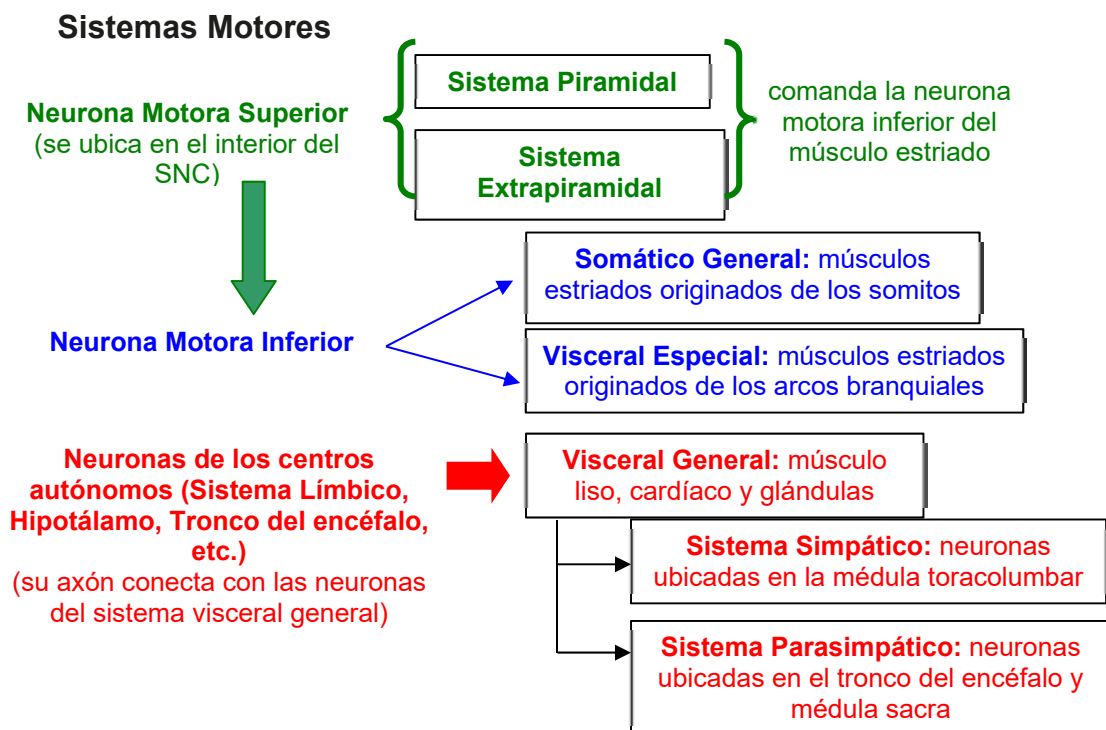


Figura 1.11. El cuadro sintetiza los sistemas motores que gobiernan la actividad de los tejidos efectores. Estos sistemas motores comandan el músculo estriado esquelético que posibilita la realización de los distintos tipos de movimientos voluntarios. También existe un sistema motor para gobernar la acción del músculo liso, el músculo cardíaco y el sistema glandular. Este sistema es en general de tipo involuntario y subdividido en un sistema simpático y parasimpático.

Las fibras nerviosas motoras que llegan al músculo estriado esquelético derivado de los somitos embrionarios representan las fibras motoras somáticas y forman una zona de contacto denominada placa neuromuscular (Figura 1.12). Esta unidad neuromuscular (fibra nerviosa motora + placa neuromuscular + fibra muscular estriada esquelética) se asocia con toda la actividad muscular voluntaria. Es tan íntima esta relación que en los casos donde se produce la muerte de alguno de los elementos, los restantes en poco tiempo degeneran y desaparecen.

Basado en los conceptos expuestos anteriormente se puede afirmar que toda actividad que involucre la contracción del músculo esquelético es voluntaria y dependiente de la corteza cerebral. En otras palabras, tanto las contracciones musculares necesarias para mantener a un animal en estación, como las que deben realizarse para que el individuo se desplace son tareas del sistema motor somático y se consideran actividad voluntaria. Sin embargo, es pertinente tener presente que muchas secuencias motoras de los animales (marchas, salto, natación y otros) se encuentran totalmente automatizadas y no requieren la intervención activa de la corteza cerebral. De hecho, las lesiones unilaterales y extensas de la corteza cerebral de un perro no producen alteraciones importantes en la marcha y el animal deambula casi normalmente.

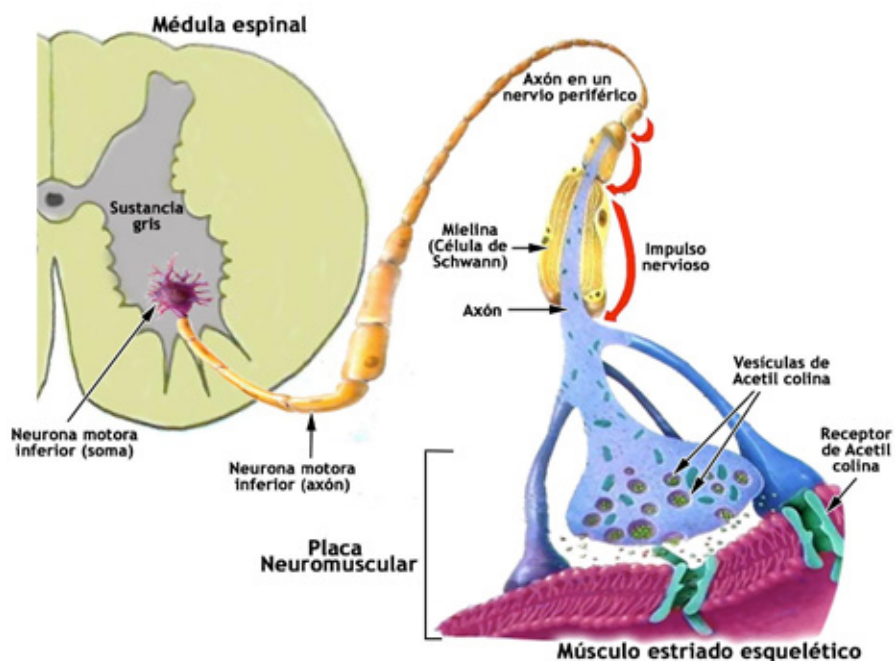


Figura 1.12. Esquema de una neurona motora y la placa neuromuscular. El axón de una neurona motora inferior (somatoneurona) se subdivide en varias terminaciones y cada una de ellas forma un botón de contacto con una fibra muscular estriada esquelética. Esta sinapsis entre la neurona y el músculo ha sido estudiada en detalle y representa el acoplamiento neuromuscular que se activa para la contracción del músculo.

Las fibras nerviosas motoras que llegan al músculo estriado cardíaco, músculo liso y las células glandulares derivadas de sectores del mesodermo y del endodermo embrionario representan las fibras motoras viscerales generales (Figura 1.13). Este sistema está formado al menos por dos neuronas, una preganglionar con su cuerpo en el interior del SNC y una segunda neurona (postganglionar) que tiene el soma ubicado en un ganglio autónomo. El contacto (sinapsis) que establece el axón de la neurona postganglionar con los tejidos efectores es mucho más difuso e ineficiente que en el sistema somático. El sistema visceral general se describe dividido en dos partes con funciones y distribución anatómica diferente. El sistema simpático con origen toraco-lumbar y el sistema parasimpático con origen cráneo-sacro. Ambos gobiernan y regulan las actividades involuntarias.

Un caso especial son las fibras nerviosas motoras que inervan el músculo estriado derivado de los arcos branquiales consideradas como sistema motor visceral especial (Figura 1.11). Desde un criterio anatómico son similares al sistema somático ya que forman placa neuromuscular, sin embargo, estos músculos estriados (faríngeos, laríngeos y esofágicos) se asocian con funciones involuntarias (deglución, respiración, fonación, entre otras.).

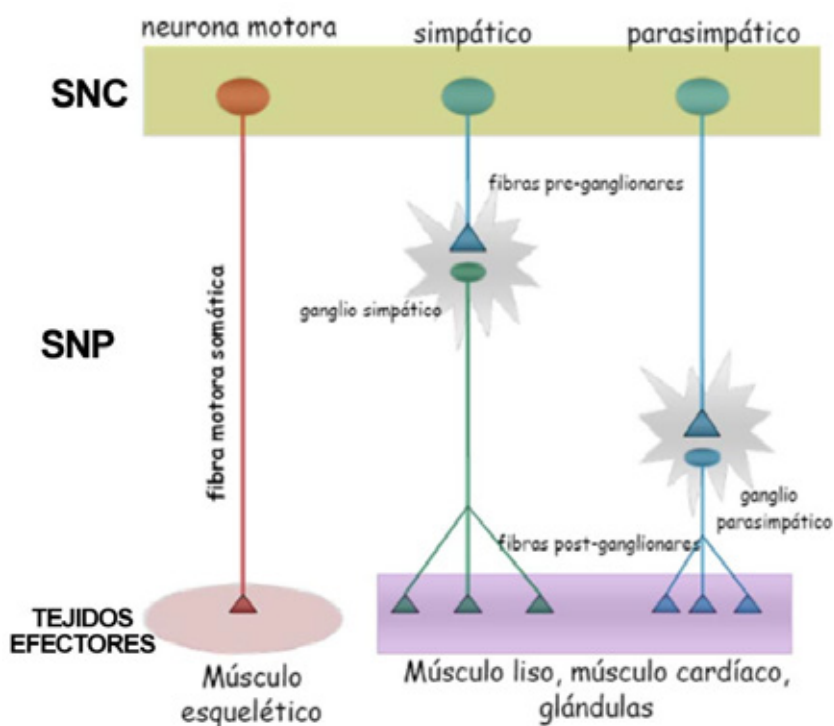


Figura 1.13. Esquema de las diferencias anatómicas entre el sistema motor somático y el visceral. El esquema muestra cómo la neurona motora somática (neurona motora inferior) proyecta su axón por medio de los nervios periféricos hasta el músculo esquelético. Por el contrario, las neuronas vegetativas (sistema simpático y parasimpático) muestran una organización con dos neuronas, de la cuales una se ubica en los ganglios nerviosos.

En conclusión, se retoma el concepto ya expresado anteriormente, en los vertebrados es posible distinguir dos patrones anatomo-funcionales diferentes representados por un animal visceral responsable de las funciones vegetativas que permite incorporar los nutrientes, eliminar los desechos y asegurar la reproducción de los individuos. Las funciones vegetativas o autónomas están representadas por una amplia variedad de procesos fisiológicos como la regulación de la actividad cardíaca, de la presión arterial, de la respiración, de la temperatura corporal, de la tasa de filtración renal, de la osmolaridad de los líquidos corporales y otras tantas funciones que contribuyen en mayor o menor medida a mantener un medio interno donde puedan realizarse en forma eficiente los procesos metabólicos de las células. Estas funciones autónomas pueden ser consideradas involuntarias pues no necesitan el control directo de la corteza cerebral y poseen como tejidos efectores el músculo estriado cardíaco, el músculo liso y el tejido glandular. El gobierno de esta parte del organismo lo realiza el sistema nervioso autónomo a partir de los eferentes viscerales generales (sistema simpático y parasimpático).

Por otro lado, existe un animal somático que tiene a su cargo todas las tareas asociadas a los movimientos corporales (actividad motriz) que se realizan por la contracción del músculo estriado esquelético. A partir de esta actividad voluntaria, los animales se trasladan en busca de alimento, desarrollan estrategias para la defensa y la huida, así como complejas conductas rituálicas asociadas a la reproducción.

D) Actividad refleja y conducta

El sistema nervioso de los mamíferos puede compararse a un complejo sistema de circuitos electroquímicos que se interconectan para gobernar al resto de los órganos del cuerpo y para modular su interacción con el ambiente. La información es recibida y luego transportada hasta los centros nerviosos por la porción sensitiva (aférente). Una vez procesada esta información en los centros nerviosos se planifican acciones que son transportadas por la porción motora (eferente) del sistema. Existen dos modalidades básicas para realizar una determinada acción partiendo desde los centros nerviosos. El comando planificado por el SNC puede alcanzar al órgano efector a través de una fibra nerviosa contenida en un nervio periférico o bien puede ser transportada utilizando un mensajero químico (hormona) que es liberado en la sangre por una glándula de secreción interna (sistema endocrino). Cualquiera sea la información sensitiva captada o la modalidad motora involucrada en la respuesta, el sistema nervioso puede actuar en dos niveles básicos de actividad, actividad refleja y actividad conductal (conducta animal).

Actividad refleja o acto reflejo es una respuesta motora (músculo esquelético, cardíaco o liso) o secretoria (glándulas), que se desencadena en forma automática e inmediata ante estímulos específicos. El término reflejo nace del concepto de reflejar, pues las primeras observaciones demostraban que, ante determinado estímulo en todos los individuos, siempre se produce en forma inmediata la misma respuesta, como la reflexión de la luz o de la imagen en un espejo. Por la definición dada se comprende que los reflejos deben estar presentes y son casi iguales en todos los individuos que se investiguen. Si la intensidad del estímulo es la apropiada y se aplica en el lugar correcto se debe observar una respuesta estereotipada como resultado. En otras palabras, la percusión del tendón rotuliano desencadena inmediatamente la extensión de la articulación de la rodilla en un perro, un gato, una oveja e inclusive en el ser humano.

El circuito anatómico que permite la expresión de un reflejo se denomina arco reflejo, representa el circuito nervioso más simple y en él pueden distinguirse tres componentes básicos (Figura 1.14). El componente sensitivo está formado por un receptor (propioceptivo, nociceptivo, térmico, lumínico, etc.) y la vía aferente que es una fibra sensitiva de un nervio. Este axón es parte de la neurona sensitiva primaria (color azul en la figura 1.14) cuyo cuerpo se encuentra en un ganglio sensitivo.

El centro del reflejo es el sector de sustancia gris en el interior del SNC donde se establece la conexión entre la neurona aferente y eferente (sinapsis). Estos centros se ubican en distintos niveles del SNC (médula espinal, médula oblongada, puente y mesencéfalo) y pueden incluir

sólo una sinapsis (reflejos monosinápticos) o contener varias interneuronas que intervienen en la integración de la actividad refleja (reflejos multisinápticos). El reflejo miotático o de estiramiento es quizás, el único ejemplo de reflejo monosináptico en mamíferos. En todos los reflejos es necesario la coordinación de varios grupos musculares, por lo cual aparecen en el centro del reflejo varias interneuronas que realizan esta integración.

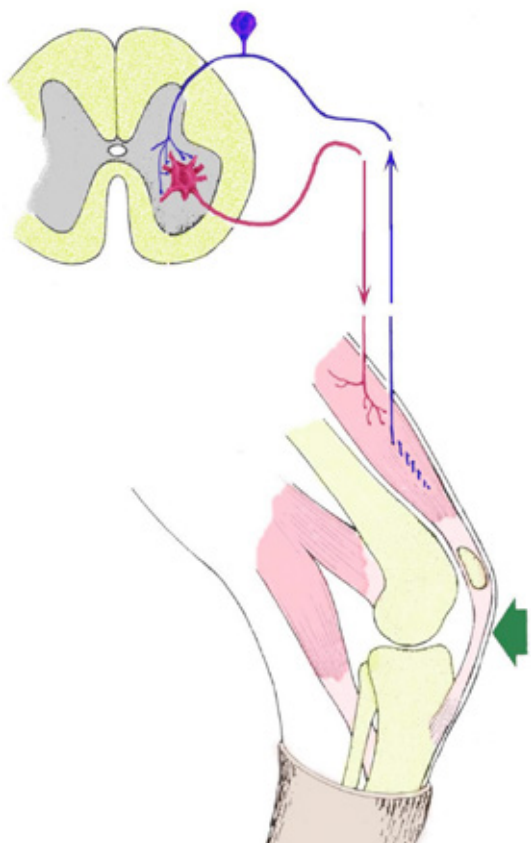


Figura 1.14. En todo arco reflejo es posible distinguir los componentes sensitivos (esquemáticos en color azul) y los componentes motores (esquemáticos en color rojo). El centro del reflejo es la porción del SNC donde se encuentra la sinapsis entre ambos componentes (en el esquema la sustancia gris de la médula espinal). El estímulo (flecha verde) produce un estiramiento de las fibras musculares que activan los receptores ubicados en el interior del músculo. Para corregir este estiramiento se produce la orden de activar a las neuronas motoras que facilitan la contracción de un mayor número de fibras musculares que desencadenan un acortamiento del músculo y la extensión de la articulación respectiva (rodilla).

El componente motor está formado por la vía eferente del reflejo en donde aparece la neurona motora inferior (NMI) con su axón (color rojo en la figura 1.14) que se incorpora a un nervio espinal o craneal. Y por último, el efector que condiciona el tipo de respuesta, por ejemplo, el músculo esquelético en respuestas motrices (movimientos); el músculo cardíaco para modificar la frecuencia, contractibilidad, conductibilidad y excitabilidad del corazón; el músculo liso asociado a los vasos sanguíneos para regular la presión arterial; el músculo liso asociado al tubo digestivo en respuestas que afectan la motilidad gastrointestinal; el músculo liso asociado al árbol bronquial para modificar el pasaje de aire; las glándulas exocrinas en general, para activar o colaborar en respuestas más complejas; entre muchos otros ejemplos.

Existen ciertos conceptos que deben ser analizados a la luz de las distintas teorías existentes. En la actividad refleja no intervienen activamente las estructuras cerebrales (áreas corticales y subcorticales). Los centros de los reflejos se encuentran en la médula espinal o en el tronco del encéfalo. Por el contrario, la actividad cerebral es responsable de respuestas complejas denominadas conductas (alimenticia, agresiva, sexual, materna y otras) con componentes corticales (visual, auditivo, motor, etc.) y otros subcorticales (límbico, hipotalámico, etc.).

Analicemos el siguiente ejemplo para aclarar este concepto. El reflejo pupilar o fotomotor es la respuesta de las fibras musculares del iris (efector) al estímulo que produce la luz sobre la retina (receptores). La vía visual conduce la información lumínica hasta la parte caudal del tálamo y desde aquí hacia el mesencéfalo donde establece sinapsis con las neuronas del núcleo parasimpático del nervio oculomotor. Los axones de estas neuronas acompañan a este nervio para finalmente llegar al iris que se contrae para reducir el diámetro pupilar (miosis). Un animal con daño en el área visual de la corteza cerebral muestra un reflejo intacto, aun cuando existe una ceguera de origen central (amaurosis).

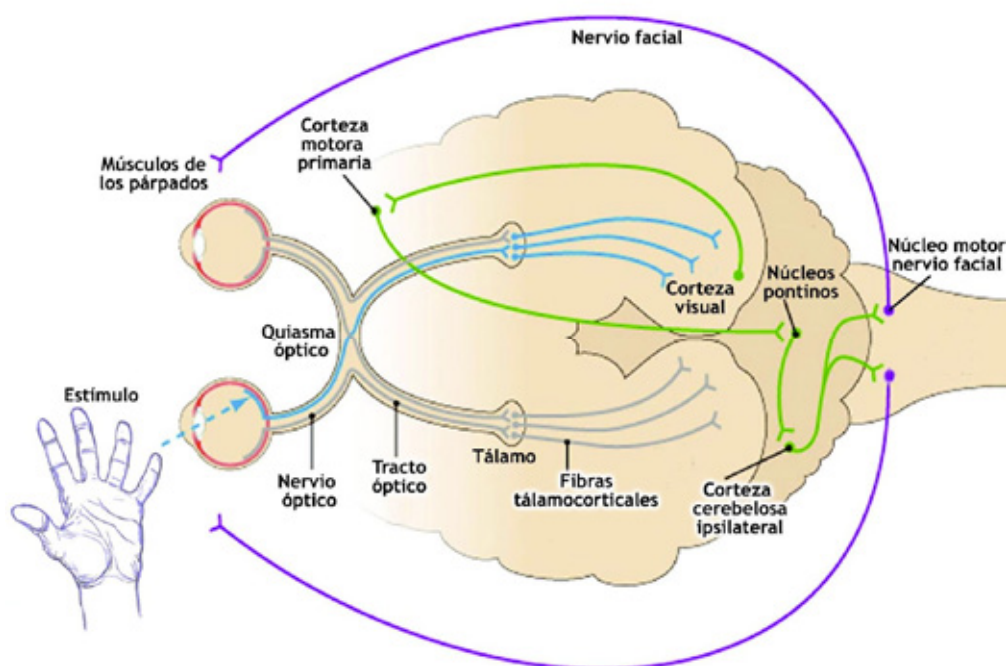


Figura 1.15. El esquema muestra la vía y los principales centros involucrados en la respuesta a la prueba de la amenaza. El procesamiento cortical de la información visual y la coordinación de la respuesta por la corteza motora primaria definen claramente que no se trata de un simple reflejo sino de una respuesta compleja.

La prueba de la amenaza (Figura 1.15) consiste en simular un golpe con algún objeto o con la mano hacia la región orbitaria y constatar como respuesta que el animal cierra los párpados y retira la cabeza hacia el lado opuesto del golpe. En este caso, la misma vía visual conduce el estímulo hacia la corteza cerebral que procesa la información y activa los músculos necesarios para producir el movimiento, manifestando no sólo la integridad de la vía aferente (nervio, quiasma, tracto óptico, tálamo y fibras tálamocorticales), sino también del área visual, el área motora de la corteza y finalmente la vía eferente que llega a los músculos de los párpados, cervicales y otros.

Es evidente que ambas maniobras semiotécnicas poseen un principio común ya que evalúan parte de la vía visual. Sin embargo, llamamos reflejo sólo al primero pues claramente no es necesaria la presencia de una corteza cerebral intacta para que se produzca. En el segundo ejemplo preferimos el término prueba, ya que aquí, sí estamos evaluando una respuesta

compleja que aparece sólo si el área visual, el área motora y las áreas de asociación de la corteza cerebral funcionan correctamente.

Desde estas consideraciones también se puede analizar los supuestos “reflejos condicionados” descritos por Pavlov en la primera parte del siglo XX. Este investigador asociaba un estímulo exteroceptivo (sonido o imagen) a una serie de estímulos interoceptivos (olor, sabor, presión y tacto dentro de la cavidad bucal) que desencadena la ingesta de alimento. Usando una fístula recogía la saliva y estudiaba la cantidad y tipo de secreción que se producía. Sus resultados concluían que después de un tiempo el animal asociaba los dos tipos de estímulos y se podía desencadenar la liberación de saliva utilizando solamente el sonido o la imagen asociada al momento de la ingesta. Este entrenamiento que Pavlov insistió en describir como un reflejo condicionado, actualmente se conoce como condicionamiento y es ampliamente usado para investigar distintos procesos como la memoria y el aprendizaje.

Puede discutirse en primer lugar hasta donde la secreción salival puede clasificarse como actividad refleja, pues es común confundir respuestas motoras involuntarias (autonómicas) con reflejos. Actualmente se designan estos eventos como parte de la conducta alimenticia e incluyen una gama de eventos asociados (prensió, masticación, deglución, etc.) en una función común. Sin embargo, no acepta discusión el hecho que los estímulos (sonido y luz) utilizados por Pavlov son procesados en áreas de la corteza cerebral y en consecuencia estos supuestos reflejos no son más que conductas condicionadas que representan la base del aprendizaje simple que todos los animales realizan para mejorar su adaptación y sobrevivencia en el medio que habitan.

En los últimos 60 años y a partir de los estudios etológicos de Konrad Lorenz se considera que el comportamiento animal está determinado por conductas innatas (instintos) que han sido incorporadas a la memoria genética de la especie, y conductas aprendidas durante la vida de un individuo que suelen ser diferentes para cada animal y altamente influenciadas por el ambiente. Es notable que el proceso de aprendizaje individual basado en la sumatoria de las experiencias que una sociedad posee como conjunto (cultura) se transforme en imprescindible para la vida de los individuos de las especies con mayor desarrollo de la corteza cerebral (primates). Es por esta necesidad que las crías de los primates necesitan permanecer largos periodos de tiempo al cuidado de sus congéneres.

En resumen, la actividad refleja es un nivel primitivo o elemental de organización y funcionamiento del sistema nervioso, que permite coordinar en forma local los estímulos recibidos con respuesta rápidas. Sin embargo, en animales complejos tales como los mamíferos domésticos esta actividad refleja, no escapa a la subordinación y coordinación de los centros superiores ubicados en el encéfalo.

E) Sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP)

Los animales con una organización anatómica simple (anélidos, crustáceos y otros) poseen un SNC que consta de un largo cordón nervioso formado por fibras nerviosas (axones) que conectan entre sí ganglios nerviosos donde se ubican los cuerpos neuronales que procesan y coordinan en forma simple la información. En la mayoría de estos animales, la vida está caracterizada casi exclusivamente por respuestas reflejas de los distintos segmentos corporales (organización metamérica de los sistemas). Si bien existe una cefalización primitiva con órganos centrales (protocerebro), la organización y coordinación segmentaria es preponderante y explica por qué estos individuos pueden seguir activos aun cuando se le ha extirpado la cabeza. Por otro lado, los vertebrados poseen un sistema nervioso complejo formado por órganos centrales (médula espinal y encéfalo) que cumplen la función de procesar e integrar la información sensorial de los distintos segmentos corporales y a partir de esta información coordinar acciones en forma refleja o a través de conductas.

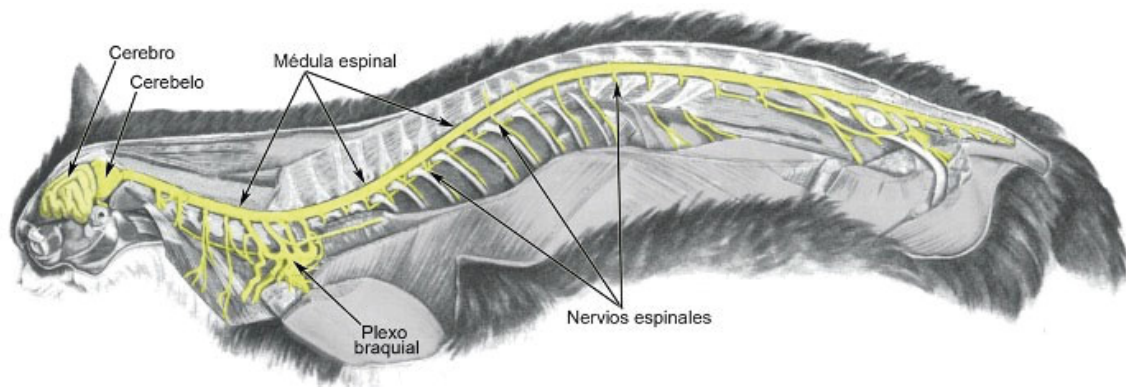


Figura 1.16. Esquema del SNC y SNP de un gato doméstico. Los nervios espinales que tienen origen en la médula espinal conservan una disposición metamérica.

Desde un criterio estrictamente anatómico, el sistema nervioso se divide en un SNC y un sistema nervioso periférico (SNP). El primero está formado por el conjunto de órganos derivados del tubo neural embrionario que en el adulto se encuentran celosamente protegidos en el interior de cavidades óseas. En la cavidad craneal se aloja el encéfalo formado por el cerebro, el cerebelo y el tronco del encéfalo mientras que la médula espinal aparece como la continuación caudal del tronco encefálico y ocupa el canal vertebral hasta el hueso sacro (Figura 1.16 y 1.17).

El SNP es el conjunto de nervios y ganglios nerviosos que conectan el SNC con todos los órganos del cuerpo. Los nervios son verdaderos cables biológicos formados por fibras nerviosas (axones) que conducen impulsos eléctricos (potenciales de acción) en forma centripeta (fibras sensitivas o aferentes) o centrífuga (fibras motoras o eferentes). De acuerdo con su origen en los órganos del SNC se los divide clásicamente en nervios espinales y nervios craneales. Por otro lado, los ganglios nerviosos son cúmulos de neuronas derivadas de las crestas neurales embrionarias, que se encuentran asociados a los nervios espinales (ganglios sensitivos o

espinales), a los nervios craneales (ganglios sensitivos de los nervios craneales) y al sistema autónomo (ganglios simpáticos y parasimpáticos).

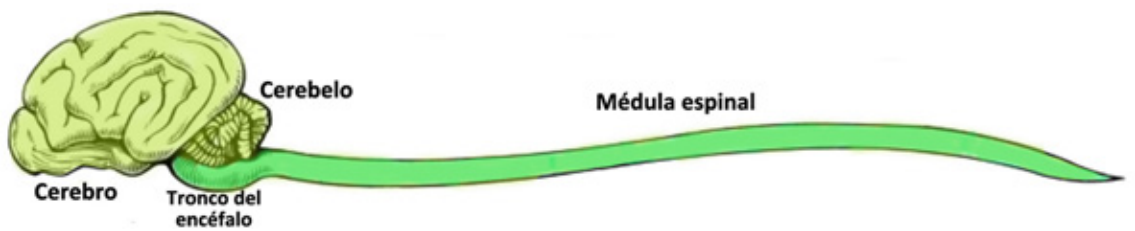


Figura 1.17. Esquema del sistema nervioso central de un mamífero (perro doméstico) y las divisiones mayores en órganos. El cerebro, cerebelo y tronco del encéfalo se encuentran en el interior de la cavidad craneal y forma en conjunto el encéfalo.

Los nervios espinales (Figura 1.18 y 1.19) son la conexión entre el mielómero embrionario original y los somitos correspondientes que dan origen a hueso, músculo y dermis cutánea. Por esta razón se los puede explorar en forma segmentaria ya que cada uno tiene un territorio específico de innervación sensitiva y motora. Estos nervios tienen su origen en las columnas de la sustancia gris de la médula espinal (Figura 1.19). En su nacimiento se observa una raíz ventral (motora) y otra dorsal (sensitiva) que posee un ganglio nervioso (ganglio espinal). Ambas raíces se unen y el nervio así formado, emerge del canal vertebral a través de los agujeros intervertebrales. La excepción es el primer par cervical que sale por el agujero vertebral lateral del hueso atlas. El origen y la distribución de los nervios espinales es metamérico pues cada par se origina de un segmento medular específico y se distribuye en un sector corporal determinado, debido a que cada nervio espinal queda en relación con los derivados de un somita embrionario particular. El territorio de innervación de pares adyacentes en general, no se superpone y se describen asociados con las regiones corporales que innervan.

Nervios Espinales	
Canino	Equino
Nervios espinales cervicales 8	Nervios espinales cervicales 8
Nervios espinales torácicos 13	Nervios espinales torácicos 18
Nervios espinales lumbares 7	Nervios espinales lumbares 6
Nervios espinales sacros 3	Nervios espinales sacros 5
Nervios espinales caudales 5 a 8	Nervios espinales caudales 4 a 8

Figura 1.18. Resumen de los nervios espinales. Estos nervios nacen de cada uno de los segmentos de la médula espinal y reciben la misma numeración de acuerdo con el segmento donde han tomado origen.

En su constitución, todos los nervios espinales poseen fibras eferentes somáticas para el músculo esquelético, fibras aferentes somáticas generales provenientes de la piel (tacto, dolor,

temperatura, etc.) y fibras aferentes viscerales generales provenientes de las vísceras (dolor y estado de repleción). Además, en los nervios espinales torácicos y lumbares se incorporan fibras eferentes viscerales generales del sistema simpático, mientras que los nervios sacros poseen el mismo tipo de fibras del sistema parasimpático. El esquema corporal del tronco de los mamíferos es una herencia de los reptiles que poseen una columna vertebral formada por distintos segmentos óseos, y por esta razón es un tipo de organización muy conservada en la anatomía de aves y mamíferos. Todos los elementos asociados a esta organización básica, como los nervios espinales, aparecen muy conservados en las distintas especies de animales (Figura 1.18 y 1.19).

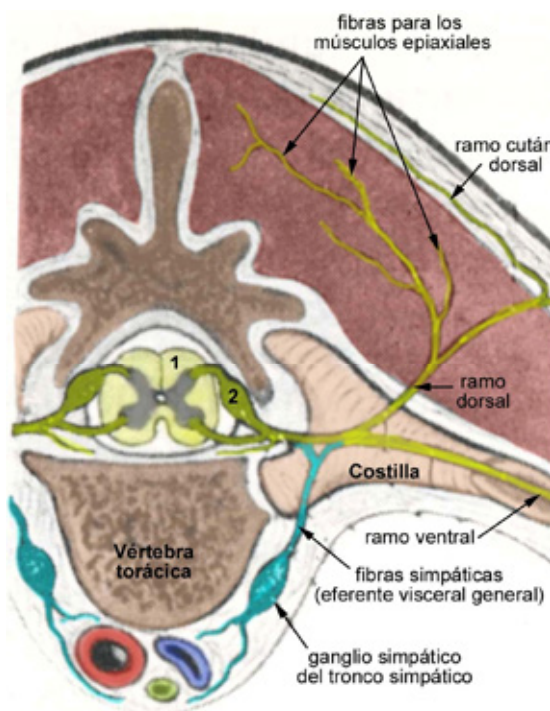


Figura 1.19. Esquema del origen de un nervio espinal torácico. 1: Médula espinal, 2: ganglio sensitivo.

Un concepto poco explicado en los libros de texto que posee una importancia interpretativa para la clínica es la diferencia entre un nervio espinal y un nervio periférico. Las fibras nerviosas motoras y sensitivas que alcanzan un sector determinado del cuerpo animal se encuentran contenidas en un nervio periférico. Por ejemplo, los músculos extensores del codo y de la mano, así como la inervación sensitiva de la piel dorsal y medial de la mano es territorio del nervio radial. Sin embargo, cada nervio periférico contiene fibras provenientes de varios nervios espinales, por ejemplo, el nervio radial se forma con fibras provenientes de la rama ventral del octavo nervio cervical, primero y segundo torácico. Esta constitución anatómica determina que cualquier lesión grave de

un nervio periférico desarrolle una signología muy específica y su pronóstico sea reservado o malo. La lesión de un nervio espinal es mucho más leve y de signología poco específica.

Los nervios craneales son 12 pares de nervios que tienen origen en distintos núcleos encefálicos y emergen de la cavidad craneal por orificios óseos ubicados en el piso de la misma (Figura 1.20). La ubicación del agujero por donde emerge cada nervio craneal es el orden asignado para numerar estos pares de nervios, por lo cual históricamente se los menciona desde rostral hacia nual asignándole un número romano a cada par (Figura 1.20).

Existen muchas controversias sobre los nervios craneales que se han ido sumando a medida que nuevas teorías fueron apareciendo. Por ejemplo, muchos autores prefieren no considerar al nervio olfatorio y al nervio óptico como verdaderos nervios craneales, pues el primero está

formado por un conjunto de filetes que no se reúnen en un nervio único y además conecta directamente con el bulbo olfatorio derivado del telencéfalo embrionario.

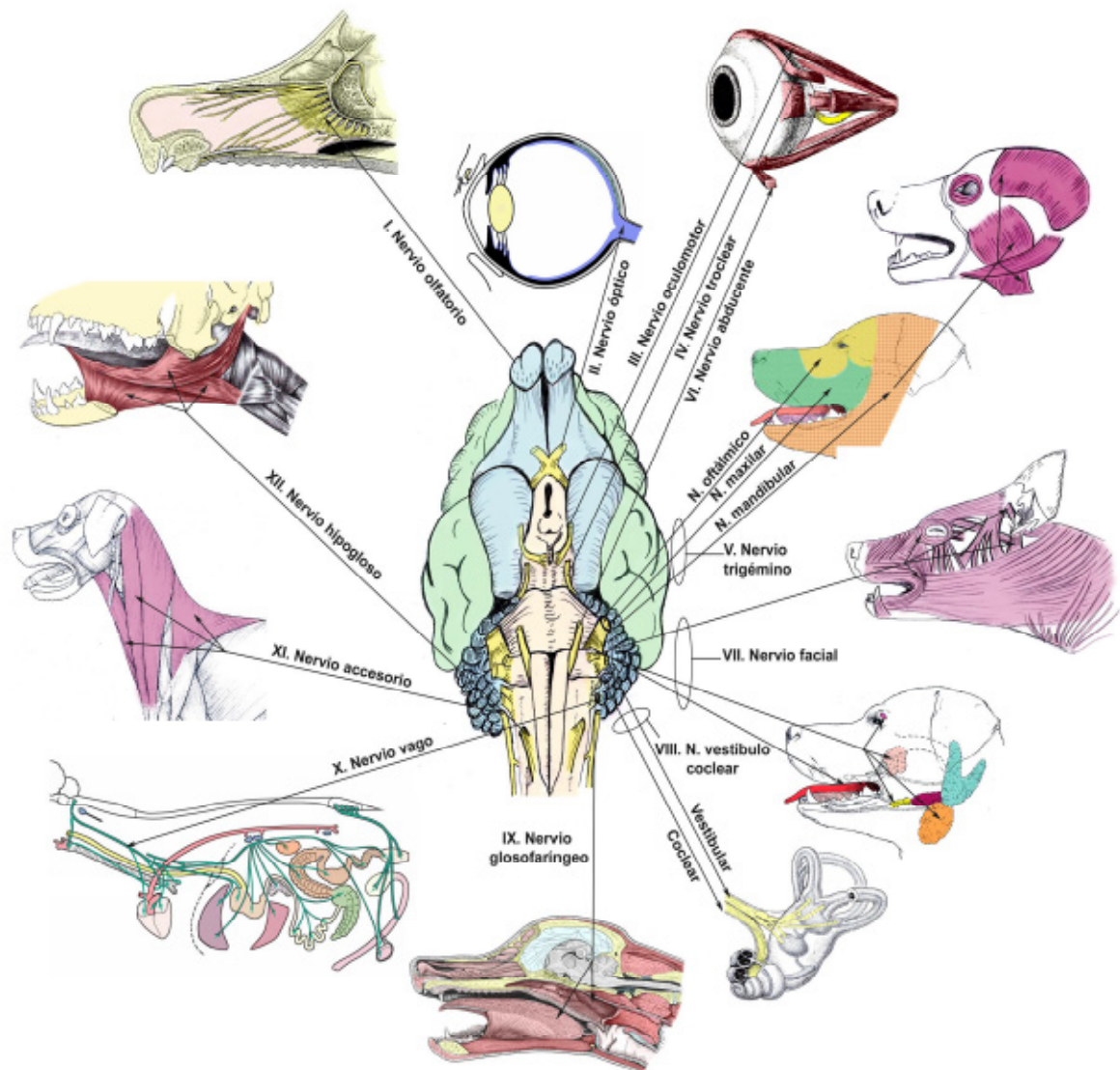


Figura 1.20. Esquema de los nervios craneales del perro. Con la excepción de los dos primeros craneales (olfatorio y óptico) el resto de los nervios se asocian a los órganos del tronco del encéfalo. (Adaptado de Climens Peris y colaboradores, 1994).

En cuanto al nervio óptico la controversia es aún mayor pues es el nervio más mielinizado del organismo, está totalmente envuelto por las meninges encefálicas y conecta la retina que es un derivado prosencefálico con el tálamo que también deriva de la misma vesícula encefálica del embrión. Estos hechos anatómicos favorecen la teoría de considerarlo un tracto o fascículo nervioso del SNC. Finalmente, desde un enfoque más filogenético debería incluirse un nervio craneal más, conocido como nervio terminal (nervio craneal 0) que forma un componente importante en el sistema olfativo de peces y reptiles. Sin embargo, en los mamíferos este nervio, aunque es identificable en los embriones y los fetos en desarrollo como una estructura

independiente termina incorporándose al nervio olfatorio y es utilizado por ciertas poblaciones neuronales como vía migratoria al interior del cerebro durante la vida embrionaria.

En este texto nos ajustaremos al enfoque clásico de la anatomía y fisiología de los nervios craneales que puede aplicarse fácilmente a la clínica médica. A diferencia de los nervios espinales, los nervios craneales en su mayoría poseen una sola raíz de origen, su territorio de inervación se superpone y poseen distintos tipos funcionales de fibras nerviosas. Por otro lado, los nervios craneales que sólo poseen fibras motoras carecen de ganglio nervioso. Es posible estudiar estos nervios asociados con el desarrollo de las estructuras de la parte cefálica del embrión y según este criterio se agrupan a los nervios craneales en tres categorías distintas.

1. Nervios asociados a la inervación de las estructuras desarrolladas de los arcos viscerales (branquiales) del embrión: trigémino (1^{er} arco), facial (2^{do} arco), glossofaríngeo (3^{er} arco), vago y accesorio (4^{to}, 5^{to} y 6^{to} arco).
2. Nervios asociados a la inervación de los músculos derivados de los somitómeros cefálicos y de los somitos occipitales: oculomotor, troclear y abducente para los músculos extrínsecos del ojo y el hipogloso para los músculos extrínsecos de la lengua.
3. Nervios asociados con órganos de los sentidos especiales: olfatorio (sentido del olfato), óptico (sentido de la vista) y vestibulococlear (sentido de la audición y propiocepción vestibular). El sentido del gusto es un caso muy particular, ya que las fibras nerviosas gustativas se incorporan a tres nervios craneales diferentes (facial, glossofaríngeo y vago).

F) Bibliografía

- Bear, M.K., Connors, B.W. and Paradiso, M.A. (2006). Neuroscience: Exploring the brain. (Ed) Lippincott Williams & Wilkins, third edition. ISBN: 0-7817-6003-8.
- Climents, S., Sarasa, M., Muniesa, P. y Terrado, J. (1998). Manual de anatomía y embriología de los animales domésticos. Ed. Acribia S.A. ISBN: 84-200-0861-3.
- Conn, Michael. (2008). Neurosciences in medicine. (Ed) Conn, Michael. ISBN: 978-1-60327-454-8.
- De LaHunta, A. (2009). Veterinary neuroanatomy and clinical neurology. (Ed) Saunders, third edition, ISBN: 978-0-7216-6706-5.
- Dyce, K.M., Sack, W.O. y Wensing, C.J.G. (2005). Anatomía Veterinaria. (Ed) McGraw-Hill Interamericana, Segunda edición. ISBN: 970-729-253-9.
- García Sacristán y col. (1995). Fisiología Veterinaria. (Ed) Interamericana McGraw-Hill, primera edición. ISBN: 978-84-486-0126-3.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H. y Jesell, T.M. (1998). Neurociencia y conducta. (Ed) Prentice Hall. ISBN: 84-89660-05-0.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H. y Jesell, T.M. (2001). Principios de Neurociencia. (Ed) McGraw-Hill Interamericana, cuarta edición. ISBN: 84-486-0311-7.
- Purves, D. et al. (2005). Neurosciences. (Ed) Purves, Dale, third edition. ISBN: 0-87893-725-0.

- Shepherd, G.M. (1994). Neurobiology. Third Edition (Ed) Oxford University Press. ISBN: 978-0-19-508843-4.
- Zuccolilli, G., Rafasquino, M. y Cambiaggi, V. (2000). Atlas fotográfico de anatomía animal. (Ed) Weber Ferro. ISBN-10: 9879342046 ISBN-13: 978-9879342046.
- Zuccolilli, G. (2001). Neurobiología básica en medicina veterinaria. (Ed) Editorial de la Universidad de La Plata ISBN N° 987-43-6152-2.

CAPÍTULO 2

Neurofilogenia. Algunos aspectos evolutivos del sistema nervioso central de los vertebrados

Gustavo Zuccolilli

Contenidos del capítulo

- A) Una charla con Carl Sagan en Los dragones del edén. El complejo reptílico o complejo R. El sistema límbico. El neocórtex. Acerca de la naturaleza humana.*
- B) Algunos conceptos actuales aportados por la ciencia.*
- C) La conducta y el comportamiento animal y su relación con la conducta humana.*
- D) Bibliografía.*

A)- Una charla con Carl Sagan en los Dragones del Edén

El estudio de la evolución del SNC y sus atributos, representan uno de los puntos más esclarecedores de la compleja función que posee este sistema y de las interrelaciones de las estructuras anatómicas que lo forman. Si consideramos que el desarrollo ontogénico de cada individuo es una secuencia que repite los principales eventos evolutivos de la especie a la cual pertenece (Teoría de la recapitulación de Ernest Haeckel) tendremos un punto de partida por demás alentador para comprender la compleja función del sistema nervioso.

Para abordar este tema, uno de los mejores escritos que cayó en mis manos y que mezcla la ciencia con la difusión para el público general ha sido realizado por Carl Sagan en su libro Los Dragones del Edén (The Dragons of Eden) publicado en 1977. Me he permitido extractar, traducir y analizar libremente algunos de los pasajes más salientes del mismo, que me permitirán guiar el análisis hacia algunos puntos concretos que se debatían intensamente en las incipientes neurociencias de aquella década. En uno de los capítulos, Carl Sagan explica y analiza la teoría del cerebro trino popularizada por Paul D. MacLean en 1964, la cual había obtenido una gran popularidad en los ámbitos científicos.

«MacLean ha elaborado un sugestivo modelo de la estructura y evolución cerebral que él llama cerebro trino. Afirma que «estamos obligados a examinarnos a nosotros mismos y al mundo en general a través de tres mentes muy distintas», en dos de las cuales no existe la facultad del habla. MacLean sostiene que “el encéfalo humano equivale a tres computadores biológicos interconectados”, cada uno de los cuales posee “su peculiar y específica inteligencia, subjetividad y sentido del tiempo y del espacio, así como sus propias funciones de memoria, motrices y de todo tipo”. Cada encéfalo corresponde a una etapa evolutiva de la especie humana, de trascendental importancia. El referido investigador afirma también que los tres encéfalos se distinguen tanto por su configuración neuroanatómica como por su funcionalidad, y que contienen entre otras, proporciones muy dispares de dopamina y colinesterasa (Carl Sagan 1981 The dragons of eden)»

La teoría propuesta por MacLean fue ampliamente aceptada y debatida durante las tres últimas décadas del siglo pasado y desarrollaba conceptos evolucionistas darwinianos que en su mayor parte sugerían un proceso de evolución lineal de los componentes del SNC. Siguiendo esta hipótesis y tomando la ontogenia y la filogenia de las estructuras medulares y encefálicas como el punto central de la teoría, el autor propone comprender la fisiología del sistema nervioso y de las conductas de los animales y del ser humano como la consecuencia de la actividad de tres cerebros superpuestos y coexistentes, que se complementan y modulan entre sí. Muchas de las derivaciones de esta teoría se proyectaron tanto a las investigaciones de la etología animal, como en las distintas ramas de la psicología.

«La parte más primitiva del SNC humano comprende la médula espinal, el encéfalo caudal (médula oblongada y protuberancia anular), y el encéfalo medio o mesencéfalo, para lo cual MacLean utiliza el término de: “armazón neural”. Alberga los mecanismos neurales básicos de la reproducción y la autoconservación, aspecto que incluye la regulación del ritmo cardíaco, circulación sanguínea y respiración. En un pez o un anfibio éste es casi todo el encéfalo que existe, pero según MacLean, “un reptil o animal superior privado de prosencéfalo (encéfalo anterior) es tan insensible e inútil como un vehículo parado sin conductor (Carl Sagan 1981 The dragons of eden)».



Figura 2.1. Esquema del encéfalo trino de un mamífero según la teoría propuesta por MacLean (1964). Si bien los componentes básicos (complejo reptílico, sistema límbico y neocorteza) coexisten en un mamífero, la localización y conexiones entre ellas indica que la neocorteza de aparición filogenética tardía gobierna los otros dos componentes.

MacLean reconoce que el «armazón neural» del SNC es la parte filogenética más antigua y que posee una organización anatómica simple. Está formado por la médula espinal y el tronco del encéfalo (médula oblongada, puente o protuberancia anular y mesencéfalo) y posee como actividad preponderante, la regulación de las funciones básicas e imprescindibles para la autoconservación y la reproducción de la especie. Estos órganos contienen los circuitos nerviosos para regular las funciones básicas de la vida en forma autónoma y representan casi todo el SNC de los primeros vertebrados que aparecieron en el planeta, como los peces y los anfibios. En concordancia con esta observación, los anatomistas clásicos de principio del siglo XX habían utilizado el término cordencéfalo para designar esta parte del SNC que se encuentra organizada en forma metamérica y es el asiento de numerosos centros para los reflejos viscerales y somáticos. A este concepto anatómico también se le suma la porción más antigua del cerebelo para formar un conjunto de estructuras que actúa como una unidad de gobierno para la regulación refleja, la actividad locomotora y las funciones vegetativas. En los vertebrados de organización anatómica sencilla el cordencéfalo representa la mayor parte del encéfalo. Sin embargo, resulta muy interesante que MacLean reconozca que la motivación y la planificación nace de otras partes del cerebro, regiones reconocidas por los anatomistas como el acencéfalo

y que corresponden a los derivados del diencefalo y las vesículas telencefálicas que se desarrollan del prosencefalo primitivo.

Los estudios sobre el desarrollo de embriones de aves y mamíferos también avalan este concepto de almacén neural pues se confirma que tanto la médula espinal, como los órganos que forman el tronco del encéfalo se desarrollan a partir de un patrón de segmentos o metámeros del tubo neural original y que quedan en conexión directa con los restantes órganos del cuerpo por medio de los nervios espinales y craneales.

«MacLean distingue tres clases de elementos motrices dentro del SNC. El de formación más antigua envuelve el encéfalo medio (integrado en buena parte por lo que los neuroanatomistas denominan el cerebro olfativo y el cuerpo estriado); lo comparten con nosotros los restantes mamíferos y los reptiles. MacLean lo denomina el complejo reptílico o complejo R. Rodeando el complejo R se halla el sistema límbico. También los restantes mamíferos tienen un sistema límbico, y en un grado mucho menos evolucionado lo poseen asimismo los reptiles (Carl Sagan 1981 The dragons of eden)».

La teoría del cerebro trino sostiene que sobre el almacén neural o cordencefalo se reconocen determinadas áreas encefálicas vecinas que envuelven y cubren el almacén. Estas regiones que son parte del cerebro forman el «complejo reptílico o complejo R» (Figura 2.1). Este conjunto de estructuras encefálicas está formado principalmente por el cuerpo estriado y la porción olfativa del cerebro (rinencefalo), que se encuentran íntimamente interconectados con las restantes estructuras del SNC. Los estudios filogenéticos sugieren que es altamente probable que el complejo R hizo su aparición hace centenares de millones de años y se encuentra con diferente grado de desarrollo en todos los vertebrados. Las estructuras que forman el complejo R son fácilmente distinguibles en los reptiles, aves y mamíferos. En combinación con el almacén neural el complejo R lleva adelante todas las funciones vegetativas y la mayor parte de las estrategias motrices necesarias para la búsqueda del alimento y la reproducción. No debe sorprender que, para estos animales los principales estímulos que activan las conductas básicas sean mayormente olfativos (Figura 2.2).

Por otro lado, el cerebro trino posee una segunda capa de núcleos encefálicos que recubren al complejo R al cual modulan y gobiernan. Este conjunto de estructuras encefálicas es el sistema límbico que en gran medida es el procesador de las emociones. Este sistema está formado por varios núcleos grises encefálicos, interconectados en forma compleja y que en conjunto son los responsables de procesar las emociones, participar en la consolidación de la memoria y el aprendizaje básico. Los reptiles poseen un sistema límbico de escaso desarrollo, pero en los mamíferos adquiere un importante grado de complejidad e interconexión con otros centros nerviosos. El conjunto de núcleos grises y fascículos de fibras de conexión que forman el sistema límbico hace su aparición en la historia de la evolución de los animales hace aproximadamente 150 millones de años. La incorporación del sistema límbico a la estructura cerebral es un hito de enorme importancia en la evolución de los vertebrados. Por un lado, este sistema toma el

comando sobre el complejo R y por otro, abre la posibilidad para realizar aprendizajes sencillos basados en emociones y almacenar esta nueva información en una memoria operativa.

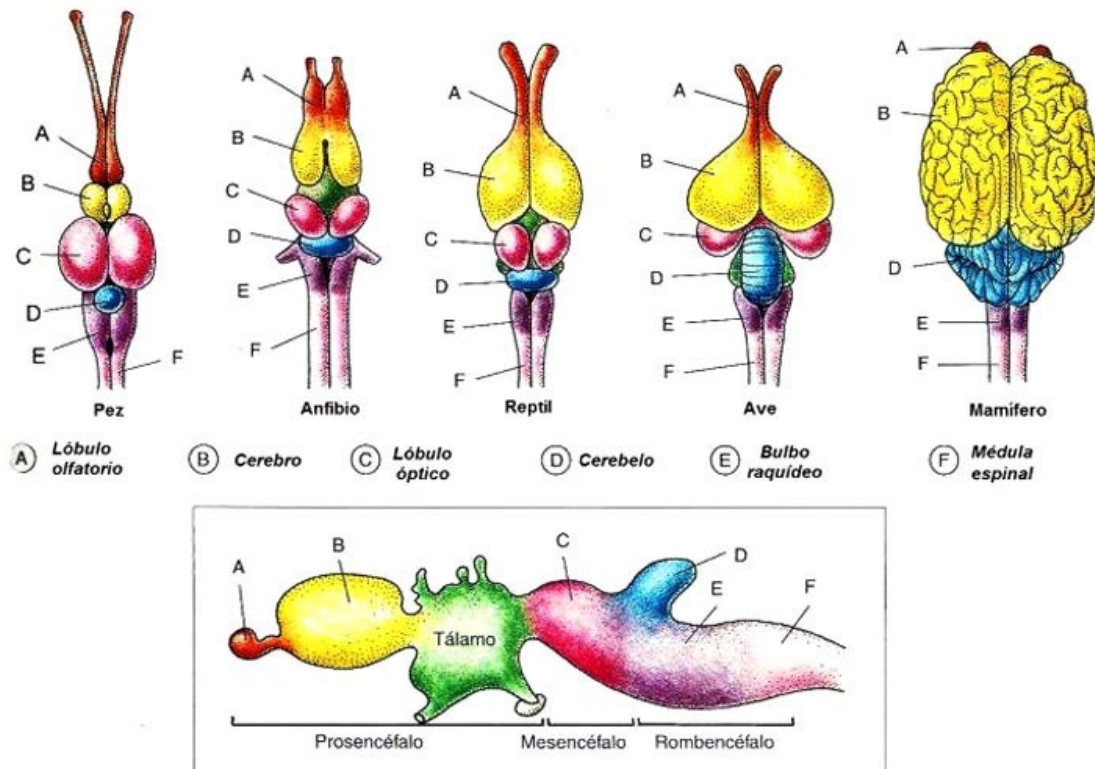


Figura 2.2. Esquema comparativo del encéfalo de distintas especies de vertebrados. El incremento evolutivo de los hemisferios cerebrales indica un área mayor para procesar e integrar la información, así como la posibilidad de ejecutar respuestas más complejas. En el panel inferior aparecen las distintas partes embrionarias a partir de las cuales se forma el encéfalo.

«... rematando lo que resta del encéfalo, se encuentra el neocórtex, sin duda la incorporación evolutiva más moderna. El más perfecto es el nuestro, junto con el de los delfines y los grandes cetáceos como las ballenas. El concepto de “cerebro trino” concuerda de forma notable con la conclusión, derivada de forma independiente del estudio de la proporción entre masa encefálica y masa corpórea, donde la aparición de los mamíferos y de los primates vino acompañado de verdaderos hitos en el proceso de encefalización.

Resulta muy difícil la evolución cuando se altera la estructura profunda de la vida, sin embargo, es posible que se produzcan transformaciones básicas mediante la superposición de nuevos sistemas a los ya existentes (Carl Sagan 1981 *The dragons of eden*)».

La última adquisición evolutiva del SNC es la corteza cerebral nueva o como la designa McLean la neocorteza, cuya morfología se caracteriza por su plegamiento y la aparición de surcos y circunvoluciones que aumentan de manera notable la superficie total del cerebro (Figura 2.3). Al igual que el sistema límbico cubre al complejo R, la neocorteza cubre al sistema límbico

y aparece como la superficie externa del cerebro. La corteza cerebral es la mayor parte de la sustancia gris cerebral y en ella se encuentran millones de neuronas encargadas de procesar la información y de comandar las distintas respuestas. Es una adquisición filogenética relativamente moderna y existen notables diferencias en el desarrollo de la neocorteza de las distintas especies de mamíferos. Si bien el enorme desarrollo de la neocorteza de los primates y cetáceos llamó la atención de los científicos y rápidamente se lo relacionó con la inteligencia, existen otras teorías que parecen explicar su tamaño y complejidad.

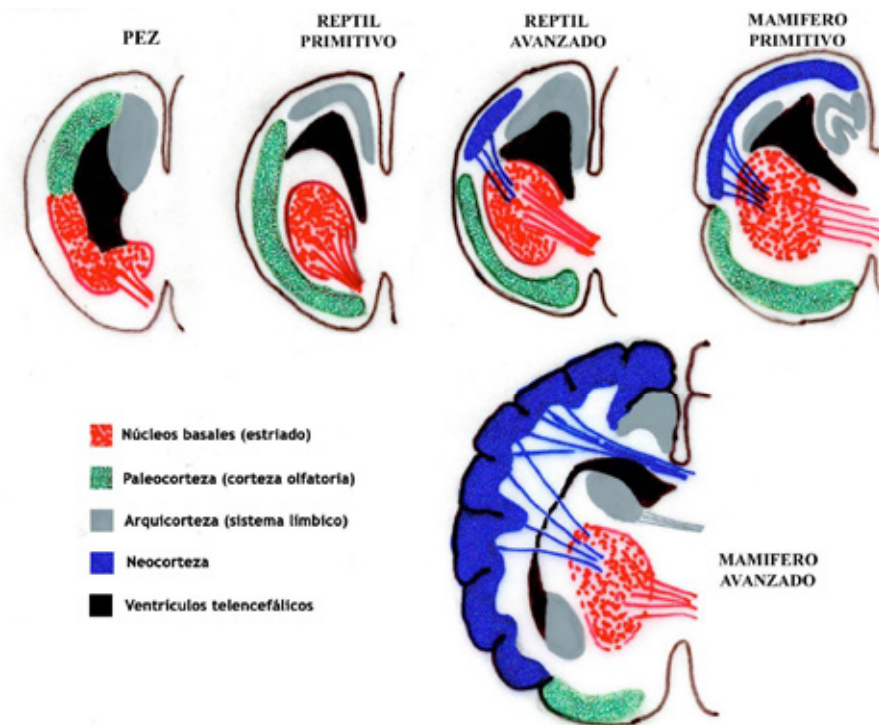


Figura 2.3. Esquema comparativo de los componentes del cerebro de distintas especies de vertebrados. El incremento evolutivo de la neocorteza es responsable del gran desarrollo de los hemisferios cerebrales de los mamíferos. Es evidente que los peces, reptiles y muchas especies de mamíferos poseen un alto desarrollo de la parte olfativa del cerebro y sus conductas dependen en alto grado de estímulos odoríferos.

La relación entre masa encefálica y masa corporal no resultó ser un buen índice comparativo entre las distintas especies de mamíferos y menos aún un predictor de la inteligencia del individuo. De hecho, en la primera mitad del siglo XX se utilizaron tres índices para caracterizar las especies animales dentro de un esquema general de evolución del encéfalo. El índice de encefalización es el cociente resultante entre el peso del encéfalo y el peso corporal. El índice de cerebralización es el cociente obtenido entre el peso del cerebro y el peso del encéfalo en conjunto. Y finalmente el índice de corticalización que es el cociente obtenido entre la superficie ocupada por el neocórtex y el peso del cerebro. Como se explica más adelante, el uso de estos índices no pudo correlacionarse eficientemente ni con el grado de inteligencia de los animales, ni con la capacidad de aprendizaje.

Si bien la corteza cerebral de delfines y ballenas representa la más compleja evolución de la neocorteza, no existen pruebas contundentes sobre la inteligencia de estos animales. Quizás una de las razones más importantes está representada por la diversidad con que puede definirse la palabra inteligencia. Sin embargo, estudios neuroanatómicos señalan un hecho interesante y coexistente en estas especies: la corteza cerebral es muy compleja pero la estratificación cortical en muchos sectores es de sólo en cinco capas celulares, a diferencia de los primates que poseen seis. Otros estudios señalan la particularidad de estos animales que no pueden "dormir" ya que su respiración es voluntaria, y de alguna manera mecanismos encefálicos con asiento en el neocórtex han sido desarrollados para organizar el ciclo sueño-vigilia. Esta particular adaptación posibilita dormir con un hemisferio mientras el otro se encuentra activo para mantener el control sobre la respiración.

La evolución de la vida animal en el planeta y en especial la modificación del SNC siguió el camino de no eliminar estructuras ya existentes. Por el contrario, se desarrollaron nuevos componentes encefálicos que pueden gobernar y modular a los centros ya existentes. En la teoría del cerebro trino, la neocorteza representa la parte del encéfalo jerárquicamente más elevada y en gran medida es el freno de la expresión espontánea del sistema límbico. De forma similar, el sistema límbico inhibe cuando resulta necesario las conductas impulsadas por el complejo R. En resumen, tres mentes superpuestas que funcionan como una sola y que colaboran entre sí para asegurar la adaptación y la supervivencia de cada especie.

El complejo reptílico o complejo R

«Si la tesis que hemos presentado es correcta, cabe suponer que en cierto modo el complejo R sigue desempeñando dentro del encéfalo humano las mismas funciones que cumplía en el dinosaurio, y que la corteza límbica genera los estereotipos mentales de los pumas y los perezosos.

MacLean ha demostrado que el complejo R desempeña un papel importante en la conducta agresiva, la territorialidad, los actos rituales y el establecimiento de jerarquías sociales. Sorprende comprobar en qué medida nuestros actos reales en contraposición a lo que decimos o pensamos, pueden explicarse en función de las pautas que rigen la conducta de los reptiles (Carl Sagan 1981 The dragons of eden)».

El complejo R no sólo está presente en el cerebro de los mamíferos incluyendo al ser humano, sino que en ellos sigue cumpliendo las mismas funciones que tiene en los otros vertebrados con organización encefálica más sencilla como los reptiles. En el caso de los mamíferos la diferencia radica en la presencia de un complejo sistema límbico y una neocorteza desarrollada que ejercen un control estricto sobre el complejo R. Las implicancias de estas observaciones resultan útiles para comprender el comportamiento social de los mamíferos incluyendo al ser humano. Las conductas rituales de nuestra vida cotidiana nacen del complejo R y son moduladas por las otras dos porciones del encéfalo. Los condicionamientos sociales que

son parte de una cultura particular aportan las normas generales que son analizadas y procesadas por la neocorteza con el objetivo de expresar apropiadamente los actos rituales y el respeto de las jerarquías sociales que se generan y ejecutan desde el complejo R. En términos conductuales no existen tantas diferencias entre las expresiones de sumisión que muestra un lobo joven o un babuino adolescente ante el jefe de la manada, con la actitud humana en eventos sociales donde existen individuos de jerarquía social más elevada. Desde el mensaje corporal hasta el tono de voz y las palabras que se utilizan cuando nos comunicamos con una persona socialmente más importante está fuertemente influenciado por la actividad del complejo R. En otras palabras, las partes más antiguas del cerebro de los mamíferos siguen funcionando como lo hacen en los reptiles y continúan comandando en forma instintiva muchos de los componentes de las conductas del individuo.

En consecuencia, la disminución de la actividad neocortical como sucede por el efecto del alcohol reduce la correcta inhibición que el sistema límbico y la neocorteza ejercen sobre el complejo R posibilitando la aparición de conductas inapropiadas desde el punto de vista social. De forma similar, algunas enfermedades psíquicas que exhiben un alto grado de conductas compulsivas rituáticas pueden tener origen por un deficiente control del complejo R o por un funcionamiento excesivo de alguno de sus componentes. En otras palabras, los mamíferos en general y el ser humano en particular muestran un amplio abanico de conductas rituáticas en la vida cotidiana y este tipo de comportamiento nace desde una parte antigua y primitiva del encéfalo que posee como principal fuente de información los estímulos olfativos.

El sistema límbico

«En el sistema límbico se gestan las emociones intensas o singularmente vívidas, circunstancia que amplía de inmediato nuestra perspectiva acerca de la mente del reptil, en cuanto que ésta no viene caracterizada por indómitas pasiones ni calamitosas contradicciones, sino más bien por una dócil y torpe aquiescencia al modo de conducta que le dictan sus genes y su encéfalo. Las descargas eléctricas en el sistema límbico producen en ocasiones síntomas similares a los que ocasionan las psicosis o las drogas psicodélicas y alucinógenas. Quizás sea dicho sistema el que controla la hilaridad, el sobrecogimiento y una gran variedad de sutiles emociones que solemos considerar privativas del hombre (Carl Sagan 1981 The dragons of eden)».

La búsqueda de un nexo entre la corteza cerebral y los sistemas efectores que controlan la dimensión emocional de las conductas tiene una larga historia, más aún cuando consideramos que fue Paul Broca quien en la década de 1850 populariza el término *lóbulo límbico* para referirse a un conjunto de estructuras cerebrales ubicadas debajo de la corteza propiamente dicha. Casi un siglo después James Papez descubre la conexión entre las estructuras del lóbulo límbico y los sistemas efectores que controlan la conducta emocional. En 1937 en los círculos científicos

se debatía intensamente la teoría del *circuito emocional de Papez* que describía varios núcleos y tractos de fibras nerviosas que conectaban con el hipotálamo y la corteza cerebral y supuestamente explicaban como una conducta particular se expresa. Con el tiempo y el aporte de diferentes líneas de investigación, el circuito adquirió algunos elementos nuevos y llegó a llamarse sistema límbico, tal como lo conocemos hoy (Figura 2.4). Los distintos núcleos y áreas cerebrales que forman el sistema límbico se han correlacionado con funciones específicas que están en relación con la dimensión emocional de las conductas, con la memoria y el aprendizaje elemental. Por ejemplo, la amígdala cerebral es un pequeño complejo nuclear ubicado profundamente a la corteza temporal que modula la conducta agresiva y las emociones de miedo. Animales silvestres a los cuales se les realizó la extirpación o destrucción bilateral de las amígdalas cambian súbitamente su conducta para transformarse en animales dóciles que no exhiben miedo ante estímulos potencialmente peligrosos.

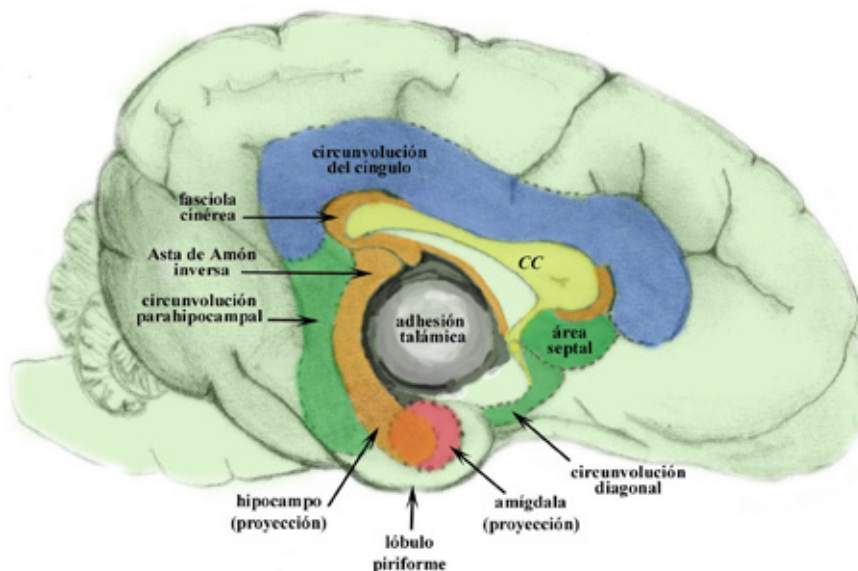


Figura 2.4. Esquema de la sección mediana de un cerebro canino que muestra algunos de los centros límbicos. Las estructuras límbicas se sitúan rodeando el cuerpo calloso (cc) y se encuentran profusamente conectadas entre sí.

La circunvolución del hipocampo es un importante centro de procesamiento de información pues recibe estímulos de todas las modalidades sensitivas exteroceptivas (Figura 2.4). También ubicada en la parte profunda del cerebro en proximidad del ventrículo lateral es indispensable para generar nuevos recuerdos y permitir que la memoria de trabajo pueda almacenar datos en la memoria de largo plazo. A diferencia del ser humano, muchos de los vertebrados son altamente dependiente del sentido del olfato y si bien la parte olfativa del cerebro (rinencéfalo) no es apropiado considerarlo parte del sistema límbico, se ha demostrado que posee importantes conexiones neurales con él. El olfato es el sentido preponderante de la mayoría de los peces, reptiles y la mayoría de los mamíferos, en consecuencia, muchas de las conductas instintivas en estos animales se disparan a partir de estímulos olfativos. Es el único sentido que no posee núcleos de recambio en el tálamo pues conecta directamente con la corteza cerebral olfatoria y

posee amplias conexiones con el sistema límbico. En los mamíferos macrosmáticos, el olfato es el más desarrollado de los sentidos y conductas tan importantes como la reproducción (conducta sexual) y la conducta alimenticia se activan a partir de señales olfativas. El hipocampo también es indispensable para el aprendizaje más sencillo que posee el cerebro. La asociación de dos estímulos, uno neutro y otro potencialmente doloroso como una descarga eléctrica en una pata, solo pueden emparejarse si el hipocampo y la amígdala se encuentran intactos. Este tipo de aprendizaje conocido como condicionamiento simple depende de la integridad del sistema límbico. Las conductas que hemos mencionado van acompañadas de emociones que se procesan por modificaciones bioquímicas en los núcleos límbicos. Así todos los estímulos que prometen una emoción placentera estimulan al individuo a desplegar esa conducta; y por el contrario estímulos que anuncian una emoción desagradable inducen que el animal despliegue respuestas de huida o ataque para evitar una situación que lo incomoda. Dejando de lado al ser humano, en el mundo animal las emociones son cruciales para anclar los recuerdos a la memoria y generar aprendizajes por asociación.

Por otro lado, varios estudios realizados en roedores (rata y ratón) han demostrado que la circunvolución del cíngulo ubicada en la superficie medial del hemisferio cerebral y que forma parte del sistema límbico es el sector que gobierna la conducta materna. La ablación de esta región cortical anula el interés y el cuidado de las crías por parte de la madre. Resultados como estos inducen a pensar que el altruismo y el amor aparecen como emociones de importancia social en los mamíferos y están destinadas a mejorar la cohesión de los individuos dentro de un grupo que convive en armonía. Investigaciones sobre la conducta de los animales realizados tanto en condiciones de laboratorio, como a partir de observaciones en vida silvestre demuestran la similitud que existe entre las emociones que experimentan muchas especies animales y el ser humano. La alegría que experimenta un perro al reencontrarse con su propietario es mediada por una masiva liberación de dopamina en el hipocampo y otras áreas límbicas, de la misma forma que sucede en hombres y mujeres cuando atraviesan una experiencia agradable que suele considerarse como evento gozoso y que conducen a un estado de felicidad. Estos mecanismos que se confirman en la parte límbica del encéfalo, actualmente se los identifica como sistema de recompensa y se lo estudia en detalle por su asociación con el abuso de drogas psicodélicas.

Es importante hacer una aclaración semántica, porque hasta aquí hemos hablado de emociones tanto para los animales como para el ser humano. Sin embargo, el uso del término sentimiento frecuentemente utilizado como sinónimo de emoción humana no debería utilizarse en el resto del mundo animal pues incluye una dimensión psíquica de la emoción. Los humanos hacen una interpretación subjetiva en la neocorteza de los cambios físicos y funcionales que le produce determinada emoción. Al tratarse de un acto subjetivo, no se tiene certeza si el sentimiento de amor o de odio es lo mismo para todos los seres humanos o existen diferencias subjetivas importantes.

El neocórtex

«Incluso en los peces las lesiones del cerebro anterior repercuten en las pulsiones de iniciativa y cautela hasta destruirlas. En los animales superiores, estas mismas pulsiones, aunque mucho más perfeccionadas parecen localizadas en el neocórtex, región donde se ubican muchas de las funciones cognitivas que mejor definen al hombre como tal (Carl Sagan 1981 The dragons of eden)».

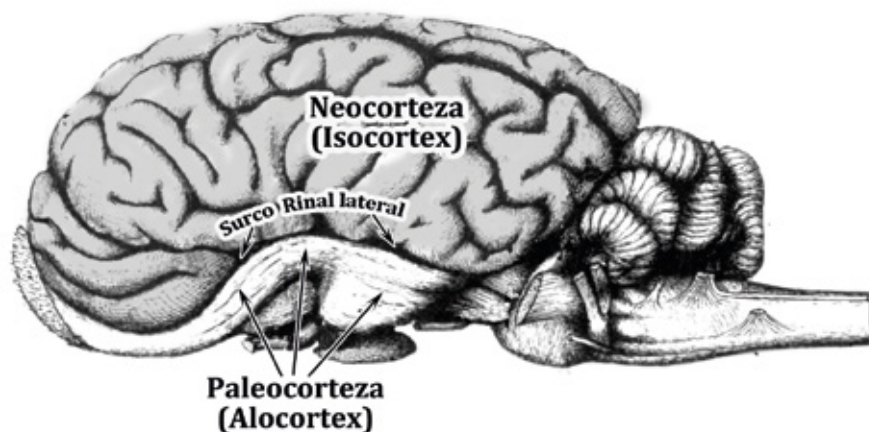


Figura 2.5. Esquema de una vista lateral del encéfalo de un equino. Dos porciones de la corteza cerebral son visibles. La paleocorteza o corteza olfatoria formada por neuronas que se organizan en tres estratos celulares (alocortex) y de aspecto liso. Por otro lado, la neocorteza se caracteriza por formar abundantes surcos y circunvoluciones con las neuronas organizadas en 5 o 6 capas celulares superpuestas (isocortex).

La neocorteza es la adquisición filogenética más moderna dentro de la estructura encefálica y como es de suponer es el centro que controla las otras partes que forman el SNC (Figura 2.5). En los mamíferos se puede afirmar que toda la información recibida desde el exterior y el interior del organismo llega de una u otra forma hasta la corteza cerebral. Sin embargo, no toda esta información requiere de la atención de la neocorteza pues muchos mecanismos de respuesta están automatizados en el complejo R y el sistema límbico. El mayor desarrollo de la neocorteza se confirma en los mamíferos y en especial en algunos órdenes. Como se mencionó previamente, en cetáceos y primates el plegamiento de la neocorteza es muy marcado y aumenta en forma notable la superficie total de la corteza para alojar los cuerpos de millones de neuronas. Por otro lado, la primitiva corteza de los reptiles formada por solo tres capas de neuronas se incrementa en espesor en los mamíferos que muestran una estratificación de la corteza con 5 o 6 capas de cuerpos neuronales. La división original en lóbulos de la neocorteza dejó de tener importancia pues numerosas investigaciones sugieren la aparición de áreas o centros específicos para cada función. En las últimas décadas se ha avanzado mucho en el campo de las funciones neocorticales y pueden consultarse investigaciones que confirman la existencia de centros o áreas específicas para el procesamiento de determinada información que dejan de lado la división funcional en lóbulos. Por ejemplo, se conoce la ubicación de los centros del habla, de

la sensibilidad somática, de la visión, de la audición, del reconocimiento facial, entre muchos otros.

«... la mayoría de los neurofisiólogos han pensado que los lóbulos frontales, o sea la parte anterior de la corteza, albergan el mecanismo que nos permite anticiparnos y planear el futuro, facultades características del ser humano. Así pues, los lóbulos frontales pueden intervenir en las funciones genuinas del ser humano de dos maneras distintas. Si regulan el sentido de anticipación del futuro, deben ser el emplazamiento obligado de los sentimientos de inquietud, los centros del ansia y la desazón. Esta es la razón de que el corte transversal del lóbulo frontal reduzca la ansiedad. Pero necesitamos de los componentes fatalistas de nuestra naturaleza para sobrevivir. Ellos fueron los artífices de una serie de doctrinas que aspiran en lo posible a interpretar el futuro y que han sido causa y origen de la ética, la magia, la ciencia y los códigos legales (Carl Sagan 1981 *The dragons of eden*)».

Investigaciones con diferentes métodos han colocado al lóbulo frontal y a la corteza prefrontal como las áreas con la mayor jerarquía del cerebro humano. Algunos investigadores como el neuropsicólogo ruso Alejandro Luria se atrevieron a llamar a la corteza frontal *el órgano de la civilización*. Los estudios realizados en seres humanos con lesiones accidentales y en primates no humanos con lesiones experimentales de esta área aportaron resultados contundentes sobre la importancia de la corteza prefrontal para adecuarse a normas sociales, desarrollar empatía, planificar el futuro y mantener la atención, entre varias otras funciones. Es la parte de la neocorteza donde aparecen las mayores diferencias entre los seres humanos y nuestros primos lejanos como el chimpancé. Mucho más perfeccionada que en cualquiera de los simios, la corteza prefrontal de los humanos es de desarrollo tardío y alcanza su pleno funcionamiento después de la pubertad, de forma que sus circuitos neurales están altamente influenciados por la interacción social. Es un área que se caracteriza por la gran cantidad de fibras nerviosas que la atraviesan y se encuentra conectada con numerosas regiones de la neocorteza y del sistema límbico.

La capacidad de anticiparse al futuro y de planificar distintas estrategias para solucionar o evitar circunstancias problemáticas en tiempos venideros requiere no sólo de un cúmulo de información resguardada en la memoria, sino también de la capacidad de realizar una abstracción absoluta que le permita al sujeto considerarse actor dentro de esos posibles planes. Y esto es claramente una cualidad sólo demostrada en los seres humanos. La evidencia parece indicar que es la corteza prefrontal la responsable de esta compleja acción que le permite al humano desarrollar un universo psíquico, propio y construido en base a las experiencias sociales con el objetivo de formar parte de una comunidad que progresa y promete seguridad material. Estudios sociológicos han puesto en evidencia que aquellos pobladores de zonas marginales que se encuentran en un estado de alta vulnerabilidad se preocupan principalmente por mantenerse vivos cubriendo las necesidades básicas y no realizan esfuerzos por construir mejoras tecnológicas o desarrollar algún tipo de arte. De forma similar, muchas tribus que habitan

zonas del planeta muy desfavorables continúan las tradiciones de sus ancestros en forma casi inalterada. A pesar de tener estructuras encefálicas similares a otros seres humanos de sociedades en constante cambio, en estos grupos el cerebro sigue tomando como prioridad la supervivencia del día a día. Quizás, la principal diferencia entre estos grupos humanos radica en la riqueza del estímulo que recibe la corteza prefrontal durante la primera parte de la vida y es por eso que la educación se transforma en la principal herramienta de progreso para cualquier sociedad.

Algunos autores afirman que es la corteza prefrontal la responsable de la posición bípeda que caracteriza al ser humano, y a partir de la postura erecta surge como resultante la liberación de los miembros superiores para manipular con ellas distintos elementos, que en niveles de creciente complejidad se transformarán en la tecnología de una comunidad particular. Sin embargo, otros científicos sostienen la teoría opuesta. El desarrollo de un dedo pulgar oponible condicionó la aparición de músculos especiales para los dígitos que permitió el uso de herramientas y por lo tanto los antecesores del hombre necesitaron permanecer más tiempo semierguidos para utilizar sus manos, hasta finalmente adquirir la posición bípeda definitiva. En ambas hipótesis, se comprueba que la aparición de nuevas estructuras corporales determina a *posteriori* la creación de nuevos circuitos neurales que comandan la actividad de éstos.

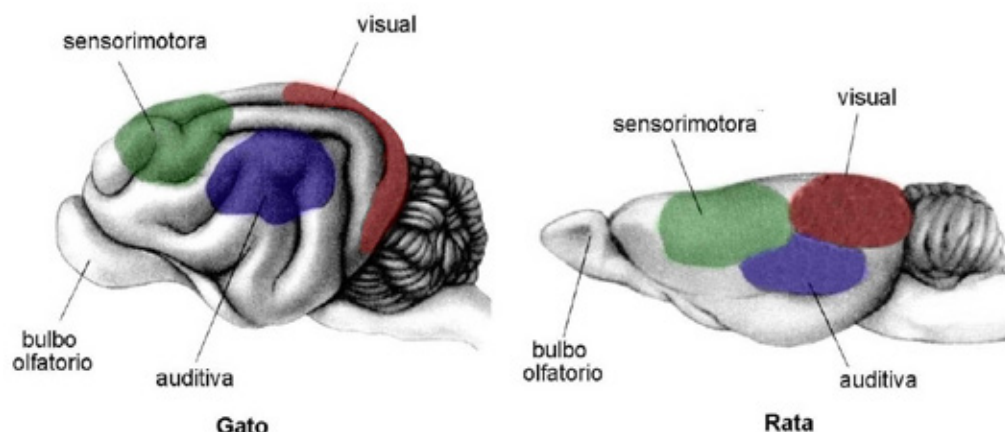


Figura 2.6. Representación esquemática de las áreas funcionales de la neocorteza de dos mamíferos (gato y rata). El área sensorimotora representa la zona donde se percibe la sensibilidad somática proveniente de la piel a la que se superpone la zona motora que comanda los músculos esqueléticos.

La neocorteza puede dividirse en áreas funcionales específicas que han sido establecidas por estudios electroencefalográficos y de potenciales evocados. En los humanos se han identificado numerosas áreas corticales bien delimitadas que poseen una función particular. Así la información visual es procesada por la corteza occipital, mientras la información auditiva alcanza la corteza temporal. Actualmente se suele diferenciar un área visual y auditiva primaria, pero rodeando a estas aparecen áreas secundarias y terciarias encargadas principalmente de la asociación con otros sectores cerebrales. Los estímulos sensitivos táctiles, térmicos, de presión y de dolor se procesan en la corteza parietal, muy cerca de donde también se ha reconocido el área motora somática. La corteza somática sensorial tiene la información organizada en forma

somatográfica de manera que sobre la corteza se forman figuras humanas deformadas de acuerdo con la densidad de receptores de cada sector corporal. Estos homúnculos en general poseen manos enormes por la alta cantidad de receptores en la piel de los dígitos, caras con bocas muy grandes y miembros y torso pequeños.

Los estudios en animales no han podido establecer tan claramente las áreas funcionales sensitivas de la corteza cerebral (Figura 2.6). Muchas veces debido a las limitantes que poseen los métodos de investigación y otras por las diferencias anatómicas que existen entre animales y humanos. Por ejemplo, el área cortical que recibe la información sensitiva de las vibras de la rata, los bigotes de los felinos y de los pelos táctiles faciales de otros animales ocupan una amplia porción del área somática sensitiva, mientras que los miembros están pobremente representados por la escasa cantidad de receptores cutáneos que poseen. Los animales con campo visual binocular amplio como los felinos y monos poseen bien delimitada el área visual, pero en herbívoros y roedores con escaso campo binocular la definición de esta área es difusa.

Acerca de la naturaleza humana

“A pesar de la misteriosa localización de funciones en el modelo de «cerebro trino», no cabe hablar de una estricta separación de funciones so pena de simplificar en exceso la cuestión. Es indiscutible que en el hombre tanto el comportamiento ritual como el de carácter emotivo están fuertemente influenciados por el razonamiento abstracto de origen neocortical.”

“La alegoría de la psique contenida en Fedro, el diálogo platónico, encierra una concordancia de orden superior. Sócrates compara el alma humana a un carro tirado por dos caballos, uno blanco y otro negro, que empujan en distintas direcciones y a los que el auriga apenas acierta a dominar. La metáfora del carro y del auriga se asemeja notablemente a la noción de armazón neural que propone MacLean. Los dos caballos representan el complejo R y la corteza límbica, mientras que el auriga que apenas puede controlar las sacudidas del carro y el galope de los caballos equivale al neocórtex.”

Más allá de todas las teorías y debates que aparecen en las neurociencias, la teoría del cerebro trino expone evidencias que se confirman a partir de estudios etológicos y otros provenientes de la psicología. Una parte importante de nuestra conducta como especie, así como en la mayoría de los mamíferos provienen de la actividad de circuitos neurales del complejo R que se subordinan a la actividad de un sistema límbico. Ambos componentes en conjunto por medio de las emociones favorecen la adaptación por la capacidad para realizar aprendizajes que quedan en la memoria del individuo. Los estímulos necesarios para ejecutar los aprendizajes dependen en gran medida de la adaptación de cada especie a su medio. Para la mayoría de los mamíferos el olfato sigue siendo el sentido dominante, pero los primates y en especial el ser humano han desarrollado una gran dependencia de los estímulos visuales y una enorme reducción del sentido del olfato. Estos cambios condicionaron una corteza cerebral diferente e inclusive un control de

la motricidad muy dependiente de la neocorteza. Por esta razón, lesiones extensas que afectan la neocorteza de un hemisferio cerebral producen en los humanos una pérdida de la actividad motora voluntaria contralateral (hemiparálisis); aunque en los mamíferos cuadrúpedos, lesiones similares casi no alteran la capacidad de caminar.

El largo proceso de evolución de la vida animal sobre la tierra nos aportó como especie todos los atributos y beneficios de un encéfalo altamente desarrollado por nuestros ancestros mamíferos. Y en el funcionamiento combinado de las partes de este encéfalo mamífero encontramos enormes paralelismos entre el comportamiento humano y la conducta animal. Sin embargo, nos regaló un componente más que resulta imprescindible para construir una civilización: la corteza prefrontal que nos permite realizar abstracciones absolutas. Con este nuevo componente cerebral, el ser humano pudo edificar un mundo psíquico donde objetos y hechos pasan a tener un significado totalmente subjetivo. Con esta adquisición los humanos se separaron en forma notable del resto de los mamíferos, incluso de nuestros primos simios con quienes compartimos el 98% del ADN. Por lo tanto, en la alegoría del Fedro de Platón quedan bien establecidas las partes funcionales de nuestro cerebro. Sin embargo, no es la neocorteza en conjunto el auriga que intenta dominar los dos caballos que representan el sistema límbico y el complejo R, sino la corteza prefrontal el verdadero conductor de este carro que denominamos psiquis o mente.

B) Algunos conceptos actuales aportados por la ciencia

Después de la poética y apasionante narración realizada por Carl Sagan queda muy claro que hay mucho para investigar y debatir sobre la estructura del SNC, y sin lugar a dudas se trata de uno de los tópicos más apasionantes de la neurobiología pues en definitiva intenta encontrar respuestas para conocer de dónde venimos y como funcionamos. Si realmente los primitivos circuitos neurales de los reptiles siguen operando en el cerebro humano, muchas alteraciones podrían tener mejoras notables si puede conocerse en qué momento y porque se escapan del control que ejerce la neocorteza.

Desde el año de la publicación de “Los dragones del edén” hasta hoy, la ciencia realizó avances enormes sobre la morfofisiología encefálica. El descomunal aporte de fondos y los avances de la tecnología a partir de la década del 90 (la década del cerebro) han posibilitado conocer los detalles anatómicos y el funcionamiento de muchas áreas cerebrales. Lamentablemente, este esfuerzo tuvo origen en el fuerte impacto social que tenían las enfermedades neurodegenerativas y el alto costo económico que representaban para los sistemas de salud de los países desarrollados. Sólo a modo de ejemplo, en el año 1995 en Estados Unidos se reportaban 500.000 personas con Parkinson y más de 2 millones de individuos con enfermedad de Alzheimer. Esta situación decidió a muchos gobiernos a invertir enormes sumas de dinero para investigar la causa y los posibles tratamientos para estos flagelos sociales.

Aprovechando los resultados de muchas de estas investigaciones y simplemente como una actualización que favorezca el debate sobre el particular, es posible agregar algunas consideraciones que serán útiles para comprender un poco mejor a los animales domésticos y realizar algunas proyecciones para el estudio de las conductas de los animales silvestres.

El control de las distintas conductas que exhiben los animales depende de centros encefálicos y medulares. Por eso existe un creciente interés por develar el funcionamiento del SNC y realizar distintos estudios que intentan examinar las teorías que menciona Carl Sagan. Los primeros índices utilizados para ubicar los animales en una escala evolutiva del encéfalo (encefalización, cerebralización y corticalización) que datan de principios del siglo XX no fueron, ni son actualmente herramientas infalibles para contextualizar la evolución del SNC. Si aplicáramos fríamente estos índices, los delfines y las ballenas serían seres con funciones superiores más evolucionadas que el ser humano. Sin embargo, en las pruebas de capacidad de aprendizaje, estos animales aparecen por debajo de los perros y de los gatos domésticos. En otro ejemplo cotidiano podemos volver a analizar el mismo fenómeno, pues es evidente que los animales carnívoros en general presentan una corteza cerebral con surcos y circunvoluciones menos tortuosas y más grandes que los herbívoros (menor índice de corticalización). A simple vista podemos ver que el cerebro de una vaca parece mucho más complejo que el de un perro y posee una neocorteza con mayor número de pliegues y surcos, de forma que posee una mayor superficie neocortical. Sin embargo, es conocido por la mayoría de las personas que la capacidad de aprendizaje de un canino es superior a la de cualquier bovino (Figura 2.7).

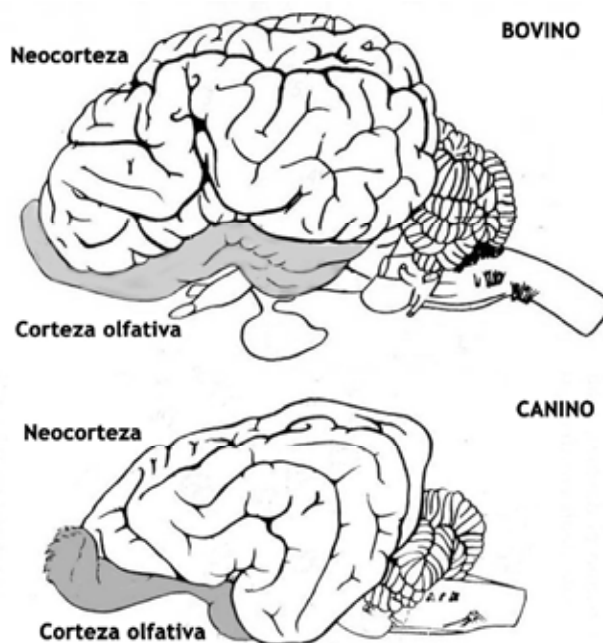


Figura 2.7. La vista lateral del encéfalo de un bovino y un canino permite apreciar la mayor complejidad del plegado que posee la neocorteza en los animales herbívoros.

Para explicar la diferencia en el desarrollo de la neocorteza entre herbívoros y carnívoros se debe recordar la teoría que ya previamente se mencionó. Entre ambos grupos de mamíferos existe una notable diferencia en su manera de dormir. Los herbívoros son animales constantemente amenazados por los predadores y duermen por periodos de tiempo muy cortos (algunos minutos durante varios ciclos por día en animales silvestres). Sin embargo, permanecen gran parte del tiempo en un estado de quietud con los sentidos alertas para prevenir cualquier ataque. Los carnívoros, por el contrario, duermen de acuerdo con sus hábitos nocturnos o diurnos durante largos espacios de tiempo

(aproximadamente un tercio de su vida), sin temor y sin tomar precaución de los eventos del medio circundante. Si el control del ciclo sueño-vigilia se encuentra en el encéfalo, ¿no deberían existir en él modificaciones tendientes a suplir, los cortos períodos de descanso? En delfines que poseen respiración voluntaria se demostró a partir de estudios electroencefalográficos que los individuos duermen alternando los hemisferios cerebrales, mientras un hemisferio muestra las ondas típicas del sueño, el otro se mantiene en actividad. Los cetáceos muestran el grado más desarrollado de corticalización del cerebro, aún mayor que en los humanos y, sin embargo, su desempeño en pruebas de aprendizaje y resolución de problemas no es el más destacado.

Si se atiende a estos conceptos previos es evidente que el tamaño (tasa de encefalización y de cerebralización) y el grado de corticalización no son parámetros que permitan predecir la inteligencia de un individuo. Más aun, ¿qué consideramos como inteligencia? En estudios de etología animal se suele definir la inteligencia como *el conjunto de habilidades y destrezas de un individuo que le permite adaptarse a un hábitat y prosperar en él*. Este es un punto donde humanos y animales difieren notablemente, pues mientras los seres humanos modifican el medio para poder prosperar, los animales modifican algunos atributos corporales y estrategias conductuales sin alterar el medio.

Un pulpo puede mejorar su capacidad de mimetizarse con el medio para atrapar una mayor cantidad de alimentos, o un chimpancé puede investigar nuevos entornos para obtener una mayor fuente de nutrientes. Por el contrario, el ser humano modifica el medio, seleccionando y podando los árboles frutales a menor altura para obtener el alimento en forma más sencilla. De la misma forma construye refugios donde regula la temperatura y cambia el esquema de luz-oscuridad natural, o embalsa ríos para aprovechar mejor el recurso hídrico. Esta importante diferencia nace principalmente de una observación básica, los animales muestran una inteligencia sin la capacidad de realizar abstracciones absolutas y por lo tanto son incapaces de modificar el medio a largo plazo. Es contundente pues las evidencias así lo indican, que la vida en el planeta que habitamos se encontraba armónicamente sincronizada hasta la aparición de la civilización humana. La desaparición de especies, la contaminación global y el cambio climático son consecuencias directas o indirectas de la acción del ser humano.

Un hecho evidente que surge de la comparación de los índices de evolución encefálica es la creciente importancia que toma el grupo social para el normal desarrollo de la vida de los individuos, en especial en los animales con una neocorteza muy desarrollada. De esta forma, observamos que es muy largo el período de tiempo que un cetáceo o un primate debe permanecer al cuidado de su madre y de los otros integrantes del grupo social para completar la conectividad de su corteza cerebral, y así, aprender las conductas básicas para mantener su vida y finalmente alcanzar el estado reproductivo donde el ciclo comienza a repetirse. En este punto los animales y el ser humano tienen muchos aspectos en común, pues es necesario que el cerebro desarrolle los mecanismos específicos para que los individuos puedan reconocerse y comunicarse entre sí. Los delfines y chimpancés, así como algunas especies de aves (psitácidos) son muy eficientes en las pruebas para diferenciar rostros o distintos individuos de la misma especie. De forma similar, estos animales deben desarrollar un complejo sistema de

comunicación que le permita al grupo social interactuar en forma eficiente y en muchas ocasiones de manera colaborativa para distintas tareas.

Desde al año 2005 y con la publicación del artículo de la neurocientífica brasilera Susana Herculano Houzel, la atención se ha llevado a la relación entre el número de neuronas y el tamaño cerebral. Con un simple pero novedoso método para contar los componentes celulares en el SNC, esta científica demostró que el tamaño del cerebro en distintos roedores no significa mayor número de neuronas, sino por el contrario en estas especies se observa un número similar de elementos celulares, pero de mayor tamaño. En los primates, los estudios utilizando el mismo método indican que el tamaño cerebral crece por aumento del número de neuronas. De forma que en el orden primate, el cerebro humano es el de mayor tamaño y el que posee mayor número de neuronas en comparación con las otras especies.

Cuanto más neuronas posee un cerebro, mayor consumo de energía requiere, así en los seres humanos que tienen un cerebro de 1,200 a 1,350 Kg. de peso y 86.000 millones de neuronas se consume casi el 25% de las calorías diarias ingeridas para el funcionamiento encefálico. Estos datos sugieren, en primer lugar, que existe un límite para el crecimiento del encéfalo dado por la cantidad de energía que el individuo puede ingerir diariamente. A medida que se incrementa el tamaño corporal en los primates, la evolución cede millones de neuronas ya que la ingestión energética diaria tiene un límite establecido por la cantidad de horas destinadas a la alimentación y por la oferta de nutrientes aportados por el medio. Esta relación se cumple en todos los primates excepto en el ser humano que es la única especie que realiza una cocción previa de los alimentos. Estos datos son también coincidentes con la aparición del uso del fuego y el aumento del tamaño cerebral entre el *Homo erectus* y el *Homo habilis* hace aproximadamente 200.000 años atrás. En aquellos tiempos, los homínidos pasaron de tener una capacidad endocraneana de 800 a 1.200 cc. La posibilidad de ingerir mayor número de calorías diarias gracias a la cocción previa de los alimentos aparece como una de las principales causas del enorme número de neuronas que posee el cerebro del ser humano y que lo diferencia del resto de las especies.

La ciencia ha aportado en las últimas décadas muchas evidencias que han obligado a replantear algunas hipótesis antiguas. Por ejemplo, la inteligencia de las aves que poseen un cerebro sin surcos y circunvoluciones, muy semejante al cerebro de sus antecesores reptilianos. En ellas se comprobó que la capacidad para resolver problemas simples es muy desarrollada en algunas especies de aves. Córvidos y psitácidos muestran sorprendentes resultados cuando resuelven problemas o son sometidos a pruebas de aprendizaje del lenguaje. Algunas especies de garzas utilizan cebos para pescar a su presa e incluso hay investigaciones que sugieren que algunos pájaros pueden reconocer su imagen en el espejo. De manera, que un cerebro liso y pequeño como el que puede alojar la cavidad craneal de un ave posee los circuitos necesarios para procesar conductas complejas que pueden interpretarse como actos inteligentes. Entonces, no es imprescindible que el cerebro tenga un gran tamaño, o una corteza muy desarrollada y sumamente plegada para que el individuo desarrolle actos inteligentes, sólo es necesario que la estructura encefálica se encuentre organizada de forma tal que los circuitos básicos estén

interconectados eficientemente para realizar conductas complejas, así como para realizar aprendizajes que se incorporan a secuencias instintivas. Sin lugar a duda, la gran batería de métodos disponibles para el estudio del SNC y del comportamiento animal seguirá aportando nuevos datos que obligarán a desechar viejos mitos y reformular teorías.

C) La conducta y el comportamiento animal y su relación con la conducta humana

Existe una gran variedad de puntos de vista para comprender y definir el concepto de conducta y comportamiento, muchas de estas concepciones provienen de estudios en animales y otras son patrimonio de la psicología. Una posible aproximación para definir el concepto de conducta en el ámbito de la etología animal, es considerarla *como un conjunto de respuestas físicas, fisiológicas y emocionales que se presentan ante estímulos específicos y que se encuentran apropiadamente interconectadas para cumplir un objetivo concreto. El comportamiento animal puede comprenderse como la suma de las conductas que exhibe un individuo*. Desde este punto de vista, las distintas conductas son respuestas ante estímulos internos o externos y requieren para ejecutarse de la activación coordinada de uno o todos los tejidos efectores (tejido muscular y tejido glandular). Casi todas o quizás todas las conductas poseen un componente emocional que aparece por activación de centros específicos del sistema límbico y que modifica el nivel de neurotransmisores en distintas partes del encéfalo. En otras palabras, una conducta posee un componente mental, aunque en los animales no necesariamente posee un componente psíquico como se discute más adelante.

A partir de esta definición puede comprenderse que las conductas pueden estudiarse mediante la simple observación de los cambios físicos, la investigación de ciertos cambios fisiológicos no visibles (cambios funcionales) y la evaluación de las emociones. Dado que en los animales la expresión de las emociones en su mayor parte se encuentra estereotipada por actitudes y movimientos es comprensible que también éstas puedan observarse como cambios físicos específicos que acompañan a otros cambios corporales. Por lo tanto, la marcha o la postura de un animal no puede considerarse una conducta en sí misma, sino un mecanismo de desplazamiento ejecutado por el músculo estriado esquelético que forma parte de diferentes conductas específicas. Un animal que huye en respuesta a un estímulo potencialmente dañino (conducta de huida) acompaña la carrera con otros cambios físicos evidentes (posición de las orejas, expresión facial de temor o miedo, entre otros signos) y cambios en parámetros fisiológicos medibles aun después de finalizada la huida (niveles de determinadas hormonas, frecuencia cardíaca y respiratoria, temperatura corporal, entre otros). Sin embargo, distintas expresiones y parámetros son observables en el mismo animal cuando corre participando de una actividad lúdica con otros de su especie (conducta de juego). Por esta razón, algunos mecanismos como la locomoción, el salto, los movimientos natatorios, entre otros, no son específicamente conductas sino estrategias o mecanismos que se asocian con distintas actividades conductuales.

Desde los primeros estudios sobre la conducta a finales del siglo XIX hasta llegar al conductismo de Watson y Skinner, la investigación se basó sólo en la observación de los cambios corporales como reacción a estímulos específicos. Estas reacciones registradas fueron toda la evidencia y marcaron un período donde no se atendía al proceso mental que subyace a los cambios. La aparición de la psicología cognitiva y los enormes adelantos tecnológicos y científicos de las últimas décadas del siglo XX han permitido esclarecer muchos de los circuitos encefálicos y de los mecanismos más importantes que posibilitan la expresión de las conductas. Estos procesos mentales como actividad directa del SNC incluyen la activación o la inhibición de circuitos encefálicos, los cambios químicos y eléctricos de poblaciones neuronales y puede comprobarse en distintos animales de experimentación y en el ser humano. Sin embargo, sólo en la especie humana aparece una real respuesta psíquica que conduce a la formación de un mundo psíquico con características subjetivas para cada individuo.

Es evidente que aparecen muchísimas controversias y puntos de vista desde distintos campos de las neurociencias cuando se debaten los aspectos del comportamiento animal y la conducta humana. En gran medida estas controversias surgen, por un lado, por no establecer parámetros claros para definir las conductas. Por ejemplo, cuando se habla de conducta reproductiva del macho, en realidad se está haciendo referencia a un conjunto de conductas interconectadas y que deben seguir una secuencia temporal específica. Entonces, se debería detallar una conducta de búsqueda de la hembra que es diferente según la especie considerada, luego una conducta de cortejo, para seguir con una conducta de apareamiento y finalmente una conducta poscoito. En cada una de estas etapas aparecen mecanismos motores, autónomos y emocionales que permiten que la conducta se despliegue en su totalidad.

Por otro lado, grandes debates aparecen cuando se pretende comparar a los animales con los humanos dejando de lado la enorme diferencia que se observa en una especie con una psiquis desarrollada. Si se analiza la conducta sexual de los humanos surge como obvio que existe una fuerte asociación entre el sexo y la visión de placer, de éxito y de poder, distinta para cada individuo y altamente condicionada entre otras cosas por la sociedad a la que pertenece la persona estudiada. Estos significados que toma el sexo condicionan una serie de reacciones dentro del cerebro que nada tienen que ver con la primitiva conducta sexual animal. En los animales la conducta sexual es un impulso estereotipado que lleva a machos y hembras a dar origen a una nueva generación de crías. Circuitos neuronales específicos se activan para que el macho despliegue frente al estímulo olfativo adecuado una búsqueda primero y un cortejo sexual que finaliza en la cópula. Las feromonas liberadas por la hembra en celo le indican al macho que se encuentra receptiva y es el momento de iniciar la búsqueda. Durante estos momentos no existen otros condicionantes y muchos elementos dejan de ser importantes. Este impulso instintivo no toma en cuenta si los individuos son consanguíneos directos, si existen taras o deformidades en alguno de ellos y en general las otras funciones (hambre, existencia de predadores cercanos, atención de la cría, entre varios otros), son suprimidas o pasan a un segundo plano. Por esta razón, son evidentes las diferencias que se encuentran cuando se

compara esta conducta con la de un ser humano que a partir de abstracciones individuales y normas sociales crea condicionamientos que modifican la conducta sexual primaria.

No sólo el instinto y las experiencias personales se ponen en juego cuando un ser humano despliega la conducta sexual, sino también los condicionantes culturales que han influido durante toda la vida de ese individuo. La dependencia visual de los primates y la disminución del sentido del olfato llevaron a crear indicadores visuales para informar que el individuo se encuentra apto para la cópula, por eso algunas especies desarrollan estrategias como la inflamación y enrojecimiento de la zona perineal de la hembra que coincide con el periodo de celo. En una primera etapa, el ser humano debe hacer una búsqueda de su compañero/a sexual que se encuentra muy condicionada por los estándares de belleza establecidos por la cultura de la sociedad en la que se desarrolló y por los mandatos familiares heredados. Por todo esto y aun admitiendo que el impulso sexual en los humanos existe como un instinto básico resulta muy contradictorio y confuso intentar comparar la conducta de los animales con la de una especie que ha desarrollado un mundo psíquico donde los objetos tienen significados, derivados tanto de las experiencias personales como de la interacción social en una cultura particular. Resulta tan obvia esta cuestión que incluso aparecen diferencias marcadas cuando se intenta comparar personas provenientes de distintas culturas.

Sin duda la diferencia entre humanos y animales radica en la capacidad de los primeros de formar abstracciones absolutas y con ello la posibilidad de crear un mundo psíquico propio. Esta habilidad, hasta el momento sólo demostrada en los seres humanos, posibilita la aparición de significado y significante para cada elemento que forma parte de ese mundo psíquico. Es muy probable que la psiquis del ser humano sea una creación de sectores específicos de la neocorteza que, tal como menciona la alegoría de Fedro de Platón, intenta permanentemente encauzar las pulsiones nacidas del complejo reptílico y las emociones nacidas de la parte límbica. Y esta supremacía de la psiquis puede incluso autoglorificarla para considerarse a sí misma como un ser superior.

La psique de los griegos, la mente de la actual psicología ha cambiado el lugar del asiento anatómico, según las teorías y modismos de las distintas épocas del conocimiento. Sin embargo, si su localización es en la neocorteza cerebral, tal como se admite actualmente, debería ser un patrimonio de todos los animales con un cerebro con una neocorteza funcional. Sin embargo, la presunta psicología animal sólo cubre el espectro de los animales que se encuentran en íntimo contacto con el hombre. Y a pesar de los esfuerzos de muchos científicos aún no se ha podido demostrar que los animales de compañía posean una primitiva psiquis o la capacidad de hacer abstracciones absolutas.

En estos tiempos se intenta implantar la idea de que perros, gatos y algunos primates poseen una psiquis desarrollada, con lo cual deberían ser consideradas personas no humanas y por supuesto son susceptibles de mostrar alteraciones de su conducta. Si bien los animales de compañía tienen derechos legales que aseguran las condiciones de vida dentro de un estado de bienestar, aún son considerados por la ley argentina como propiedades muebles de los seres humanos. El paso legal necesario para considerarlos personas no humanas se enfrenta con un

dilema filosófico central, ¿qué obligaciones y responsabilidades se le asignará a un animal como persona no humana? Claramente el concepto de persona aplica a todos los individuos con derechos, y obligaciones dentro de una sociedad establecida. Por esto el ser humano es soberano para ejercer sus derechos y le cabe la responsabilidad de sus actos al cumplir o infringir sus obligaciones. Entonces se precipitan una variedad de interrogantes sin respuestas al querer aplicar este concepto a personas no humanas. ¿Cómo podrá juzgarse a un animal que atacó a otro individuo que simplemente entró a su territorio, cuando esta conducta que nace desde su cerebro reptílico es un instinto dominante en su conducta? ¿Qué pena le cabe a una hembra carnívora que dejó morir a una de sus crías porque nació prematura o con deformidades, si esta es una estrategia instintiva para mejorar la sobrevivencia de las otras crías?

Resulta evidente que necesitamos mejorar nuestra relación con los animales en muchos niveles de la convivencia que mantenemos, y esto alcanza tanto a las especies domésticas como a las silvestres, pero resulta poco práctico y confuso asignarles a ellos atributos mentales que no poseen. La ciencia tiene importantes herramientas que pueden utilizarse para mejorar la relación de los animales con los seres humanos, por lo cual no es apropiado recurrir a sentimentalismos o creencias que sólo entorpecen el avance en estas cuestiones.

Las conductas de los animales son en un 80% instintivas y se requiere de mucho tiempo y esfuerzo para poder realizar modificaciones menores en ellas. Muchas de las alteraciones conductuales que pueden observarse en perros y gatos son derivadas de no respetar las etapas de la formación de las conductas básicas de la especie. La falta de socialización en el periodo correspondiente, la ausencia de coherencia en las órdenes que se les administra, los distintos conflictos familiares que influyen en la educación de los animales de compañía son las causas más frecuentes de animales con problemas de comportamiento. Antes de hablar de psicología animal, quizás deberíamos descartar como una hipótesis probable, el hecho de que el ser humano puede estar realizando una impronta de su propia visión psíquica del mundo a los animales que conviven con él. La convivencia que actualmente mantienen los humanos con los animales de compañía y la enorme dependencia emocional que se establece en estas relaciones es uno de los cambios más relevantes en la vida del ser humano de las grandes urbes. Por eso es importante que aquellos que deseen compartir su hogar con un animal conozcan mejor los aspectos fisiológicos y conductuales de los animales de compañía, y como la relación entre ambos puede generar conductas indeseables cuando se alteran los principios básicos para el desarrollo del normal comportamiento.

D) Bibliografía

Bear, M.K.; Connors, B.W. and Paradiso, M.A. (2006). Neuroscience: Exploring the brain. (Ed) Lippincott Williams & Wilkins, third edition. ISBN: 0-7817-6003-8.

Conn, Michael. (2008). Neurosciences in medicine. (Ed) Conn, Michael. ISBN: 978-1-60327-454-8.

- De LaHunta, A (2009). Veterinary neuroanatomy and clinical neurology. (Ed) Saunders, third edition, ISBN: 978-0-7216-6706-5.
- Kandel, E.R.; Schwartz, J.H. and Jesell, T.M. (1998). Neurociencia y conducta. (Ed) Prentice Hall. ISBN: 84-89660-05-0.
- Purves, D. et al. (2005). Neurosciences. (Ed) Purves, Dale, third edition. ISBN: 0-87893-725-0.
- Sagan, C. (1981). The dragons of eden: Speculations on the evolution of the human intelligence. Ballantine Books. ISBN 10: 0345297652/ ISBN 13: 978034529655.
- Shepherd, G.M. (1994). Neurobiology. Third Edition (Ed) Oxford University Press ISBN: 978-0-19-508843-4.
- Zuccolilli, G. (2001). Neurobiología básica en medicina veterinaria. (Ed) Editorial de la Universidad de La Plata. ISBN N° 987-43-6152-2.

CAPÍTULO 3

El desarrollo embrionario del sistema nervioso

Jonatan Damián Terminiello Correa y Julieta Josefina de Iraola

Contenidos del capítulo

- A) Introducción.
- B) Neurulación. La formación del tubo neural. Diferenciación del tubo neural y determinación de los ejes organizacionales del embrión.
- C) Los cambios celulares y tisulares del tubo neural. Histogénesis del SNC.
- D) Los cambios tisulares y anatómicos del tubo neural. Organogénesis del SNC.
- E) El canal neural y la formación del sistema ventricular.
- F) Desarrollo de la médula espinal.
- G) Desarrollo del rombencéfalo. Formación de la médula oblongada, el puente y el cerebelo.
- H) Desarrollo del mesencéfalo.
- I) Desarrollo del cerebro.
- J) Las crestas neurales y sus derivados.
- K) Bibliografía.

A) Introducción

El sistema nervioso es un derivado temprano del ectodermo embrionario. Este sistema es el conjunto de células nerviosas (neuronas y células gliales) anatómicamente dividido en un sistema nervioso central (SNC) y un sistema nervioso periférico (SNP). Este último representado por los nervios y los ganglios nerviosos del organismo. Los diferentes órganos que forman el SNC se forman a partir del tubo neural del embrión, mientras que las células nerviosas de los ganglios del SNP derivan de las crestas neurales embrionarias.

Los órganos nerviosos se encuentran formados exclusivamente por tejido nervioso que está constituido por neuronas las cuales representan la unidad funcional más pequeña de este sistema.

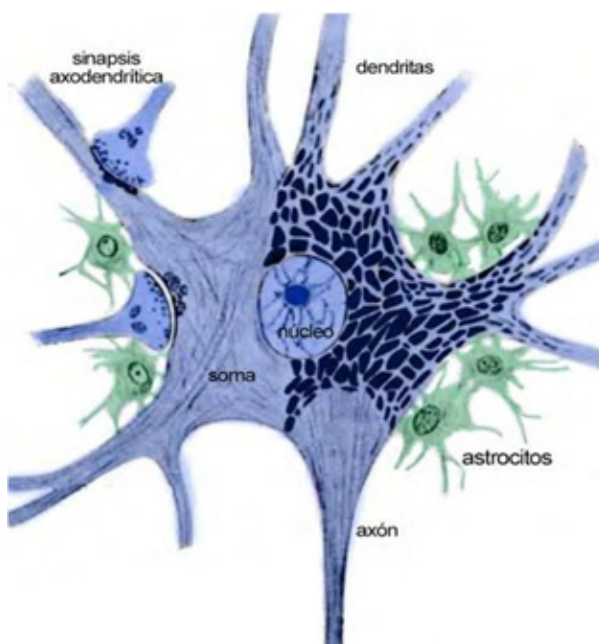


Figura 3.1. Representación esquemática de una neurona multipolar y su relación con los axones de otras neuronas que forman sinapsis y con las células gliales.

La morfología de la neurona evidencia su alta capacidad para recibir y transmitir impulsos nerviosos en la forma de señales eléctricas (Figura 3.1). El cuerpo de las neuronas posee varias prolongaciones (dendritas) que reciben impulsos eléctricos y una prolongación celúlifuga (axón) de distinta longitud y con variadas ramificaciones que conduce los impulsos hacia otras células. Para el mantenimiento de su metabolismo, la neurona necesita células que colaboren en la nutrición, el sostén y la protección. Estas funciones están a cargo de las células gliales. Las neuronas y las células gliales del SNC provienen de un único precursor celular embrionario que se forma del neuroepitelio del tubo neural. Por otro lado, los componentes nerviosos de los ganglios del SNP y el sistema nervioso entérico (SNE)

derivan de precursores celulares procedente de las crestas neurales.

El SNC está formado por el encéfalo y la médula espinal. El primero se ubica en el interior de la cavidad craneal y está constituido por el cerebro, el cerebelo y el tronco del encéfalo. La médula espinal es un largo cordón nervioso que ocupa la mayor parte del canal vertebral (Figura 3.2). Ambas estructuras se ubican en el plano mediano del cuerpo, están protegidas por las meninges y coordinan tanto los reflejos como las conductas del individuo. El SNP es el conjunto de nervios y ganglios que conectan el SNC con el resto de los órganos del animal (Figura 3.2) y hacen posible tanto la transmisión de la información sensitiva hacia los órganos del SNC, como

la conducción de las respuestas motoras hacia los tejidos efectores.

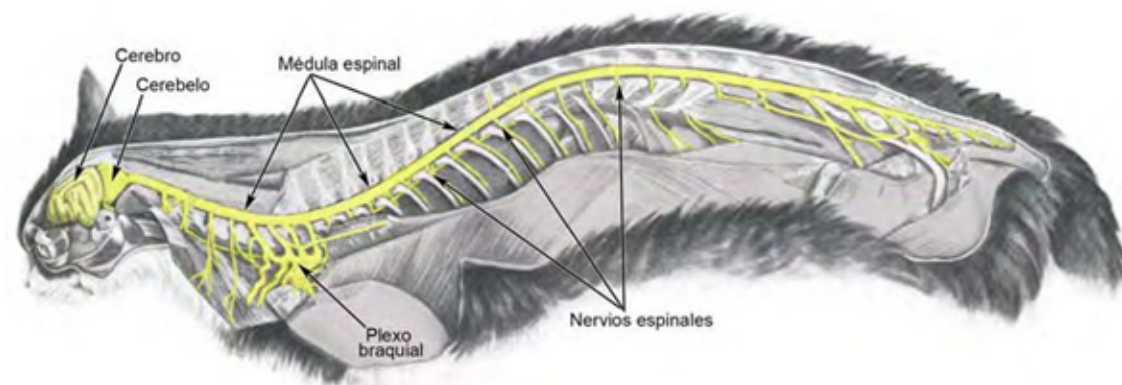


Figura 3.2. Esquema del sistema nervioso central y periférico de un carnívoro doméstico (gato). Se observan los órganos del SNC y las emergencias de los nervios espinales en forma segmentaria a lo largo de todo el tronco del animal.

B) Neurulación. La formación del tubo neural

Los primordios embrionarios que originan el sistema nervioso aparecen en forma muy temprana durante el desarrollo intrauterino del individuo. Este proceso conocido como *neurulación* continúa a los grandes movimientos celulares de la gastrulación e incluye una sucesión de eventos que permiten la diferenciación de un grupo de células ectodérmicas (neuroectodermo) en el plano mediano del embrión.

El neuroectodermo aparece al principio como una placa neural, inmediatamente dorsal a la notocorda y a la placa precordial. Es una banda de células de mayor altura que el resto de las células ectodérmicas y que comienza progresivamente a transformarse en un surco por elevación de los bordes (Figura 3.3 y 3.4). Durante la neurulación, el tubo neural y sus vesículas, así como el corazón en desarrollo representan las estructuras más evidentes y de mayor tamaño en el embrión, y por esta razón en esta etapa del desarrollo al embrión se lo denomina *néurula*.

En los vertebrados se han observado dos mecanismos que conducen a la formación de un tubo neural. La *neurulación primaria* es un proceso por el cual se desarrolla un tubo neural a partir de una placa neural. Las células de la placa cambian de altura se curvan e invaginan para formar un surco que finalmente por elevación de sus paredes se cierra para formar un tubo hueco separado del ectodermo vecino (Figura 3.3 y 3.4). En la *neurulación secundaria*, el tubo neural se origina a partir de una condensación de células mesenquimáticas que forman un cordón por debajo del ectodermo superficial. Este cordón macizo posteriormente se ahueca para crear el tubo neural. En los mamíferos, la neurulación primaria da origen aproximadamente al 90% del tubo neural definitivo, mientras que por neurulación secundaria se forma solamente la parte más caudal del mismo.

El proceso de neurulación divide al ectodermo original en tres grupos de células con destinos diferentes (Figura 3.3, 3.4 y 3.5). *Las células del tubo neural* (neuroectodermo o ectodermo neural) localizadas en el plano mediano del embrión que evolucionan para formar el SNC (encéfalo y médula espinal). *Las células de la cresta neural* aparecen originalmente en la región de contacto entre el neuroectodermo con el ectodermo no neural, y luego migran hacia distintos sitios para transformarse en diferentes estirpes celulares (neuronas periféricas, células de la glía periférica, melanocitos de la piel, células cartilaginosas, óseas, entre otras). *Las células del ectodermo no neural* evolucionan para formar la epidermis de la piel que recubre superficialmente el resto de las estructuras embrionarias.

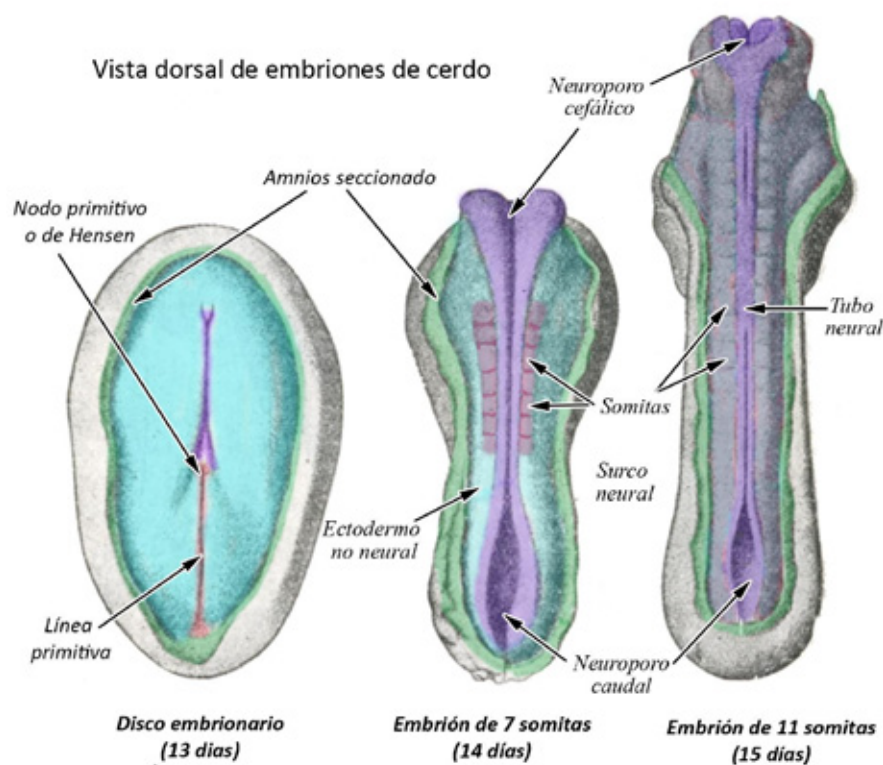


Figura 3.3. Los esquemas muestran embriones en distinto grado de desarrollo, observados desde su parte dorsal y con la pared del amnios seccionada. En la gestación de los porcinos (114-116 días) el embrión pasa rápidamente de ser un disco embrionario aplanado con la línea primitiva y el nodo de Hensen como únicas estructuras evidentes del epiblasto, a una néurula temprana en solo 24 horas. La formación de los somitas del mesodermo paraxial comienza durante la neurulación y estos hacen prominencia debajo del ectodermo no neural. Un día después y aún con los neuroporos abiertos es notable la dilatación del tubo neural en la extremidad cefálica y el comienzo del cierre en el resto del tubo.

El cierre del tubo es un proceso muy rápido (9-11 horas en el ratón) que no se produce simultáneamente a lo largo de todo el embrión y presenta ligeras variaciones según la clase animal considerada. En los mamíferos se inicia al mismo tiempo en varios sectores a lo largo del eje cefalocaudal. El extremo cefálico y caudal permanecen transitoriamente abiertos, y se denominan neuroporo cefálico y neuroporo caudal, respectivamente (Figura 3.4).

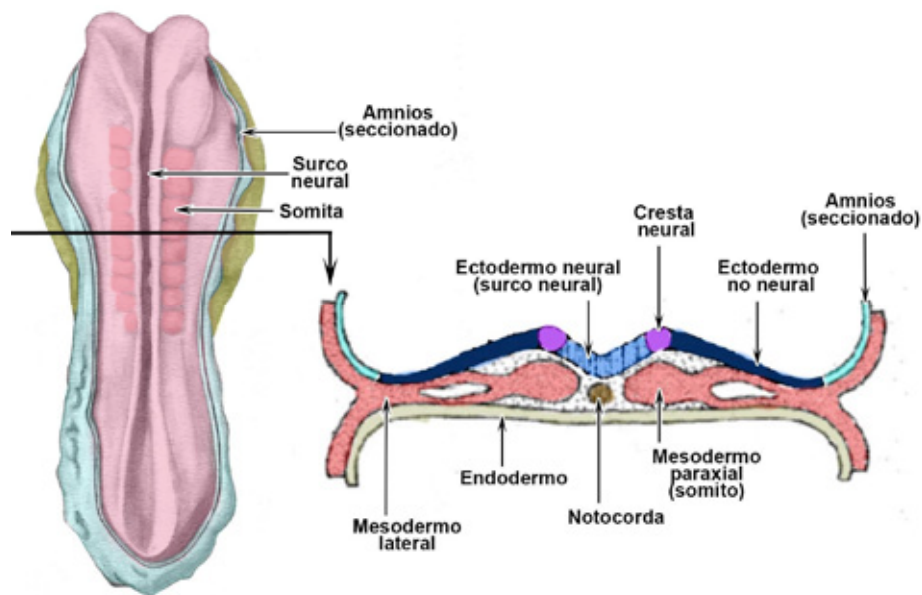


Figura 3.4. Esquema de la vista dorsal de un embrión de 14 días de un cerdo y su sección transversa en el nivel del tronco. Se observa la diferenciación temprana del ectodermo en tres sectores definidos. En el plano mediano las células del ectodermo neural se modifican para formar un surco. A cada lado de este las células de las crestas neurales se separan del ectodermo no neural.

Tanto el surco neural como el tubo neural en proceso de cierre aparecen como estructuras rectas, que luego comienzan a curvarse siguiendo el eje de desarrollo del embrión. Antes que finalice la formación de la porción caudal del tubo, la porción cefálica ya está experimentando drásticos cambios y es evidente su mayor desarrollo (Figura 3.3 y 3.10).

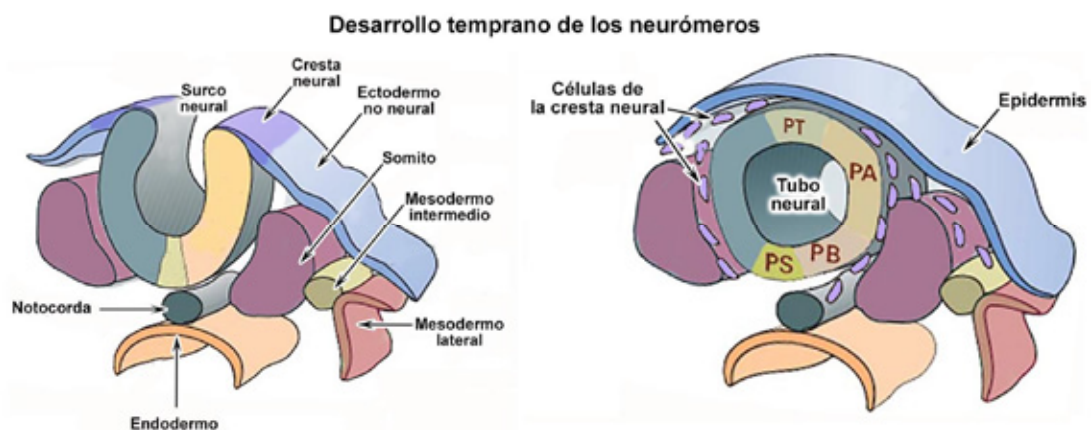


Figura 3.5. El esquema muestra la formación del tubo neural a partir del cierre del surco neural y la relación con las estructuras vecinas (notocorda, somito, endodermo y epidermis). En una sección transversa del embrión puede observarse como la elevación de las paredes del surco neural termina formando un tubo. El primitivo ectodermo se diferencia en tres sectores distintos, el ectodermo neural que forma el tubo neural, la cresta neural cuya población celular rápidamente entra en proceso de migración y el ectodermo no neural que se transforma en epidermis.

Los defectos en el cierre del tubo neural conducen a diferentes anomalías congénitas que se agrupan en un conjunto de malformaciones denominadas *disrafismos*. Estas alteraciones incluyen defectos o malformaciones tanto de los derivados del tubo neural, como de la columna vertebral. Algunas de las anomalías se producen como resultado de un defecto en el cierre del neuroporo caudal y por fallas en el desarrollo de los arcos vertebrales lo que resulta en defectos de la línea media dorsal.

C) Los cambios celulares y tisulares del tubo neural.

Histogénesis del SNC y SNP

Durante el desarrollo del SNC se puede comprobar que los cambios ocurren simultáneamente en tres niveles de complejidad creciente. En el nivel celular, los componentes celulares del tubo neural (células del neuroectodermo o células neuroepiteliales) se diferencian en varios tipos de células nerviosas. Desde una estirpe única de células se forman las neuronas y las distintas células de la glía. Este proceso es conocido como histogénesis.

En el nivel tisular, las poblaciones celulares siguen patrones específicos de migración dependientes de las sustancias inductoras secretadas por el mesodermo y por el ectodermo no neural. De esta forma se reorganizan para formar las diferentes regiones morfofuncionales del encéfalo y de la médula espinal, proceso conocido como organogénesis.

Finalmente, en el nivel anatómico, el tubo neural debido a los cambios tisulares se curva, modifica su diámetro y forma las distintas partes del SNC. Paralelamente la cavidad original del tubo acompaña estas modificaciones y se transforma progresivamente en las cavidades del encéfalo (sistema ventricular) y de la médula espinal (canal central) que contienen el líquido cefalorraquídeo.

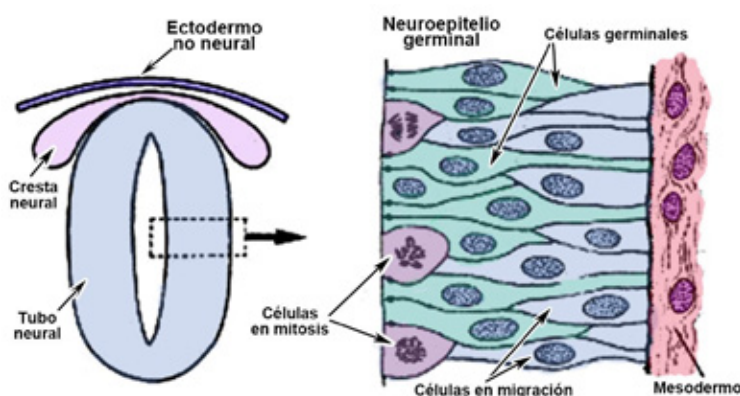


Figura 3.6. El esquema muestra una sección de tubo neural y la actividad del neuroepitelio germinal. Las células que pierden contacto con la luz del tubo (canal neural) comienzan el proceso de diferenciación y migración.

El tubo neural original, en las primeras etapas de la neurulación está formado por una pared de células y una cavidad (canal neural) aislada de los otros componentes del embrión cuando se cierran los neuroporos. En su origen, la pared es una sola capa de células bajas que se reproducen activamente (neuroepitelio germinal) para progresivamente aumentar el espesor de la pared del tubo neural (Figura 3.6 y 3.7). Las células que se forman a partir del neuroepitelio

germinal son células que se diferencian en neuroblastos para formar neuronas y en glioblastos para diferenciarse en los distintos tipos de células gliales.

La división celular en el neuroepitelio se produce de manera horizontal o vertical. La división vertical hace que una de las células pierda el contacto con la luz del tubo y comience el proceso de diferenciación. Estas células que se diferencian migran y se transforman en neuronas y células gliales fuera del epitelio germinal del tubo neural. Durante el desarrollo y en la vida postnatal del individuo las células del neuroepitelio germinal permanecen formando el epitelio de las cavidades (ventrículos y canal central de la médula espinal) y mantienen la capacidad de reproducirse y formar nuevas neuronas o células de la glía.

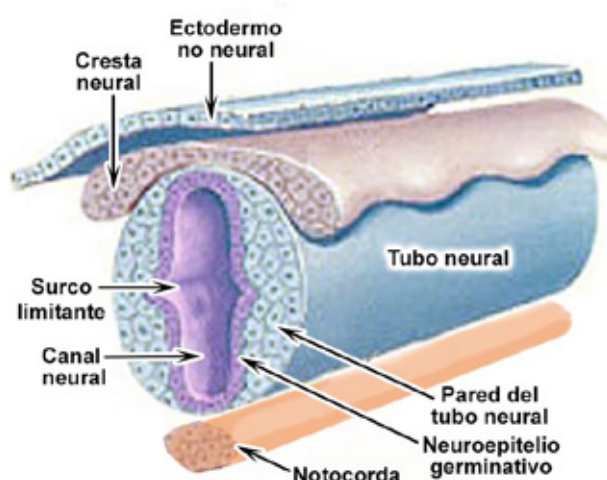


Figura 3.7. El esquema muestra las primeras etapas de la formación del tubo neural y la separación de las células de la cresta neural y el ectodermo no neural. Las células del neuroepitelio germinal que tapizan el canal neural se dividen y engrosan progresivamente la pared del tubo neural.

En la figura 3.8 se observan las distintas vías de diferenciación que siguen los neuroblastos que pueden considerarse como células formadoras de neuronas y, por otro lado, los glioblastos o espongioblastos que representan los precursores de la glía. Los neuroblastos crecen y migran para transformarse en neuronas funcionales, pero una vez diferenciadas pierden completamente su capacidad para dividirse. Esta particularidad transforma la histogénesis del tubo neural en una etapa crítica para el desarrollo del futuro individuo, pues los distintos factores que pueden afectar dicho proceso tienen consecuencias nefastas para la vida. La disminución o ausencia de neuronas en cualquier sector del SNC no puede ser compensado en períodos posteriores del desarrollo y trae consecuencias funcionales severas. En los animales domésticos, la formación sostenida de neuronas termina muy cerca del nacimiento, en los ungulados antes del mismo y en los carnívoros durante la primera semana de vida posnatal. En el ser humano se ha confirmado que un importante número de neuronas se diferencian durante los dos primeros años de vida.

Según el sector del tubo neural considerado, los neuroblastos realizan una migración diferente. En la médula espinal y en el tronco del encéfalo los cuerpos de las neuronas se ubican en la parte profunda de los órganos donde forman las columnas y núcleos de la sustancia gris; pero en el cerebelo y el cerebro se dirigen y colonizan la periferia para formar la sustancia gris de la corteza.

Los órganos del SNC derivados del tubo neural quedarán formados por interneuronas de las vías sensitivas, neuronas motoras y un conjunto de células de la glía con funciones muy específicas. Sin embargo, las neuronas sensitivas primarias cuyo cuerpo se encuentra en los ganglios sensitivos son derivadas de la cresta neural (Figura 3.8). De la misma forma, las neuronas posganglionares del sistema autónomo que poseen el cuerpo en los ganglios del sistema simpático y parasimpático provienen de células de la cresta neural del embrión. También, los componentes nerviosos que se encuentran en la pared del tracto gastrointestinal y que gobiernan la actividad autónoma de estos órganos son derivados de la cresta neural y en conjunto forman el sistema nervioso entérico (SNE).

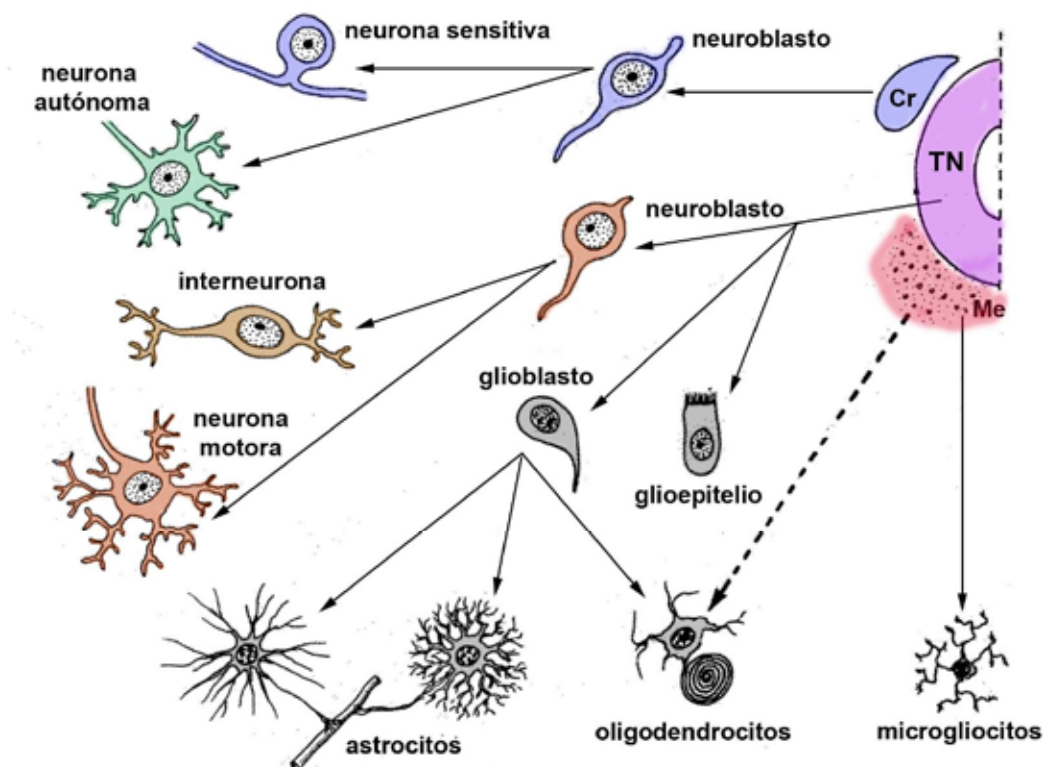


Figura 3.8. Esquema que muestra los tipos de células del sistema nervioso que se forman a partir del neuroepitelio del tubo neural (TN), de las crestas neurales (Cr) y del mesénquima mesodérmico (Me). En las paredes del tubo neural se forman todos los tipos celulares presentes en el SNC, sean estas neuronas o células de la neuroglía. La única excepción son los microglíocitos (células de defensa) que se sospecha provienen del mesodermo vecino. De las crestas neurales provienen las neuronas sensitivas y autónomas que están ubicadas fuera del SNC en los ganglios nerviosos, sean estos sensitivos o autónomos. Las células de defensa del SNC (microglíocitos) derivan de los sectores del mesodermo que rodean el tubo neural.

Los espongiblastos o glioblastos dan lugar a células del tejido de sostén del sistema nervioso y forman la neuroglía. De los tres tipos celulares que componen la neuroglía, dos se originan de los glioblastos: los astrocitos y los oligodendrocitos (Figura 3.8). Sin embargo, las células de la microglía o fagocitos intraneurales no son de estirpe neural y no provienen del neuroepitelio. Son

elementos celulares producidos en la médula ósea y derivados de la línea de los monocitos de la sangre que invaden el tejido nervioso desde los vasos sanguíneos.

En la médula espinal y en los órganos del tronco del encéfalo (mesencéfalo, puente y médula oblongada), el proceso de migración y diferenciación celular sigue un patrón de organización que forma capas concéntricas de neuronas y células gliales. A medida que progresa el proceso de diferenciación celular se van formando tres capas en el tubo neural en desarrollo que evolucionan para formar la sustancia gris y blanca definitiva (Figura 3.9).

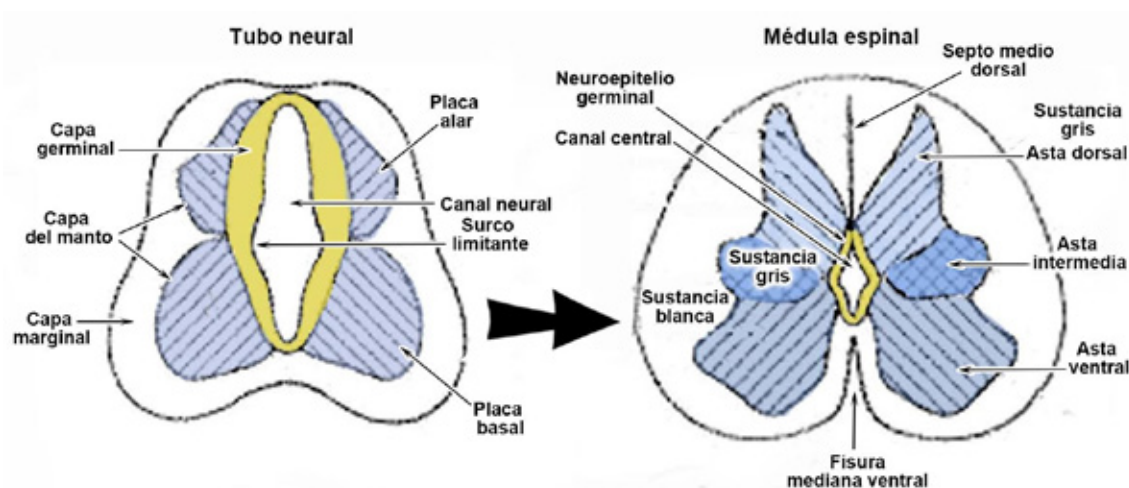


Figura 3.9. Esquema de dos etapas del desarrollo de la médula espinal de un mamífero. La sección transversal del tubo neural muestra la formación de las capas que derivan de la migración y diferenciación de las células nerviosas. La capa germinal se transforma en las células ependimarias que tapizan el canal central. La capa del manto contiene los cuerpos de las neuronas y abundantes astrocitos y evoluciona para formar la sustancia gris, mientras que los axones de las neuronas acompañados por oligodendrocitos forman la capa marginal que será la sustancia blanca del órgano.

La capa más interna es la *lámina o capa germinal* que forma las paredes de las cavidades y está compuesta por las células neuroepiteliales en activo proceso de división celular (Figura 3.9). Cuando finaliza el desarrollo del SNC la capacidad de estas células para formar nuevos neuroblastos disminuye notablemente e incluso se pierde en la mayor parte del SNC de los mamíferos. De manera que en el órgano diferenciado esta lámina queda formada por una monocapa de células (células ependimales o ependimocitos) que tapizan la pared del canal central y del sistema ventricular.

A manera de un manto que cubre a la lámina germinal, se encuentra la gruesa capa de células diferenciadas formada por los cuerpos de las neuronas en maduración y astrocitos. Esta capa denominada *lámina o capa del manto* evoluciona para formar la sustancia gris de la médula espinal y de los núcleos del tronco del encéfalo (Figura 3.9). Por último, el estrato más externo que ocupa la periferia del tubo neural es la *lámina o capa marginal* formada fundamentalmente por los axones de las neuronas y los oligodendrocitos que forman la envoltura de estos. En esta capa, los axones se agrupan formando los distintos fascículos de la sustancia blanca.

D) Los cambios tisulares y anatómicos del tubo neural.

Organogénesis del SNC

El desarrollo del sistema nervioso sigue un patrón organizativo en dos ejes principales. Se observan cambios morfológicos evidentes tanto en el eje cefalocaudal, como en el eje dorsoventral. Estos procesos son consecuencia de la diferenciación de grupos de células que han sido determinadas por sustancias inductoras en diferentes regiones del embrión.

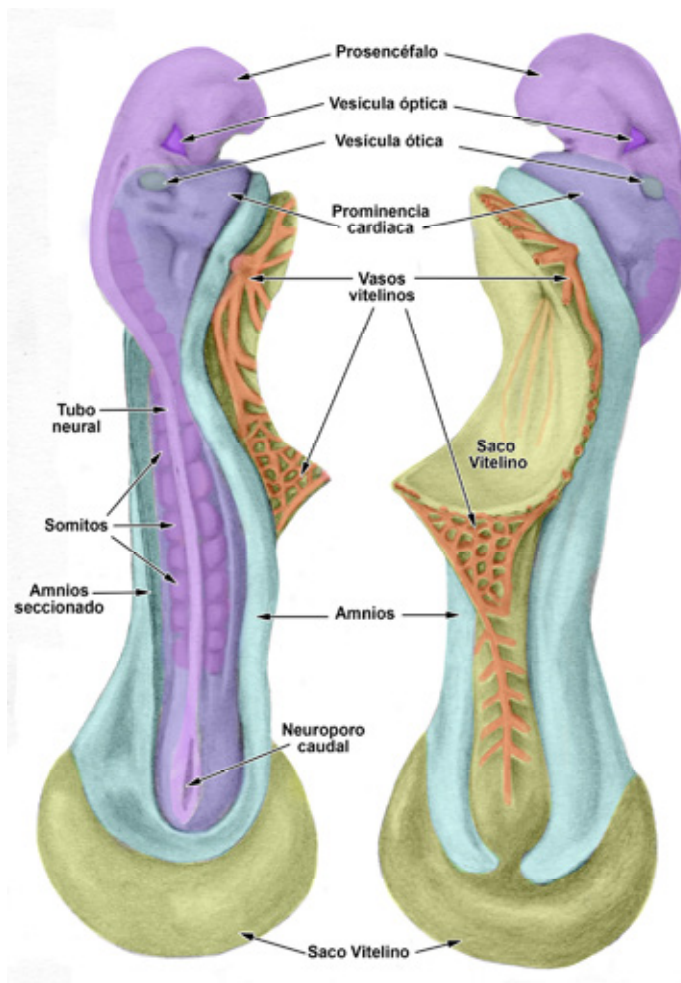


Figura 3.10. Esquema de un embrión de cerdo de 17 días de gestación. El neuroporo cefálico se ha cerrado y desde la vesícula prosencefálica se desarrollan dos pequeñas vesículas ópticas. La prominencia que hace el corazón en desarrollo se ubica en la parte cefálica del embrión para situarse por debajo de las vesículas cefálicas. A ambos lados del tubo neural aparecen los somitos derivados del mesodermo paraxial, y aún no se ha cerrado el neuroporo caudal.

Es evidente a la simple observación que el extremo cefálico del embrión crece y se modifica a un ritmo más acelerado que el resto y muestra cambios morfológicos derivados de la aparición de dilataciones del tubo neural conocidas como vesículas cefálicas (Figura 3.10). Se diferencia un primer estado donde son visibles tres vesículas y un estado posterior donde pueden verse cinco vesículas (Figura 3.10 y 3.11). La néurula de tres vesículas está formada por un prosencéfalo o vesícula anterior, un mesencéfalo o vesícula media y un rombencéfalo o vesícula posterior (Figura 3.11).

Previo al cierre completo del neuroporo cefálico desde el prosencéfalo crecen las vesículas ópticas como una evaginación par derivada de territorios circulares a cada lado de la vesícula

prosencefálica (Figura 3.10 y 3.11). La parte distal de las vesículas ópticas evoluciona para formar la copa óptica, que más tarde se diferencia en retina neural y pigmentaria. El pedículo nervioso que mantiene unida la copa óptica con el prosencéfalo se convierte en el nervio óptico.

El prosencéfalo primario sigue una evolución muy diferente al resto del tubo neural y de esta vesícula se forman las distintas partes del cerebro. En la etapa de cinco vesículas el prosencéfalo se encuentra dividido en dos vesículas telencefálicas (derecha e izquierda) y una vesícula diencefálica por delante de la cual aparece un pequeño prosencéfalo secundario que evoluciona para formar el hipotálamo, el infundíbulo y la neurohipófisis (Figura 3.11). Las vesículas telencefálicas se convierten en los hemisferios cerebrales del animal adulto y el protosegmento diencefálico crece para formar principalmente el tálamo y el epitálamo.

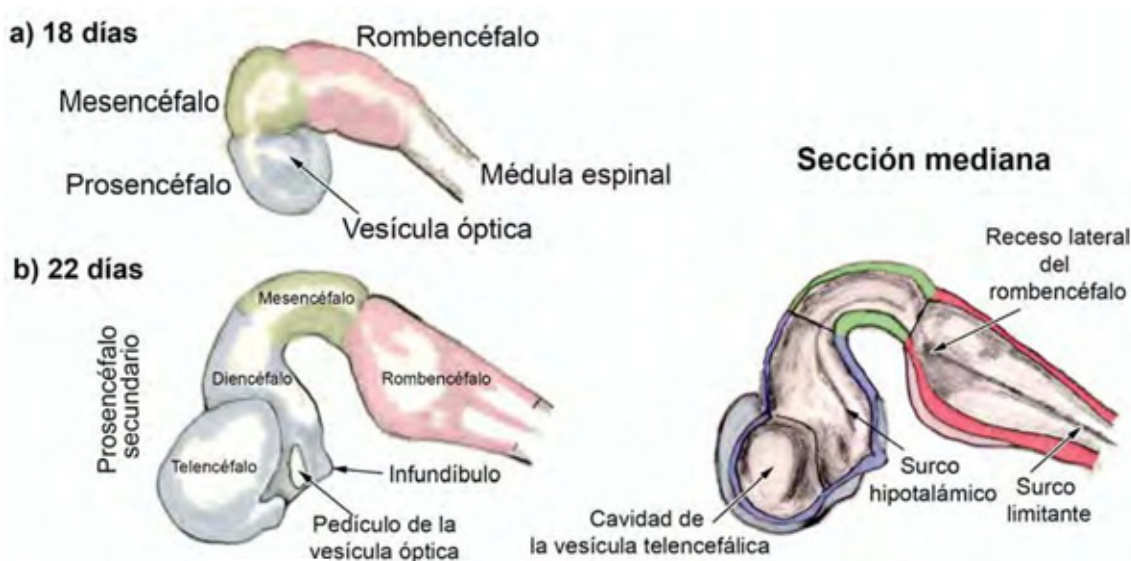


Figura 3.11. Representación semiesquemática del tubo neural de un embrión de gato de (a) 18 días (néurula de 3 vesículas) y (b) 22 días (néurula de 5 vesículas). En la parte derecha se observa la cavidad de las vesículas una vez retirada la pared.

Por detrás de estas vesículas derivadas del prosencéfalo aparece el mesencéfalo que se ubica dorsal a la parte más rostral de la notocorda. Es una vesícula única e indivisa (Figura 3.10, 3.11 y 3.12) que evoluciona para formar las distintas partes del mesencéfalo definitivo. Los elementos celulares de este sector se organizan para formar un techo con cuatro colículos, un tegmento mesencefálico y un par de pedúnculos cerebrales.

El rombencéfalo es una larga vesícula ubicada por detrás del mesencéfalo que se continua insensiblemente con el resto del tubo neural. Este sector muestra una subdivisión evidente en neurómeros (rombómeros) separados entre sí, por delicados estrechamientos. Existen 8 rombómeros y 4 pseudorombómeros (Figura 3.12 y 3.13).

El primer rombómero (rombómero 0 o r0) ubicado a continuación del mesencéfalo suele llamarse *segmento ístmico* y es una porción estrecha con importantes funciones en la señalización mediada por sustancias inductoras. A continuación de este aparece una serie de 7 *rombómeros* (r1-r7) bien diferenciados y separados por estrechamientos. Finalmente, la parte

más caudal de la vesícula está formada por 4 *pseudorrombómeros* (r8- r11) que aparecen como estructuras continuas sin demarcación entre ellos, similar a los neurómeros (mielómeros) de la médula espinal.

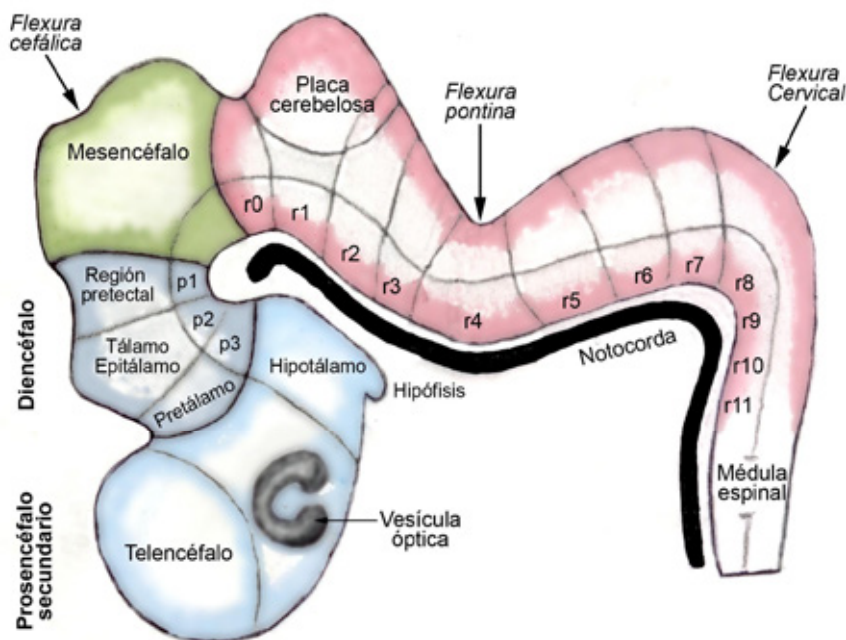


Figura 3.12. Representación esquemática de las vesículas encefálicas de una néurula de cinco vesículas. Son visibles las divisiones en protosegmentos del prosencéfalo primitivo que evoluciona en dos vesículas telencefálicas y el diencefalo con tres prosómeros (p1-p3). La vesícula mesencefálica y un largo rombencéfalo subdividido en 8 rombómeros (r0-r7) y 4 pseudorrombómeros (r8-r11) representan las dos vesículas ubicadas detrás del prosencéfalo.

Los cambios que sufre el rombencéfalo y la migración de los elementos celulares entre los segmentos terminan formando tres órganos con una citoarquitectura muy diferente, el puente, la médula oblongada y el cerebelo. Recientemente, se ha demostrado que el puente se origina principalmente del r3 y de células que migran de otros sectores, mientras que el cerebelo y el pedúnculo cerebeloso medio lo hacen a partir de los r0, r1, r2 y la placa cerebelosa dorsal. Los restantes rombómeros y pseudorombómeros evolucionan para formar la médula oblongada (bulbo raquídeo) del animal adulto (Figura 3.12).

En todos los esquemas se puede observar que a lo largo del tubo neural y en especial en la región de las vesículas cefálicas se forman distintas curvaturas y flexuras que cambian la morfología y acompañan los cambios que experimenta el cuerpo del embrión.

La inducción temprana mediada por factores secretados por la notocorda y el ectodermo no neural en los diferentes territorios cefalocaudales del tubo neural lleva a una especificación regional que comienza a ponerse de manifiesto en la primera etapa de la neurulación. Esta señalización determina la aparición de sectores transversales (segmentos, metámeros o rodajas) del tubo neural con un desarrollo independiente y repetitivo.

Una metámera o segmento neural completo (neurómero) consta de cuatro porciones: placa del techo, placa alar, placa basal y placa del piso (Figura 3.13 y 3.14). Este patrón de organización dorsoventral se repite en todos los neurómeros desde la vesícula mesencefálica hasta el último segmento de la médula espinal. Por lo tanto, los órganos que se forman a partir de los neurómeros tendrán derivados de la placa alar y basal. Las células nerviosas que se originan dentro de un neurómero no migran hacia los neurómeros vecinos y por lo tanto los órganos del SNC que se forman siguiendo este patrón poseen una organización segmentaria o metamérica.

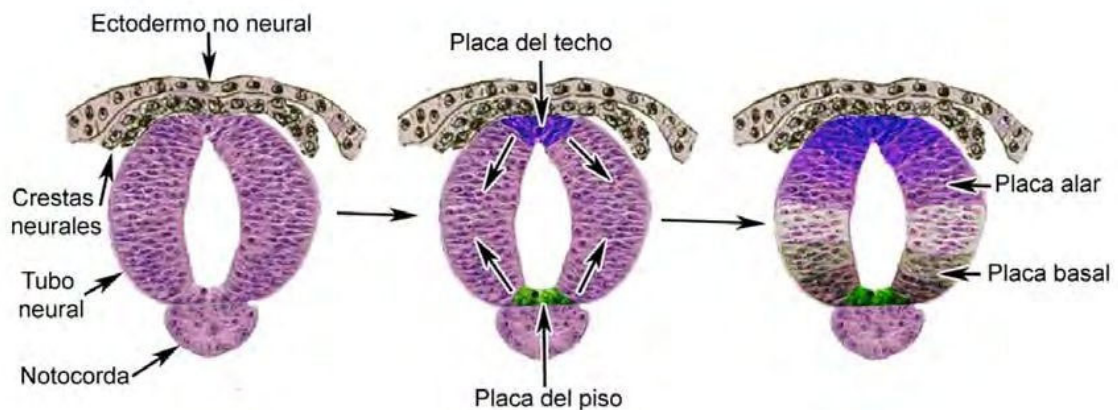


Figura 3.13. Esquema de los distintos estadios de desarrollo del tubo neural. Los factores secretados por el ectodermo no neural y la notocorda inducen la formación de la placa del techo y del suelo que actúan como centros inductores secundarios. El gradiente de sustancias inductoras determina los tipos neuronales que se forman en cada sector del neurómero. Las placas basales serán las áreas donde se ubiquen las neuronas motoras, mientras que las placas alares son el destino final de las interneuronas sensitivas.

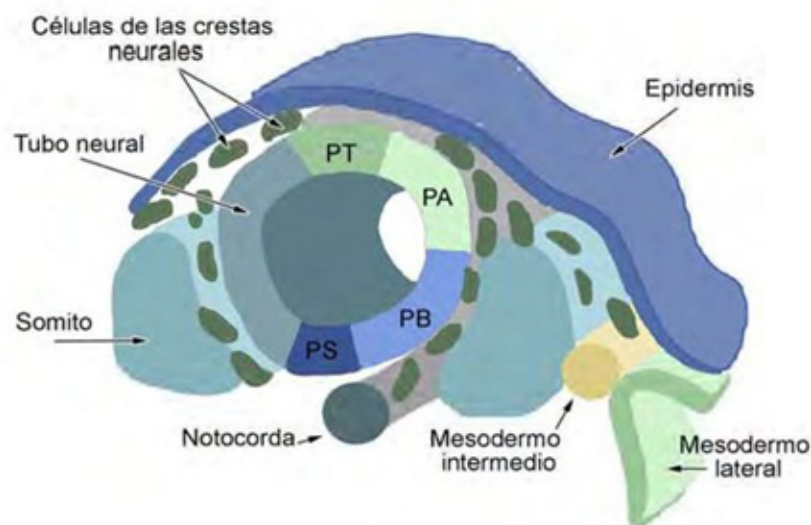


Figura 3.14. Esquema de un segmento neural completo (neurómero). El ectodermo no neural crece para cubrir los componentes subyacentes, mientras que el mesodermo paraxial se divide en somitas que darán origen a hueso, músculo y dermis. Cada neurómero está formado por una placa del suelo (PS), una placa basal (PB), una placa alar (PA) y una placa del techo (PT).

Solamente la extremidad cefálica del tubo neural sigue una evolución diferente pues no se forman neurómeros completos. El prosencéfalo o vesícula rostral del tubo neural se desarrolla a partir de una señalización muy localizada derivada de la placa precordial, y las señales químicas que produce la placa inducen a la formación de vesículas pares no segmentadas e incompletas denominadas protosegmentos neurales. De esta forma, el cerebro y la vesícula óptica poseen un patrón de desarrollo diferente y no quedan organizados en forma metamérica.

Por el contrario, el tronco del encéfalo (mesencéfalo, puente y médula oblongada) en su mayor parte y toda la médula espinal se forman a partir de neurómeros que se organizan en forma segmentaria. Los órganos nerviosos con organización segmentaria quedan en conexión con el resto de los tejidos corporales por nervios (craneales y espinales).

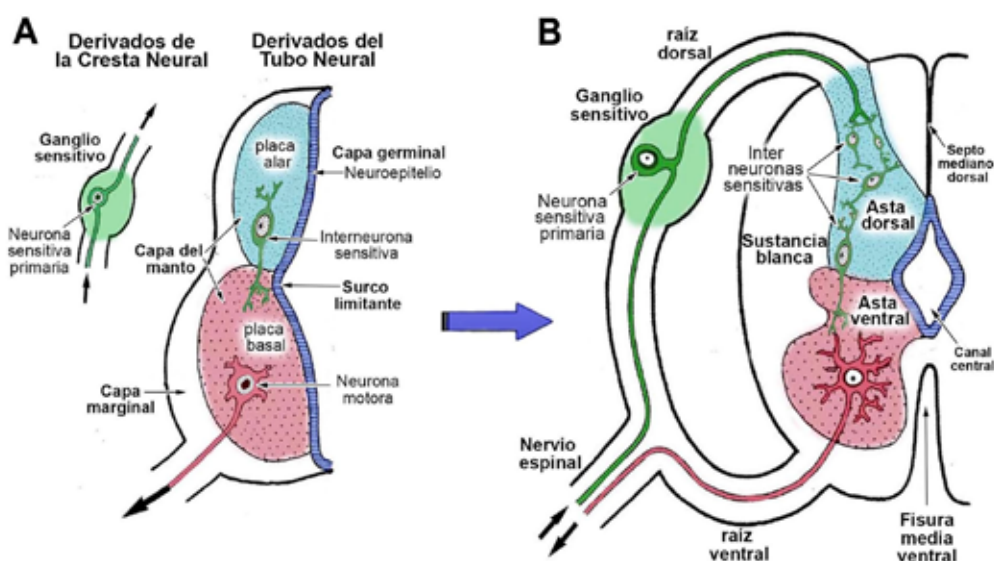


Figura 3.15. El esquema del desarrollo de un neurómero de la médula espinal (mielómero) muestra la evolución de las placas alar y basal, así como la formación de neuronas motoras e interneuronas sensitivas.

En la pared del tubo las células del neuroepitelio se están multiplicando en forma exponencial, se diferencian y migran aumentando rápidamente el espesor de la pared que trae como consecuencia el crecimiento diferencial de algunas zonas y la disminución del diámetro del canal neural. Este proceso está apropiadamente señalizado por factores secretados por la notocorda y el ectodermo no neural. Así se desarrolla una polaridad dorsoventral que organiza la diferenciación y la migración de las células del tubo neural (Figura 3.14 y 3.15).

Las interneuronas de la región dorsal derivadas de la placa alar formarán parte de los sistemas sensitivos que conducen la información hacia los centros superiores, mientras que en la región ventral, en la placa basal se encuentran las neuronas motoras (somáticas y viscerales) con axones que abandonan el SNC y se dirigen hacia los músculos del aparato locomotor o el músculo liso y las glándulas de las distintas vísceras. En los sectores intermedios abundan

distintos tipos de interneuronas que transmiten información entre los sistemas sensitivos y motores (Figura 3.15).

Algunas particularidades de los derivados de la placa alar y de la placa basal

Los cuerpos de las neuronas que migran para ubicarse en la placa alar son componentes nerviosos con predominante función sensitiva, es decir que transportan y procesan la información procedente de los sentidos. En general, la placa alar forma las astas dorsales de la médula espinal y todas las columnas sensitivas del tronco encefálico, el cerebelo, ciertos núcleos del tronco, los colículos del mesencéfalo, el tálamo, el pretálamo, la retina, el hipotálamo alar y el telencéfalo. Todo el telencéfalo que formará el hemisferio cerebral donde se incluye la corteza y las áreas subcorticales posee un origen alar. Se trata en general de formaciones neuronales complejas, implicadas en análisis sensoriales de diverso tipo, correlación multimodal sensoriomotora y/o asociación de representaciones de carácter abstracto.

Por otro lado, la placa basal produce diferentes tipos de neuronas eferentes (motoras), tanto somáticas como viscerales. Entre las primeras están las motoneuronas de la médula espinal y los núcleos motores de los nervios craneales que tienen a su cargo comandar las contracciones del músculo esquelético y en consecuencia son responsables de la actividad motora voluntaria del individuo. Las neuronas motoras viscerales son las neuronas preganglionares (simpáticas o parasimpáticas) asociadas al gobierno de la actividad motora del músculo liso, el músculo estriado cardíaco y de la secreción glandular.

E) El canal neural y la formación del sistema ventricular

El tubo neural en toda su extensión contiene *el canal neural* como una cavidad continua y separada del resto del embrión. Los cambios mencionados previamente y las curvaturas que afectan al tubo neural producen importantes variaciones en su diámetro. El interior de las cavidades derivadas del canal neural está ocupado por el líquido cefalorraquídeo producido en los plexos coroideos de los ventrículos y reabsorbido en el espacio subaracnoideo de las meninges. De hecho, todo el SNC se encuentra protegido por las meninges y en el interior de ellas aparece un espacio (cavidad subaracnoidea) con líquido cefalorraquídeo que, por un lado, colabora en la protección de los órganos, pero por otro, disminuye el peso específico de los mismos.

Una vez completado el desarrollo dentro de cada hemisferio cerebral que se formó de la vesícula telencefálica queda un ventrículo lateral (ventrículos primero y segundo). Cada uno de ellos comunica por medio de un agujero interventricular con el tercer ventrículo ubicado profundamente en la parte basal del prosencéfalo secundario y del diencefalo (Figura 3.16 y 3.17). El ventrículo diencefálico, cuyas paredes están formadas por componentes del epitálamo,

tálamo e hipotálamo, hacia caudal se continúa con el acueducto del mesencéfalo (acueducto de Silvio) que conduce el líquido cerebroespinal al cuarto ventrículo.

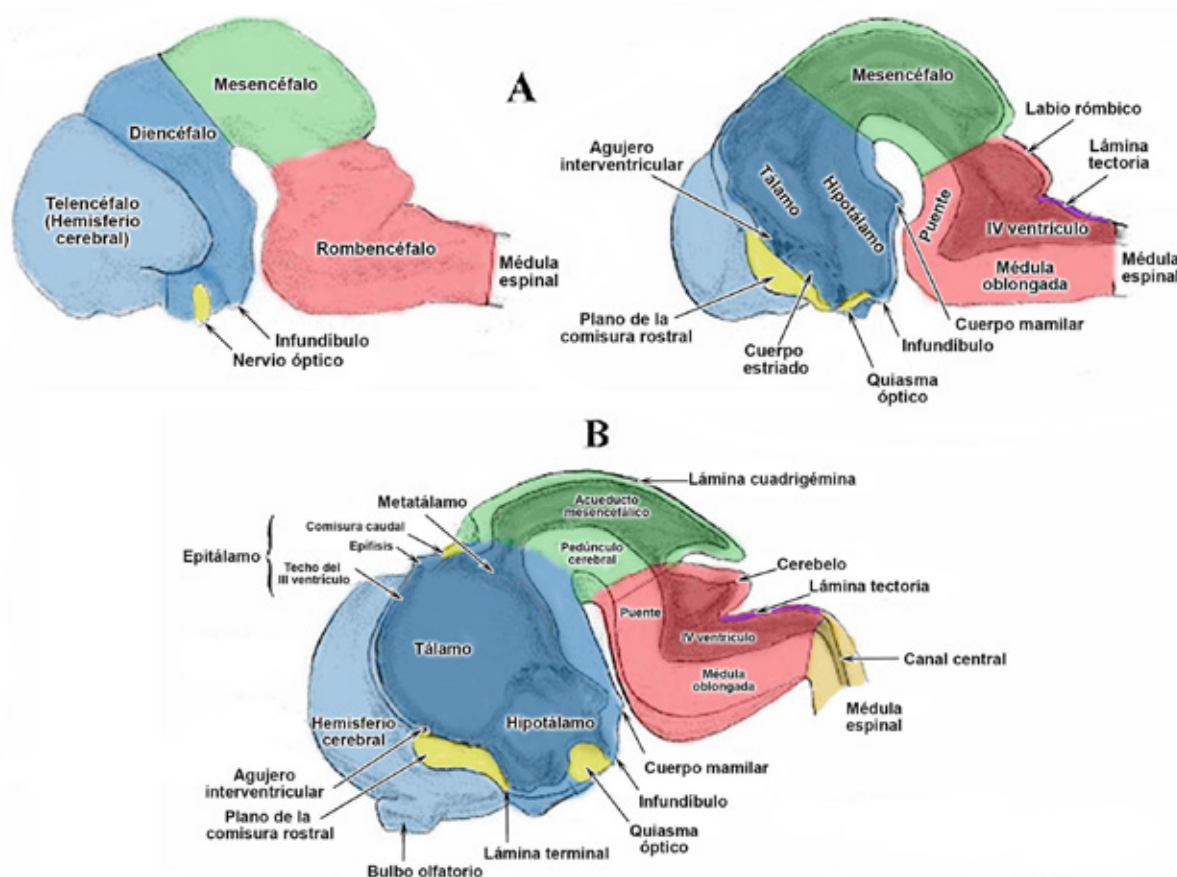


Figura 3.16. Representación esquemática de las vesículas cefálicas de embriones de gato. En A) se observa que al retirar la pared de las vesículas de un embrión de 25 días aparecen una serie de amplias cavidades de paredes delgadas e interconectadas entre sí. En B) puede verse en un embrión de 30 días como la cavidad del tercer ventrículo se reduce por el crecimiento del tálamo y el hipotálamo, el acueducto mesencefálico aún es un amplio canal que conduce el líquido cefalorraquídeo hasta el cuarto ventrículo.

El cuarto ventrículo es el remanente de la cavidad del tubo neural en el rombencéfalo. Al finalizar el desarrollo el piso del cuarto ventrículo queda formado por el puente y la médula oblongada mientras que la mayor parte del techo lo forma el cerebelo (Figura 3.16 y 3.17). El ventrículo rombencefálico se encuentra comunicado con el espacio subaracnoideo y con el canal central de la médula espinal. El flujo de líquido cefalorraquídeo se realiza principalmente hacia el espacio subaracnoideo, dado que la circulación hacia el canal central de la médula es muy lenta y de poco volumen.

La forma de los ventrículos es compleja y en su interior hacen prominencia diferentes núcleos grises. En los cortes del encéfalo, así como en las imágenes de tomografía computada y resonancia magnética es evidente la morfología particular de cada uno de ellos. En la luz de cada ventrículo es fácil observar un plexo coroideo de extensión variable. Este plexo básicamente es un ovillo de vasos capilares tapizado por un epitelio y es el lugar donde se

produce el líquido cerebroespinal. La producción y la reabsorción del líquido son procesos continuos, de forma que cualquier alteración que modifique su flujo natural produce alteraciones graves. La hidrocefalia es la enfermedad más común que afecta a este delicado sistema y produce una acumulación de líquido en una o en varias cavidades. Como consecuencia aumenta la presión intracraneal y se comprime el tejido nervioso que termina sufriendo una atrofia.

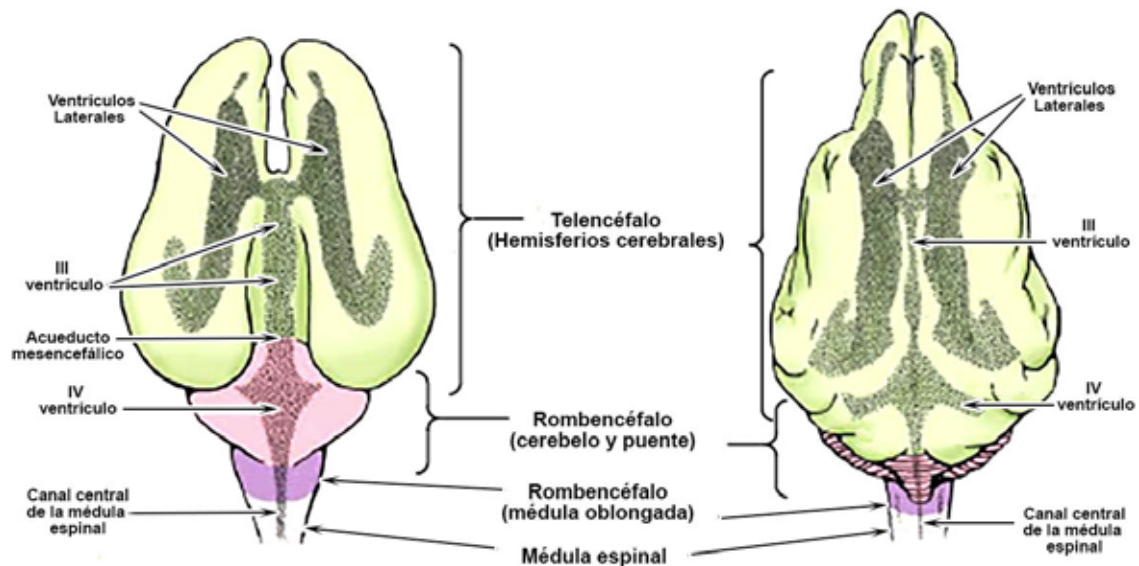


Figura 3.17. Esquema del encéfalo de perro y la evolución del sistema ventricular. El crecimiento de las paredes de las vesículas modifica la forma y el tamaño de la cavidad de los ventrículos encefálicos. Los ventrículos laterales definitivos tienen una forma muy irregular y ocupan la parte más profunda de los hemisferios cerebrales. El tercer ventrículo queda como una cavidad muy estrecha en el plano mediano del cerebro, mientras que un acueducto mesencefálico de pequeño diámetro conduce el líquido cefalorraquídeo hasta el cuarto ventrículo.

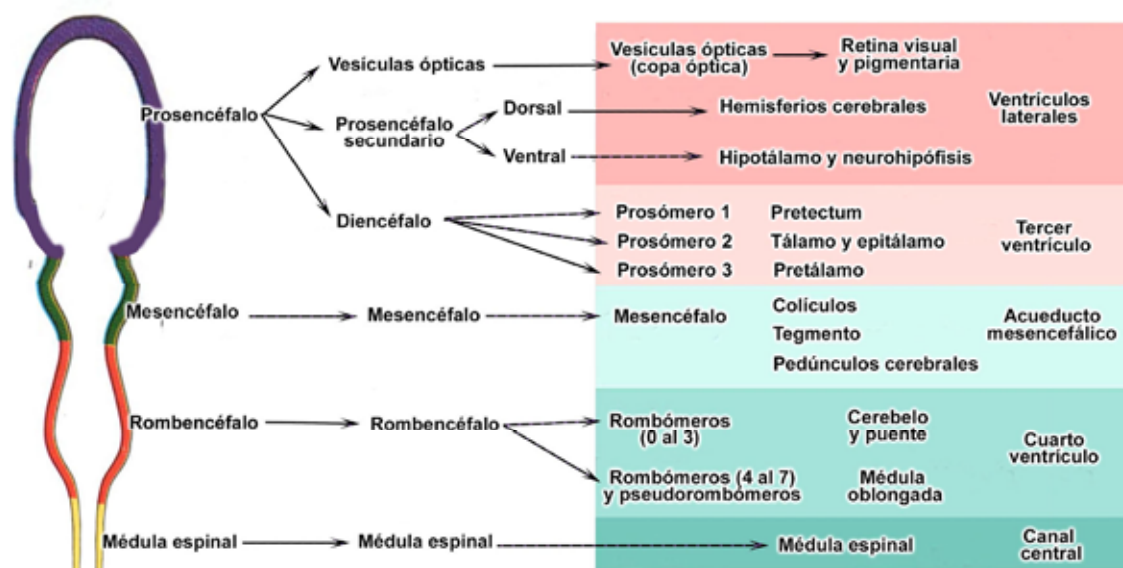


Figura 3.18. Esquema de los derivados del SNC de un mamífero posnatal. A partir de las tres vesículas cefálicas se forman los órganos que constituyen el encéfalo y el sistema ventricular. El resto del tubo neural se transforma en la médula espinal.

F) Desarrollo de la médula espinal

La médula espinal es un órgano cilíndrico con forma de un grueso cordón nervioso que se encuentra protegida por el canal óseo que forma la columna vertebral (Figura 3.19). Se desarrolla a partir del tubo neural, desde la unión con el rombencéfalo hasta el extremo caudal del mismo. Al igual que otras partes del tubo neural se divide en neurómeros completos llamados mielómeros que nunca son evidentes. Distintas investigaciones han evidenciado la presencia de los mielómeros y se sabe que las poblaciones de neuronas que se forman en un mielómero no migran hacia los segmentos vecinos. De manera que todos los mielómeros muestran el mismo patrón de desarrollo ya que comienzan de una placa del suelo y otra del techo como centros inductores secundarios.

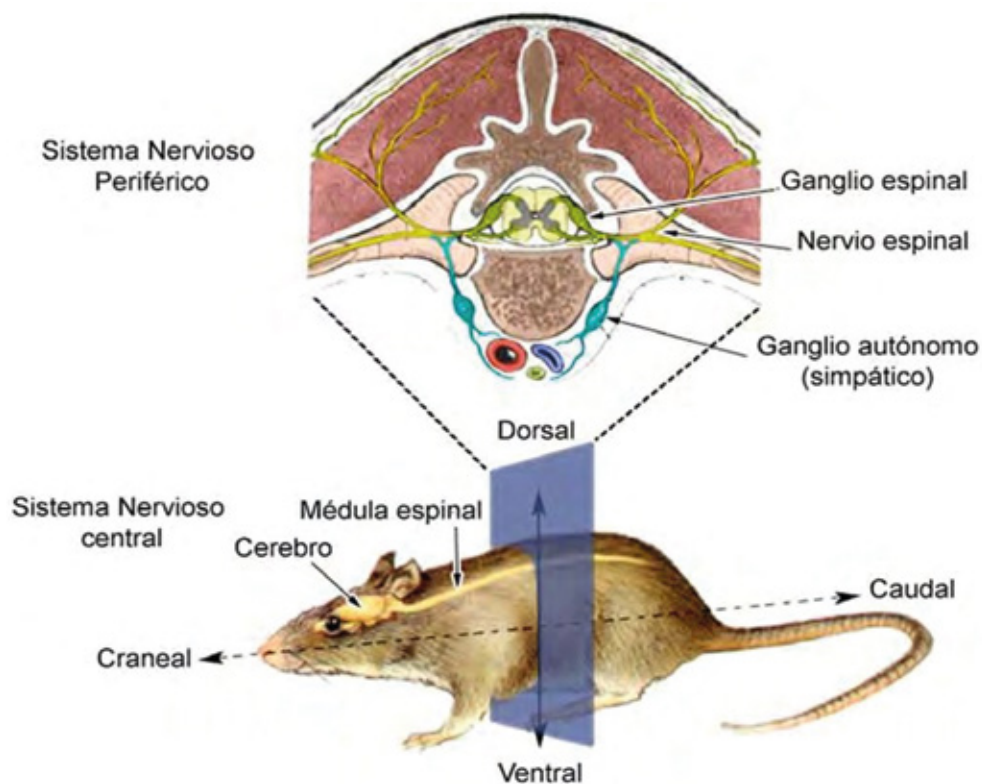


Figura 3.19. Esquema de la médula espinal. A partir de la sección transversa de un sector del tronco de un mamífero se puede observar la ubicación y la estructura básica de la médula espinal de un animal adulto. Cada uno de los neurómeros originales se ha transformado en un segmento medular, conectado por un par de nervios espinales al resto del cuerpo.

La médula espinal es el mejor ejemplo de un desarrollo simétrico y por capas funcionales del tubo neural (Figura 3.20). La luz del tubo neural (canal neural) se encuentra revestida por la capa germinal que está formada por un neuroepitelio en activo proceso de división celular. En el interior

del canal neural es visible el surco limitante que indica la división de la capa del manto en una placa alar (dorsal) y una placa basal (ventral).

A medida que avanza el desarrollo aumenta el espesor de la capa del manto por acumulación de nuevas neuronas inmaduras y de la capa marginal donde se ubican los axones de estas. Progresivamente es evidente la disminución de los diámetros (horizontal y vertical) del canal neural. La señalización proveniente de la placa del suelo produce una fisura longitudinal en el plano medio ventral (fisura media ventral) que separa en dos porciones simétricas (derecha e izquierda) a las placas basales (Figura 3.20).

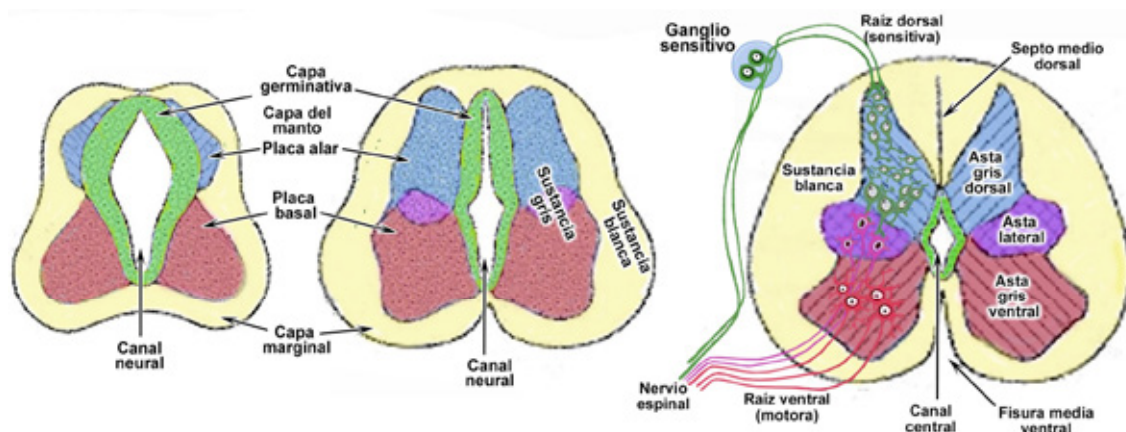


Figura 3.20. Esquema del desarrollo de la médula espinal. Las capas originales evolucionan para formar la sustancia gris y blanca del órgano. Las neuronas derivadas de la placa alar son interneuronas sensitivas que reciben la información de las neuronas sensitivas primarias ubicadas en el ganglio sensitivo. Las neuronas derivadas de la placa basal son motoras (somáticas y autónomas) y sus axones salen formando la raíz ventral del nervio espinal.

Las placas alares y la lámina marginal crecen hacia dorsal de tal forma que las partes derecha e izquierda de la capa marginal se adosan en el plano medio y en ese punto se forma un tabique de neuroglía (septo medio dorsal) que separa funcionalmente ambas mitades. La placa alar se transforma en el asta dorsal que contiene las columnas grises sensitivas. De la placa basal surgen las dos columnas grises motoras; una de ellas aparece en la capa del manto próxima al surco limitante y se designa como asta lateral o columna gris intermedia (motora visceral). Los axones de las neuronas de las placas basales cruzan la lámina marginal para salir del tubo neural y formar las raíces ventrales (motoras) de los nervios espinales (Figura 3.14, 3.15 y 3.20).

Durante las primeras etapas del desarrollo, la mayor parte del embrión con excepción de la extremidad cefálica sigue un esquema de desarrollo segmentario. De esta forma, un mielómero que representa un segmento unitario de la médula espinal se conecta por medio de un par de nervios espinales con un segmento del mesodermo paraxial. Cada uno de estos segmentos del mesodermo paraxial es denominado somita y en él pueden distinguirse un esclerótomo, un miótomo y un dermatomo. Estas regiones de los somitas evolucionan para formar vértebras y costillas (esclerótomo), tejido muscular estriado (miotomo) y la dermis del dorso y de los miembros (dermatomo).

Dado que cada somita queda conectado a un segmento medular o mielómero específico, las conexiones nerviosas aún en el animal adulto mantienen un patrón segmentario o metamérico. Esta segmentación es visible durante un breve lapso en algunos sectores del sistema nervioso central primitivo (rombómeros). Sin embargo, la emergencia de los nervios espinales y craneales representa un claro indicio de la organización segmentaria que poseen la médula espinal y el tronco del encéfalo. Esta relación somita-neurómero permite realizar la evaluación neurológica del individuo practicando la exploración metódica del aparato locomotor (músculos) y la superficie del animal (piel) para conocer la integridad del SNC.

Algunas patologías asociadas con el desarrollo de la médula espinal

Existen ciertas anomalías del desarrollo observadas en medicina humana y veterinaria que están asociadas a defectos en el cierre del tubo neural y a las estructuras mesodérmicas encargadas de formar las vértebras. Estas patologías se agrupan en un conjunto de malformaciones congénitas denominadas *disrafismo*.

En el *disrafismo espinal*, la lesión primaria está asociada a una migración anormal de las células del manto tras el cierre de la parte ventral del tubo neural relacionado con la placa del suelo de la médula espinal en desarrollo. En estos casos se producen diversas anomalías como ectopia de la sustancia gris, alteración de los núcleos medulares, ausencia de la fisura media ventral, fusión y aplanamiento de las astas ventrales, estenosis o ausencia del canal central de la médula espinal, pérdida de la sustancia gris central, fallo en la separación de la duramadre del arco vertebral, siringohidromielia e hidromielia. Estudios actuales localizan estas lesiones en animales de compañía en los segmentos torácicos, lumbares y sacros de la médula espinal.

Disgenesia sacrocaudal en el gato Manx es una disgenesia o agenesia de las vértebras caudales y sacras asociada a la falta de desarrollo de los segmentos medulares caudales y sacros. Ocasionalmente, pueden verse afectados el segmento lumbar con fuga de líquido cerebroespinal, meningocele y acortamiento o ausencia de la cauda equina, como también, defectos del canal central de la médula espinal y diferenciación anormal de la sustancia gris. En los casos de *mieloceles* y *meningomieloceles*, no se cierra la parte dorsal del tubo neural y queda expuesto al exterior. Estos defectos suelen causar la terminación prematura de la preñez o la muerte temprana en animales neonatos.

La *hidromielia* es ocasionada por el acúmulo anormal de líquido dentro del canal central de la médula espinal. En estos casos el canal muestra un diámetro patológicamente aumentado.

Los individuos afectados de *siringomielia* muestran una cavidad repleta de líquido en el interior del parénquima de la médula espinal.

Tanto la hidromielia como la siringomielia son trastornos que pueden observarse asociados a otros defectos del desarrollo que involucran las meninges y las vértebras. Ambas enfermedades son similares a la exploración clínica, por lo que es común hablar de siringohidromielia.

G) Desarrollo del rombencéfalo. Formación de la médula oblongada, el puente y el cerebelo

El rombencéfalo es una vesícula alargada que se ubica entre el mesencéfalo y la médula espinal (Figura 3.12 y 3.16). A partir de esta vesícula se forma el cerebelo, el puente (protuberancia anular) y la médula oblongada (bulbo raquídeo). La vesícula rombencefálica está dividida en 8 segmentos evidentes (el istmo o rombómero 0 y los siguientes 7 rombómeros) y 4 pseudorombómeros que se observan como segmentos continuos sin división aparente. En todos los segmentos rombencefálicos es evidente una expansión importante del techo del tubo neural. Esta expansión produce un desplazamiento de las placas alar y basal a una posición dorsolateral y ventromedial, respectivamente (Figura 3.21). El canal neural se ensancha notablemente para formar el cuarto ventrículo y en un principio, dorsalmente queda cubierto por una membrana del techo (tectoria) formada por una capa simple de células ependimales que evolucionan para constituir la tela coroidea.

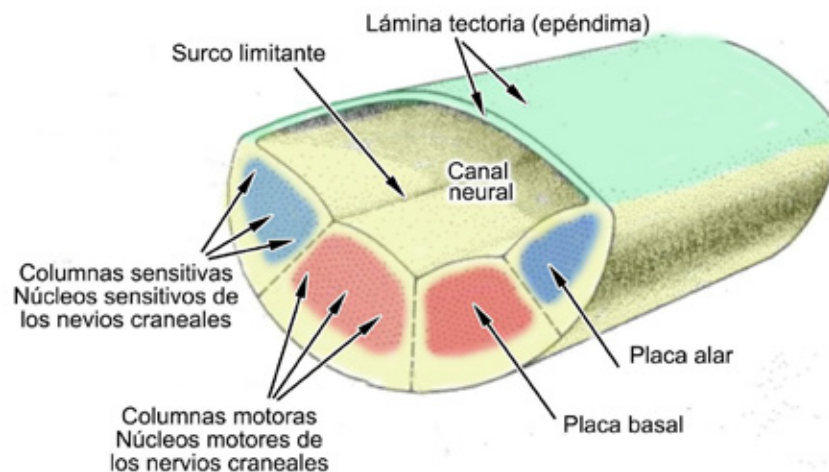


Figura 3.21. Esquema de la sección de la vesícula rombencefálica que muestra el desplazamiento de las placas alar y basal. La lámina tectoria forma el techo del primitivo canal neural.

El surco limitante está presente en la pared ventrolateral del canal neural (cuarto ventrículo) indicando la división de una porción dorsolateral (placa alar) y otra ventromedial (placa basal). De estas dos placas grises, por un proceso similar al observado en la médula espinal, se forman los núcleos sensitivos y motores de los nervios craneales que son anatómicamente continuación de las columnas grises de la médula espinal por lo cual poseen la misma función. Sin embargo, desde unos engrosamientos ubicados en la zona de contacto de la membrana tectoria se producen células que migran para formar distintas formaciones grises (Figura 3.22). Estos engrosamientos conocidos como labios rómbicos son esenciales para la correcta formación del cerebelo, el puente y algunos núcleos de la médula oblongada.

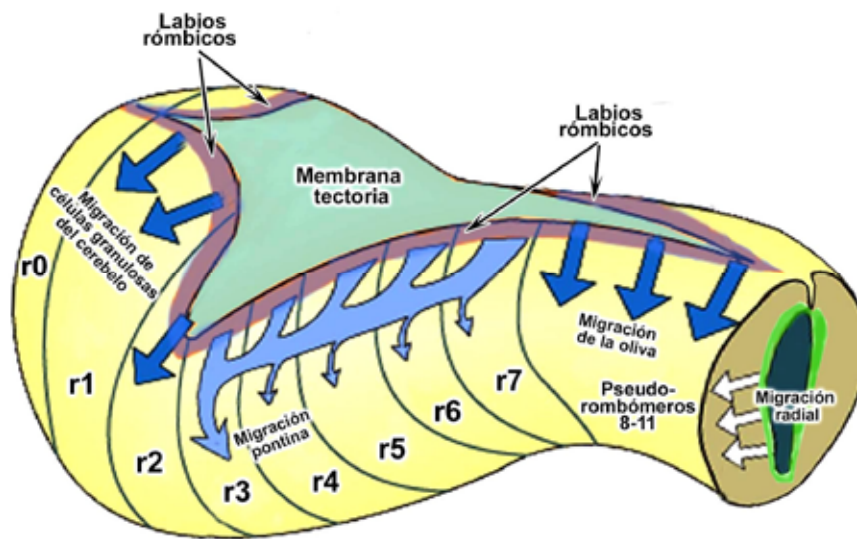


Figura 3.22. Esquema de la división en rombómeros y de las principales migraciones celulares observadas en la vesícula rombencefálica. A partir de los labios rómicos y hacia los distintos segmentos se observa una importante migración para formar la capa granular del cerebelo y los núcleos del puente. El resto de los rombómeros y pseudorombómeros forman los núcleos de la médula oblongada. La separación temprana de las placas alares deja un espacio dorsal de forma romboidal que ocupa la membrana tectoria.

La médula oblongada y el puente poseen las columnas grises donde se ubican los cuerpos de las neuronas que se originaron de la placa alar y de la placa basal. En la médula espinal estas columnas son continuas, pero en el tronco del encéfalo aparecen fragmentadas formando agrupamientos de neuronas llamados núcleos grises que contienen distintos tipos funcionales de neuronas (interneuronas sensitivas, motoras somáticas y motoras vegetativas).

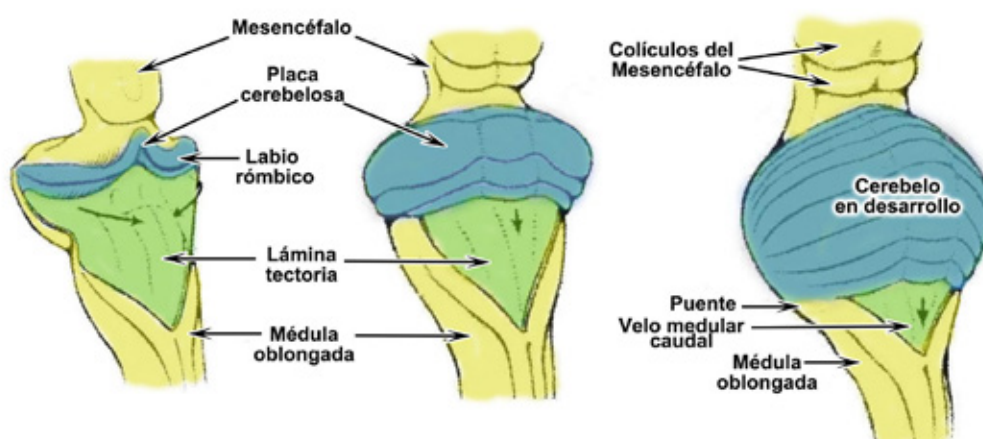


Figura 3.23. Esquema de una vista dorsal del rombencéfalo durante el desarrollo. La formación de la placa cerebelosa a partir de los labios rómicos es la fase inicial del desarrollo del cerebelo.

Los axones de las neuronas contenidas en los núcleos motores salen de la cavidad craneal para inervar músculos estriados de la cabeza y del cuello, o para terminar en las neuronas de

los ganglios autónomos. Estas fibras forman parte de la mayoría de los nervios craneales (V, VI, VII, IX, X, XI y XII). En el caso de las neuronas sensitivas primarias, como sucede en el resto del animal, sus cuerpos se localizan en los ganglios sensitivos, y sus axones ingresan en el rombencéfalo para establecer sinapsis con neuronas de los núcleos sensitivos correspondientes.

En el techo del rombencéfalo, las porciones dorsales de las placas alares se curvan para formar una zona intensamente proliferativa denominada *labios rómbicos* (Figuras 3.22 y 3.23). Los labios rómbicos en el sector más rostral del rombencéfalo se encuentran muy próximos y contactan uno con otro para formar *la placa cerebelosa*. Las neuronas nacidas en los labios rómbicos migran tangencialmente bajo la superficie del tubo neural precedidas por su axón en crecimiento y colonizan las zonas ventrales del rombencéfalo.

En estos labios se comprobó el origen de todos los componentes celulares del cerebelo. El brote cerebeloso (Figura 3.23 y 3.24) crece progresivamente y se sitúa dorsal al puente y a la médula oblongada, de manera que pasa a cubrir la mayor parte de la tela coroidea y se transforma en el techo del IV ventrículo.

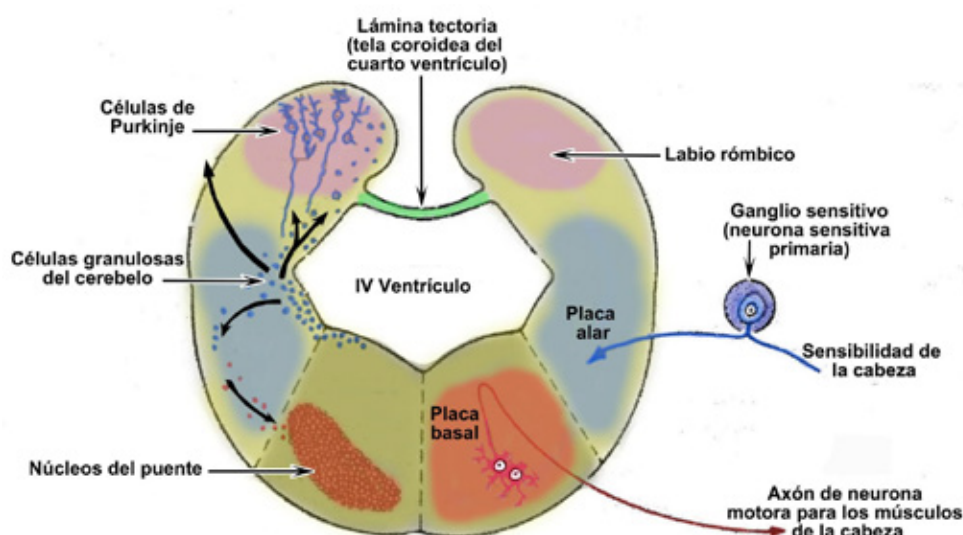


Figura 3.24. Esquema de una sección transversa de la vesícula rombencefálica. El espesor de los labios rómbicos crece por la migración de células que van a formar el cerebelo (células de Purkinje y granulosas). La placa cerebelosa que crece a partir de los labios rómbicos cubre la tela coroidea para transformarse en el techo del cuarto ventrículo. De las placas alares se forman interneuronas que reciben la información sensitiva proveniente de la cabeza y en la placa basal quedan los núcleos motores.

El puente es la parte del tronco del encéfalo que queda ubicada entre la médula oblongada y el mesencéfalo formando parte del piso del cuarto ventrículo. Sus componentes celulares se originan, por un lado, de las placas basales que se expanden transversalmente por la aparición de fascículos de fibras nerviosas que conectan la corteza cerebral y la cerebelosa con la médula espinal. Por otro lado, los núcleos pontinos se originan de los labios rómbicos (r3-r7), que como ya se mencionó derivan de las placas alares y poseen en este caso particular, funciones preponderantemente motoras. Existe también un grupo de núcleos del puente que se desarrollan

a partir de las placas basales del rombencéfalo y que también poseen funciones motoras (Figura 3.24).

De forma similar a lo observado en el desarrollo de la médula espinal con los ganglios sensitivos espinales, un importante número de células derivadas de las crestas neurales se ubican a ambos lados de la vesícula rombencefálica, en relación con ciertos rombómeros para formar los ganglios sensitivos de algunos de los nervios craneales. En estos ganglios se encuentran los cuerpos de las neuronas sensitivas primarias que recogen distintos tipos de sensibilidad de las regiones de la cabeza.

La *malformación de Chiari* es una enfermedad hereditaria descrita con frecuencia en animales braquicefálicos (la raza Cavalier Charles King Spaniel es la más predispuesta). Esta malformación es una alteración en el desarrollo del tronco del encéfalo relacionada en ocasiones con hidrocefalia. Consiste en la herniación de una porción del cerebelo y del tronco del encéfalo a través del foramen magno, de forma que las porciones herniadas se proyectan hacia el canal vertebral cervical. Cuando está acompañada de hidrocefalia, esta se debe al bloqueo en el drenaje del líquido cefalorraquídeo a través de los orificios laterales del IV ventrículo. A menudo esta malformación se asocia a siringomielia, espina bífida y meningomielocelo.

La enfermedad de Chiari en pequeños animales se relaciona con hipoplasia del cerebelo y de componentes óseos como el hueso occipital. Estos defectos del desarrollo son la causa para que el cerebelo y el tronco del encéfalo se desplacen a través del foramen magno del hueso occipital.

H) Desarrollo del mesencéfalo

El mesencéfalo es el órgano más rostral del tronco del encéfalo y se desarrolla a partir de una vesícula única que no presenta segmentos secundarios. Las secciones transversas del mesencéfalo permiten observar cómo la pared del tubo neural se ensancha progresivamente por una proliferación simétrica debido a la alta tasa mitótica de las células. Esta proliferación reduce notablemente el diámetro del canal neural que se estrecha y pasa a llamarse acueducto mesencefálico (Figura 3.25). El estrecho canal resultante conduce el líquido cefalorraquídeo desde el tercer ventrículo (diencefálico) hacia el cuarto ventrículo (rombencefálico).

La parte dorsal del mesencéfalo recibe el nombre de *techo o tectum*. Es un derivado de la lámina alar y evoluciona para formar dos pares de colículos. Tanto los colículos rostrales como los caudales poseen funciones sensitivas ya que forman parte de la vía visual y auditiva, respectivamente. Las estructuras ubicadas en lateral y por debajo del acueducto forman el *tegmento del mesencéfalo* y en su mayoría son derivados de la placa basal de la vesícula.

El tegmento mesencefálico contiene los núcleos motores del nervio oculomotor (III) y del nervio troclear (IV) que inervan músculos del globo ocular. Sin embargo, también aparecen otros núcleos motores de suma importancia. El núcleo rojo contiene los cuerpos de neuronas motoras que forma parte de la vía extrapiramidal esencial para la actividad motriz de los miembros durante la marcha. De forma similar, la sustancia nigra son cuerpos de neuronas que forman parte de circuitos motores extrapiramidales. La parte ventral del mesencéfalo está formada exclusivamente por axones. Dos gruesos fascículos de sustancia blanca llamados *pedúnculos cerebrales* forman la superficie ventral del mesencéfalo. Durante el desarrollo de esta vesícula, la capa marginal se expande para formar los pedúnculos cerebrales (Figura 5.25). Estos pedúnculos son la ruta para los axones que descienden desde la corteza cerebral hasta los núcleos motores del puente y de la médula espinal.

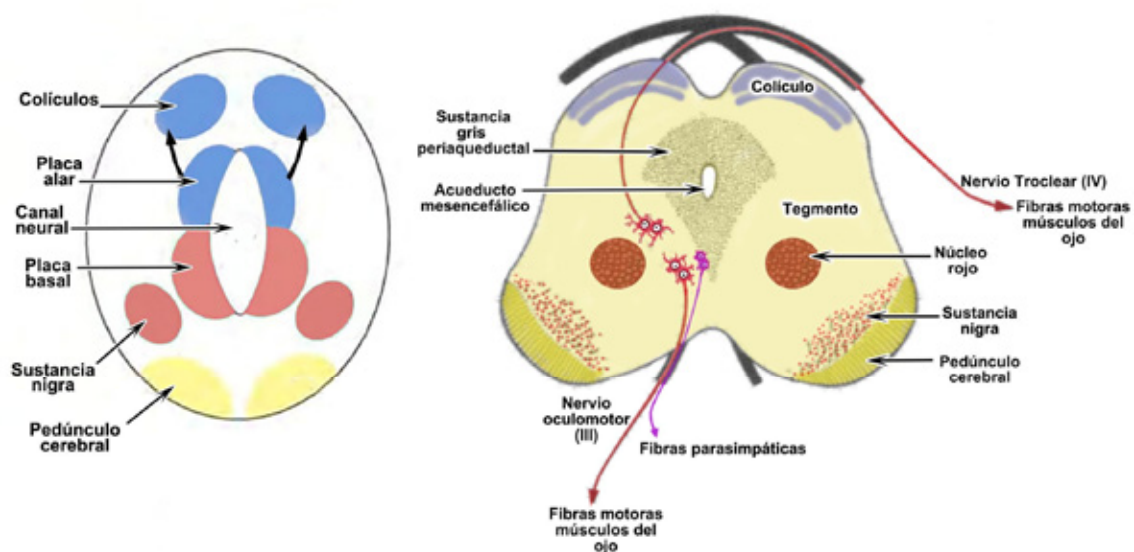


Figura 3.25. Las secciones transversales del mesencéfalo en desarrollo permiten observar las estructuras básicas de un neurómero. Las neuronas en la capa del manto se disponen en una placa alar que evoluciona para formar los colículos que ocupan el techo de la vesícula, y una placa basal que forma varios núcleos motores del tegmento mesencefálico. La porción ventral de la vesícula está ocupada por los pedúnculos cerebrales derivados de la capa marginal y compuestos por axones que descienden desde la corteza cerebral. Además, áreas grises del tegmento provienen de neuronas que migran desde el diencefalo como la sustancia nigra.

I) Desarrollo del cerebro

El cerebro es el resultado de la compleja diferenciación de la primitiva vesícula prosencefálica. Este proceso está mediado por factores inductores que se producen en la placa precordal. En

su organización final aparecen componentes derivados de las vesículas telencefálicas (hemisferios cerebrales), de la vesícula diencefálica (epitálamo y tálamo) y otras derivadas del prosencéfalo secundario (hipotálamo y neurohipófisis). La primera modificación visible y temprana de la vesícula prosencefálica es la aparición del esbozo de la vesícula óptica que crece como una protuberancia redondeada hacia lateral para luego formar una estructura semejante a una copa. Si por un momento nos desprendemos de la concepción netamente anatómica, se puede considerar a la retina y el nervio óptico como verdaderos componentes del SNC, ya que se originan del prosencéfalo embrionario y mantienen con este su conexión a través del nervio óptico. Un nervio muy grueso, altamente mielinizado y recubierto por las meninges en todo su recorrido.

El prosencéfalo original se diferencia en prosencéfalo secundario y diencefalo. El primero forma ambas vesículas telencefálicas que crecen hacia dorsal y lateral, mientras que la región mediana ubicada en ventral interviene en la formación del hipotálamo basal, el infundíbulo y la neurohipófisis. Hay investigaciones que sugieren que las sustancias inductoras derivadas de la placa precordal producen un desarrollo diferente y que por esta razón los componentes cerebrales son primariamente derivados de la placa alar. La placa precordal es una formación cordonal de células mesodérmicas y endodérmicas que se ubica debajo del prosencéfalo primitivo en la extremidad cefálica del embrión.

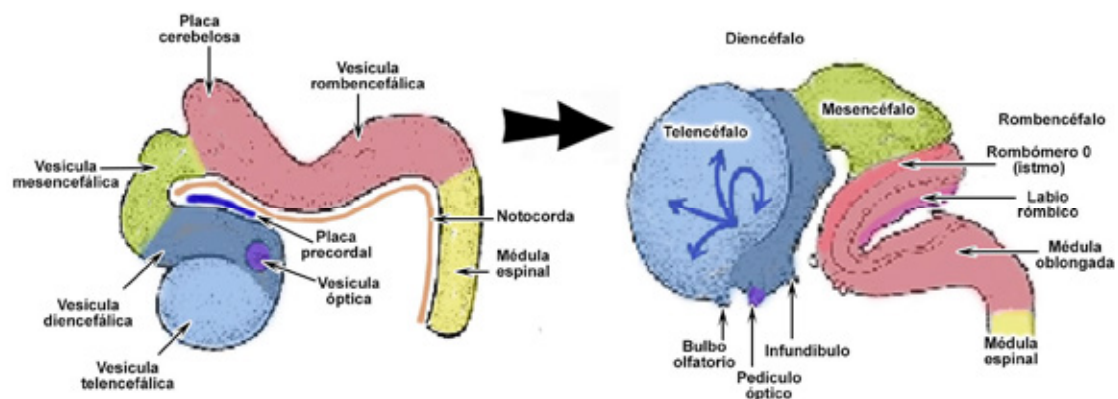


Figura 3.26. Esquema de una vista lateral de las vesículas cefálicas y su evolución. Los factores inductores secretados por la placa precordal estimulan un desarrollo particular de la vesícula prosencefálica. Se forman dos vesículas telencefálicas que crecen rápidamente, un diencefalo incompletamente dividido en prosómeros y de la parte ventral del prosencéfalo secundario se diferencia el infundíbulo y la neurohipófisis. El desarrollo de la vesícula óptica es temprano y permanece unida por un pedículo al prosencéfalo secundario.

El *protosegmento diencefálico* se subdivide a su vez en tres segmentos o prosómeros (p1-p3) que darán origen al *pretectum* o *complejo pretectal* (p1 dorsal), tálamo y epitálamo (p2 dorsal), y del pretálamo (p3 dorsal). Todas estas porciones mencionadas son partes estructurales del cerebro donde aparecen núcleos grises y tractos de fibras nerviosas (Figura 3.27). Las neuronas que se originan de las partes ventrales de estos prosómeros migran y forman la porción más caudal del hipotálamo (región mamilar y el tegmento prerrubral del mesencéfalo).

Inicialmente la cavidad de la vesícula diencefálica crece verticalmente en el plano mediano formando el tercer ventrículo (Figura 3.28). La parte central crece hasta ponerse en contacto con la del lado opuesto formando la adhesión intertalámica. La cavidad del tercer ventrículo queda interrumpida por esta adhesión de forma que ventral a ella, el ventrículo es una hendidura vertical entre las paredes del hipotálamo en desarrollo. Dorsal a la adhesión intertalámica el tercer ventrículo está cubierto por una estrecha lámina derivada de la placa del techo y formada por una sola capa de células ependimarias y mesénquima vascular, esta estructura dará origen al plexo coroideo del tercer ventrículo (Figura 3.27). De la porción más caudal de la placa del techo surge la glándula pineal o epífisis, glándula que sirve de intermediario entre el intervalo luz-oscuridad y los ritmos endocrinos y del comportamiento.

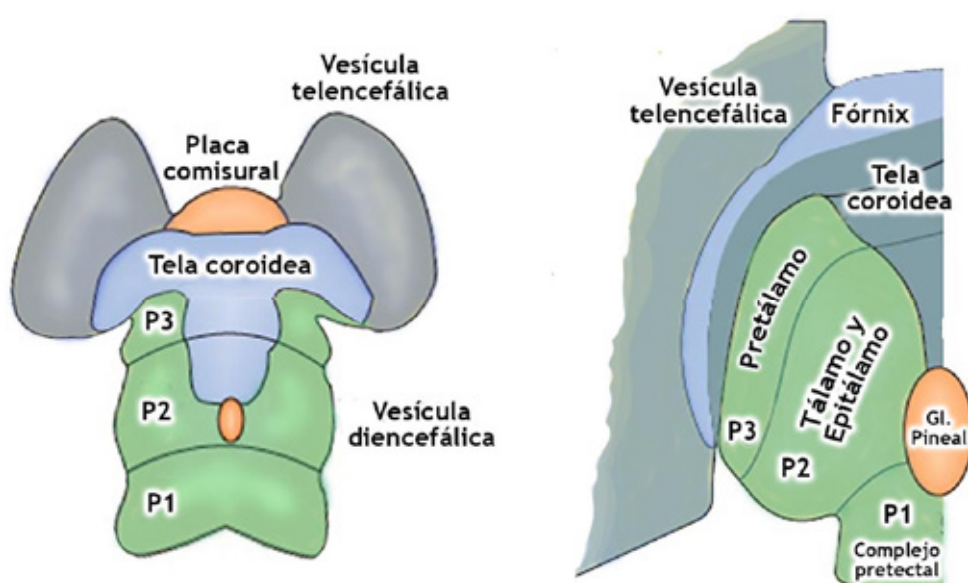


Figura 3.27. Esquema de una vista dorsal de la vesícula prosencefálica en las primeras etapas del desarrollo. Las vesículas telencefálicas se diferencian hacia dorsal, lateral y caudal de forma que su crecimiento ulterior cubre los derivados diencefálicos. Los prosómeros (P1, P2 y P3) dan origen a los componentes profundos del cerebro.

El *prosencéfalo secundario* no posee segmentos evidentes y forma el resto del cerebro. Precocemente, de la parte dorsal del prosencéfalo se forman las vesículas telencefálicas, las cuales evolucionan para transformarse en los hemisferios cerebrales. La porción basal (ventral) del prosencéfalo secundario forma las distintas partes del hipotálamo incluida la neurohipófisis.

El *hipotálamo alar o protálamo* deriva de la parte ventral de la placa alar del prosencéfalo secundario y está formado por varios núcleos con importantes funciones autónomas. En el hipotálamo se han identificado centros para la regulación de las funciones viscerales como el sueño, el hambre/saciedad, la temperatura corporal y la conducta emocional.

Las *vesículas telencefálicas* en un principio son dos dilataciones dorsolaterales del prosencéfalo, pero se modifican sustancialmente para transformarse en los hemisferios cerebrales (Figura 3.28). Para el correcto desarrollo de los hemisferios cerebrales es necesario que se formen neuronas que migren ordenadamente hacia la corteza cerebral y luego que esta

corteza se pliegue para formar los surcos y circunvoluciones típicos de la superficie cerebral. Por otro lado, también en el cerebro aparecen núcleos grises (cuerpo estriado) profundos que representan los únicos derivados de la placa basal dentro del telencéfalo. La cavidad original de la vesícula telencefálica se reduce notablemente y queda formando los ventrículos laterales que comunican con el tercer ventrículo y contienen líquido cefalorraquídeo (Figura 3.28).

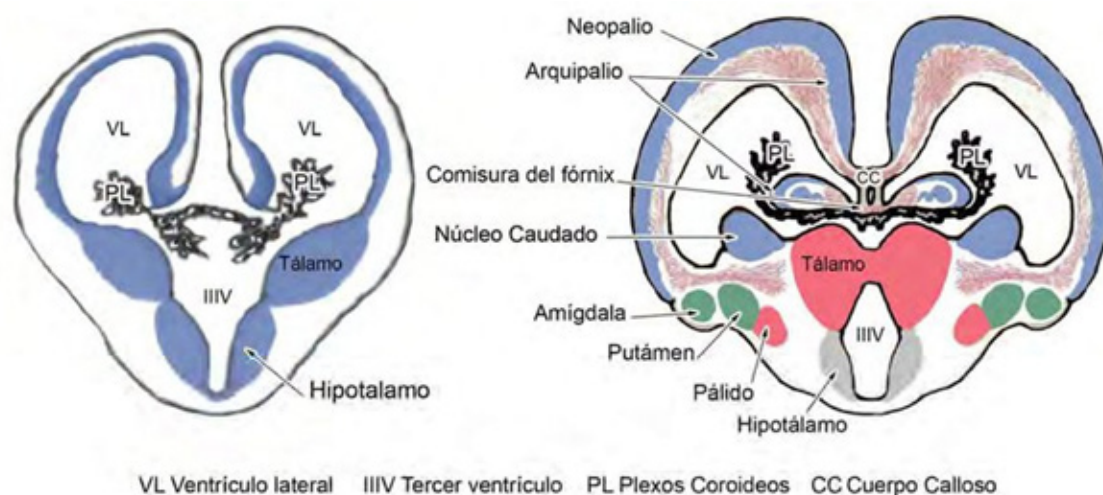


Figura 3.28. Esquema de dos secciones transversas de los derivados de la vesícula prosencefálica. Se observan las vesículas telencefálicas que incrementan su tamaño hacia dorsal y lateral, y en su interior la cavidad remanente se modifica para formar el ventrículo lateral (VL) con su respectivo plexo coroideo (PL). En la sección, la parte visible del diencefalo forma los núcleos del tálamo y el tercer ventrículo (IIIIV). Los sectores ventrales dan origen a los núcleos del hipotálamo que también forman parte de la pared del tercer ventrículo.

Las neuronas corticales se originan de neuroblastos nacidos en la capa germinal (región ventricular y subventricular) que rodea los ventrículos laterales y migran superficialmente para formar la sustancia gris cortical. Numerosos axones de estas neuronas forman la sustancia blanca del cerebro donde se distinguen distintos fascículos formados por fibras de asociación, fibras comisurales y fibras de proyección.

Los neuroblastos migran y comienzan a disponerse en forma de capas o estratos para formar la corteza cerebral. Este proceso se lleva a cabo a través de oleadas migratorias, y así los neuroblastos producidos en etapas tempranas ocuparán una posición profunda en la corteza, mientras que aquellos producidos en oleadas posteriores se dispondrán en los niveles superficiales a los primeros. Por otro lado, el plegamiento de la corteza cerebral es un proceso que aparece en las últimas etapas de la gestación y los mecanismos que lo regulan aún se encuentran en debate.

Los únicos componentes telencefálicos derivados de la placa basal están representados por los núcleos de la base del cerebro, también conocidos como cuerpo estriado. Este complejo nuclear se ubica en el interior del cerebro debajo de los ventrículos laterales y entre la corteza y el tálamo (Figura 3.28). El núcleo caudado, el claustró y el putámen tienen un claro origen

telencefálico. Sin embargo, el pálido aparentemente nace de células ubicadas originariamente en el diencéfalo.

Anencefalia en veterinaria

La anencefalia en los animales domésticos es una malformación congénita de presentación poco frecuente. Los casos documentados de anencefalia en caninos hacen referencia a lesiones macroscópicas ubicadas en relación con la cavidad craneana.

En la anencefalia el cráneo no completa su cierre, se torna aplanado y las órbitas presentan poca profundidad causando la protrusión de los globos oculares. En la porción dorsal y caudal del cráneo queda una abertura que expone la cavidad craneana, acompañado de la ausencia de gran parte del encéfalo. El neuroepitelio queda en contacto con el líquido amniótico causando la degeneración del tejido neural en desarrollo y la consecuente ausencia de tejido nervioso al finalizar el mismo. Por otro lado, en estos individuos se observa atrofia de retina. Algunas de las causas relacionadas con trastornos en el desarrollo del tubo neural y la anencefalia están asociadas a factores genéticos, nutricionales (deficiencia materna de zinc) y ambientales.

J) Las crestas neurales y sus derivados

Los componentes del SNP (neuronas y glía de los ganglios), así como las distintas células del sistema nervioso entérico (SNE) se forman a partir de las crestas neurales del embrión. Las células de las crestas neurales se originan a partir del ectodermo, exactamente en el punto de unión entre el ectodermo neural y no neural (ver figuras 3.4, 3.7 y 3.15). Luego, estas células adquieren una forma mesenquimática típica y comienzan un proceso de migración que se extiende a todo lo largo del embrión, para dar origen a una amplia variedad de estirpes celulares (Figura 3.29). Las células de la cresta neural tienen la particularidad de realizar migraciones hacia lugares específicos del embrión donde comienzan el proceso de diferenciación. Para esto deben reconocer y responder a señales que las guían a lo largo de las rutas migratorias hasta sus destinos finales. Las rutas migratorias que siguen estas células han sido investigadas en detalle y se conoce tanto el recorrido como el lugar final al que llegan.

Las crestas neurales aparecen a todo lo largo del embrión con excepción de la región cefálica rostral. A ambos lados de la vesícula prosencefálica en desarrollo no se observan células de la cresta neural. El extremo rostral de la cresta neural se encuentra aproximadamente en el nivel de la vesícula diencefálica. Sin embargo, las numerosas estirpes celulares a que dan origen y se encuentran en la cabeza provienen de células de la cresta que colonizan tempranamente los arcos branquiales.

Las crestas neurales intervienen en el desarrollo de una gran cantidad de estructuras embrionarias (Tabla 3.1). Es tan amplio el abanico de estirpes celulares a las cuales dan origen que muchos autores consideran a la cresta neural como una cuarta hoja embrionaria, con una

potencialidad semejante al mesodermo.

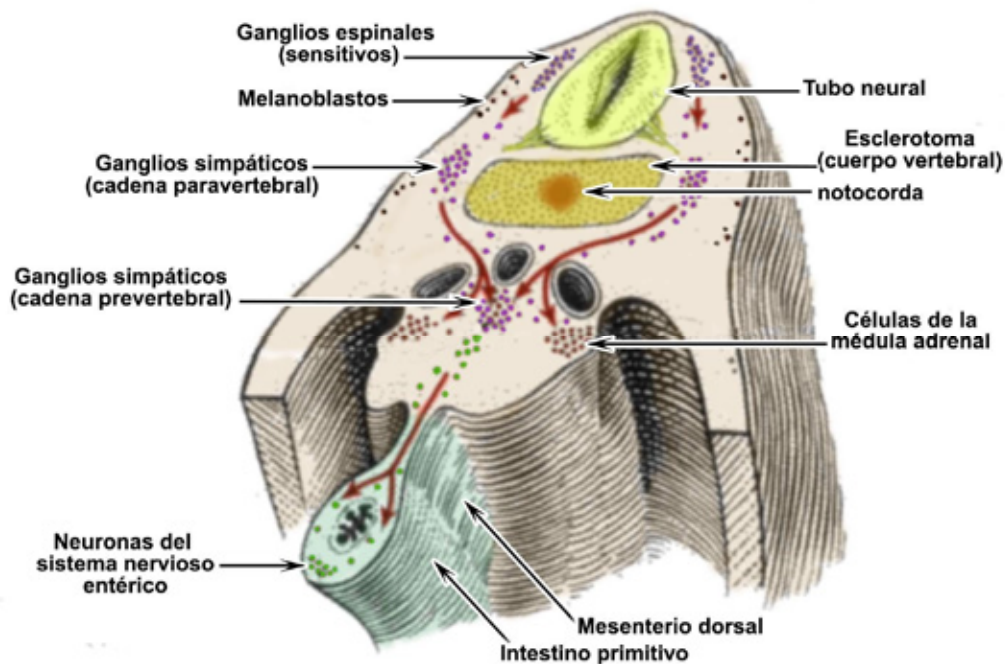


Figura 3.29. Representación esquemática de una sección transversal del tronco de un embrión donde se observan a las células de las crestas neurales y las distintas rutas migratorias que toman para alcanzar su localización definitiva.

La cresta neural se investiga dividida en cuatro *dominios o sectores* principales. En cada uno de ellos, las células migran por rutas específicas hasta alcanzar su destino final donde se diferencian para formar distintos tipos celulares (Tabla 3.1 y Figura 3.29). Las neuronas y células de la glía de los ganglios sensitivos de la raíz dorsal de los nervios espinales, así como de los ganglios sensitivos de los nervios craneales se forman a partir de la cresta neural del tronco y del dominio craneal o cefálico de la cresta, respectivamente. De forma similar, los ganglios autónomos son derivados de la cresta neural del tronco, al igual que las células de la médula adrenal que sintetizan y liberan adrenalina. Sin embargo, una división especial de la cresta neural (dominio vagal y sacro) forma los componentes nerviosos del SNE que quedan ubicados en el interior de las paredes del tubo gastrointestinal.

Una segunda oleada de migración celular del dominio cefálico de la cresta neural coloniza estructuras muy particulares denominadas placodas. Estos territorios celulares muy bien definidos en los sectores cefálicos del embrión evolucionan para formar distintos órganos, casi todos ellos de específica función sensitiva. Se reconocen actualmente varias placodas que forman estructuras nerviosas definidas. La placoda olfativa es el origen de las células sensitivas primarias del olfato ubicadas en la mucosa pituitaria de la cavidad nasal, aunque de esta placoda también se forman neuronas secretoras de la hormona liberadora de gonadotrofinas que migran hacia el interior del SNC para quedar ubicadas en el hipotálamo definitivo.

La placoda lenticular o del cristalino es la única que no forma células nerviosas y se transforma en la lente biconvexa que se conoce como cristalino en el interior del globo ocular. La

placoda ótica da origen a todos los elementos sensitivos del oído interno que están en el interior de la cóclea, los canales semicirculares, el sáculo y el utrículo. Finalmente, la placoda trigeminal y epibranchial forma poblaciones de células sensitivas que se ubican en el interior del ganglio trigémino (V nervio craneal), geniculado (VII nervio craneal), petroso (IX nervio craneal) y nodoso (X nervio craneal).

Tabla 3.1. Células de la cresta neural según sus dominios.

Dominios de la cresta neural	Tejidos y órganos derivados
Cefálico (cresta neural craneal)	<i>Primera oleada.</i> Ganglios sensitivos de los nervios craneales, mesénquima craneofacial (hueso, cartílago y tejido conectivo de la cara), odontoblastos, células C de la tiroides, células del timo. <i>Segunda oleada.</i> Colonizan las placodas que evolucionan para formar órganos sensoriales (cristalino, células del olfato, del gusto y del sistema auditivo).
Del tronco (cresta neural del tronco)	Ganglios sensitivos de la raíz dorsal de los nervios espinales. Ganglios autónomos (simpáticos). Células de la médula adrenal. Melanocitos de la piel.
Vagal y sacro (cresta neural vagal y sacra)	Neuronas y células gliales del sistema nervioso entérico (SNE).
Cardíaco (cresta neural cardíaca)	Tejido muscular y conectivo de las grandes arterias (aorta y pulmonar). Melanocitos de la piel. Cartílago y tejido conectivo de los tres últimos arcos faríngeos.

K) Bibliografía

- Barbeito, C.G. y Diessler, M.E. (2022). Introducción a la Histología Veterinaria. Colección libros de cátedra. (Ed) Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EDULP). ISBN: 978-950-34-2195-6
- Climent, S., Sarasa, M., Muniesa, P. Y Terrado J. (1998). Manual de anatomía y embriología de los animales domésticos. Conceptos básicos y datos aplicativos. Sistema Nervioso Central y Órganos de los Sentidos. (Ed) Acribia, Zaragoza.
- de LaHunta, A. and Glass, E. (2009). Veterinary Neuroanatomy and clinical Neurology. 3ª edition. (Ed) Saunders Elsevier. ISBN: 978-0-7216-6706-5
- Dyce K., Sack W. and Wensing C. (2015). Anatomía Veterinaria. 4ª edición. (Ed) Manual Moderno, México. ISBN: 978- 607-448-5073.
- Gilbert, W. (2005). Biología del desarrollo. 7ª edición (Ed) Panamericana. ISBN 950-7903-912-4

- Gómez Dumm, C.L.A. (1989). Atlas de Embriología humana. 2ª edición. Editorial Celsius.
- Huisinga, M., Reinacher, S., Nagel, C. And Herden. A. (2010). Anencephaly in a German Shepherd Dog. Veterinary Pathology 47 (5) 948-951. DOI: 10.1177/0300985810371306
- Hyttel, P., Sinowatz, F. and Vejlsted, M. (2010). Domestic animal Embriology. (Ed) Saunders Elsevier. ISBN 978-0-7020-2899-1.
- Noden, D.M. y de Lahunta, A. (1990). Embriología de los animales domésticos. (Ed) Acribia.
- Ortega, A., Lezama García, M.A., Colín Flores, R., Jiménez Coello, M., Acevedo Arcique, C., Gutiérrez and Blanco, E. (2020). Precense of congenital anomalies in three dog litters. Journal Reproduction in Domestic Animals, Blackwell Verlag GmbH. DOI: 10.1111/rda.13652.
- Sadler, T.W. (2016). Langman, Embriología médica. 13ª edición. (Ed) Wolters Kluwer. ISBN: 978-84-16353-48-4.
- Zuccolilli, G. (2003). Neurobiología Básica. Conceptos para medicina veterinaria. 2ª edición. (Ed) Editorial de la Universidad Nacional de La Plata. Buenos Aires. Argentina.
- Zuccolilli, G. (2020). Embriología sistemática. Desarrollo temprano de los sistemas y los aparatos de los mamíferos domésticos Colección libros de cátedra. (Ed) Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EDULP). ISBN: 978-950-34-1923-6

CAPÍTULO 4

Histofisiología del tejido nervioso

Julieta Josefina de Iraola y Vanina Cambiaggi

Contenido del capítulo

A) Introducción

B) Las células del tejido nervioso: la neurona (cuerpo, dendrita y axón). Morfología de las neuronas. Clasificación funcional de las neuronas.

C) Las células del tejido nervioso: las células de la neuroglía (astrocitos, oligodendrocitos, células ependimarias y de la microglía).

D) Metabolismo energético y flujo sanguíneo del tejido nervioso. La barrera hematoencefálica y el líquido cerebroespinal (cefalorraquídeo).

E) Fisiología del tejido nervioso. Potencial de membrana en reposo y potencial de acción. Conducción de los estímulos nerviosos.

F) Bibliografía.

G) Apéndice. Canales iónicos.

A) Introducción

Una de las características distintivas del sistema nervioso, y que lo diferencia del resto de los sistemas orgánicos, es el hecho de estar constituido por un solo tipo de tejido derivado principalmente del tubo neural embrionario. Los órganos del sistema nervioso central (SNC) se forman del tubo neural, pero los componentes del sistema nervioso periférico (SNP) y el entérico (SNE) derivan de las células de las crestas neurales del embrión. El tejido nervioso está constituido por células gliales y neuronas (Figura 4.1). Estas últimas forman circuitos electroquímicos complejos que permiten recibir e integrar la información para luego elaborar y transportar mensajes codificados eléctricamente a los tejidos efectores en distintos puntos del organismo. La mayor parte de las neuronas de los mamíferos interactúan o se comunican entre sí, a través de sustancias químicas liberadas desde sus terminales sinápticas (neurotransmisores). Las moléculas neurotransmisoras cuando se unen a sus receptores específicos alteran los potenciales de membrana de las células con las que establecen contacto. Estas células pueden ser otras neuronas, células musculares o glandulares; y por medio de la interacción neurotransmisor-receptor se provoca un cambio del estado eléctrico que modifica las propiedades y la actividad de la célula blanco.

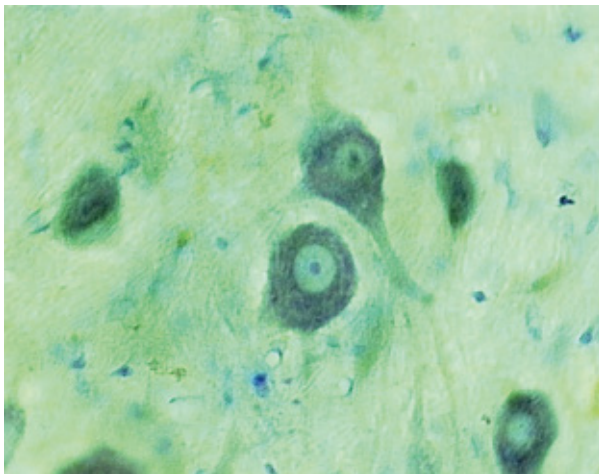


Figura 4.1. Microfotografía del soma de neuronas motoras del núcleo rojo (rata). Coloración de Nissl. Se observa claramente el núcleo claro, el nucléolo y los gránulos de Nissl.

Por otro lado, las células gliales son las encargadas de brindar sostén, protección y nutrición a las neuronas. Ellas forman parte de una barrera (hematoencefálica) que separa las neuronas de la sangre y además secuestran los metabolitos potencialmente peligrosos. En el cerebro de un ser humano promedio existen aproximadamente 86.000 millones de neuronas y casi la misma cantidad de células de la glía.

Si bien el SNC está alojado en cavidades óseas también presenta una triple envoltura conjuntiva protectora formada por las meninges. Estas láminas forman capas que envuelven a los órganos

nerviosos y delimitan un espacio por donde circula muy lentamente una cantidad constante de líquido cefalorraquídeo (líquido cerebroespinal). Por otro lado, el SNC presenta como particularidades excepcionales, una circulación sanguínea de tipo terminal similar al miocardio, ausencia de drenaje linfático y también de receptores del dolor. Si bien esta afirmación sigue estando vigente, en las últimas dos décadas se ha descubierto en el encéfalo un sistema

glinfático que está encargado de limpiar el espacio intersticial encefálico, de forma similar a como lo realiza el sistema linfático en el resto del organismo.

B) Las células del tejido nervioso: la neurona

Las neuronas son células eléctricamente activas y son las responsables de la mayor parte de las propiedades funcionales del sistema nervioso. Si bien existe una enorme variedad de morfologías neuronales, en ellas puede distinguirse un soma o cuerpo neuronal, un árbol dendrítico y un axón que transporta las señales hacia distintas células blanco (Figura 4.2 y 4.3).

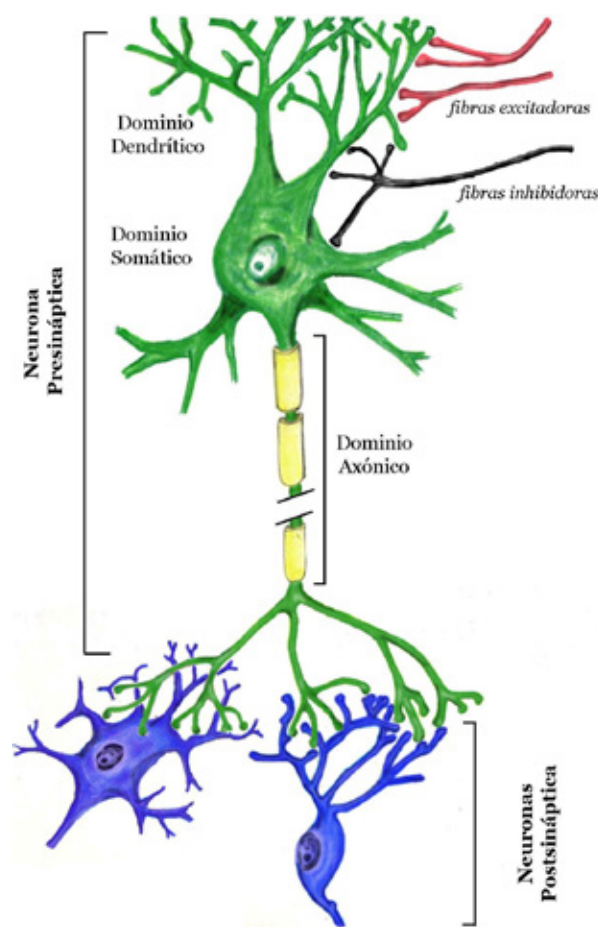


Figura 4.2. Esquema de una neurona multipolar típica donde se aprecian los tres dominios básicos: dendrítico, somático y axonal.

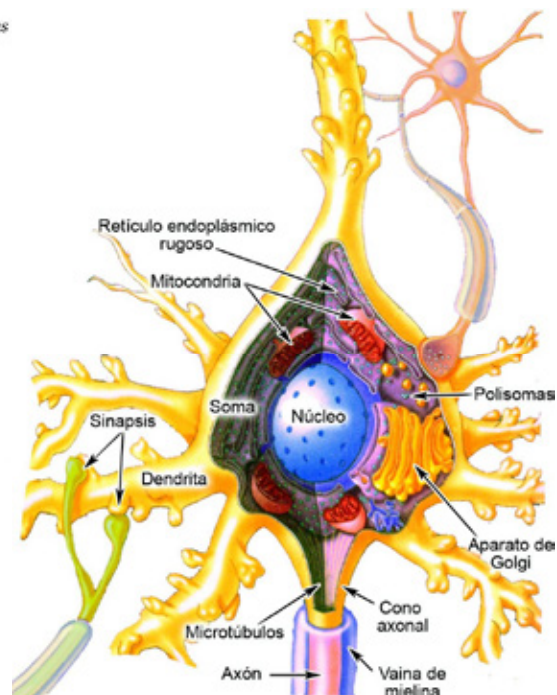


Figura 4.3. Esquema de una neurona piramidal. Las organelas citoplasmáticas se agrupan en el soma de la neurona.

La mayoría de los cuerpos neuronales y las dendritas se ubican en la sustancia gris de los distintos órganos que forman el SNC. Los somas de las neuronas pueden estar organizados en capas o láminas en la superficie de los órganos, como en la corteza cerebral y cerebelosa; o bien pueden formar acúmulos de diverso tamaño (áreas, núcleos y columnas) en el interior de los órganos nerviosos (Figura 4.1). También existe una gran cantidad de neuronas fuera del SNC,

como en las paredes del tracto gastrointestinal (SNE) y en los ganglios nerviosos (sensitivos y autónomos) del SNP. Estas neuronas acompañadas por la glía correspondiente son derivadas de la cresta neural embrionaria y poseen importantes funciones en el control de las actividades autonómicas.

El volumen promedio de una neurona es de $0,2 \mu^3$, 10.000 veces mayor al volumen celular de un hepatocito, pero el soma neuronal representa sólo el 10% del volumen total. La mayor parte de la neurona está formada por sus prolongaciones, que pueden considerarse de acuerdo con la dirección que sigue el impulso nervioso, en centrípetas (las dendritas) y centrífugas (el axón). Por lo tanto, una neurona típica se describe dividida en tres dominios: dendrítico, somático y axonal (Figura 4.2). Cada uno de estos sectores tiene una ultraestructura diferente y posee funciones específicas.

El cuerpo o soma neuronal contiene el núcleo y la mayor parte de las organelas citoplasmáticas. Es sin duda el sector donde se realiza el metabolismo de los elementos plásticos y energéticos. Las dendritas son las prolongaciones que reciben las terminaciones axonales de otras neuronas, y de esta forma se consideran como el principal dominio receptor de información. El axón es una prolongación única que conduce en forma celulífuga la información hacia otras neuronas o bien hacia otros tejidos. El axón puede estar desnudo o recubierto por una capa de mielina (fosfolípidos) formada por células gliales, y esta cubierta modifica notablemente la transmisión de los impulsos eléctricos.

En la membrana plasmática de las neuronas se han detectado aproximadamente entre 100 a 200 ATPasa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$, por cada μ^2 de superficie de membrana. Este hallazgo confirma la importancia de mantener en estado polarizado la membrana mediante la regulación de las concentraciones de los diferentes iones orgánicos; y, de esta manera, se establecen las condiciones básicas para la transmisión de los impulsos eléctricos. Además, las neuronas muestran un notable desarrollo de la maquinaria biosintética de proteínas (Figura 4.3), tales como la hipertrofia de nucléolo, abundancia de ribosomas libres implicados en la síntesis de proteínas del citoesqueleto y también de ribosomas asociados a membranas (retículo endoplásmico rugoso).

El sistema de transporte interno de proteínas también está muy desarrollado. Las endomembranas como el retículo endoplásmico liso, los dictiosomas del aparato de Golgi y las vesículas de secreción involucradas en el flujo y el transporte de sustancias son abundantes en el cuerpo celular. El transporte de distintos productos se realiza por medio de moléculas motoras asociadas al citoesqueleto neuronal que distribuyen las vesículas hacia todas las prolongaciones.

Las neuronas poseen un citoesqueleto muy desarrollado y formado por tres tipos distintos de filamentos: microtúbulos, neurofilamentos (filamentos intermedios) y microfilamentos (Figura 4.4). Los microtúbulos son polímeros tubulares de la proteína tubulina, miden 20-30 nm de diámetro y se extienden por el soma, las dendritas y el axón. Los neurofilamentos de un diámetro aproximado de 10 nm, son estructural y funcionalmente similares a los filamentos intermedios de las otras células del organismo. Los microfilamentos son polímeros de actina que forman

estructuras alargadas de 5 nm de diámetro, presentes en toda la neurona, pero especialmente numerosos en las dendritas y el axón.

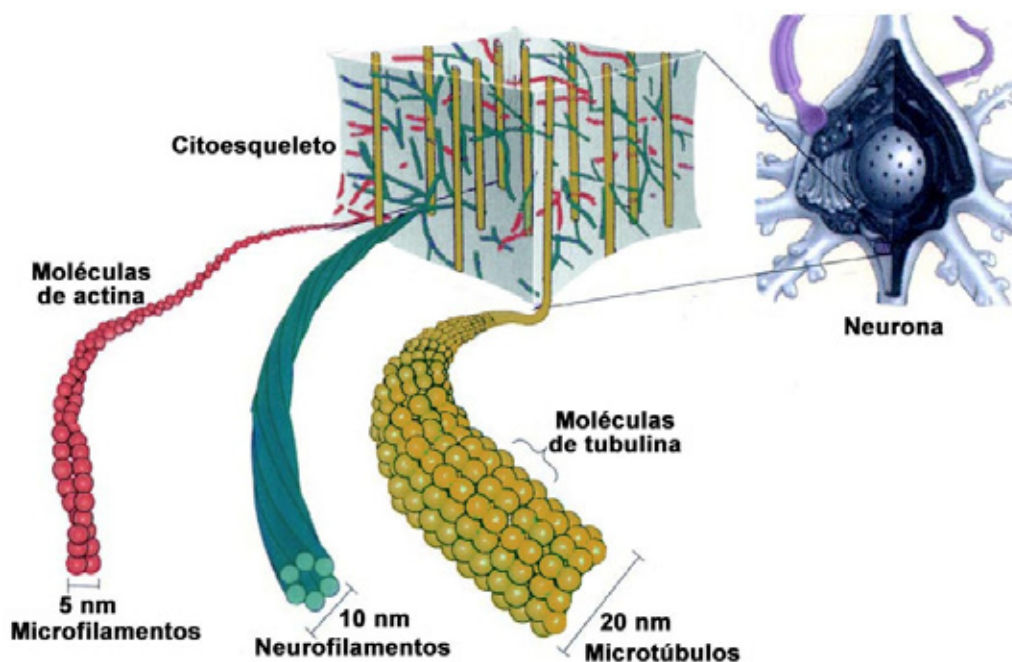


Figura 4.4. Esquema del citoesqueleto de una neurona. La disposición de las estructuras celulares es compleja y dinámica. Los microtúbulos, los neurofilamentos y los microfilamentos forman el citoesqueleto neuronal y su organización se modifica según distintos requerimientos.

Las dendritas (Figura 4.5) son las prolongaciones citoplasmáticas que reciben la mayor parte de los impulsos eléctricos provenientes de otras neuronas (dominio receptor) y forman en conjunto una estructura semejante a las ramas de un árbol. Su forma se mantiene estable mediante los microtúbulos y los abundantes microfilamentos que forman una extensa red.

El 80% aproximadamente de los contactos sinápticos que recibe una neurona se encuentra en las dendritas. En la membrana plasmática de las dendritas pueden observarse por microscopía electrónica, zonas engrosadas y especializadas. Estas áreas conocidas como espinas dendríticas representan la membrana postsináptica de una sinapsis con abundantes receptores de membrana. La extensión del árbol dendrítico, así como la cantidad de espinas dendríticas que aparecen en una neurona puede modificarse por la frecuencia y cantidad de estímulos que recibe y este fenómeno es parte del mecanismo de plasticidad neuronal que posee el tejido nervioso. Un circuito neuronal que es activado frecuentemente tiende a incrementar la cantidad de dendritas y espinas dendríticas de las neuronas involucradas. Por el contrario, aquellos circuitos que por distintas razones caen en desuso o se activan muy esporádicamente, con el tiempo muestran reducción del número de dendritas y en especial de las espinas dendríticas presentes.

El axón es la prolongación citoplasmática del cuerpo neuronal que le permite a la neurona enviar mensajes a distancia. Se caracteriza por presentar un cono de nacimiento donde aparece

un alto porcentaje de canales de Na^+ voltaje dependiente (Figura 4.5 y 4.6). El citoesqueleto axonal está formado por microtúbulos y neurofilamentos, entre los cuales aparecen abundantes mitocondrias y ausencia de ribosomas. El axón termina por medio de una dilatación (teledendrón o telodendrón) donde se encuentran modificaciones especializadas que intervienen en el contacto sináptico (Figura 4.6). La mayor parte de los descubrimientos sobre la transmisión de impulsos eléctricos en el sistema nervioso se ha realizado a partir de estudios sobre axones. El modelo de Hodgkin y Huxley que postula a las corrientes iónicas (Na^+ y K^+) como responsables de los cambios eléctricos de la membrana, se constató utilizando el axón gigante del calamar (4.7).

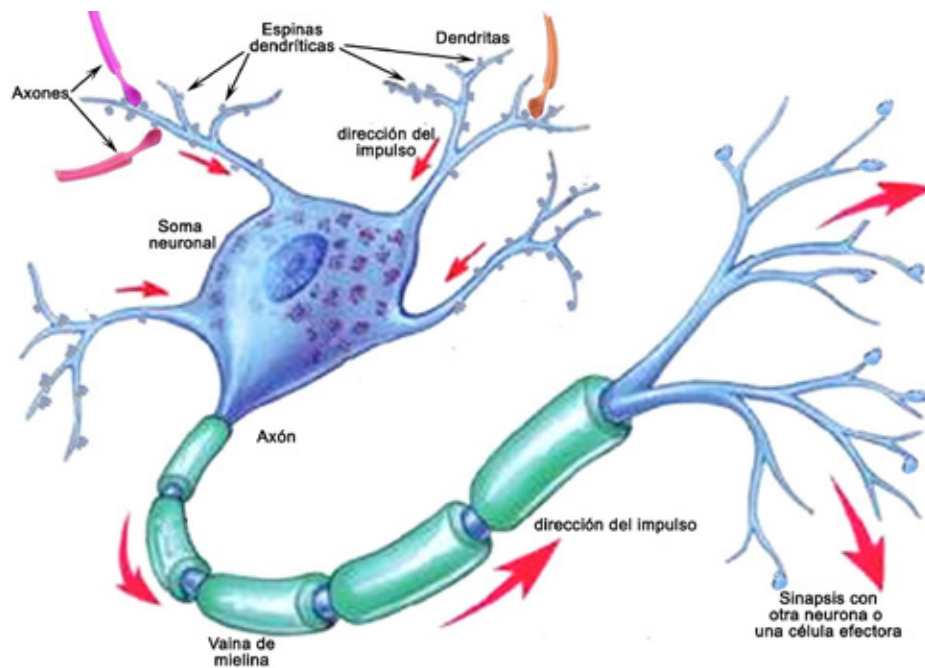


Figura 4.5. Esquema de las partes de una neurona. Las dendritas forman una arborización que ocupa un volumen variable dentro del tejido nervioso. Las espinas dendríticas son modificaciones de la membrana plasmática en los puntos donde se realizan las sinapsis. El soma neuronal contiene el núcleo y los principales órganos para el metabolismo celular. El axón como prolongación del soma transporta el impulso eléctrico hacia otras células.

Los axones pueden encontrarse en el interior del SNC para conectar neuronas entre sí, y en la mayoría de los casos grupos de axones forman tractos o fascículos distinguibles por microscopía óptica. En otros casos, largos axones abandonan el SNC para formar parte de un nervio y de esta forma conectar una neurona con las células efectoras. El largo de un axón puede variar de micras a centímetros e inclusive metros. Por ejemplo, el axón de una neurona motora superior de la corteza cerebral que realiza sinapsis con una neurona motora inferior de los segmentos sacros de la médula espinal de un perro debe recorrer el tronco del encéfalo y prácticamente toda la médula espinal para llegar a destino. Aun así, los mecanismos para la transmisión de señales eléctricas a lo largo del axón son tan eficientes que el impulso nervioso no decrece de intensidad desde su inicio (cono del axón) hasta su extremo final (teledendrón).

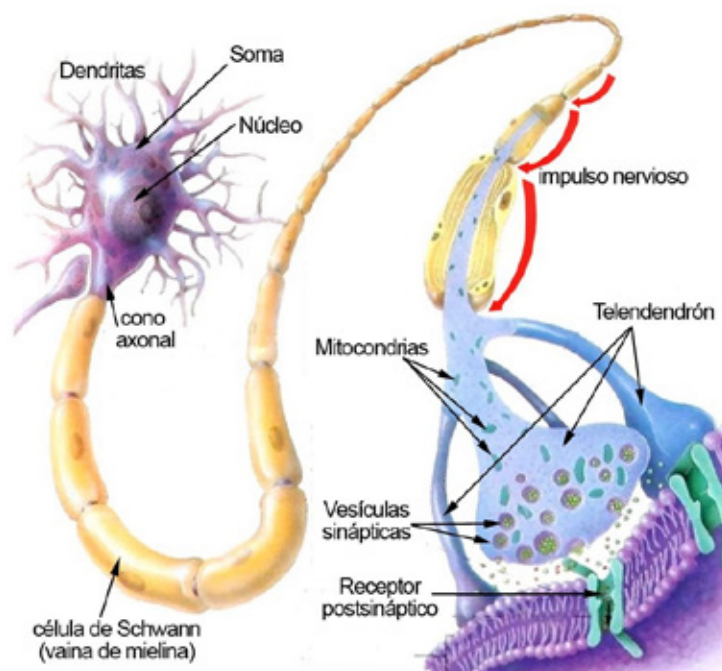


Figura 4.6. Esquema de un axón recubierto por la vaina de mielina. Como única prolongación celúlífuga, el axón nace formando un cono axonal. En este caso se trata de un axón que sale del SNC para incorporarse a un nervio, de forma que la vaina de mielina está formada por las células de Schwann. La terminación del axón es un conjunto de dilataciones terminales que forman el telodendrón. Cada una de estas establece un contacto sináptico con otra neurona o con la célula efectora.

Una amplia gama de estudios ha permitido demostrar que en el axón existen mecanismos de transporte de elementos, tanto desde el soma neuronal hacia la terminación del axón, como en sentido opuesto. Se conocen 3 tipos de transporte axonal. El transporte anterógrado lento reconstruye el citoesqueleto del axón y es de aproximadamente 1 a 5 mm/día, mientras que el transporte anterógrado rápido que vehiculiza mitocondrias y vesículas de secreción hacia la terminal del axón es de 400 mm/día. Finalmente, el transporte retrógrado conduce sustancias y vesículas desde la terminal hacia el cuerpo de la neurona y posee una velocidad de 200 mm/día. Existen moléculas involucradas en estos mecanismos de transporte como la dineína y la cinecina que actuarían como carriers o transportadores de elementos. Algunas sustancias como la colchicina bloquean el transporte axonal pues inhiben la polimerización de los microtúbulos.

Muchos neurotransmisores de molécula compleja (péptidos) que se liberan en las sinapsis son sintetizados y empaquetados en el soma neuronal para luego ser transportados en forma rápida hasta la terminal axonal donde serán liberados. Cuando se produce la sección anatómica de un axón este sigue creciendo por el mecanismo de transporte anterógrado lento a razón de aproximadamente 3 mm/día. Si las condiciones lo permiten y mediante este crecimiento los axones pueden restablecer una integridad anatómica parcial.

Los axones difieren en diámetro y en consecuencia transportan la información eléctrica con distintas velocidades. Al igual que los cables metálicos, cuanto mayor es el diámetro del axón mayor será la velocidad de propagación del impulso nervioso. Sin embargo, dado que el diámetro es una variable que no puede incrementarse indefinidamente, muchos de los axones de los vertebrados poseen una vaina lipídica formada por mielina que los aísla y mejora sustancialmente la velocidad de conducción eléctrica. Esta vaina está formada por los oligodendrocitos en el interior del SNC y por las células de Schwann en los nervios SNP (Figura 4.7). Las enfermedades desmielinizantes son un flagelo bien conocido en medicina humana. La

esclerosis múltiple y el síndrome de Guillain-Barré son dos ejemplos bien conocidos de este tipo de enfermedades. En los animales son más raras y generalmente hereditarias en algunas razas de perros. Sin embargo, la mielopatía degenerativa y el distemper canino producen lesiones desmielinizantes.

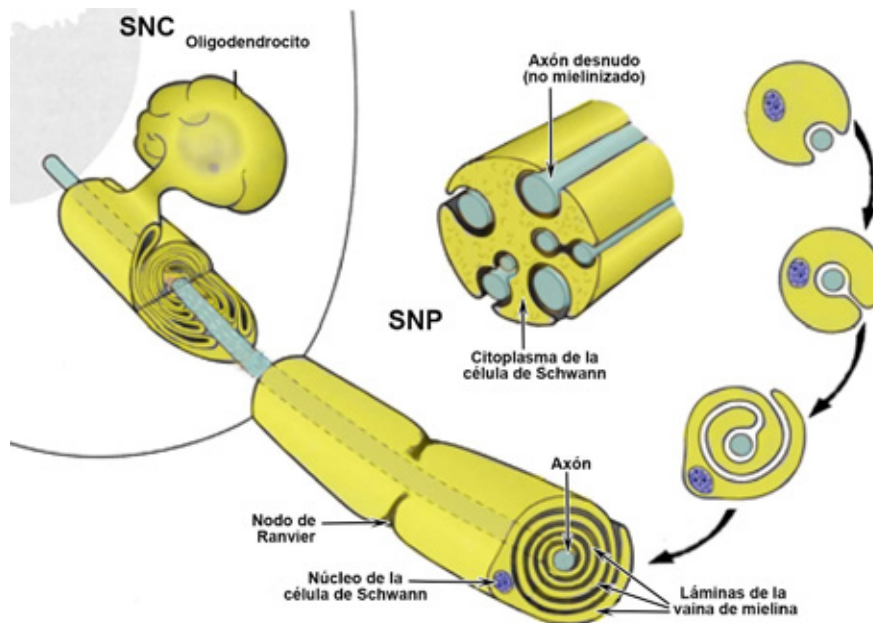


Figura 4.7. Esquema del mecanismo de formación de la vaina de mielina que cubre a los axones. En el SNC, el citoplasma de los oligodendrocitos, literalmente se enrolla sucesivamente sobre el axón y forma una vaina rica en fosfolípidos que aísla la membrana plasmática del axón. En el SNP, las células de Schwann son las encargadas de formar la vaina de mielina.

En resumen, un axón puede transportar información sensitiva hacia los centros superiores o, en forma opuesta información motora que llega a un tejido efector. Por lo tanto, los nervios del SNP están formados por axones o fibras nerviosas sensitivas y motoras de distintos diámetros. Diversas investigaciones han establecido una relación entre el diámetro del axón, el espesor de la vaina de mielina, la velocidad de conducción de las fibras nerviosas y el tipo de información que transportan. (Tabla 4.1). La sensibilidad de las fibras nerviosas a la hipoxia es directamente proporcional al diámetro de las mismas, los axones más gruesos se afectan primero, y por esta razón la disminución o pérdida de la sensibilidad propioceptiva y las paresias (debilidad en la respuesta motriz) leves que resultan de la lesión o hipoxia sobre las fibras nerviosas más gruesas son los primeros signos que acompañan a un cuadro de lesión medular compresiva. Por la misma causa, la pérdida del dolor debido al compromiso de las fibras nerviosas de menor diámetro es un signo asociado a lesiones severas y con pronóstico grave. En forma opuesta se describe el mecanismo de acción de los anestésicos locales que primero actúan sobre fibras nerviosas de pequeño diámetro y luego afectan los axones mayores. Estas drogas (lidocaína, procaína, cocaína, etc.) penetran en los axones se ionizan y bloquean los canales de Na^+ regulados por voltaje impidiendo la transmisión de las señales nerviosas.

Tabla 4.1. Clasificación de las fibras nerviosas por su diámetro y velocidad de conducción eléctrica.

Tipo de fibra	Función	Clasificación x diámetro (Lloyd)	Clasificación x velocidad de conducción (Glasser)
Aa	Motora somática Sensitiva propioceptiva	I = Mayor de 12 μm	30 - 120 m/seg.
Aa y Ab	Sensitiva exteroceptiva de tacto discriminativo y presión	II = 6 - 11 μm	30 -70 m/seg.
Ag	Sensitiva exteroceptiva de temperatura y tacto no discriminativo (grosero)	III = 1 - 5 μm	15 – 30 m/seg.
Aδ	Sensitiva exteroceptiva de dolor. Autónomo preganglionar	III = 1 - 5 μm	4 -30 m/seg.
C (amielínicas)	Sensitiva exteroceptiva de dolor. Autónomo postganglionar	IV = menos 1 μm	0.5 – 2 m/seg.

Morfología de las neuronas

La diversidad de formas neuronales es bien conocida desde los inicios de la neuroanatomía. Pueden mencionarse varios centenares de neuronas por el “apellido” del científico que primero describió su conspicua e inconfundible morfología. Por ejemplo, las neuronas de Purkinje, las de Betz, las de Meynert, las de Golgi y tantas otras. En el sistema nervioso de un mamífero pueden distinguirse varios centenares de neuronas netamente diferentes en su morfología, localización anatómica y propiedades funcionales (Figura 4.8). Sin embargo, para los alcances de este trabajo, el criterio morfológico clásico que posee una aplicación inmediata a la función distingue tres tipos de neuronas: pseudounipolares (unipolares), bipolares y multipolares.

Las neuronas unipolares son neuronas especializadas, que constituyen la mayor parte de las neuronas sensitivas primarias ubicadas en los ganglios sensitivos. Tienen una única prolongación que se dicotomiza en dos segmentos: uno distal y otro proximal (Figura 4.8). Ambos segmentos son parte y funcionan como axones. El soma de estas neuronas se ubica en los

ganglios sensitivos de la raíz dorsal de los nervios espinales, y en los ganglios sensitivos de los nervios craneales. La prolongación distal está en contacto con un receptor sensorial especializado, el cual transduce la información e inicia un impulso nervioso que se propaga hacia el soma de la neurona en cuestión. Este impulso eléctrico no pierde intensidad a medida que se

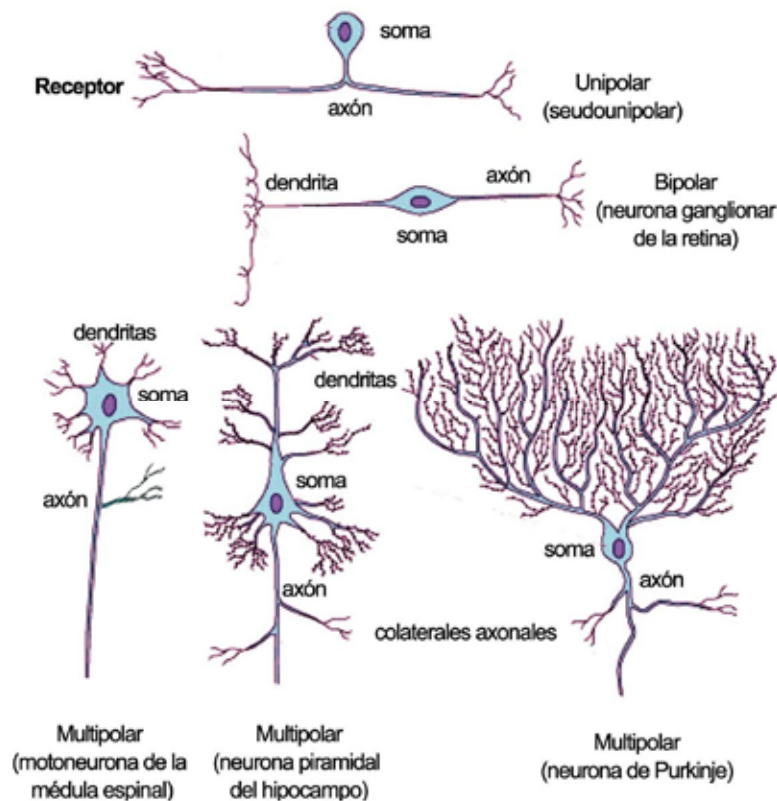


Figura 4.8. Esquema de algunos de los distintos tipos de neuronas estudiados. Distintas morfologías neuronales investigadas en el SNC o en órganos periféricos (ganglios o plexos nerviosos del tracto intestinal). La clasificación en unipolares, bipolares y multipolares es la más utilizada en las descripciones funcionales.

desplaza, alcanza la prolongación proximal y continúa hacia el SNC. El segmento proximal del axón termina en la médula espinal o en un núcleo del tronco del encéfalo, por lo que a veces a este extremo se lo conoce como "prolongación central" de la neurona unipolar.

Las neuronas bipolares son en su mayoría interneuronas que poseen una sola dendrita y un único axón, separados por el cuerpo celular (Figura 4.8) más o menos ramificada. Son abundantes y se encuentran en el interior del SNC. Ellas son parte estructural tanto de los sistemas sensitivos como de los motores. El axón de las neuronas intercalares puede ser corto y formar parte de un circuito local, como el que se observa en las neuronas de Golgi tipo I; o bien ser largo y proyectarse hacia otros núcleos u órganos del SNC como en las neuronas de Golgi tipo II. Algunas de estas neuronas liberan neurotransmisores inhibitorios (gabaérgicas) como las encontradas en la parte reticular de la sustancia nigra o en el cuerpo estriado. Otras son excitatorias (glutamatérgicas) como la mayoría de las neuronas de los núcleos del tálamo que conectan con la corteza cerebral.

Las neuronas multipolares constituyen la mayor parte de las neuronas motoras del sistema nervioso (Figura 4.8). Constan de un gran árbol dendrítico y un único axón, que a veces recorre largas distancias para conectarse con otras regiones del sistema nervioso. Estas son las típicas neuronas piramidales de la corteza cerebral, las células de Purkinje del cerebelo, las motoneuronas del tronco encefálico y de la médula espinal. Distintos estudios han calculado que el árbol dendrítico de una neurona multipolar puede recibir más de 1.000 contactos (botones) sinápticos.

Clasificación funcional de las neuronas

Según la función que cumplen, las neuronas se pueden clasificar en sensitivas, motoras e interneuronas (Figura 4.9).

Las neuronas sensitivas reciben y conducen las señales que aportan información referida a estímulos específicos provenientes de distintos sectores corporales. Sus cuerpos neuronales se encuentran en los ganglios sensitivos de los nervios espinales y craneales, y dentro del SNC sus axones conectan con neuronas intercalares que forman vías, circuitos reflejos y centros sensitivos para procesar la información recibida.

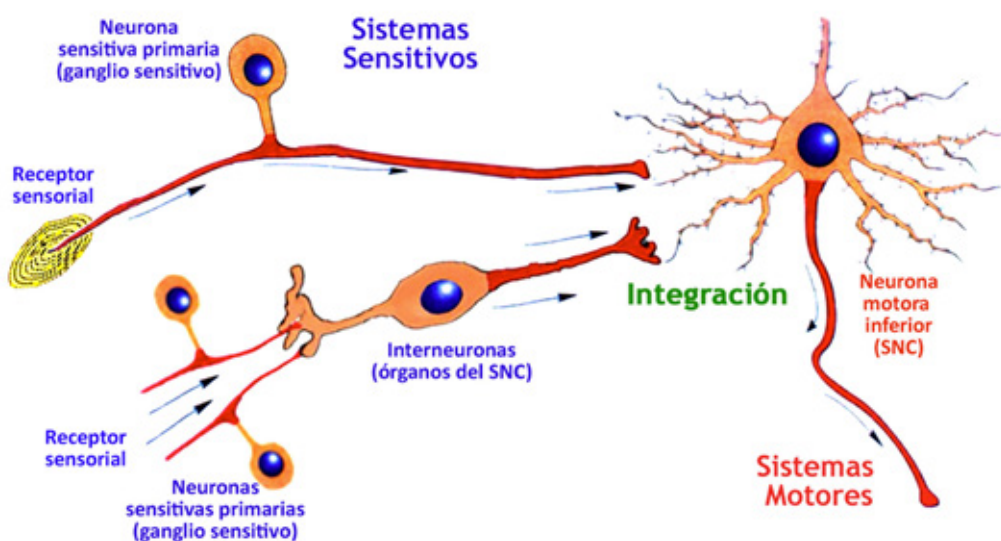


Figura 4.9. En el esquema se presentan los tres tipos morfofuncionales de neuronas integrados en un arco reflejo simple. En la parte superior la neurona sensitiva primaria (pseudounipolar) realiza sinapsis directamente con la neurona motora (multipolar), mientras en la parte inferior las neuronas sensitivas conectan por medio de una interneurona (bipolar).

Las neuronas motoras (motoneuronas) son aquellas que procesan y conducen la información que gobierna las respuestas motrices o glandulares. Están integradas en dos sistemas, el somático que gobierna la acción de los músculos estriados esqueléticos y el sistema autónomo (vegetativo) que coordina la actividad del músculo cardíaco, liso y las glándulas. Existen neuronas motoras somáticas (neurona motora superior) que se ubican exclusivamente en el

interior del SNC con el cuerpo celular en los centros motores, mientras que el axón forma las vías motoras de la neurona motora superior. Por otro lado, el tronco del encéfalo y la médula espinal contienen las neuronas somáticas motoras (neurona motora inferior) cuyos axones abandonan el SNC, se incorporan a un nervio y finalizan innervando las células musculares estriadas esqueléticas. La conexión entre estas dos neuronas es imprescindible para realizar los distintos movimientos.

Las neuronas motoras autónomas están organizadas en núcleos y áreas motoras (simpáticas y parasimpáticas) en el interior del SNC. Conectan con una neurona motora ubicada en el tronco del encéfalo o la médula espinal, conocida como neurona preganglionar del sistema simpático y parasimpático que establecen sinapsis con las neuronas postganglionares cuyos somas se encuentran en los ganglios autónomos y de esta forma comandan el músculo cardíaco, el músculo liso y el tejido glandular.

Las interneuronas o neuronas intercalares conectan las neuronas sensitivas con las motoras. Sus cuerpos se encuentran en los núcleos y áreas de la sustancia gris de todos los órganos del SNC. Es evidente que la aparición de estas neuronas durante la evolución filogenética de los animales ha determinado innumerables ventajas para aumentar la complejidad del sistema nervioso. No estaríamos exagerando demasiado al afirmar que el SNC, en gran parte, es un enorme conjunto de neuronas intercalares. Desde el punto de vista fisiológico, la aparición de las interneuronas ha permitido modular y establecer nuevas alternativas funcionales.

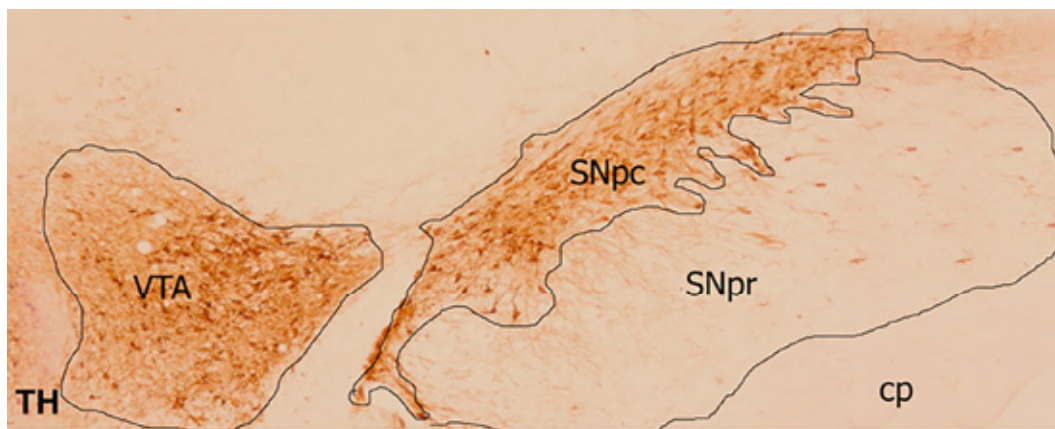


Figura 4.10. Microfotografía del área tegmental ventral (VTA) y de la sustancia negra parte compacta (SNpc) y parte reticular (SNpr) de una rata adulta. Se observan los cuerpos y las prolongaciones de las neuronas dopaminérgicas inmunomarcadas. En este caso se utilizó un anticuerpo contra la enzima limitante tirosina hidroxilasa (TH) de la síntesis de la dopamina y un cromógeno comercial.

Los estudios realizados que utilizan la histoquímica e inmunohistoquímica han permitido identificar y clasificar las neuronas de acuerdo con el neurotransmisor que sintetizan. Estas investigaciones cambiaron la forma de comprender el funcionamiento del SNC, pues a los datos obtenidos por estudios electrofisiológicos se le sumó la identidad química de las mismas (Figura 4.10 y 4.11). Este concepto posibilitó entender muchos de los circuitos electroquímicos y el efecto que producen distintas sustancias sobre la actividad de las células nerviosas. De acuerdo con estas investigaciones las neuronas pueden ser gabaérgicas pues utilizan como neurotransmisor

el ácido gama aminobutírico (GABA), glutamatérgicas pues sintetizan y liberan glutamato en sus terminaciones sinápticas, colinérgicas (acetil colina), dopaminérgicas (dopamina), glicinérgicas (glicina), noradrenérgicas (noradrenalina), entre muchos otros tipos de neurotransmisores encontrados.

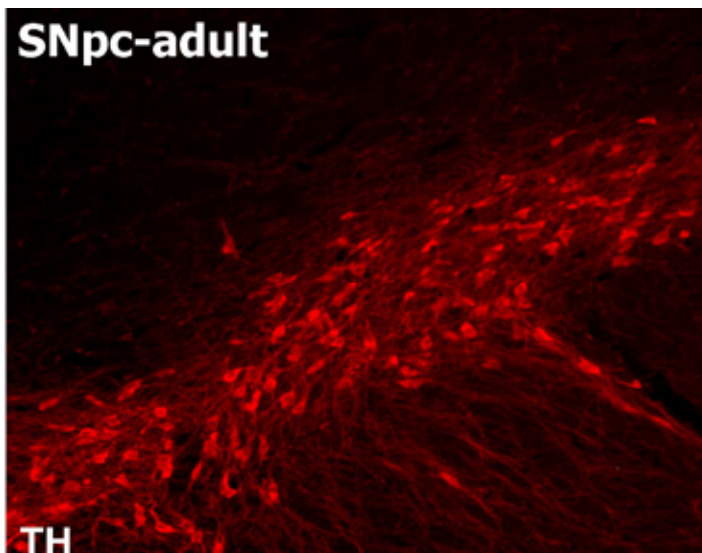


Figura 4.11. Microfotografía de fluorescencia de la sustancia negra parte compacta (SNpc) de una rata adulta. Se observa en color rojo sobre un fondo oscuro, los cuerpos y prolongaciones de las neuronas dopaminérgicas inmunomarcadas. En este caso se utilizó un anticuerpo contra la enzima limitante tirosina hidroxilasa (TH) de la síntesis de la dopamina y una cianina fluorescente roja para evidenciar la marcación.

C) Las células del tejido nervioso: la neuroglía

El término glía o neuroglía designa a un conjunto de células con morfología específica y funciones determinantes para la viabilidad de las neuronas (Figura 4.12). Hasta hace un par de décadas se sostenía que por cada neurona existían 5 a 10 células de la glía, pero los estudios actuales muestran evidencia que la neuroglía está representada aproximadamente por una cantidad de células gliales similar a la cantidad de neuronas; de forma que la relación neurona/glía es de 1/1. Hasta hace relativamente poco tiempo no se conocían algunas de las importantes funciones que posee este conjunto de células también derivadas del tubo neural y de la cresta neural embrionaria. Con frecuencia, las células gliales han sido tratadas conceptualmente como células nerviosas de importancia secundaria, simplemente sostenedoras de las neuronas y del microambiente homeostático que permite la comunicación interneuronal. Si bien las células gliales no intervienen directamente en la generación y transmisión de los impulsos nerviosos, en la actualidad, están adquiriendo un interés creciente debido a las evidencias emergentes de su papel modulador en la señalización interneuronal, de su rol en el trofismo nervioso y por su comportamiento en fenómenos patológicos y regenerativos.

En el SNC se conocen cuatro tipos básicos de células gliales: astrocitos, oligodendrocitos, microglía y endotelio. Durante el desarrollo del tubo neural (ver capítulo de embriología), se generan desde el neuroepitelio neuroblastos y glioblastos. Estos últimos pueden diferenciarse en astrocitos o en oligodendrocitos. En cambio, las células de la microglía derivan de células mesodérmicas que penetran en el parénquima nervioso durante la etapa embrionaria. Los

ependimocitos representan el remanente del neuroepitelio embrionario y conservan, en algunos sectores del SNC, la capacidad de generar nuevas células nerviosas.

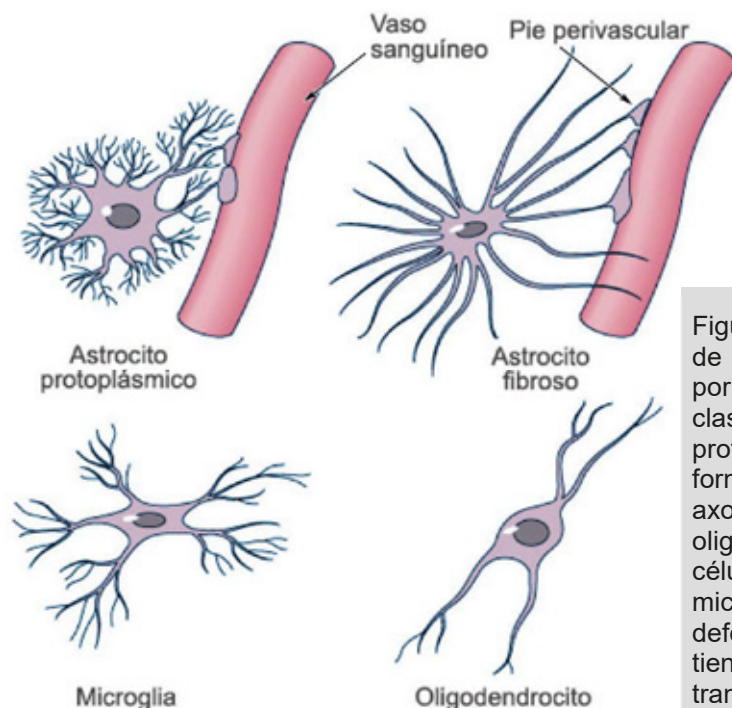


Figura 4.12. Esquema de tres tipos de células gliales. Los astrocitos por su morfología han sido clasificados en fibrosos y protoplasmáticos. La célula que forma las vainas de mielina de los axones en el interior del SNC es el oligodendrocito. El tercer tipo es la célula de la microglía o microglíocito que interviene en la defensa del tejido nervioso y tienen la capacidad de migrar y transformarse en fagocitos.

Las células gliales, especialmente los astrocitos, los ependimocitos y células emparentadas (tanicitos, epitelio de los plexos coroideos, etc.) son las responsables del control homeostático del microambiente neuronal. Junto con las células endoteliales de los vasos sanguíneos forman la denominada barrera sangre-cerebro (hematoencefálica) que limita el paso de sustancias desde el torrente sanguíneo hacia el parénquima nervioso y viceversa. Los capilares carecen de fenestraciones y, por lo tanto, aseguran una separación hermética entre el compartimento del lumen del vaso sanguíneo y el del espacio perivascular. Alrededor del espacio perivascular las prolongaciones de los astrocitos, denominadas 'pies vasculares', se encuentran unidas por uniones estrechas y forman una segunda cubierta o barrera que separa el espacio perivascular del espacio perineuronal. Esta importante barrera es la responsable de que la neurona pueda cumplir sus funciones en un entorno sumamente estable químicamente.

Los astrocitos son las células gliales más abundantes y las responsables de mantener la integridad estructural del sistema nervioso (Figura 4.12 y 4.13). Tienen también un papel importante en aislar al sistema nervioso del resto del organismo pues forman parte de la barrera hematoencefálica tanto en un nivel estructural como en un nivel bioquímico (enzimático). Los extremos de las prolongaciones astrocitarias son los pies terminales que rodean los capilares del sistema nervioso. Estas células tienen un citoplasma claro con pocas organelas y abundantes gránulos de glucógeno. Sus prolongaciones pueden ser abundantes y cortas (astrocitos protoplasmáticos de la sustancia gris) o bien, contar con pocas prolongaciones largas (astrocitos fibrosos de la sustancia blanca). Los astrocitos se encuentran unidos entre sí por medio de pequeños desmosomas y uniones gap, de esta forma, aíslan a las neuronas dejando solamente

libres las sinapsis (glía perisináptica). Esta red astrocitaria permite la limpieza de 'residuos' derivados de la actividad neuronal, como por ejemplo el exceso de K^+ extracelular que provoca inestabilidad neuronal. También evitan la permanencia prolongada de neurotransmisores que pudieran ser una fuente de estimulación permanente para las neuronas. Las injurias al tejido nervioso producen una reacción astrocitaria muy marcada (astrocitos reactivos), con cambios en la forma y el tipo de prolongaciones. Esta glía reactiva (Figura 4.13) es la encargada de secretar factores neuroprotectores y formar la cicatriz consecuente al daño tisular.

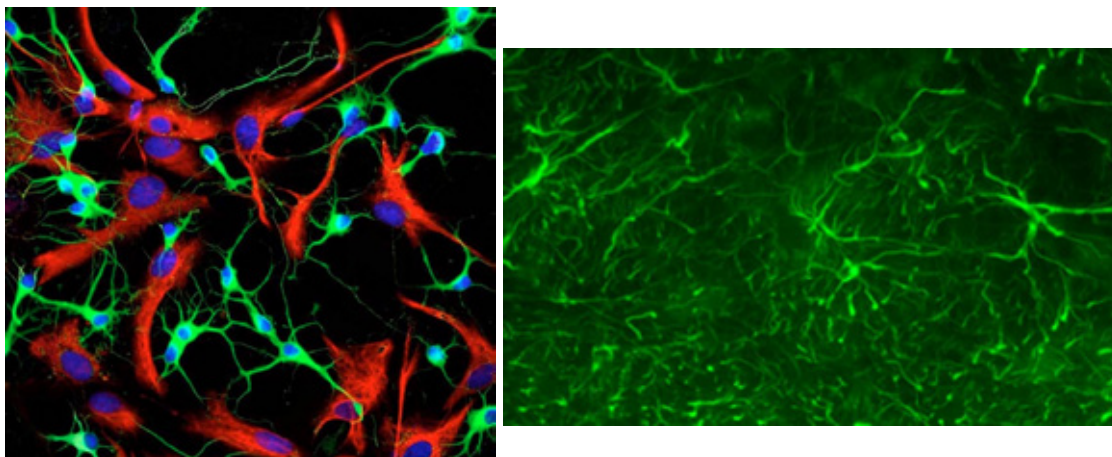


Figura 4.13. En el panel izquierdo se observa una microfotografía de un cultivo de tejido con neuronas de color rojo y astrocitos verdes. En el panel derecho aparece una microfotografía de astrocitos reactivos en el tejido nervioso (epifluorescencia a GFAP)

Los oligodendrocitos son células pequeñas que se encuentran tanto en la sustancia gris (oligodendrocitos satélites) como en la sustancia blanca (oligodendrocitos fasciculares) del SNC (Figura 4.14). Poseen un núcleo pequeño, un citoplasma electrodense con abundante retículo rugoso y aparato de Golgi, además presentan pocas prolongaciones que terminan formando ensanchamientos laminares para envainar a los axones. El enrollamiento del citoplasma oligodendroglial sobre el axón forma las vainas de mielina que favorecen la velocidad de transmisión nerviosa. Cada oligodendrocito puede producir hasta 50 segmentos internodales de mielina. En el SNP, las células oligodendrogliales son denominadas células de Schwann y derivan de las células de las crestas neurales del embrión. La mielina aísla eléctricamente los axones y aumenta la velocidad con que se propaga el potencial de acción a lo largo de estos. Sin embargo, la oligodendroglía también brinda apoyo nutricional local a los axones que envuelve y ayuda a inactivar los neurotransmisores liberados. La mielina como todos los fosfolípidos es altamente sensible a la hipoxia y sufre daños irreversibles cuando es sometida a muy bajos niveles de oxígeno. La remielinización de axones desnudos que han sufrido previamente un proceso de desmielinización es un mecanismo que no se ha demostrado en el SNC, de forma que los daños producidos por enfermedades desmielinizantes suelen ser irreversibles. Hasta el

momento estas enfermedades no tienen un tratamiento eficaz y en parte se debe a que no puede estimularse una población de oligodendrocitos de recambio o de nueva generación.

Las células microgliales son el mecanismo de defensa celular primaria en el sistema nervioso. Se distribuyen por todo el SNC, aunque son más abundantes en la sustancia gris. Una célula microglial inactiva presenta un típico aspecto ramificado con pocas prolongaciones cortas y un núcleo alargado e intensamente teñido. Al activarse los microgliocitos proliferan y desarrollan la capacidad de migrar. Finalmente, las células microgliales pueden aparecer con la morfología típica de un macrófago y adquieren la capacidad de fagocitar agentes infecciosos y tejido neural dañado. En casos de daño tisular, estas células proliferan, se acumulan en el parénquima del sistema nervioso, así como en el líquido cefalorraquídeo y liberan distintos tipos de citoquinas que median fenómenos vasculares y la proliferación astrogliar.

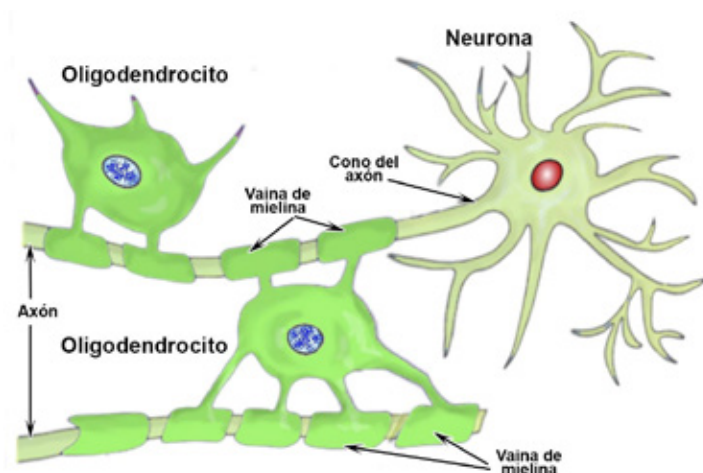


Figura 4.14. Esquema de los oligodendrocitos y su relación con los axones del SNC. El citoplasma de estas células forma la envoltura de mielina que recubre a muchos de los axones de las neuronas de los distintos órganos nerviosos del SNC.

Las células endimarias (ependimocitos y tanicitos) son el remanente del neuroepitelio germinativo que cubre la cavidad del tubo neural embrionario. Finalizado el desarrollo, estas células quedan como un epitelio cúbico-cilíndrico, ciliado, con uniones gaps que tapiza las superficies de los ventrículos encefálicos y del canal central de la médula espinal. Forma una segunda barrera que separa el líquido cerebroespinal (cefalorraquídeo) del tejido nervioso. En los ventrículos encefálicos, los ependimocitos se aplanan y tapizan ovillos de capilares para formar los plexos coroides, lugar donde se forma una importante cantidad de líquido cerebroespinal. Los tanicitos son un tipo particular de ependimocitos que se encuentran en zonas específicas del SNC como las paredes del tercer ventrículo y presentan una proyección basal que termina en contacto con vasos sanguíneos o con neuronas secretoras. Los sectores endimarios y subependimarios han demostrado contener células que pueden diferenciarse para formar células de la glía y neuronas. La aparición de nuevas neuronas identificadas en el bulbo olfatorio y en el hipocampo de mamíferos adultos provienen de células de los sectores subventriculares del encéfalo.

D) Metabolismo energético y flujo sanguíneo del tejido nervioso

En el ser humano, el cerebro constituye el 1.5-1.8% del peso corporal, sin embargo, recibe aproximadamente el 15% del gasto cardíaco y consume el 20% del oxígeno transportado en la sangre. El tejido nervioso carece virtualmente de capacidad para almacenar oxígeno y depende absolutamente de una oferta continua e ininterrumpida de este gas a partir de la sangre que circula por los capilares. Sólo unos segundos después de haber cesado el flujo de sangre al encéfalo, el animal pierde la conciencia y minutos después, el daño a los componentes celulares es irreversible. Por lo tanto, una de las propiedades funcionales más importante de la circulación encefálica es la capacidad para mantener un flujo constante de sangre dentro de un rango variable de valores de presión sanguínea sistémica.

Esta habilidad para autorregular el flujo sanguíneo cerebral cambiando el diámetro de las arterias y arteriolas encefálicas es controlada primariamente en función de los cambios de la presión parcial de CO₂ en sangre, y por un segundo mecanismo de control, basado en la presión parcial de O₂. Los vasos sanguíneos que nutren el SNC son inervados por fibras simpáticas que median la vasoconstricción noradrenérgica, mientras que la vasodilatación es consecuencia de la producción de óxido nítrico por el endotelio vascular.

El flujo sanguíneo no sólo provee al SNC de oxígeno, sino también de su única fuente de energía, la glucosa. El tejido nervioso metaboliza el compuesto mediante la glucólisis aeróbica. La energía consumida por las neuronas para producir proteínas y neurotransmisores es reducida, pues la mayor parte de la energía utilizada, como es de esperar, se destina a mantener las ATPasas Na⁺- K⁺ que mantiene las propiedades eléctricas de las neuronas. Un sistema transportador de hexosas (Glut1) formado por una proteína de membrana ubicada en la membrana luminal y periférica de las células endoteliales asegura el pasaje de la glucosa de la sangre al tejido nervioso. El tejido nervioso es tan específico para generar energía a partir de la glucosa, que los cuerpos cetónicos son la única fuente alternativa natural de energía que puede sustituir hasta aproximadamente el 60% de los requerimientos de glucosa del SNC.

Barrera hematoencefálica y líquido cerebroespinal (cefalorraquídeo)

El tejido nervioso para poder funcionar adecuadamente necesita condiciones bioquímicas constantes y muy estrictas. Se encuentra en contacto por un lado con la sangre que circula por los vasos sanguíneos y por otro lado con el líquido cerebroespinal (LCE) que circula por el sistema ventricular. De ambos líquidos el tejido nervioso se encuentra separado por barreras con estructura anatómica y bioquímica muy específica.

La barrera hematoencefálica (Figura 4.15) se conoce desde hace más de un siglo y tiene como función mantener un ambiente estable para las neuronas ya que evita que sustancias

tóxicas y neurotransmisores circulantes ingresen en el tejido nervioso. Se ha demostrado que iones del tamaño del K^+ no pueden atravesar la membrana de las células endoteliales de los capilares encefálicos. Esta increíble propiedad se basa, casi exclusivamente, en las uniones estrechas de las células endoteliales de los capilares que forman la microcirculación del tejido nervioso. A diferencia de lo que ocurre en la mayor parte de los lechos capilares del organismo, el endotelio vascular del SNC posee células unidas por complejos de uniones estrechas que no permiten el libre intercambio de sustancias. Por otro lado, en estas células se ha demostrado que el transporte vesicular (endocitosis de fase líquida) es sumamente escaso.

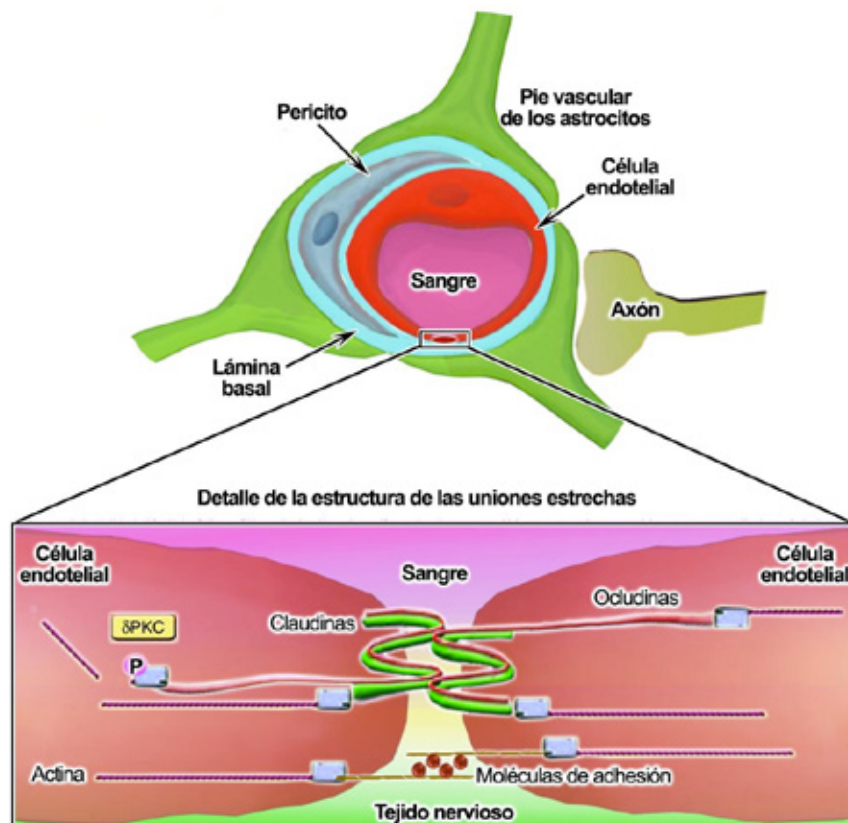


Figura 4.15. Esquema de los componentes estructurales de la barrera hematoencefálica (sangre - tejido nervioso)

En resumen, sólo las sustancias capaces de solubilizarse en la bicapa lipídica del endotelio vascular de la barrera pueden atravesarla e ingresar al tejido nervioso. Es el caso del O_2 , CO_2 , la urea, el amoníaco y sustancias psicoactivas como la heroína y la nicotina. De manera que la liposolubilidad de una sustancia es un excelente predictor de la capacidad para atravesar esta barrera. Sin embargo, los compuestos hidrosolubles o aquellos que viajan ligados a proteínas plasmáticas se encuentran impedidos de ingresar al tejido nervioso. Como las neuronas y las células de la glía necesitan glucosa, aminoácidos y otros compuestos para su normal funcionamiento, un complejo sistema de transportadores se encuentra en la membrana de las células endoteliales. Tal como se mencionó previamente, existen transportadores para las hexosas y también se han identificado proteínas transportadoras para algunos aminoácidos. Los iones, por otro lado, atraviesan la barrera a través de canales específicos, siendo los más

abundantes aquellos relacionados con el K^+ . Por último, además de las uniones estrechas de las células endoteliales, la barrera está reforzada por los pies terminales (vasculares) de los astrocitos que rodean los capilares y proveen un refuerzo estructural adicional.

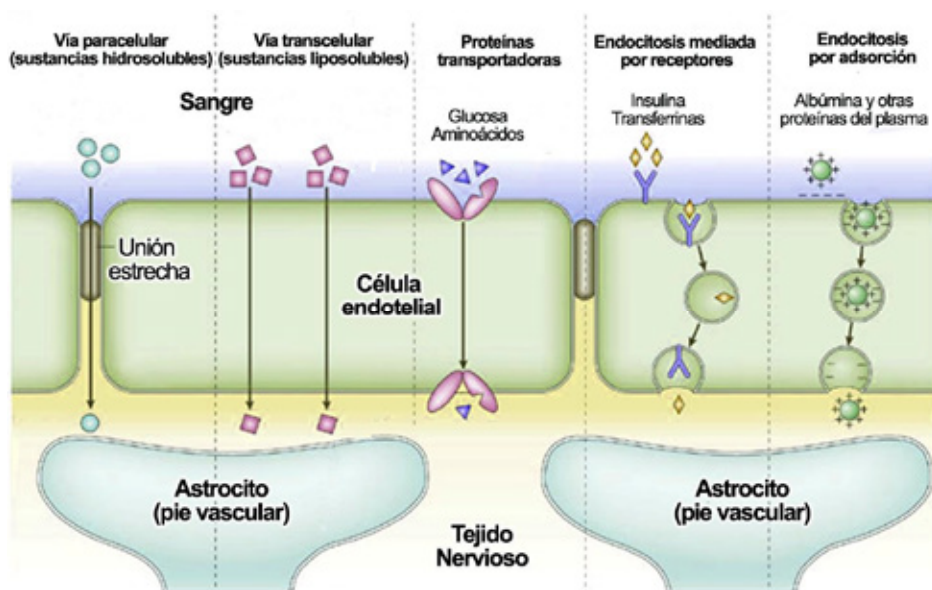


Figura 4.16. Esquema de los componentes estructurales de la barrera hematoencefálica y de los distintos procesos que se producen según las sustancias involucradas.

La barrera hematoencefálica aísla al SNC del resto del organismo, protegiendo el delicado ambiente necesario para la transmisión eléctrica de información. Desafortunadamente, mientras la barrera evita que muchos elementos potencialmente nocivos alcancen el tejido nervioso, también reduce la capacidad de las respuestas inmunes periféricas para luchar contra las enfermedades y limita el uso de fármacos.

Considerando lo formidable de esta barrera, lo que sorprende es que exista algún tipo de intercambio entre el SNC y la sangre (Figura 4.15 y 4.16). Sin embargo, existe un intercambio constante de materiales a través de esta barrera, y este flujo lleva a la formación del fluido extracelular en el SNC y de una importante cantidad de líquido cefalorraquídeo o cerebroespinal (LCE). El contenido en electrolitos del compartimiento intercelular se mantiene a través de un sistema activo de transporte, mediado por los astrocitos, en especial la concentración de K^+ se mantiene en márgenes muy estrechos merced a un sistema de canales específicos. Los astrocitos bombean activamente el exceso de K^+ intercelular hacia su propio citoplasma, de manera que la extensa red astrocitaria actúa directamente disminuyendo la concentración del ion. El incremento de este catión es consecuencia de la activación local de las neuronas (ver potencial de acción en este capítulo).

El LCE está comunicado con el espacio intersticial del SNC y colabora en mantener la homeostasis de neuronas y glía pues forma una vía de salida para los metabolitos producidos por el tejido nervioso. El flujo unidireccional desde el sistema ventricular hacia el espacio

subaracnoideo indica la función depuradora de metabolitos potencialmente tóxicos para las células nerviosas (Figura 4.17).

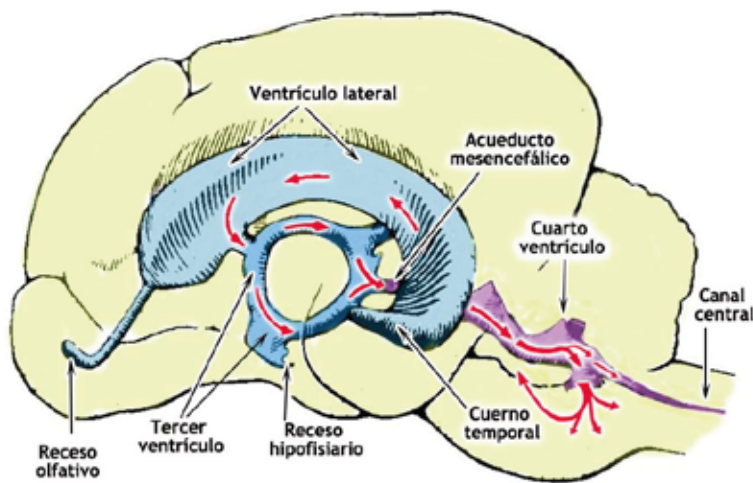


Figura 4.17. Esquema del encéfalo y el sistema ventricular. Se observa la dirección de circulación del líquido cefalorraquídeo y el pasaje hacia el espacio subaracnoideo por las aberturas laterales del IV ventrículo.

Además, el LCE provee una importante protección mecánica al encéfalo y funciona como un amortiguador hidrostático (Figura 4.18). Esto permite que el encéfalo sufra aceleraciones y desaceleraciones en su desplazamiento cuando el animal se mueve, sin que esto provoque cambios de la presión sobre el tejido. Por otro lado, el fenómeno de flotación del encéfalo reduce

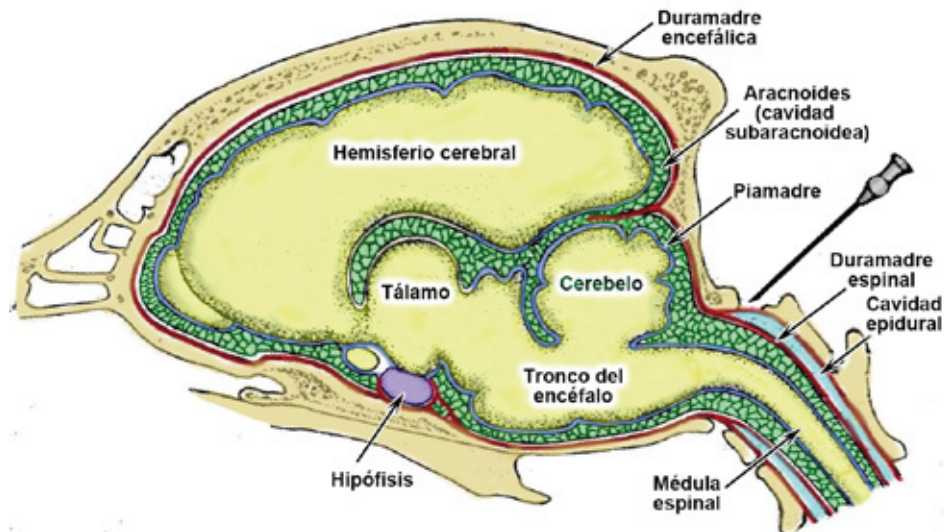


Figura 4.18. Esquema del encéfalo y las meninges encefálicas. Se observa la cavidad subaracnoidea rodeando todos los órganos del SNC. La aguja muestra el sitio y dirección para la obtención de LCE de la cisterna cerebelomedular de un canino.

el peso in situ del mismo en más del 70% del peso real.

La tasa de producción de líquido cerebroespinal es de 0.05 ml/min. en perro (0.02 ml/min. en gato) y es secretado en un 60-70% por los plexos coroideos de los ventrículos encefálicos. El líquido restante proviene por difusión desde el espacio perivascular de Virchow-Robin,

aparentemente este agregado corresponde a la difusión de líquido extracelular a través de la barrera entre la piamadre y el líquido cefalorraquídeo del espacio subaracnoideo. En los plexos coroideos, existen ovillos de capilares fenestrados que están cubiertos por un epitelio ependimario cúbico, cuyas células se unen por complejos de uniones estrechas y forman una nueva barrera que separa la sangre del líquido cerebroespinal.

El LCE posee un circuito y sentido de circulación muy definido (Figura 4.18). Parte se forma en los ventrículos laterales de los hemisferios cerebrales que comunican con el tercer ventrículo por los agujeros interventriculares. En este ventrículo se secreta más líquido que discurre por el acueducto mesencefálico hacia el cuarto ventrículo que también posee plexos coroideos para formar más líquido aún. Desde aquí la circulación se divide, una ínfima cantidad recorre el canal central (ependimario) de la médula espinal, mientras que la mayor parte sale del sistema ventricular por las aberturas laterales (agujeros de Luschka) hacia el espacio subaracnoideo. En este espacio el líquido se reabsorbe por medio de unas evaginaciones de la aracnoides (granulaciones aracnoideas) hacia la sangre que circula por los senos venosos de la cavidad craneal (ver capítulo de meninges). Sólo una pequeña porción del líquido es eliminada en las salidas de los nervios craneanos y raquídeos a través de la duramadre, de manera similar a lo que ocurre con el espacio de Virchow en el globo ocular.

Tabla 4.2. Composición química del líquido cerebroespinal (LCE) y de otros fluidos orgánicos

	LCE	Líquido extracelular	Plasma
Agua	99%	98-99%	93%
Na (mEq/l.)	147	142	142
K (mEq/l.)	4	4	4.5
Ca (mEq/l.)	2.2	2.4	4.8
Mg (mEq/l.)	1.2	2.2	1.7
Cl (mEq/l.)	113	103	102
HOC ₃ (mEq/l.)	28	25	
Glucosa (mg/dl.)	60		90
Proteínas (mg/dl.)	30	50	7000
Osmolaridad	298-300	298-300	298-300

El LCE está formado en un 99% por agua, posee una muy baja cantidad de proteínas (25-35 mg/dl.) y concentraciones de iones similar al del líquido extracelular (Tabla 4.2). Se ha demostrado que ciertas hormonas (melatonina y GnRH) y neurotransmisores se liberan en el LCE y si bien se les asignan funciones neuromoduladoras, los resultados hasta hoy presentados

no han sido concluyentes. El examen del LCE es una herramienta insustituible para la evaluación de ciertas enfermedades neurológicas. La presencia de células de la inflamación (neutrófilos y linfocitos), así como el aumento de las proteínas son indicadores que ayudan al clínico para precisar los diagnósticos neurológicos.

E) Fisiología del tejido nervioso

El tejido nervioso como elemento constituyente de los órganos del SNC posee las funciones más complejas y jerárquicamente más elevadas del organismo animal. Su funcionamiento normal es imprescindible para el gobierno y coordinación de la mayoría de las funciones orgánicas. La gran mayoría de estas funciones dependen de las neuronas que se agrupan en centros, núcleos o estratos de la corteza. Pueden reconocerse tres principios generales básicos a los cuales el tejido nervioso responde:

1) El principio de la polaridad dinámica establece que la secuencia o flujo de la información se produce en un sentido unidireccional. Esta ley establece que se forman circuitos funcionales donde la información es recibida por las dendritas, atraviesa el soma y es transportada por el axón hacia otras células (dominios neuronales). De la misma forma, las sinapsis químicas son comunicaciones intercelulares unidireccionales.

2) El principio de la polarización trófica indica que la vida de la neurona está regulada por su célula blanco. En otras palabras, esta teoría nos indica que una neurona sin su célula diana muere, por lo tanto, es imprescindible que esta célula blanco esté produciendo una señal que informe al soma neuronal de la integridad de la función.

3) El principio de la transformación establece que existe un tipo neuronal para cada una de las funciones de las células nerviosas, y estas modificaciones morfológicas determinan propiedades específicas para los distintos procesos fisiológicos que se estudian en el interior del SNC.

A pesar de las variadas funciones que se le conocen al sistema nervioso, toda su actividad se basa en los cambios eléctricos de la membrana de las neuronas. Si bien, existe un variado significado en la codificación de las señales nerviosas, en todos los casos la forma es sencilla y siempre la misma: un cambio en el potencial eléctrico de la membrana plasmática. Cuando un estímulo eléctrico es aplicado sobre la superficie celular y logra superar una cierta intensidad umbral, se desencadena una explosión de actividad eléctrica que se propaga rápidamente a lo largo de toda la membrana de la neurona. Esta onda viajera de excitación eléctrica recibe el nombre de potencial de acción o impulso nervioso. En palabras simples, los complejos mecanismos de comunicación neuronal se basan simplemente en acerca o alejar la membrana de la neurona del umbral de despolarización. Así cuando una neurona se encuentra alejada del umbral será más difícil excitarla y por el contrario cuando está próxima a este umbral puede excitarse con mayor facilidad produciendo uno o varios impulsos eléctricos separados por cortos intervalos de tiempo.

Potencial de membrana en reposo

Algunas constantes del medio interno son comunes a todos los animales y provienen del origen de la vida, en un pasado remoto en el agua de mar. La riqueza en Cl^- y Na^+ del mar fue determinante para que la vida creara una barrera impermeable y dejara a estos iones fuera de la célula. Por dentro de la membrana plasmática, en el interior de la célula, el K^+ se presenta como el principal catión, mientras que otros componentes celulares se comportan como anfolitos que a pH orgánico poseen carga negativa. De esta forma, todas las células animales desarrollan mecanismos para mantener fuera de ellas el Na^+ y el Cl^- , así como para favorecer la permanencia y el ingreso del K^+ .

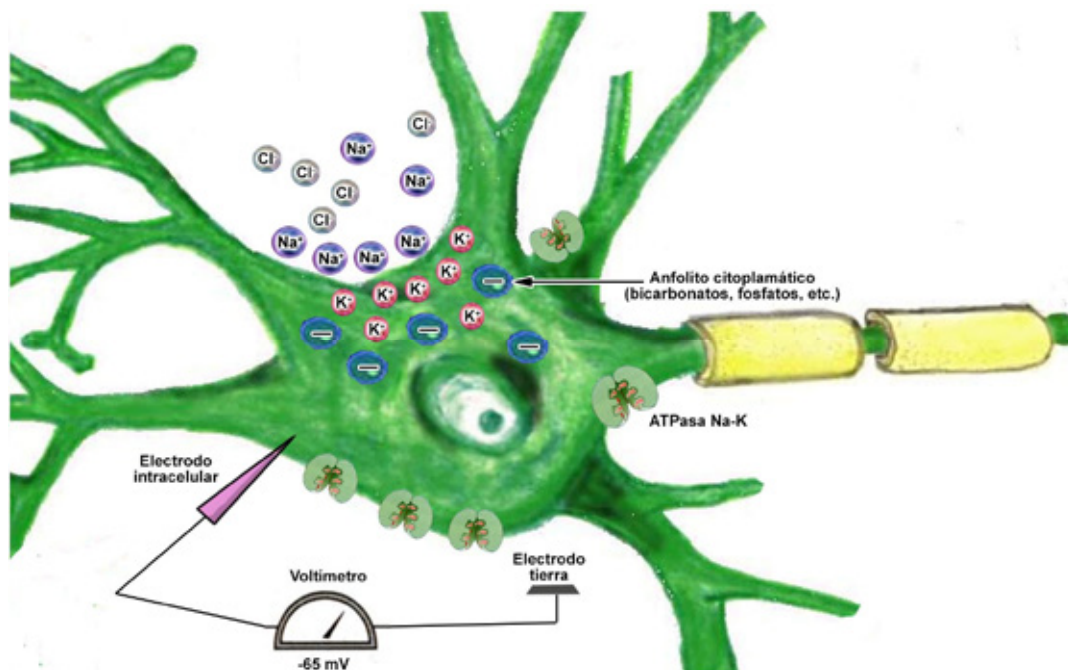


Figura 4.19. Esquema de una neurona donde se esquematizan los principales responsables de la generación de un potencial de membrana en reposo. La membrana plasmática impermeable a los iones genera una diferencia de potencial de -65 mV que puede medirse con un voltímetro. Las ATPasa Na-K (bomba) colaboran para mantener las concentraciones de estos cationes en valores constantes.

La impermeabilidad de la membrana a estos iones y los variados mecanismos celulares para asegurar el equilibrio iónico tienen como consecuencia la existencia de una diferencia de potencial eléctrico entre el interior y el exterior de la membrana plasmática de las células. Por esta razón, cuando se introduce un microelectrodo en una célula se comprueba que existe una electronegatividad del lado interno de la membrana plasmática y el valor de la diferencia de potencial que puede medirse en el soma de una neurona es de -50 a -70 mV (Figura 4.19). Por lo tanto, todas las células del organismo poseen en estado de reposo la membrana celular polarizada con su interior electronegativo debido a la acumulación de anfolitos citoplasmáticos

que exhiben cargas negativas. En las células excitables como las neuronas y las fibras musculares esta electronegatividad es más marcada que en otras células.

Para transmitir en forma eficiente impulsos eléctricos es imprescindible que la membrana plasmática posea en estado de reposo un potencial eléctrico que puede constatare por la presencia de una diferencia de cargas entre la superficie externa e interna de dicha membrana. En resumen, el potencial de membrana en reposo es la diferencia de voltaje medido en ambos lados (extracelular e intracelular) de la membrana plasmática. Esta diferencia depende exclusivamente de la distribución de la carga eléctrica y esta carga es transportada de un lado al otro de la membrana por los iones orgánicos (Na^+ , K^+ , Cl^- y Ca^{++}). Uno de los detalles relevantes sobre la generación de la diferencia de voltaje radica en que estos iones no pueden atravesar la bicapa lipídica, de manera que existen canales proteicos que se abren y se cierran para permitir modificaciones de la distribución de las cargas y en consecuencia del potencial de membrana. Por lo tanto, debe considerarse a la membrana plasmática como un verdadero capacitor por su alto contenido en lípidos que le otorga la propiedad de capacitancia eléctrica. En otras palabras, la membrana posee la capacidad de separar las cargas eléctricas.

Todas las células del organismo poseen un potencial de membrana en reposo, pero las neuronas y las fibras musculares se encuentran altamente especializadas. Las neuronas son

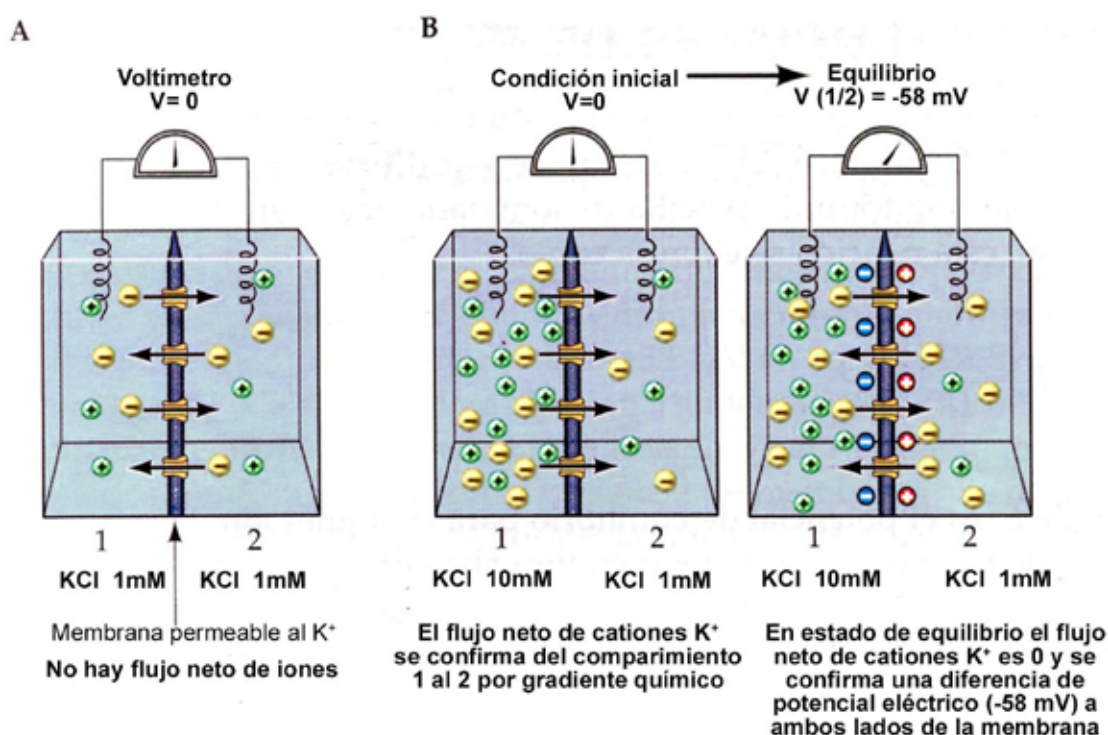


Figura 4.20. En la parte A, soluciones de la misma concentración no generan intercambio neto de iones y tampoco diferencia de potencial eléctrico. En la parte B el gradiente químico impulsa al K^+ a pasar hacia el compartimiento 2 (menor concentración) hasta alcanzar un estado de equilibrio. En este estado, la diferencia de potencial eléctrico entre ambas partes de la membrana evita que continúe el pasaje de cationes hacia el compartimiento 2.

células cuya morfología evidencia una adaptación para la función de recepción (dominio dendrítico) y de transmisión de impulsos eléctricos (dominio axonal). En estado de reposo, las

neuronas son eléctricamente activas, pero los flujos iónicos a través de los canales responsables del potencial de membrana son tan pequeños que sólo provocan diminutos cambios en las concentraciones de los iones. Este estado es denominado potencial de membrana en reposo (potencial de reposo) y se define cómo el potencial de membrana cuando el flujo neto de corriente eléctrica a través de la membrana plasmática es igual a 0. Esto implica que, si bien el flujo de cada ion no es necesariamente 0, la sumatoria de los flujos iónicos es igual a 0 y están equilibrados respecto a la carga eléctrica total transportada a través de la membrana.

La pregunta que ocupó a los científicos durante mucho tiempo estaba relacionada con el ion o iones responsables de este potencial de membrana en reposo. ¿Cuáles eran los iones que podían atravesar libremente la membrana durante el estado de reposo? Y a partir de una ecuación electroquímica y una serie de experimentos se pudo concluir que el catión K^+ es el principal responsable. La ecuación de Nerst permite calcular el gradiente electroquímico de un ion cuando una membrana permeable a él separa dos compartimientos con distinta concentración del ion (Figura 4.20 y 4.21). Esta ecuación tiene en cuenta dos variables, por un lado, la concentración del ion que lo impulsa hacia el compartimiento de menor concentración (gradiente químico) y por otro, la atracción eléctrica que lo impulsa hacia el lado opuesto de su carga.

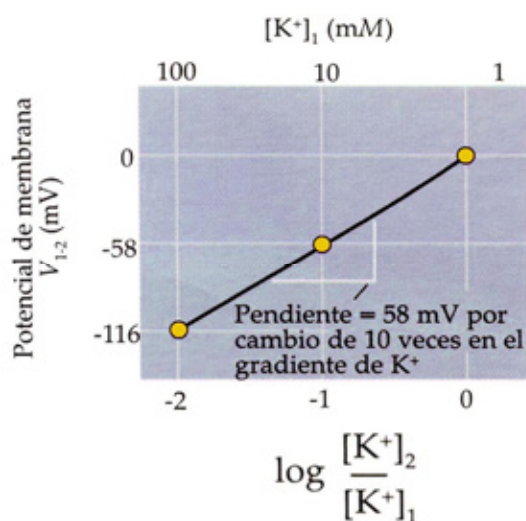


Figura 4.21. La ecuación de Nerst permite calcular para cada ion la diferencia de potencial eléctrico que se genera en estado de equilibrio. El valor teórico obtenido para el K^+ es muy similar al potencial de membrana en reposo medido en distintos tipos de células. Esta ecuación sintetiza el concepto de gradiente electroquímico a partir del cual se establece que el estado de equilibrio de un determinado ion es un balance entre dos fuerzas. La difusión que impulsa el ion hacia el sector de menor concentración y la fuerza eléctrica atrae el ion hacia el sector de cargas opuestas y es repelido por cargas iguales.

En síntesis, cuando colocamos un electrodo en cada lado de la membrana plasmática se observa que existe una diferencia eléctrica de aproximadamente 60 a 100 mV, según la célula y el dominio de la neurona que se investigue. En los axones la diferencia de potencial es cercana a 90 mV, mientras que en el soma es de aproximadamente 60 mV, y en las células de Purkinje del corazón se han registrado diferencias de potencial de hasta 110 mV. En todos los casos y en estado de reposo, el interior de la membrana siempre es electronegativo con respecto al exterior y por esta razón se indica que en un axón el potencial de membrana es de -90 mV.

Además del fenómeno eléctrico, la diferencia de concentración en los cationes genera un gradiente químico para estos iones entre los compartimientos intra y extracelular. El K^+ es

abundante en el interior de la célula (140 meq/lit) y escaso en el líquido extracelular (4 meq/lit) de forma que tiende a salir favorecido por un gradiente químico. En forma opuesta el Na^+ se encuentra en altas concentraciones en el exterior (142 meq/lit) y tiende a ingresar al interior celular. La posibilidad de intercambio de estos cationes entre los compartimientos orgánicos se encuentra regulada por canales iónicos presentes en la membrana plasmática y que son sensibles a los cambios eléctricos.

El potencial de reposo se genera por varios eventos que suceden en ambos lados de la membrana plasmática y que se resumen bajo la denominación de permeabilidad selectiva de la membrana plasmática. Algunos de estos hechos confirmados por distintas investigaciones son los que se citan a continuación.

(1) La bicapa lipídica es impermeable a los iones orgánicos y esta propiedad genera el principio de capacitancia eléctrica de la membrana, propiedad que le permite separar cargas eléctricas.

(2) Existen canales proteicos que atraviesan el espesor de la membrana y permiten la salida y entrada de iones a la célula. Algunos de estos canales son activados por cambios eléctricos en la membrana y se conocen como canales regulados por voltaje. Otros canales conocidos como canales regulados por ligandos se activan por la unión con una molécula específica (neurotransmisor). El acoplamiento de un neurotransmisor con su receptor cambia la configuración estructural del canal.

(3) En condiciones normales la mayoría de los canales se encuentran inactivos o cerrados impidiendo el movimiento de iones. Sólo el canal de fuga de K^+ permite la salida de este ion a favor de un gradiente químico hasta alcanzar aproximadamente -60 mV , sin embargo, cuando se alcanza este valor, el gradiente eléctrico alcanzado actúa atrapando el K^+ en el interior de la célula.

(4) La mayoría de los constituyentes celulares son anfolitos que a pH orgánico (7.2-7.4) están cargados negativamente. Estos aniones no difusibles están representados por el ion bicarbonato (HCO_3^-), iones fosfatos, proteinatos, aminoácidos y ácidos nucleicos cargados negativamente. El acúmulo de cargas eléctricas negativas en el citosol interviene activamente en la generación del gradiente eléctrico.

(5) La ATPasa de membrana $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ (bomba de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$) constantemente bombea dos cationes K^+ al interior de la célula y tres cationes Na^+ hacia el exterior (Figura 4.22). Este trabajo continuo mantiene un gradiente químico para ambos iones. El Na^+ tiene una concentración 10 veces mayor en el líquido extracelular, de manera que posee un gradiente químico que lo impulsa a penetrar en la célula. Por el contrario, el K^+ se encuentra 10 veces más concentrado en el interior de la célula y por su gradiente químico tiende a salir hacia el espacio extracelular. Este hecho no sólo determina un claro gradiente químico para ambos iones, sino también representa una reserva de energía libre para conducir impulsos eléctricos.

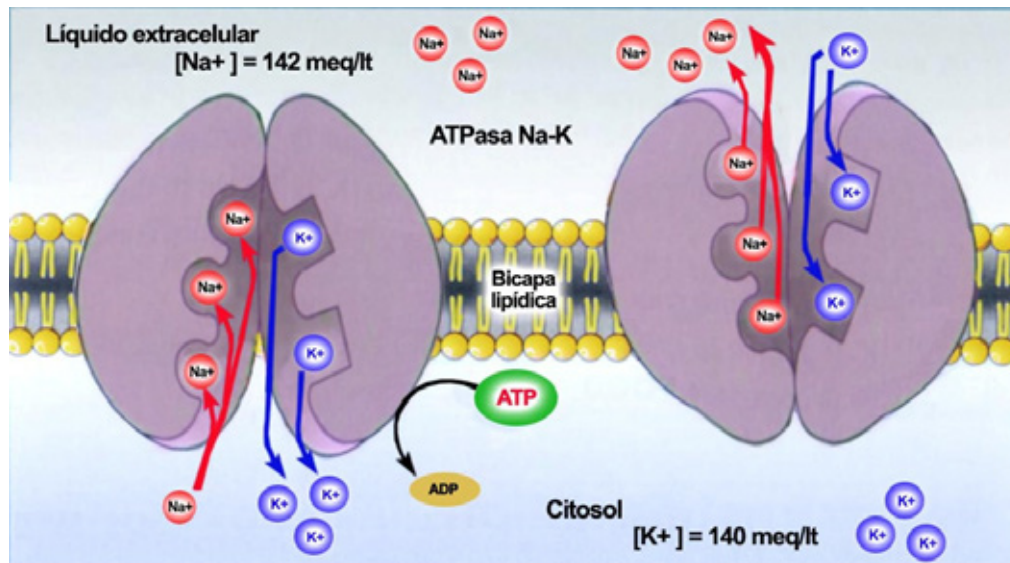


Figura 4.22. Esquema de la ATPasa de membrana. La actividad constante de la bomba es energía dependiente y consume grandes cantidades de moléculas de APT para incorporar dos cationes de potasio al interior de la célula y expulsar simultáneamente tres cationes de sodio hacia el líquido extracelular.

Es evidente que, si la bicapa lipídica es impermeable a los iones, los canales proteicos son directamente responsables del intercambio iónico a través de la misma y en consecuencia responsables de la diferencia de potencial. Los canales regulados por voltaje (canales de Na^+ , K^+ y Ca^{++}) funcionan de acuerdo con una serie de principios y propiedades. 1) Son selectivos para iones específicos. 2) Se abren abruptamente siguiendo la ley del todo o nada. 3) Poseen más de dos conformaciones: abiertos, cerrados e inactivos (Figura 4.23). 4) La mayoría de ellos posee en su estructura un sensor de voltaje que inicia el proceso de cambio conformacional.

Dado que el interior de la neurona en reposo se encuentra entre 50 a 100 mV más negativo que el medio extracelular, las proteínas de membrana están sujetas a un campo eléctrico muy intenso (aproximadamente 100.000 V/cm² de membrana) y son especialmente sensibles a los cambios de este campo eléctrico. Por consiguiente, las variaciones del campo eléctrico representan las fuerzas que modifican la conformación estructural de las proteínas del canal y determinan la aparición de las conformaciones citadas (Figura 4.23).

Los canales activados por voltaje son proteínas de transmembrana formadas por varias subunidades que en conjunto forman un canal. Una de las subunidades contiene un sensor de voltaje que se activa cuando cambia la diferencia de potencial eléctrico y de esta forma cambia la configuración espacial del canal. Se reconocen tres estados en los cuales puede encontrarse el canal (Figura 4.23). En el estado cerrado, el canal posee una configuración en la cual el ion no puede atravesarlo, y en general se debe a una compuerta de activación que bloquea el poro del canal. En los casos en los cuales el potencial de membrana alcance los valores adecuados, la compuerta de activación se abre y el canal pasa al estado abierto permitiendo el flujo del ion a favor de su gradiente químico. Un nuevo cambio del potencial inactiva el canal por medio de una cadena y bola ubicada del lado citoplasmático. Los canales inactivados no permiten el pasaje

del ion y deben necesariamente pasar por el estado cerrado antes de poder abrirse, de forma que los cambios de voltaje en el potencial de membrana son imprescindibles para cambiar el estado del canal. Por ejemplo, el canal de Na^+ voltaje dependiente se encuentra en estado cerrado cuando el potencial de membrana se encuentra cercano al valor de reposo (-60 mV), pero entre los -35 a 0 mV estos canales se abren. El canal pasa al estado inactivo cuando el potencial se invierte y alcanza los 20 mV. Finalmente, los mecanismos celulares permitirán que la membrana vuelva al potencial de reposo y en este punto del estado inactivo se pasa a un canal cerrado.

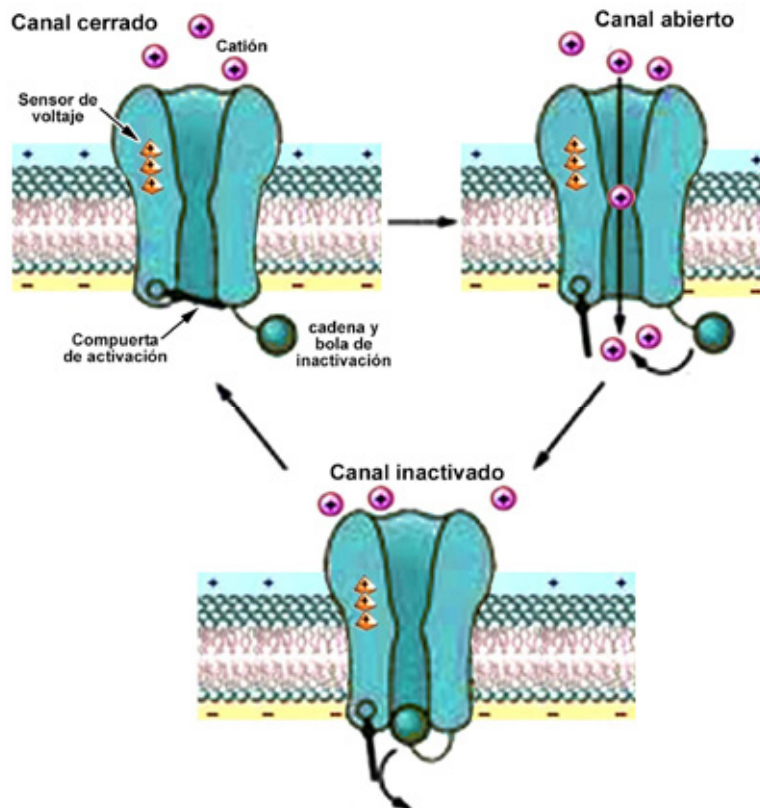


Figura 4.23. Esquema de un canal activado por voltaje. El canal cerrado es impermeable al paso del ion correspondiente y sólo se abre cuando el voltaje es apropiado. Del estado cerrado el canal pasa a estar inactivo para volver a hacerse impermeable al ion. Un canal inactivo no puede abrirse a menos que pase primero al estado de canal cerrado y esto se realiza por modificaciones del potencial de membrana en reposo. Por ejemplo, el canal de Na^+ se encuentra cerrado cuando el potencial de membrana se ubica entre los -65 a -20 mV. Por arriba de este valor el canal se abre y se inactiva con valores de 20 o más mV. Para pasar al estado cerrado la membrana debe volver a su estado de reposo.

Potencial de acción

Hasta aquí se ha planteado el estado basal o de reposo de una célula excitable. En otras palabras, durante el reposo las neuronas y las células musculares muestran su membrana polarizada, con el polo negativo en el interior. Las cargas negativas son abundantes en el lado interior de la célula, mientras que un exceso de cargas positivas se encuentra en el líquido extracelular que la rodea. Entre ambos compartimientos se miden diferencias de potencial de entre -45 a -90 mV. Sin embargo, en ciertas circunstancias fisiológicas se observa que el potencial en reposo se modifica sustancialmente siguiendo un patrón de registro eléctrico

específico. Los cambios en la polarización de la membrana plasmática han sido estudiados en detalle aplicando distintos tipos de estímulos eléctricos y registrando el comportamiento de la membrana plasmática. Estos patrones electrofisiológicos varían en los distintos tipos de neuronas y son la clave para comprender la señalización y el funcionamiento de los circuitos neuronales. Existe una secuencia básica de eventos físicos en la membrana de todas las células excitables que se denomina potencial de acción y que aparece siempre que disminuye el estado de polarización de la membrana celular.

Un potencial de acción es una explosión de actividad eléctrica que se desencadena por un estímulo que supera cierta intensidad umbral y que se propaga rápidamente a lo largo de toda la membrana plasmática. Este fenómeno eléctrico responde a las siguientes propiedades.

1) El potencial de acción no es graduado porque su amplitud no depende de la intensidad del estímulo. Siempre que el potencial de membrana en reposo sea desplazado hasta rebasar el valor umbral se desencadena un potencial de acción (ley del todo o nada).

2) No pueden sumarse varios potenciales de acción pues tras generarse uno, la membrana queda en un estado durante el cual no puede responder a otro estímulo (período refractario absoluto) por la inactivación de los canales.

3) Es una señalización a larga distancia porque se propaga a lo largo de la membrana manteniendo constante la intensidad o amplitud.

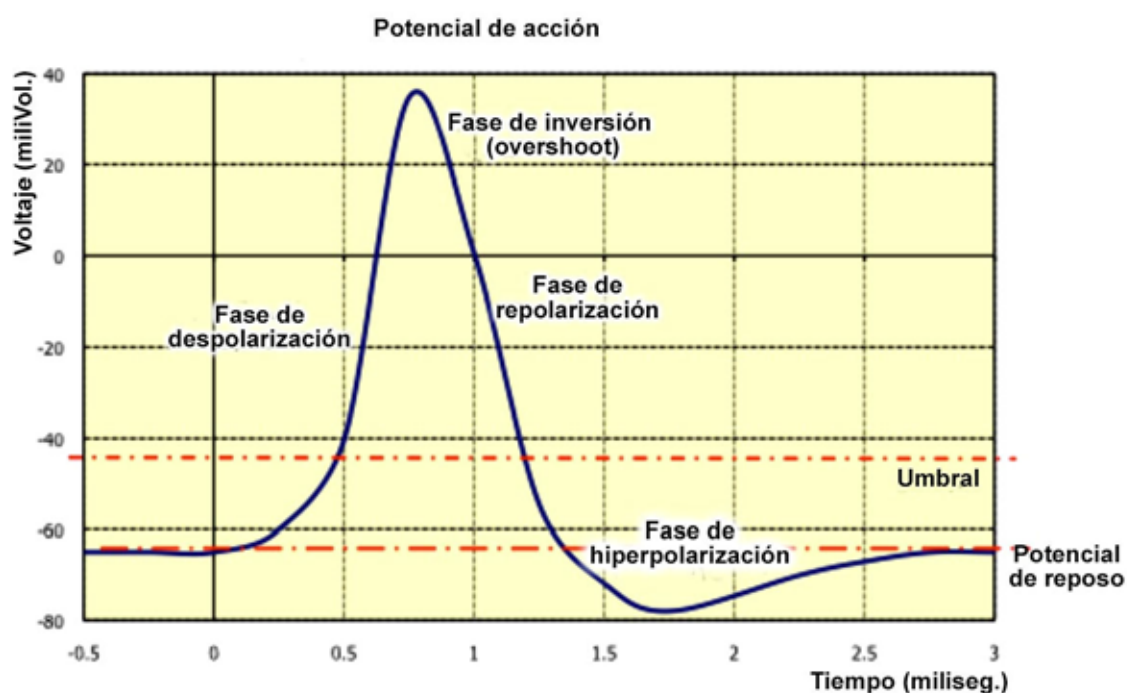


Figura 4.24. Gráfica de un potencial de acción de una motoneurona. Las fases duran menos de un milisegundo cada una, de forma que el evento puede producirse completo en aproximadamente 2 milisegundos.

Durante el potencial de acción se verifican fenómenos eléctricos y cambios iónicos importantes que pueden dividirse en fases o etapas (Figura 4.24). Se ha mencionado previamente que la membrana del soma neuronal y sus prolongaciones (dendritas y axones) en

reposo se encuentra polarizada (dos polos con diferencia de potencial entre ellos). En este estado se constata un potencial de membrana en reposo de aproximadamente -65 mV, siendo negativo el lado interno de la misma. Cualquier estímulo que llegue a la membrana modifica el potencial de reposo y por lo tanto modifica el estado de polarización, desplazando el valor negativo hacia el 0, este fenómeno conocido como despolarización (se pierde la polarización original de la membrana) puede tener dos consecuencias según la intensidad del estímulo recibido.

En los casos que el estímulo no alcance el valor umbral (estímulos subumbrales) se produce un fenómeno local de la membrana que no genera un potencial de acción. Solo una pequeña sección de la membrana cambia momentáneamente su grado de polarización en aproximadamente 10-15 mV. En otras palabras, el registro de -65 mV del potencial en reposo puede modificarse hasta alcanzar -45 o -50 mV, luego se produce un regreso a la diferencia de potencial original.

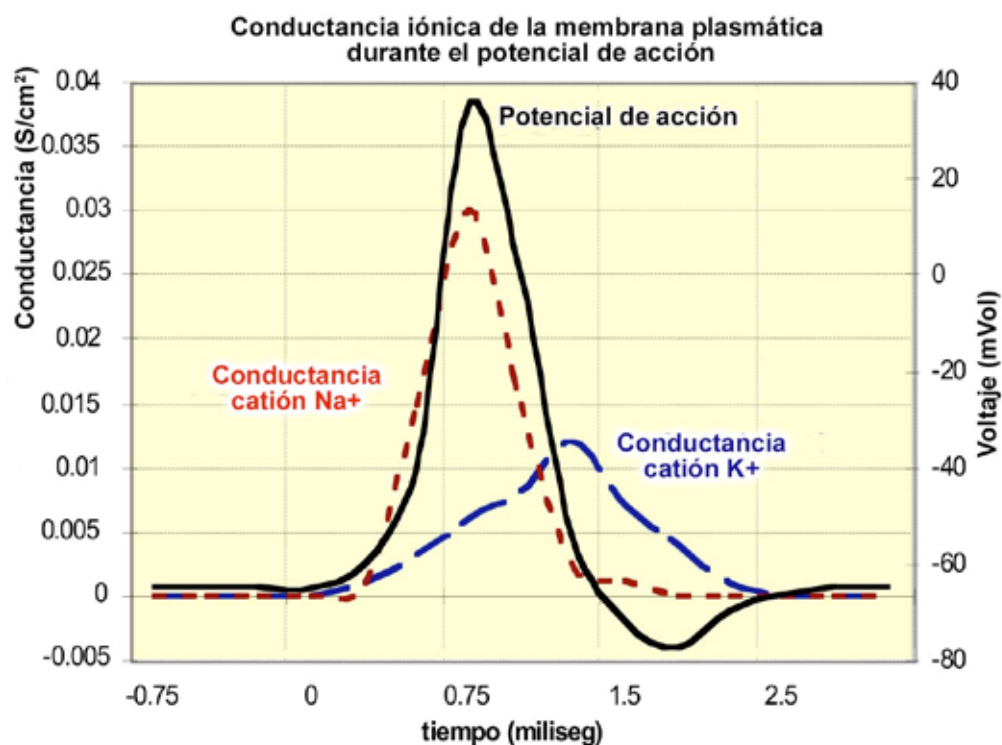


Figura 4.25. Registro de la conductancia iónica durante el potencial de acción. En cada una de las fases se observa una modificación de la conductancia para un catión específico. La apertura de canales de Na^+ voltaje dependiente aumenta la conductividad para este catión durante la fase de despolarización, mientras que la apertura de canales retrasados de K^+ voltaje dependiente aparece en la fase de repolarización.

Cuando la intensidad del estímulo es suficiente para desplazar el potencial de membrana en reposo cercano a los -40 mV (umbral de despolarización) la membrana se despolariza y se produce una explosión de actividad eléctrica que es transmitida a todo lo largo de la membrana celular. En una primera fase de casi un milisegundo de duración, la despolarización alcanza el 0 (membrana sin polaridad) e inmediatamente el voltaje se invierte hasta 20-25 mV (fase de

inversión). Inmediatamente después y durante el siguiente milisegundo, el voltaje cae vertiginosamente (fase de repolarización) para alcanzar el valor de reposo. Las mediciones constatan que el descenso de voltaje cae 10 o 15 mV por debajo del potencial de reposo (aproximadamente hasta los -80 mV), para luego lentamente alcanzar los -65 mV. Esta última fase de hiperpolarización es responsable de la aparición de un período refractario relativo donde la membrana puede ser nuevamente despolarizada pero sólo con estímulos de mayor intensidad (Figura 4.24).

¿Qué cambios se han producido en la membrana plasmática de la célula para que se puedan observar modificaciones eléctricas de tamaño magnitud? Se sabe que durante el potencial de acción no se altera la propiedad básica de la bicapa lipídica de la membrana, por lo tanto, el movimiento de los aniones y cationes a través de canales voltaje dependiente debe ser el causante de estos cambios. En consecuencia, la primera aproximación para comprender los eventos que suceden debe dirigirse a conocer las modificaciones que aparecen en la permeabilidad y la conductancia de la membrana plasmática en cada fase del potencial de acción (Figura 4.25).

En reposo, la permeabilidad de la membrana plasmática es casi 0 para ambos cationes (Na^+ y K^+). Si bien el pasaje de estos cationes no es necesariamente 0 la sumatoria indica una conductancia casi nula. Cuando un estímulo supera el valor umbral, progresivamente aumenta la conductancia para el Na^+ . La curva que grafica la conductancia de la membrana para los cationes Na^+ y K^+ durante un potencial de acción muestra dos fases claramente diferentes (Figura 4.25). Durante la fase de despolarización, el Na^+ presenta una alta conductancia a través de la membrana y por lo tanto puede ingresar a la célula siguiendo su gradiente electroquímico. Alcanzada la fase de inversión la conductancia para este ion cae dramáticamente y aumenta la del K^+ coincidiendo con el comienzo de la fase de repolarización donde el catión sale siguiendo su gradiente químico. Además, la conductancia al K^+ permanece elevada una vez alcanzado el potencial en reposo, fenómeno que induce a una hiperpolarización temporal de la membrana (fase de hiperpolarización).

Los canales de Na^+ regulados por voltaje se calculan en miles por μ^2 de membrana y son los responsables de la fase de despolarización de la membrana, se abren súbitamente (ley del todo o nada) cuando el potencial de membrana es elevado más allá de los -40 mV. Se mantienen abiertos durante un milisegundo y luego se inactivan durante la fase de inversión cuando el potencial se hace positivo. Estos canales pasan del estado inactivo a cerrado cuando el voltaje se restaura cerca del potencial de membrana en reposo. Un bloqueo específico de los canales de Na^+ regulados por voltaje se obtiene utilizando la tetrodotoxina (TTX) aislada del pez erizo japonés, la cual produce una intoxicación mortal por ingestión de la carne de este pez. En estos casos, los estímulos, aun cuando alcancen el valor umbral, no pueden desencadenar un potencial de acción debido al bloqueo de los canales Na^+ voltaje dependiente.

Los canales de K^+ regulados por voltaje son los responsables de la fase de repolarización e hiperpolarización y se abren un milisegundo después de iniciado el potencial de acción. Se cierran durante el proceso de hiperpolarización para permitir que la membrana retorne a su

estado de reposo. Existen diversos tipos de canales de K^+ regulados por voltaje, algunos de ellos han sido denominados canales de fuga o escape de K^+ y permanecen abiertos durante el estado de reposo de la membrana permitiendo la salida de K^+ , los canales que se abren para repolarizar la membrana han sido denominados canales de K^+ retrasados, pues sólo se abren un milisegundo después de comenzado el potencial de acción (ver anexo del capítulo).

Durante el desarrollo del potencial de acción, la ATPasa Na^+-K^+ se encuentra activa bombeando iones en ambos sentidos. Sin embargo, la mayoría de las neuronas propagan los potenciales de acción utilizando casi exclusivamente el Na^+ y el K^+ que atraviesan la membrana a través de los canales activados por voltaje. Esta reserva de energía libre ha demostrado ser sumamente importante para la transmisión de los impulsos ya que en experiencias realizadas con oubaina, un tóxico que bloquea la ATPasa Na^+-K^+ , se observó que una neurona puede conducir miles de potenciales de acción antes de agotarse, aun cuando la bomba no se encuentre trabajando.

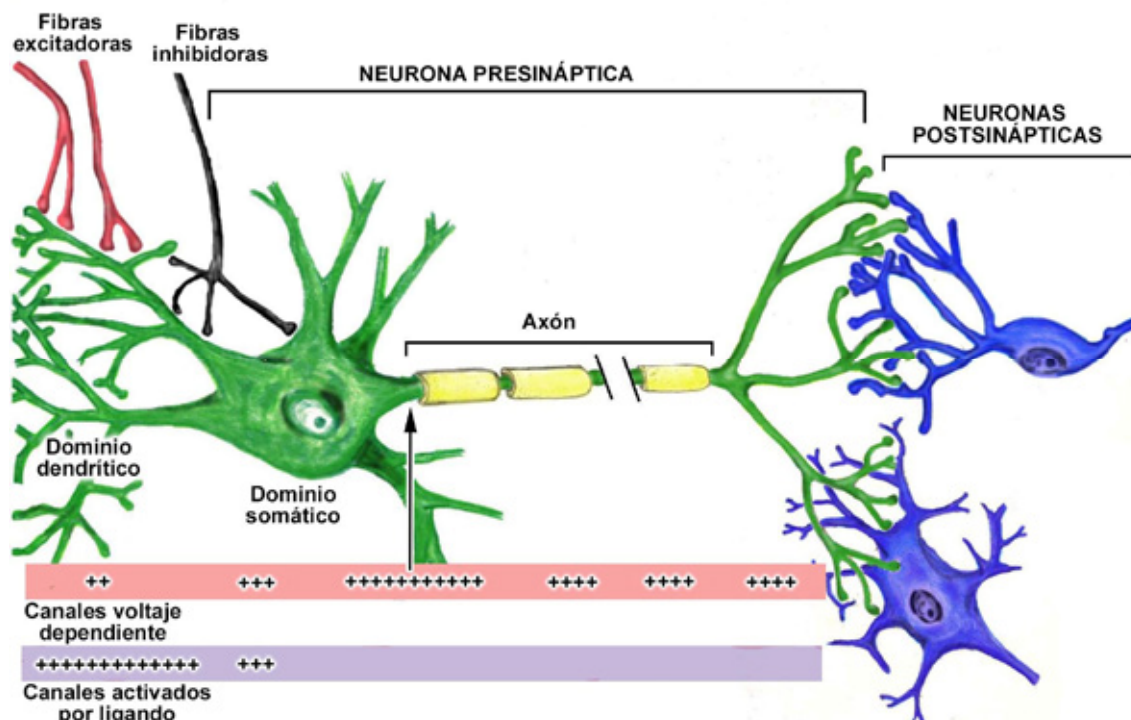


Figura 4.26. En el esquema se observa que los canales activados por ligando se encuentran en gran abundancia en las dendritas de la neurona y algo en el soma pues son parte estructural de las sinapsis. Son estos los dominios donde la neurona recibe las terminaciones sinápticas de otras neuronas. El cono de nacimiento del axón es el sector con mayor densidad de canales de Na^+ voltaje dependiente y por eso se transforma en la zona gatillo para despolarizar la membrana de la neurona. El axón posee también alta densidad de canales voltaje dependientes para ambos cationes en los sectores donde la membrana no posee cubierta miélica (nodos de Ranvier).

Los canales voltaje dependiente suelen estudiarse en modelos probabilísticos, de forma que para los canales de Na^+ cuando el voltaje se encuentra entre -20 mV y 0 mV existe la mayor probabilidad de que se encuentren abiertos. En forma opuesta, en valores mayores a 20 mV la

mayor probabilidad es que los canales se encuentren inactivos. Estos canales sólo volverán al estado cerrado cuando el potencial de membrana alcance el valor de reposo.

La distribución de canales voltaje dependiente es diferente en los distintos dominios neuronales. Son escasos en el dominio dendrítico de las neuronas, están distribuidos regularmente en el soma, son muy abundantes en el cono de nacimiento del axón y abundantes en el axón (ver figura 4.26). La gran cantidad de canales voltaje dependiente en el cono de nacimiento del axón transforma esta zona en el área gatillo donde se disparan los potenciales de acción. Por supuesto, que el impulso nervioso generado se transmite tanto a lo largo del axón como hacia el soma de la neurona que se despolariza por fracciones de segundos.

El árbol dendrítico y en menor proporción el soma de la neurona es abundante en canales activados por ligandos y estos canales representan un tipo de receptores postsinápticos para las moléculas neurotransmisoras. Las dendritas reciben un gran número de sinapsis, y de acuerdo con el canal que se trate, la liberación del neurotransmisor desencadenará un potencial postsináptico excitador (PPSE) o inhibitorio (PPSI) (Figura 4.26). La activación de una sola sinapsis excitadora es incapaz de producir un potencial de acción, pero la suma de múltiples PPSE desencadenará una variación del potencial de membrana suficiente para activar la zona gatillo (cono del axón) y transformarse en un potencial de acción. De forma opuesta, la suma de muchos PPSI llevará el potencial de membrana hacia la hiperpolarización y será mucho más difícil poder generar un potencial de acción. Este mecanismo es la base del funcionamiento del sistema nervioso, pues al aumentar las descargas de las sinapsis inhibitorias se lleva a la neurona a un estado donde es mucho más difícil despolarizarla para generar potenciales de acción. En el caso opuesto, la neurona será mucho más fácil de despolarizar.

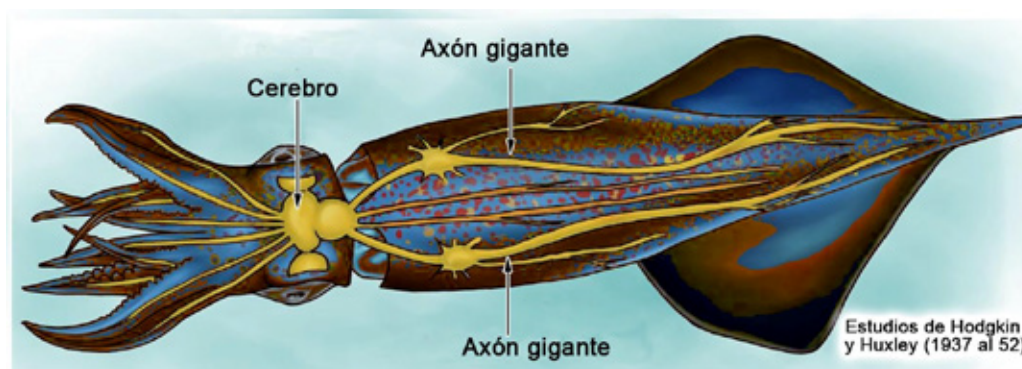


Figura 4.27. Algunos animales han desarrollado axones de gran tamaño (hasta 1,5 mm de diámetro) para poder aumentar la velocidad de transmisión del impulso nervioso. Es el caso del calamar gigante (*Loligo pealei*) que fue utilizado por Hodgkin y Huxley para develar los mecanismos de transmisión del potencial de acción.

Los cambios iónicos mencionados y que son los responsables de la generación de un potencial de acción fueron propuestos por los científicos Alan Hodgkin y Andrew Huxley en la década del 50 del siglo pasado (Figura 4.27). Estos investigadores que utilizaron el axón gigante del calamar y una novedosa técnica que permitió fijar el potencial de membrana a diferentes voltajes realizaron una serie de experimentos. En estas experiencias de laboratorio fue posible

modificar las concentraciones de iones en los cuales se sumergía el material biológico y medir las corrientes de pasaje iónico a través de la membrana. La investigación de estos científicos fue galardonada con el premio Nobel del año 1963.

Conducción de los potenciales de acción

Los potenciales de acción o impulsos nerviosos se propagan a lo largo del axón de la misma forma que una mecha de pólvora y jamás vuelve hacia atrás pues la membrana plasmática se encuentra despolarizada y con los canales de Na^+ inactivos (período refractario absoluto). Los potenciales se propagan a una velocidad de 10 m/seg, pero la velocidad de conducción es directamente proporcional al diámetro de la fibra nerviosa y a la cubierta de mielina.

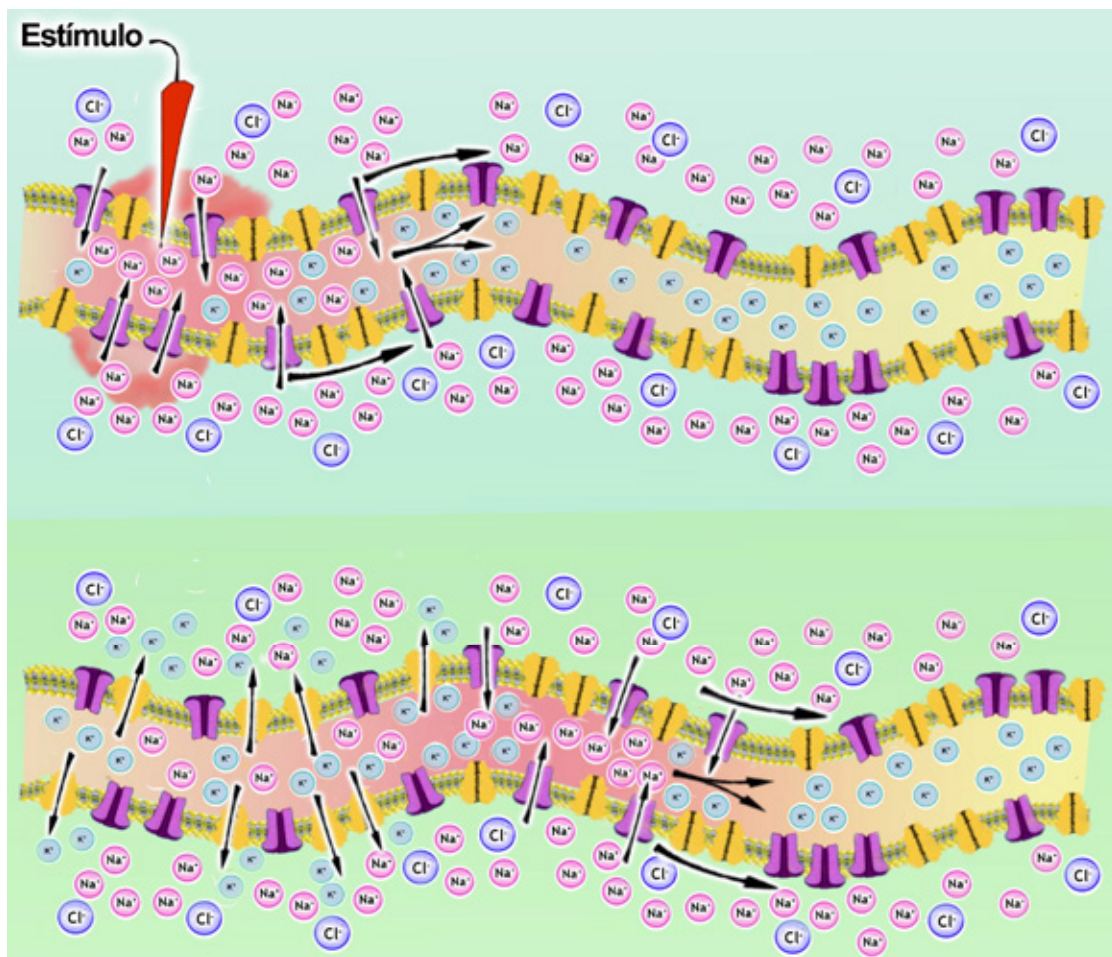


Figura 4.28. Esquema de la conducción de impulsos eléctricos en un axón desnudo en dos momentos (t_1 y t_2). Aplicado un estímulo umbral en cualquier sector del axón se abren los canales de Na^+ voltaje dependiente y se invierte el potencial que se propaga a lo largo de toda la superficie del axón. Los sectores que se despolarizaron pasan luego a tener los canales de K^+ abiertos y la salida de este catión restaura el potencial de membrana en reposo.

Este hecho puede comprenderse sencillamente con una analogía: “si consideramos al axón como un largo tubo hueco y perforado por numerosos orificios en toda su longitud, el desplazamiento de un líquido por su interior se realiza siguiendo los sectores de menor resistencia, si bien existirá una pérdida de líquido por los orificios, el volumen de líquido desalojado por el extremo será directamente proporcional a la cantidad de líquido que ingresa. Si el número y diámetro de los orificios es constante, un tubo de diámetro mayor conducirá el líquido más rápido, que un tubo de diámetro menor. Análogamente el axón es el tubo y los canales iónicos, los orificios por donde se pierde parte del estímulo conducido”. Si bien la analogía del tubo que conduce líquidos es suficiente para comprender el esquema que se aplica a la conducción de los impulsos nerviosos, debemos ser conscientes que en realidad un axón debe comprenderse como un circuito eléctrico, o mejor dicho, varios circuitos unidos en paralelo.

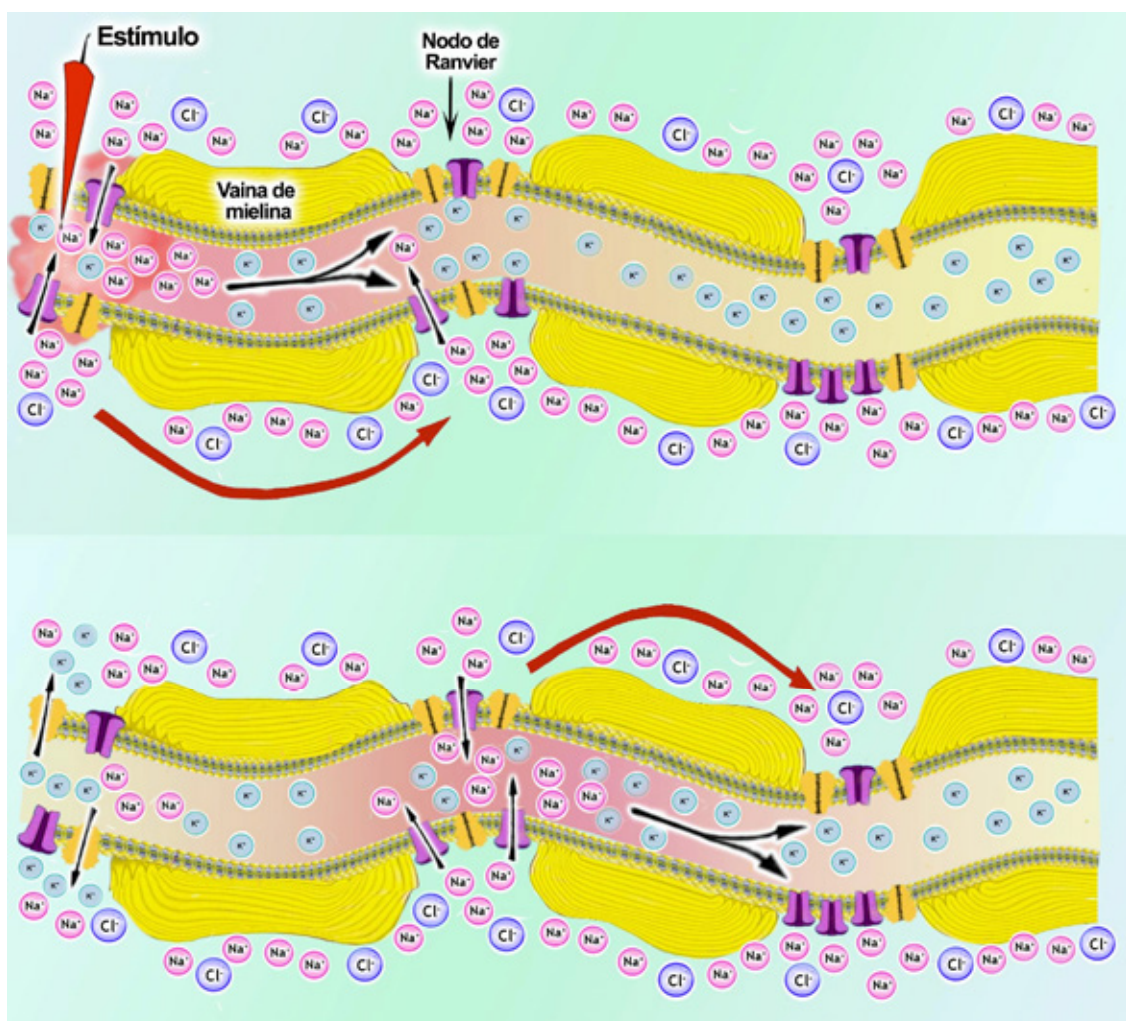


Figura 4.29. Esquema de la conducción de impulsos eléctricos en un axón mielinizado. Los cambios eléctricos sólo se producen en los sectores no cubiertos por la capa de mielina (nodos de Ranvier), entre dos oligodendrocitos vecinos. El ingreso de Na^+ al citoplasma produce cambios que se prolongan hasta el próximo nodo y así sucesivamente hasta el extremo terminal del axón.

Cada uno de estos circuitos poseen una conductancia y una resistencia. La cantidad total de corriente (I_t) que pasa en la unidad de tiempo por determinada área de la membrana plasmática

es la sumatoria de la corriente iónica (I_i) y de la corriente de conductancia (I_c). El diámetro del axón y la presencia de mielina modifican los términos de esta ecuación que determinan la mayor velocidad para transmitir una corriente eléctrica a lo largo de una membrana plasmática.

En los axones desnudos o desprovistos del recubrimiento de mielina, el potencial de acción se propaga siempre en dirección hacia la terminal del axón (unidireccional). Los canales de Na^+ voltaje dependiente se abren progresivamente a medida que el potencial de la membrana alcanza el nivel umbral (Figura 4.28). El mecanismo de despolarización de la membrana plasmática se observa a todo lo largo del axón tanto en la superficie externa como interna de la membrana. Los sectores que ya se han despolarizado al alcanzar el potencial apropiado muestran los canales de Na^+ inactivos y los canales rectificadores de K^+ abiertos (Figura 4.28).

El proceso de mielinización representa un aislante adicional que cubre parte de los orificios y consecuentemente aumenta la eficiencia y la velocidad de conducción. Es evidente que el axón no es un tubo que conduce líquido, sin embargo, al igual que cualquier cable utilizado como conductor de corriente eléctrica cumple la ley que a mayor diámetro, mayor velocidad de conducción. En un axón desnudo el impulso nervioso se propaga a través de toda la membrana plasmática, lo cual significa un gran intercambio iónico con el consiguiente gasto energético para restaurar el estado de reposo. En los axones con cubierta de mielina, la conducción del impulso se conoce como saltatoria, pues el intercambio iónico sólo se realiza en los espacios desprovistos de mielina (nodos de Ranvier). El cambio iónico producido en el citoplasma por el ingreso de Na^+ es suficiente para alcanzar el próximo espacio y despolarizar la membrana (Figura 4.29). La transmisión del impulso nervioso en las fibras mielinizadas tiene como ventaja la velocidad y la economía de intercambio de iones necesario para conducir el potencial de acción.

El proceso de mielinización ha sido decisivo en la lucha del reino animal por la supremacía en el planeta y es una adquisición relativamente nueva dentro de la evolución de las especies que aparece por primera vez en los cordados. En los mamíferos las vainas de mielina que recubren a los axones tienen distinto espesor (ver clasificación de las fibras nerviosas en este capítulo). Las fibras que conducen la información nociceptiva (dolor) son delgadas y carecen o poseen muy poca mielina. En el otro extremo aparecen las funciones más delicadas que permiten realizar secuencias de movimientos complejos que están gobernadas por circuitos neurales con axones gruesos y altamente mielinizados. Por ejemplo, la coordinación de los movimientos a partir de la información referida a la posición de cada una de las partes corporales (propiocepción general) permite a los mamíferos realizar secuencias motoras muy eficientes. Basta ver simplemente la diferencia entre la carrera de un reptil y la de un felino para entender cuánto se ha modificado este sistema de control. Las investigaciones han demostrado que las fibras propioceptivas son de las más mielinizadas, quizás sólo superadas por los axones que forman el nervio óptico.

F) Bibliografía

- Bear, M.K.; Connors, B.W. and Paradiso, M.A. (2006). Neuroscience: Exploring the brain. (Ed) Lippincott Williams & Wilkins, third edition ISBN: 0-7817-6003-8.
- Conn, Michael. (2008). Neurosciences in medicine. (Ed) Conn, Michael. ISBN: 978-1-60327-454-8.
- De LaHunta, A. (2009). Veterinary neuroanatomy and clinical neurology. (Ed) Saunders, third edition, ISBN: 978-0-7216-6706-5.
- Dyce, K.M.; Sack, W.O. y Wensing, C.J.G. (2005). Anatomía Veterinaria. (Ed) McGraw-Hill Interamericana, Segunda edición. ISBN: 970-729-253-9.
- García Sacristán y col. (1995). Fisiología Veterinaria. (Ed) Interamericana McGraw-Hill, primera edición. ISBN: 978-84-486-0126-3.
- Kandel, E.R.; Schwartz, J.H. and Jesell, T.M. (2001). Principios de Neurociencia. (Ed) McGraw-Hill Interamericana, cuarta edición. ISBN: 84-486-0311-7.
- Purves, D. et al. (2005). Neurosciences. (Ed) Purves, Dale, third edition. ISBN: 0-87893-725-0.
- Shepherd, G.M. (1994). Neurobiology. Third Edition (Ed) Oxford University Press. ISBN: 978-0-19-508843-4.
- Pawlina, W. y Ross, M. (2020). Ross: Histología, Texto y Atlas, Correlación con Biología Molecular y Celular. 8ª Edición. Wolters-Kluwer. ISBN: 9788417602659.
- Zuccolilli, G. (2001). Neurobiología básica en medicina veterinaria. (Ed) Editorial de la Universidad de La Plata. ISBN N° 987-43-6152-2.

G) Apéndice. Canales iónicos

Los canales iónicos son complejos proteicos que atraviesan la membrana de las células y que por su importancia en los fenómenos eléctricos que se comprueban en los distintos tipos de células han sido extensamente estudiados. Aquí, se exponen algunas de las características más importantes que pueden ser de utilidad para comprender ciertas alteraciones.

Canales de Na⁺ - Voltaje dependiente. [corriente I_{Na}]

Es uno de los primeros canales en demostrarse y clonarse (década del 80), aun cuando actualmente se conocen distintos tipos de canales de Na⁺, su presencia es una característica común de todas las células excitables. Los diferentes estudios electrofisiológicos han demostrado las propiedades eléctricas de este canal que incrementa su probabilidad de apertura desde los -35 mV hasta el 0 mV., donde se observa la mayor probabilidad de que el canal esté abierto. El aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática al Na⁺ permite la entrada del catión y acerca el potencial de membrana hacia el potencial de equilibrio del Na⁺ (fase de despolarización del potencial de acción). El canal sufre, luego, un proceso de inactivación voltaje dependiente, que lleva la conductancia para el Na⁺ a cero y de esta forma permite la repolarización de la membrana a partir de los canales de K⁺. Cuando el potencial de membrana alcanza el valor de reposo, el canal de Na⁺ voltaje dependiente pasa del estado inactivado (periodo refractario absoluto) a cerrado y puede ser nuevamente afectado por los cambios de voltaje que determinan su apertura.

Este tipo de canales que presentan tres estados de actividad: abiertos, cerrados e inactivos, han sido explicados con el modelo teórico de canales de doble compuerta. Muchos estudios sobre el canal de Na⁺ voltaje dependiente se realizan utilizando sustancias que bloquean el canal como la tetrodotoxina (TTX) obtenida del pez erizo o la saxitoxina de los dinoflagelados, responsable del fenómeno conocido como marea roja.

Algunas patologías han sido identificadas como resultado de mutaciones de las subunidades estructurales que forman el canal de Na⁺ voltaje dependiente. La parálisis periódica equina (EPP) que afecta a los caballos cuarto de milla descendientes del padrillo Impresionante, aparece en ejemplares de gran belleza, con una musculatura muy desarrollada por los ataques miotónicos periódicos que el animal muestra. La sintomatología alterna periodos de excitabilidad (mayor tiempo de apertura del canal), seguidos por parálisis (inactivación larga del canal). Este cuadro clínico puede inducirse en los animales afectados con inyecciones de soluciones de K⁺. La etiología de la enfermedad es una mutación en los canales de Na⁺ voltaje dependiente en las fibras musculares estriadas esqueléticas.

Ciertos tipos del síndrome QT se deben a la presencia de canales de Na⁺ en las fibras miocárdicas que permanecen activos durante un periodo más largo que lo normal, presentando un electrocardiograma donde el complejo QRS se encuentra anormalmente separado de la onda T.

Canales de K^+ - Voltaje dependiente.

Canal de K^+ rectificador tardío [corriente I_K]. Estos canales son bloqueados por trietanolamina (TEA), dendrotoxina, 4-aminopiridina y estrocnina. Se abren lentamente y su inactivación es también muy lenta. A -30 mV. comienza el proceso de apertura y su probabilidad es máxima a 0 mV. Su función principal está asociada a restituir el potencial de membrana a su valor de reposo, ya que son responsables de la fase de repolarización del potencial de acción.

Canal de K^+ transitorio [corriente I_A]. Este tipo de canales se bloquean con la 4-aminopiridina. Durante el potencial de membrana en reposo se encuentran inactivos y solo se activan si se alcanza el valor de hiperpolarización, por lo cual su efecto se observa en el segundo potencial de acción que alcanza la membrana. Su apertura comienza a los -50 mV. y su probabilidad es máxima a los 0 mV. Son importantes en la modulación de la frecuencia de disparo de la neurona, ya que disminuye el número de potenciales de acción por segundo. En algunos tipos de neuronas, colabora con el rectificador tardío en la fase de repolarización.

Canal de $K^+ Ca^{++}$ dependiente rápido [corriente $I_{K(Ca^{++})}$ o I_C]. Se bloquean con la caribdotoxina del escorpión, iberitoxina y el cadmio por bloqueo de los canales de Ca^{++} . Son canales dependientes de voltaje y de la concentración de Ca^{++} intracelular que a su vez se encuentra regulada indirectamente por el voltaje. Estos canales colaboran en la repolarización y en la hiperpolarización temprana. Su estructura muestra una subunidad β con siete dominios de membrana y se identifica con un sensor de voltaje.

Canal de $K^+ Ca^{++}$ dependiente lento [corriente I_{AMP}]. Se bloquean con la apamina que se extrae del veneno de la abeja. Se han identificado en neuronas con hiperpolarizaciones largas o dobles. Se abren con bajas concentraciones de Ca^{++} intracelular (200-300 nmol). Parecen no ser voltaje dependiente y separan los potenciales de acción por aumento de los periodos de hiperpolarización. Participan en la actividad de las células marcapasos, no se inactivan y la concentración de Ca^{++} regula su cierre o apertura.

Canal de $K^+ Ca^{++}$ tipo M (muscarínico) [corriente I_M]. Este tipo de canales pueden bloquearse con agonistas muscarínicos (linopiridina), no se inactivan y son voltaje dependiente. Actualmente se los relaciona con los fenómenos de adaptación de las neuronas.

Canales de Ca^{++} - Voltaje dependiente.

Los estudios de Fatt y Katz en la década del 50 aportaron los avances más importantes para establecer la importancia de los canales de Ca^{++} , en la generación de los potenciales de acción y la liberación sináptica de los neurotransmisores. La conductancia de la membrana al Ca^{++} posee un valor distinto en diversas células, así, por ejemplo, los potenciales de acción de las fibras musculares cardíacas presentan una meseta por la apertura de canales de Ca^{++} voltaje dependiente, y los potenciales de acción en las células glandulares que preceden a la exocitosis de las vesículas son fundamentalmente Ca^{++} dependientes. Sin embargo, debe comprenderse que el aumento de la conductancia a través de la membrana para este catión precede a muchos fenómenos en los cuales el Ca^{++} aparece como segundo mensajero de activación o inactivación de cascadas enzimáticas. Muchos estudios se han realizado utilizando quelantes de Ca^{++} (EGTA y BAPTA), otros usan bloqueantes inespecíficos del catión (cadmio y cobalto), y en los últimos años el uso de toxinas específicas (conotoxina, anatoxina y otras) ha permitido clasificar los canales Ca^{++} en varios subtipos.

Desde el punto de vista de sus propiedades eléctricas se reconocen dos tipos de canales Ca^{++} voltaje dependiente.

(a) Canales de bajo umbral (tipo T) se abren a partir de los -50 mV. y se inactivan rápidamente por lo que han sido denominados transitorios. Se han identificado en neuronas a las que experimentalmente se les acerca el potencial de reposo al valor umbral y de esta forma favorecen la transmisión de potenciales de acción en forma repetitiva durante un lapso de tiempo, seguido de un silencio de descarga. También están presentes en células con actividad marcapasos, donde elevan la concentración del Ca^{++} intracelular para permitir la activación de los canales K^{+} - Ca^{++} dependiente.

(b) Canales de alto umbral (tipo N, L, P/Q y R) presentan valores de apertura a los -20 mV. y tiempos de inactivación muy lentos. Su ubicación y funciones identificadas varían según la investigación realizada. A los canales N y P/Q se los asocia con la liberación de los neurotransmisores, pero los canales L, presentes en casi todos los tejidos son responsables de la meseta de despolarización en las fibras musculares cardíacas y la exocitosis de las células glandulares. Este último tipo de canal es bloqueado por la dihidropiridina, el diazepam y algunos derivados del opio como la papaverina.

CAPÍTULO 5

La comunicación entre neuronas. Sinapsis y neurotransmisión

Gustavo Zuccolilli y Jonatan Damián Terminiello Correa

Contenido del capítulo

A) Breve referencia histórica.

B) Transmisión sináptica. *Ultraestructura de las sinapsis químicas. Principios de la transmisión sináptica.*

C) Neurotransmisores. *Síntesis y almacenamiento de los neurotransmisores. Liberación de los Neurotransmisores. Interacción Neurotransmisor-Receptor. Metabolismo e inactivación de los neurotransmisores*

D) Principales sistemas de neurotransmisión. *Sistemas colinérgicos. Sistemas catecolaminérgicos. Sistemas serotoninérgicos. Sistemas histaminérgicos. Sinapsis glutamatérgicas, GABAérgicas y glicinérgicas. Neurotransmisores peptídicos: Sustancia P y Péptidos opioides. Sistemas Cannabinoides. Óxido nítrico*

E) *Bibliografía*

A) Breve referencia histórica

A diferencia de lo ocurrido en otras áreas de las ciencias médicas, los pocos adelantos sobre la morfología y la fisiología del sistema nervioso central (SNC) durante el siglo XIX han sido el resultado de la ausencia de progresos tecnológicos que permitieran a los investigadores visualizar detalladamente las estructuras constituyentes del tejido nervioso. Por esta razón, la ceremonia de entrega del premio Nobel en el año 1906 puede reconocerse como el principio de la neurociencia actual, pues en ese histórico momento confrontaban dos teorías básicas, pero opuestas. Camillo Golgi, descubridor de la técnica que lleva su nombre, sostenía que las células nerviosas formaban redes anatómicas debido a que las prolongaciones del perikarion (neuritas) se continuaban sin interrupción unas con otras, en forma similar a los vasos sanguíneos. Por otro lado, Santiago Ramon y Cajal proponía aplicar la teoría celular de Schwann al sistema nervioso y denominarla teoría neuronal, ya que sus observaciones indicaban que la neurona era la unidad morfológica y funcional del tejido nervioso. Ambos científicos compartieron aquel premio Nobel, pero la comunidad científica acertadamente adhirió a las ideas propuestas por Cajal.



Figura 5.1. Esquema de una sinapsis química

Este enorme paso abría un nuevo e inquietante interrogante: ¿De qué forma se comunican las neuronas entre sí? ¿Qué mecanismos se encuentran involucrados en la transmisión del impulso nervioso de una neurona a otra? Las primeras seis décadas del siglo XX aportaron los datos inequívocos de la existencia de una zona de contacto entre el axón de las neuronas con las dendritas de otras neuronas o con células efectoras (fibras musculares y células glandulares). Estos sitios de contacto se denominaron sinapsis (palabra derivada del griego y que significa unir o fijar en conjunto). Recién en la década del 70, las sinapsis pudieron ser visualizados en detalle con las modernas técnicas de microscopía electrónica. Pionero de los estudios ultraestructurales de biología celular y molecular en la Argentina, el Dr. Eduardo Patricio De Robertis en la década del 60 establece para las sinapsis varios principios ampliamente aceptados por la comunidad científica internacional.

Uno de los detalles morfológicos más inquietantes que aportó la microscopía electrónica fue la presencia de gránulos y vesículas de secreción de diferente diámetro ubicadas en el botón

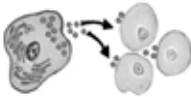
terminal del axón. Si bien en el año 1921 Otto Loewi había demostrado que la estimulación de los nervios vagos del corazón de un batracio liberaba una sustancia soluble que poseía efectos depresores de la actividad cardíaca, ningún científico de la época se animaría a suponer que este mecanismo también se encontraba en el SNC de los mamíferos. ¿Podrían ser estos gránulos y vesículas, reservorios de sustancias químicas que permiten la comunicación de las neuronas entre sí?

Los investigadores inicialmente se mostraron escépticos en admitir la existencia de sinapsis químicas en el interior del SNC, sin embargo, décadas de estudio nos han permitido conocer muchos de los aspectos involucrados en la transmisión sináptica y acuñar un nuevo término para designar este mecanismo: neurotransmisión.

B) Transmisión sináptica

La transmisión sináptica es un tipo de comunicación intercelular que caracteriza a las neuronas (Tabla 5.1). En la mayoría de los casos, las células nerviosas se comunican entre sí por medio de sinapsis químicas, ya que sólo un bajo porcentaje de neuronas del SNC de los mamíferos poseen sinapsis eléctricas (uniones gap). Cada neurona forma miles de sinapsis y cada una de ellas está regulada independientemente, dando por resultado un increíble sistema que sobrepasa vastamente la complejidad del código genético.

Tabla 5.1. Diferencias entre los distintos tipos de comunicación intercelular

	Sinapsis eléctricas (uniones gap) 	Sinapsis química 	Regulación paracrina 	Regulación endocrina 
Tipo de señalización	Directo de célula a célula	Por medio de un neurotransmisor a la hendidura sináptica	Por medio de un mensajero químico liberado al líquido intersticial	Por medio de un mensajero químico liberado a la sangre
Distribución del transmisor	Local	Local	Local	General
Especificidad de los efectos	Inespecífica	Dependiente del receptor	Dependiente del receptor	Dependiente del receptor

De forma similar, a través de sinapsis químicas, las neuronas comandan las respuestas de las fibras musculares y las células secretoras de los diferentes órganos que forman parte de los

sistemas corporales. Muchas de las propiedades observadas en las sinapsis químicas son comunes a la regulación paracrina y endocrina, pero debe enfatizarse que la liberación de un neurotransmisor a una hendidura sináptica muy estrecha transforma el proceso en una señalización local extremadamente eficiente.

Al igual que en los otros tipos de comunicación intercelular, un mensajero químico es el encargado de señalizar a la célula postsináptica. Estas moléculas son conocidas como hormonas en los sistemas endocrinos y hormonas locales en la señalización paracrina. El término neurotransmisores identifica a las sustancias que se liberan en las sinapsis y se ha dedicado muchísimos años de labor investigativa para conocer no sólo la identidad química de los mismos, sino también los distintos tipos de receptores que poseen.

Ultraestructura de las sinapsis químicas

La prolongación celulfuga de la neurona es el axón que en su parte terminal forma una ramificación conocida como teledendrón (del griego: tele= final o fin y dendro= árbol) provisto de numerosos botones terminales. Cada uno de estos botones forma una unidad sináptica con una espina dendrítica o con un sector diferenciado del soma neuronal o en menor cantidad con el axón de otra neurona (Figura 5.2 y 5.3). Las dendritas (árbol dendrítico) son el sector receptor de la célula nerviosa. Cada dendrita está provista de numerosas espinas que representan zonas de la membrana plasmática, altamente diferenciada, para el fenómeno de la transmisión sináptica (Figura 5.2).

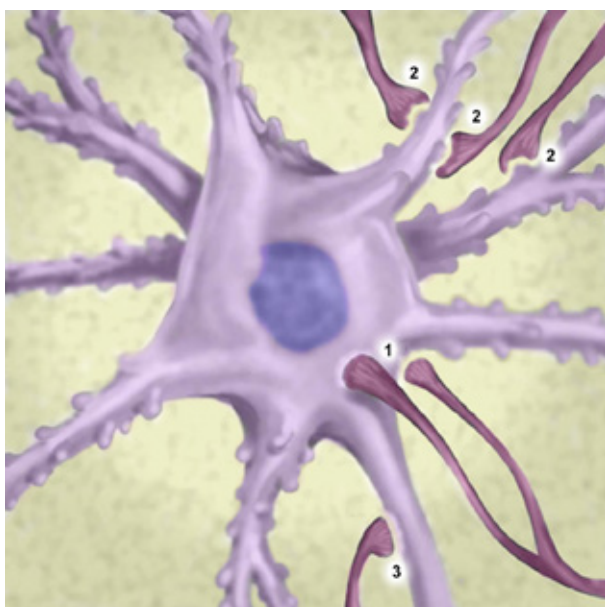


Figura 5.2. Tipos de Sinapsis (esquema). Cada neurona recibe numerosas sinapsis de distinto tipo y en su forma más simple se pueden clasificar en axo-somáticas (1), axodendríticas (2) y axo-axónicas (3).

En forma resumida, una sinapsis química está formada por el elemento presináptico (terminal axónica), una hendidura sináptica de 20-50 nanómetros y el elemento postsináptico (espina dendrítica o soma neuronal). Las membranas pre y postsináptica se observan engrosadas por el acúmulo de proteínas que en conjunto se designan como diferenciaciones de membrana (Figura 5.3).

En el interior del SNC las sinapsis entre el axón y la dendrita (axo-dendrítica) representan el esquema más frecuente. Sin embargo, en menor proporción se observan sinapsis entre un axón y el soma de la neurona (sinapsis axo-somática), y entre un axón y otro axón (sinapsis axo-axónica) (Figura 5.2).

En el sector presináptico se observan numerosas vesículas esféricas con un diámetro aproximado de 50 nanómetros. Estas vesículas sinápticas contienen la sustancia química o neurotransmisor que liberado en la hendidura actúa como mensajero para la célula postsináptica. Muchos axones poseen también gránulos o vesículas de secreción de 100 nanómetros de diámetro que presentan un aspecto oscuro cuando son visualizados utilizando microscopía electrónica. Estas vesículas densas contienen péptidos y polipéptidos también identificados como neurotransmisores. Es constante la presencia de numerosas mitocondrias en el botón terminal, indicadoras de una alta tasa de producción de energía, necesaria para que se cumplan los procesos de metabolismo y catabolismo de los neurotransmisores. Las diferenciaciones de membrana en la terminal presináptica muestran el aspecto de condensaciones piramidales de proteínas que hacen protrusión hacia el interior (zonas activas). En proximidad de estas zonas activas se observan las vesículas sinápticas agrupadas en el citoplasma del axón (Figura 5.3).

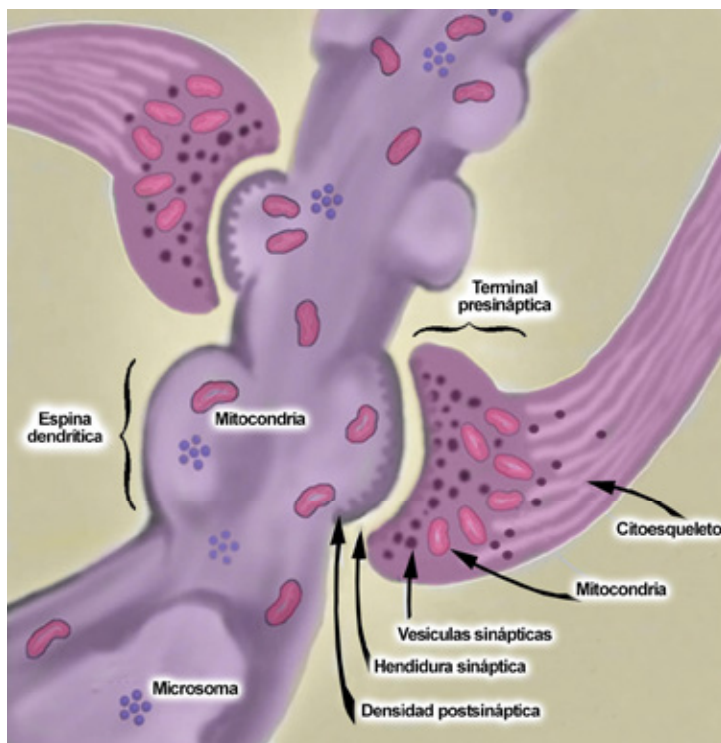


Figura 5.3. Esquema de una sinapsis axo-dendrítica. Los componentes de las sinapsis son siempre los mismos, algunos son modificaciones de la terminal presináptica mientras otros son estructuras derivadas o anexadas a la membrana postsináptica.

Las proteínas que aumentan el espesor de la membrana postsináptica son denominadas en conjunto, densidad postsináptica, y contienen principalmente los receptores de membrana a los cuales se une el neurotransmisor una vez liberado (Figura 5.3). La interacción del neurotransmisor con el receptor postsináptico es una señal química que modifica directa o indirectamente el potencial de membrana de la célula postsináptica.

En otras partes del organismo animal, fuera del encéfalo y de la médula espinal, también encontramos señalizaciones sinápticas. Quizás, la sinapsis más investigada y mejor conocida es la que se observa entre las terminales de un axón perteneciente a una neurona motora inferior (NMI) con la fibra muscular esquelética (unión o placa neuromuscular). La unión neuromuscular es un ejemplo de eficiencia en la transmisión del impulso nervioso hacia la fibra

muscular, debido a que un potencial de acción que recorre el axón de una motoneurona casi siempre desencadena la contracción de las fibras musculares por él inervadas. Esta eficiencia en parte se debe a la conformación estructural de la placa neuromuscular que presenta un perfecto alineamiento entre las zonas activas de la membrana presináptica y los pliegues que forma la membrana de la fibra muscular esquelética. Cada uno de estos pliegues está densamente poblado por receptores que aseguran una captación inmediata del neurotransmisor liberado, de manera que existe una mínima pérdida por difusión del transmisor.

Es oportuno recordar que la parte motora del sistema nervioso autónomo (SNA), conocida como sistema simpático y parasimpático, es diferente al sistema motor somático. El SNA posee un esquema de dos neuronas motoras con una sinapsis intermedia en los ganglios autonómicos. En este caso particular los axones que llegan al ganglio son denominados fibras preganglionares mientras que los axones que emergen del ganglio son denominados fibras postganglionares y son las que inervan por medio de una segunda sinapsis química los efectores autonómicos (fibras musculares cardíacas, lisas y células glandulares). En este sistema la sinapsis entre la neurona postganglionar y el tejido efector es muy diferente a la placa neuromuscular y en gran medida estas diferencias hacen que el SNA sea mucho más lento en activarse y necesite un mayor gasto de neurotransmisores.

Principios de la transmisión sináptica

Todas las sinapsis químicas (Figura 5.4) responden a una serie de principios que son comunes a los fenómenos de neurotransmisión. Cada unidad sináptica cuenta con los mecanismos fisiológicos para: (a) sintetizar e incorporar el neurotransmisor al interior de las vesículas sinápticas, (b) liberar el neurotransmisor en la hendidura sináptica, (c) fijar el neurotransmisor a una zona especializada de la membrana postsináptica (receptor) que modifica el estado de la célula postsináptica y (d) inactivar y retirar el neurotransmisor de la hendidura. Estos mecanismos deben estar sincronizados de tal forma que el retardo de la comunicación desde una neurona hacia otra sea mínimo.

Es evidente que la existencia de estos mecanismos determina consecuencias enunciadas como propiedades básicas de la sinapsis. Entre las más importantes debe señalarse la propiedad del flujo unidireccional de la comunicación (Ley de Bell-Magendie), de tal forma que la transmisión se realiza en un solo sentido, desde la célula presináptica hacia la postsináptica. También es lógico pensar que el paso de una señalización eléctrica (potencial de acción) a una química, tendrá como consecuencia un retardo en la conducción de la señal, tiempo que ha sido medido y calculado en el orden de los 0.2-0.5 milisegundos. Finalmente, y debido a que este tipo de comunicación celular es mediada por una sustancia química, es factible que alguno o varios de los mecanismos involucrados en la síntesis y la liberación del neurotransmisor

alcancen un estado de agotamiento (fatiga sináptica), que acarrea la imposibilidad de transmitir la señal eléctrica desde la célula presináptica a la postsináptica.

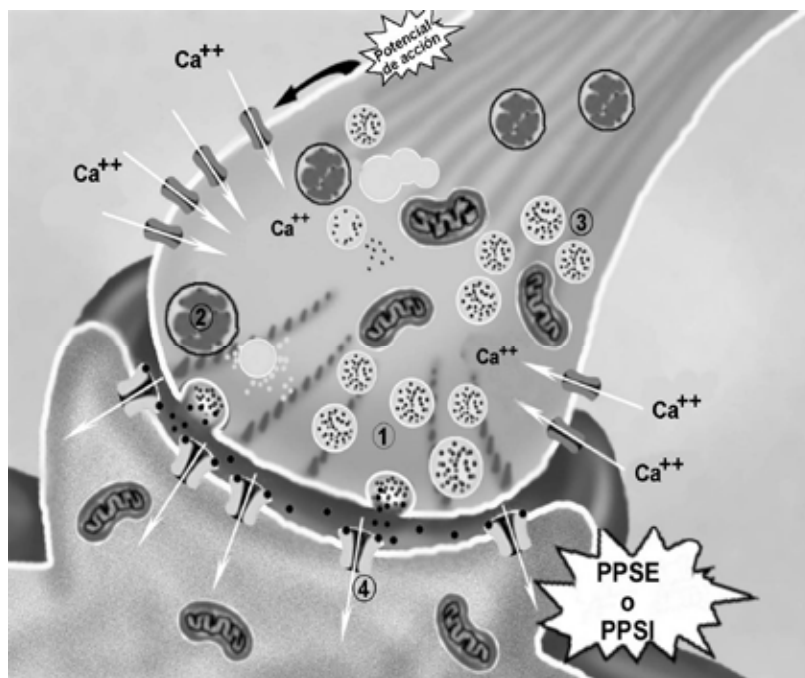


Figura 5.4. Sinapsis (esquema). En una sinapsis mixta, pueden observarse vesículas de distinto aspecto y tamaño. Las vesículas claras y pequeñas (1) corresponden a los neurotransmisores de moléculas pequeñas (aminas y aminoácidos). Las vesículas oscuras y de mayor tamaño (2) son gránulos de secreción que contienen transmisores peptídicos. El esquema muestra un grupo de vesículas y gránulos (3) adheridos aún al citoesqueleto neuronal formando un pool de reserva para la liberación del neurotransmisor. Por otro lado, el efecto sobre la terminal postsináptica será excitador (PPSE) o inhibitorio (PPSI) de acuerdo con los receptores (4) activados.

C) Neurotransmisores

Los neurotransmisores son mensajeros químicos endógenos responsables de la comunicación neuronal en el SNC, en el sistema nervioso periférico (SNP), autónomo (SNA) y entérico (SNE). Estas moléculas actúan facilitando varias funciones controladas por el sistema nervioso a través del proceso conocido como neurotransmisión sináptica. El descubrimiento de los distintos tipos de neurotransmisores conocidos se realizó a través de investigaciones que ocuparon varias décadas y trajo como consecuencia distintas clasificaciones y agrupamientos de estas sustancias. Por lo cual, es posible encontrar distintas revisiones que clasifican a los neurotransmisores basados en sus características químicas (Figura 5.5), su rol funcional, su localización en el organismo, entre otras.

En general, los neurotransmisores son moléculas orgánicas pequeñas que se sintetizan, almacenan y liberan desde las vesículas sinápticas. Sin embargo, los péptidos neurotransmisores son moléculas de un mayor peso molecular que se sintetizan en el soma neuronal y luego son transportados y almacenados en los gránulos de secreción de la terminal presináptica.

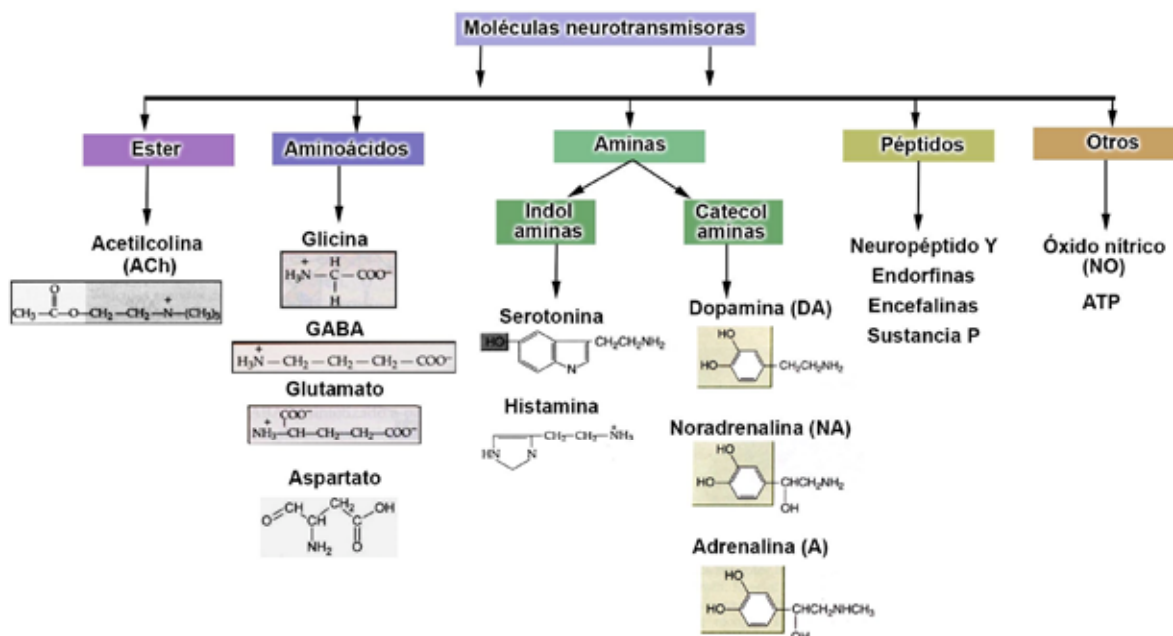


Figura 5.5. Principales neurotransmisores con efecto dentro del SNC. Algunos de estas moléculas también aparecen en sinapsis del SNP.

En la actualidad, existe una enorme cantidad de sustancias propuestas como neurotransmisores, la mayoría de ellas han sido aisladas de algún sector del SNC y sus efectos siguen siendo motivo de investigación. Incluso se ha identificado al óxido nítrico (NO), un gas difusible a través de las membranas biológicas como un neurotransmisor local, que si bien no posee receptores específicos produce en las células vecinas un efecto definido. El NO fue identificado en principio como una molécula liberada por las células endoteliales de los vasos sanguíneos cuya acción es la vasodilatación en distintos territorios vasculares. Posteriormente, el NO fue investigado como un neurotransmisor en el interior del SNC donde actúa en distintas regiones y produce distintos efectos.

Las distintas investigaciones en este campo consideran cuatro criterios básicos para que una sustancia pueda ser considerada un neurotransmisor potencial.

- 1) Un neurotransmisor debe ser sintetizado y almacenado en la neurona presináptica.
- 2) Un neurotransmisor debe ser liberado por la terminal presináptica en respuesta a la estimulación eléctrica.
- 3) Una molécula neurotransmisora debe producir en la célula postsináptica los mismos efectos que se observan cuando se activa la sinapsis en forma eléctrica.

4) La sustancia administrada en forma exógena debe producir efectos similares a la activación de las sinapsis.

Los neurotransmisores actúan sobre la célula postsináptica activando receptores de membrana. Existen básicamente dos tipos de receptores, los conocidos como ionotrópicos son un complejo proteico transmembrana que forma un canal iónico, el cual al activarse produce cambios rápidos en el potencial de membrana de la célula postsináptica. Y por otro lado existen los receptores metabotrópicos, de acción un poco más lenta, que constan de un complejo proteico transmembrana GPCR (por las siglas en inglés de G Protein Coupled Receptor) que está acoplado a una proteína G para activar señales citoplasmáticas e incluso la expresión génica.

El concepto de sustancias o moléculas neurotransmisoras revolucionó las teorías existentes sobre la morfofisiología del sistema nervioso, de tal forma que las neuronas comenzaron a clasificarse según el tipo de neurotransmisor que contenían. Estos hallazgos posibilitaron que se investigara en el interior del tejido nervioso, circuitos funcionales caracterizados por su identidad química. La neuroquímica se erigió como una alternativa para el tratamiento de enfermedades neurológicas y, en consecuencia, las industrias farmacéuticas se lanzaron a la búsqueda de fármacos agonistas y antagonistas de las sustancias neurotransmisoras.

Síntesis y almacenamiento de los neurotransmisores

Las neuronas poseen distintos mecanismos de síntesis según el tipo de neurotransmisor involucrado. El glutamato, por ejemplo, es un aminoácido que forma parte de las proteínas que se encuentran en la mayoría de las células incluyendo las neuronas. En forma opuesta, las células nerviosas que liberan aminas deben poseer las enzimas específicas para sintetizar estas sustancias. Por lo tanto, las poblaciones neuronales que sintetizan un determinado neurotransmisor son químicamente diferentes a las que liberan otro tipo de molécula transmisora. La existencia de poblaciones celulares con equipos enzimáticos diferentes ha permitido desarrollar métodos para identificar químicamente a estas células (métodos histoquímicos e inmunocitoquímicos).

Los mecanismos de transporte axonal son imprescindibles para que se realicen las distintas etapas de la síntesis de los neurotransmisores. En el caso de los neurotransmisores de molécula pequeña usualmente son sintetizados en la terminal presináptica, pero necesitan que las organelas celulares necesarias para producir las enzimas sean transportadas desde el soma de la neurona. Por otro lado, los neurotransmisores peptídicos son producidos y empaquetados en el interior del soma celular y luego vehiculizados hasta el botón del axón. En forma práctica podemos resumir los conceptos si consideramos la estructura química de la molécula neurotransmisora (Figuras 5.5 y 5.6).

Los neurotransmisores peptídicos son transportados a través del axón por un mecanismo de transporte axonal rápido (400 mm/día) en el cual interviene una proteína (cinesina), que se

desplaza sobre los microtúbulos por un mecanismo que involucra consumo de energía. Cuando los gránulos alcanzan la terminal presináptica se organizan en un pool de liberación y otro de reserva que permanece adherido al citoesqueleto axonal.

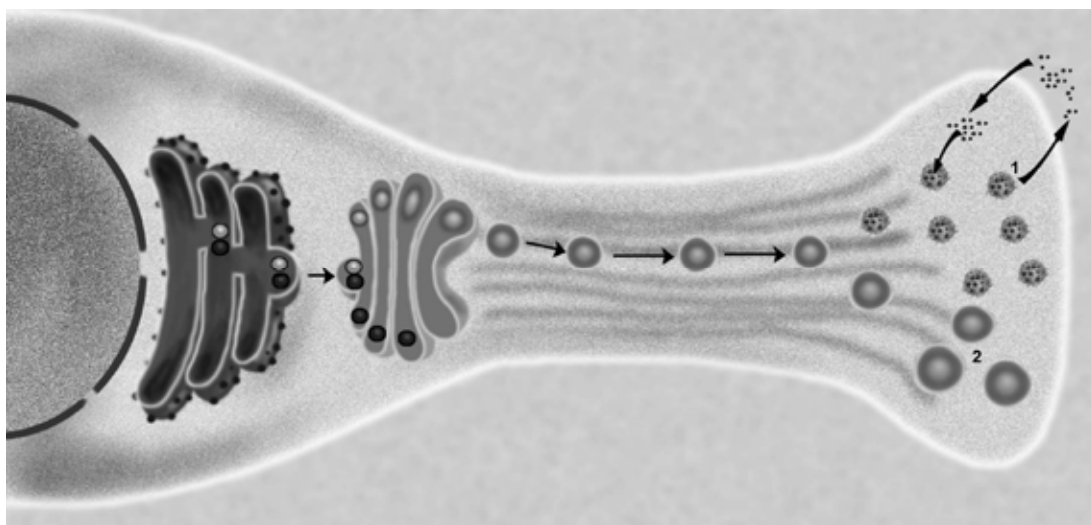


Figura 5.6. Síntesis y transporte de los neurotransmisores. El esquema ilustra la presencia de vesículas pequeñas (1) que contienen neurotransmisores sintetizados localmente en la terminal presináptica y vesículas grandes (2) que contienen neuropéptidos sintetizados en el soma neuronal y luego transportados a través de los microtúbulos hasta la terminal axonal.

Los neurotransmisores de molécula pequeña (aminoácidos y aminos) pueden ser recuperados de la hendidura sináptica, o bien ser sintetizados en la terminal presináptica a partir de enzimas que fueron transportadas desde el soma neuronal. Para estos neurotransmisores, el último paso del proceso es incorporar el neurotransmisor al interior de las vesículas sinápticas por medio de un mecanismo que genera un gradiente para la molécula en cuestión. Uno de los mecanismos más conocidos para este proceso es una bomba de protones ubicada en la pared de la vesícula. Al igual que los péptidos, las vesículas sinápticas pequeñas se organizan en un pool de liberación que se encuentra muy próximo a las zonas activas y un segundo pool de reserva que se mantiene unido al citoesqueleto del axón.

Liberación de los neurotransmisores

El proceso por el cual un neurotransmisor es liberado a la hendidura sináptica es complejo y está integrado por una secuencia de etapas, que invariablemente comienzan con la llegada de un potencial de acción a la terminal presináptica. El cambio de polaridad eléctrica de la membrana plasmática es determinante para que se desencadene la apertura de los canales de Ca^{++} voltaje dependiente como se aprecia en la figura 5.4 y 5.7.

La baja concentración intracelular (10^{-7} M) de este catión es una condición que se mantiene por numerosos mecanismos celulares, dado que el aumento del Ca^{++} en el citosol activa distintas cascadas de eventos, incluso algunos relacionados con la apoptosis celular. Por esta

razón, las células excitables poseen compartimentos celulares específicos para almacenar este catión como el retículo sarcoplasmático en las fibras musculares, o bien poseen distintas proteínas fijadoras del Ca^{++} citoplasmático como se ha demostrado en neuronas que contienen calbindina, calmodulina, parvoalbúmina, entre otras.

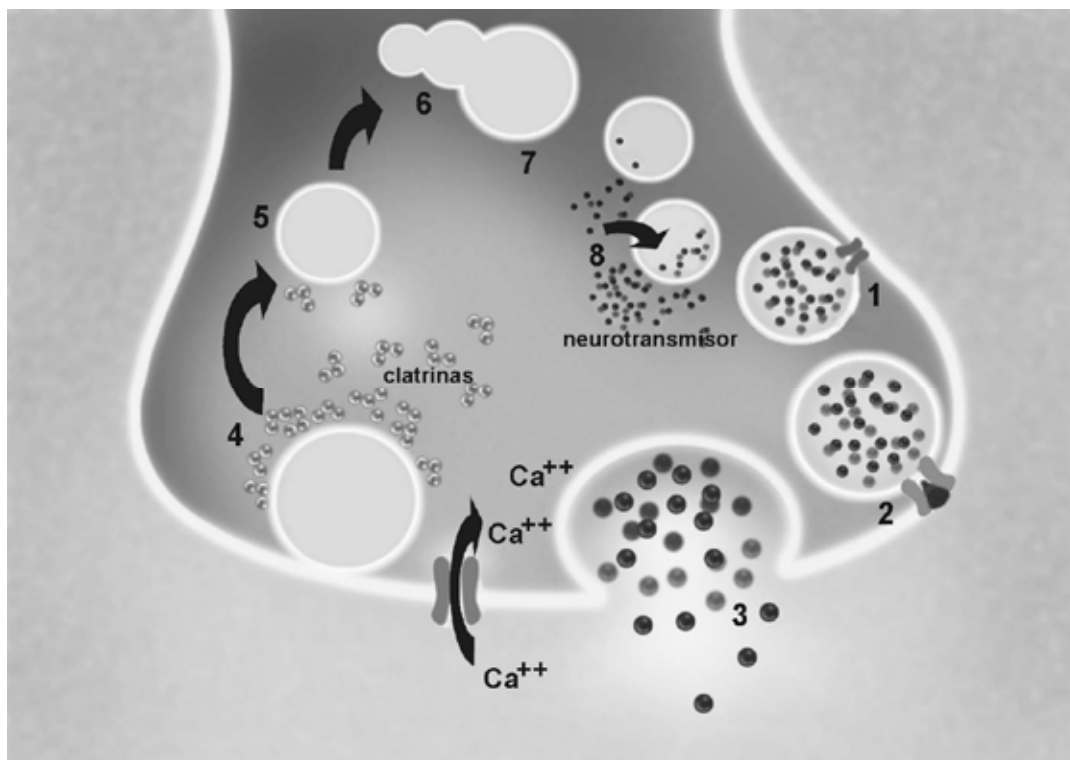


Figura 5.7. Esquema del ciclo de la vesícula sináptica donde se observan las distintas etapas que siguen las vesículas que contienen a los neurotransmisores (ver explicación en el texto).

La terminal presináptica posee abundantes canales de Ca^{++} voltaje dependiente y la llegada de un potencial de acción produce la apertura de estos canales y posibilita una rápida entrada local de Ca^{++} . La consecuencia del incremento del Ca^{++} citosólico es inmediata y produce la liberación por exocitosis de las vesículas sinápticas que se encuentran cebadas en las zonas activas de la terminal. Sin embargo, este es un proceso cíclico que conviene analizar conociendo todas sus etapas que han sido descritas con la denominación *de ciclo de la vesícula sináptica*. Esta secuencia de eventos comprende 9 pasos que pueden verse en la figura 5.7.

(1) El anclaje (docking) de la vesícula se produce cuando la membrana de las vesículas cargadas con las moléculas del neurotransmisor se fija a las zonas activas de la membrana presináptica por medio de un complejo proteico.

(2) El cebado (priming) de la vesícula es un proceso por el cual el sistema de anclaje queda listo para ser activado inmediatamente, por la entrada masiva de Ca^{++} . Este es el paso limitante para la liberación del transmisor ya que se ha demostrado que las vesículas ancladas, no son

capaces de fusionarse con la membrana para realizar la exocitosis cuando se bloquean las proteínas involucradas en la etapa de cebado.

(3) La fusión y exocitosis de la vesícula se desencadena durante los 0.3 mseg que siguen a la apertura de los canales de Ca^{++} voltaje dependiente, y permite el paso del neurotransmisor a la hendidura sináptica.

(4) La endocitosis de la vesícula es un proceso necesario para recuperar las vesículas sinápticas como envases del neurotransmisor y es mediado por proteínas del grupo de las clatrin.

(5) La translocación es un desplazamiento local de las vesículas recuperadas que se produce en forma simultánea al desprendimiento de las clatrin y aproxima las vesículas vacías a un endosoma de la terminal presináptica.

(6) La integración a un endosoma permite la reparación de la membrana de la vesícula y la incorporación de complejos proteicos a su pared.

(7) Por gemación la vesícula se separa del endosoma y queda lista para la siguiente etapa.

(8) La captación (uptake) del neurotransmisor es un mecanismo de transporte activo y se realiza utilizando una bomba de protones que crea un gradiente electroquímico hacia el interior de la vesícula. A favor de este gradiente las moléculas del neurotransmisor libres en el citoplasma son incorporadas a las vesículas sinápticas.

(9) Finalmente, la vesícula conteniendo el neurotransmisor realiza una nueva translocación hacia los sitios activos de la membrana presináptica donde se anclará nuevamente.

Los distintos mecanismos moleculares que se suceden durante el ciclo de la vesícula han permitido esclarecer numerosos mecanismos de acción que aparecen en algunas afecciones. Por ejemplo, en el botulismo la ingestión de la toxina producida por el *Clostridium botulinum* produce una parálisis flácida que puede terminar en la muerte por imposibilidad de contraer los músculos respiratorios. La toxina afecta primariamente todas las placas neuromusculares, de forma que el potencial de acción que desciende por el axón de las motoneuronas es incapaz de activar la contracción del músculo esquelético (parálisis). Esta toxina actúa como una proteasa sobre complejos específicos de proteínas que intervienen en el cebado de las vesículas y por lo tanto las vesículas no pueden completar el ciclo para liberar la acetilcolina en la hendidura de la placa neuromuscular.

Interacción neurotransmisor-receptor

La señalización química de una célula a otra está caracterizada por mecanismos moleculares que se constatan tanto en la neurotransmisión como en la señalización paracrina y endocrina. Estos tres tipos de comunicación celular comparten principios de funcionamiento directamente determinados por la interacción entre la molécula mensajera o ligando (neurotransmisores u hormonas) y el receptor de membrana. Se consideran como principios básicos: (1) una

especificidad de unión entre el transmisor y su receptor; y (2) una cascada de efectos que sigue a la unión de ambos.

La teoría que establece que las hormonas, neurotransmisores y fármacos producen sus efectos biológicos a través de la interacción con receptores celulares fue introducido por Langley en el año 1905. Las experiencias que apoyaban esta teoría se basaban en la extraordinaria potencia y similitud con que algunas drogas reproducían la respuesta biológica (agonistas), mientras otras sustancias bloqueaban tal efecto (antagonistas).

Actualmente contamos con estudios detallados que nos permiten reconocer la estructura química y la organización espacial de los receptores que se ubican en las membranas postsinápticas. Todos los receptores descriptos para moléculas neurotransmisoras (Figura 5.8, 5.9 y 5.10) son proteínas integrales de la membrana plasmática que la atraviesan en todo su espesor, con un sector extracelular que contiene los sitios de fijación para el neurotransmisor y un sector intracelular que puede estar asociado a diferentes mensajeros citoplasmáticos (segundos mensajeros).

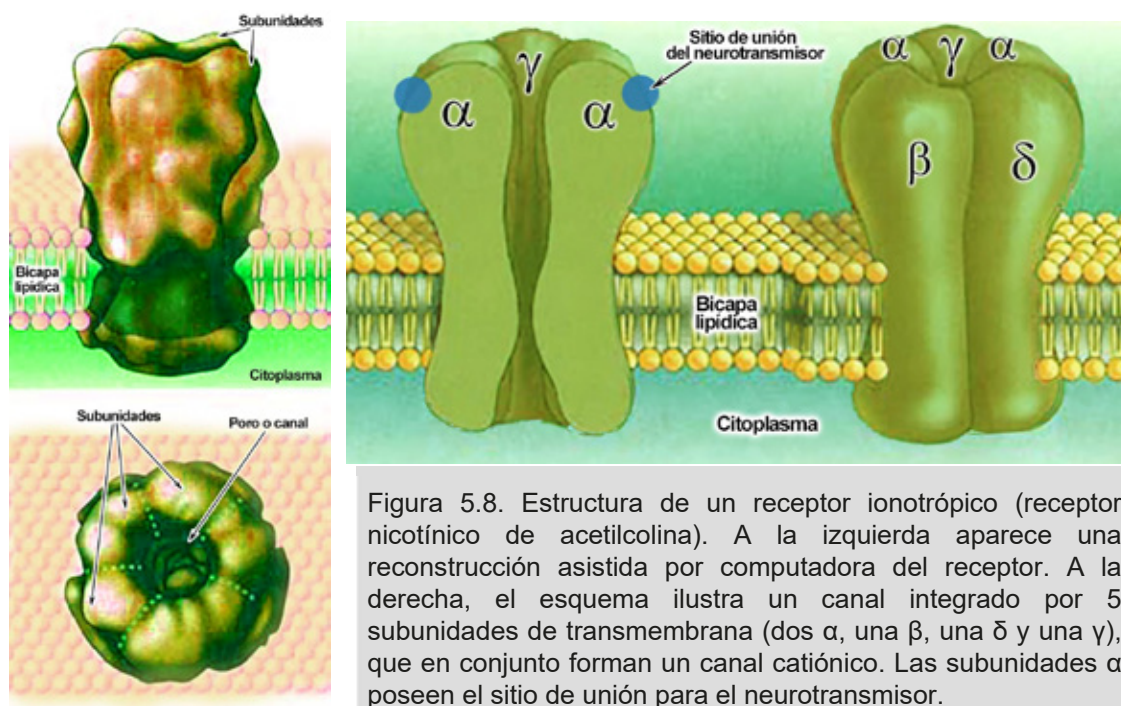


Figura 5.8. Estructura de un receptor ionotrópico (receptor nicotínico de acetilcolina). A la izquierda aparece una reconstrucción asistida por computadora del receptor. A la derecha, el esquema ilustra un canal integrado por 5 subunidades de transmembrana (dos α , una β , una δ y una γ), que en conjunto forman un canal catiónico. Las subunidades α poseen el sitio de unión para el neurotransmisor.

En el caso particular de las comunicaciones entre neuronas o entre neuronas y células efectoras es oportuno recordar que estamos transmitiendo una información eléctrica (potencial de acción), que se encuentra codificada en una frecuencia de descarga de los impulsos eléctricos. Por lo tanto, el mensaje será simplemente una mayor probabilidad para despolarizar (excitar) o hiperpolarizar (inhibir) a la membrana de la neurona postsináptica. De forma que muchos de los receptores de los neurotransmisores son simplemente canales iónicos (receptores ionotrópicos) que se abren, al ser modificados estructuralmente por la unión de la molécula neurotransmisora (Figura 5.8). Para comprender mejor la base de esta teoría recordemos, que una neurona recibe un enorme número de contactos sinápticos con diferentes

neurotransmisores, por lo cual la activación de un grupo de sinapsis genera potenciales postsinápticos excitadores (PPSE) o inhibidores (PPSI) que al sumarse simplemente aumentan o disminuyen la probabilidad de despolarizar la neurona postsináptica.

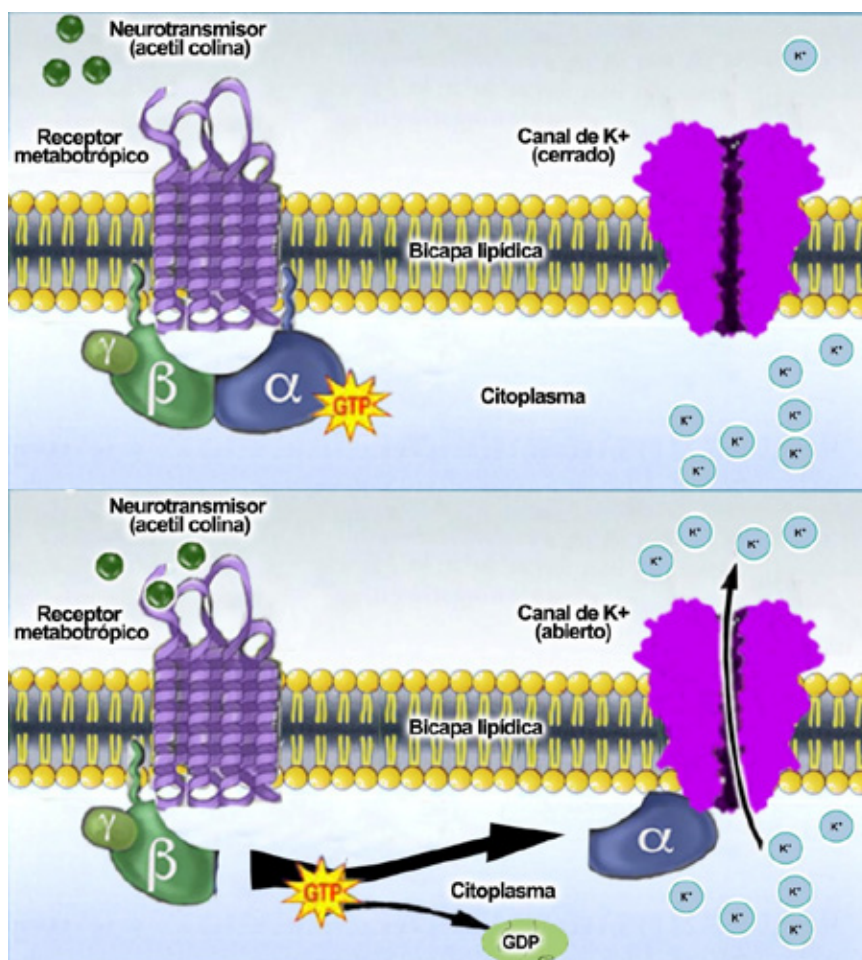


Figura 5.9. Estructura de un receptor metabotrópico (muscarínico tipo 2 de la acetilcolina). La activación de este tipo de receptor impulsa a un sistema de proteína G (subunidades α , β y γ) a fosforilar un canal que al abrirse modifica la conductancia iónica. En este caso la apertura del canal facilita la salida del K^+ y por lo tanto la membrana se hiperpolariza disminuyendo la probabilidad de transmitir un potencial de acción.

Sin embargo, dentro y fuera del sistema nervioso, existe una segunda categoría de receptores (receptores metabotrópicos) que son complejos proteicos transmembrana formados por 7 subunidades, cuyo sector intracelular está asociado con una cascada enzimática que afecta la concentración de un mensajero citoplasmático (Figura 5.9). Estos receptores son conocidos actualmente como GPCR pues el complejo proteico transmembrana se encuentra acoplado con una proteína G citoplasmática que desencadena una serie de eventos para modificar el estado de la célula postsináptica. Los receptores GPCR son abundantes en los distintos sistemas corporales y responden a distintos estímulos, de forma que se los ha identificado como receptores de estímulos lumínicos, del gusto y por supuesto de muchas moléculas neurotransmisoras. La proteína G acoplada al lado citoplasmático del receptor está formada por tres subunidades: alfa, beta y gama, como se observa en las Figura 5.9, 5.10 y

5.11. Estas subunidades dentro del citoplasma son las moléculas que actúan para modificar el estado de la célula postsináptica. Pueden modificar la diferencia de potencial de la membrana postsináptica debido a la fosforilación directa de algunos tipos de canales iónicos (Figura 5.9) o bien regular la concentración de un segundo mensajero (AMPc, IP₃, DAG, entre otros) que activa cadenas de eventos en el citoplasma celular (Figura 5.10 y 5.11).

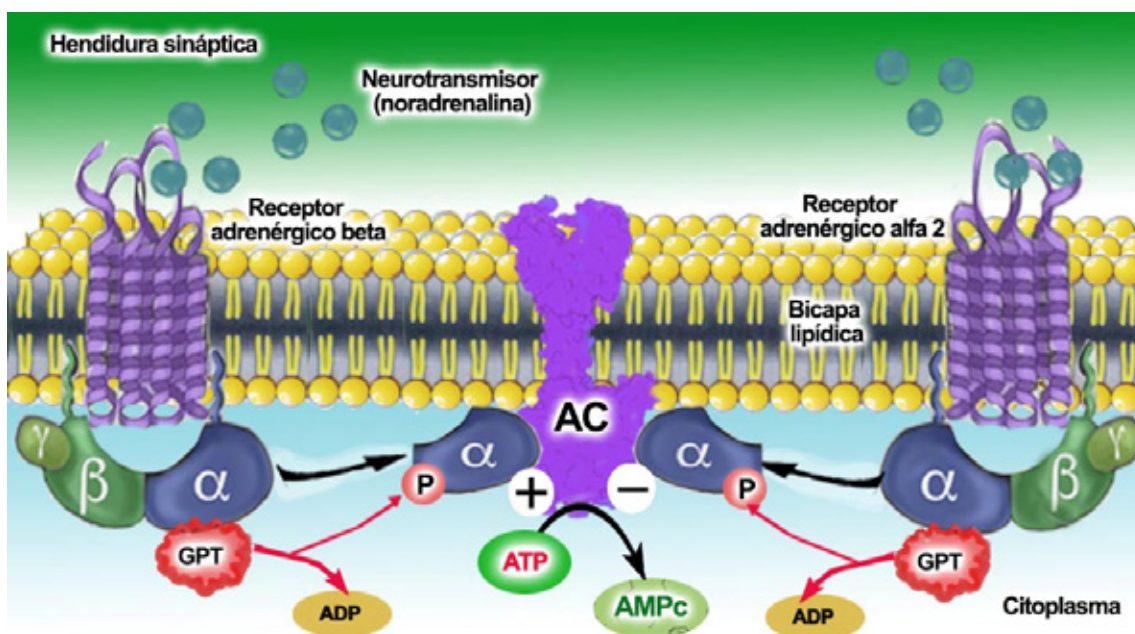


Figura 5.10. Mecanismo de acción de dos receptores metabotrópicos para el mismo neurotransmisor, pero con funciones opuestas. En el sector de la izquierda del esquema se observa como la noradrenalina cuando activa sus receptores β estimula una proteína G que fosforila la enzima adenil ciclasa e induce la formación de AMPc para comenzar de esta forma una cascada de sistemas enzimáticos. En forma opuesta del lado derecho se muestra el mecanismo del receptor α_2 que inhibe por la misma vía a la enzima y por lo tanto disminuye la concentración del AMPc.

A partir de la activación de un receptor GPCR existe también la posibilidad de estimular o inhibir la síntesis de nuevos receptores de membrana e inclusive de modificar la transcripción génica en la célula blanco. Este concepto es la base de la regulación del efecto de determinadas sustancias (hormonas, neurotransmisores y fármacos) sobre sus células blanco a través de mecanismos conocidos como retroalimentación (feedback) positiva y negativa. Es evidente que, para modificar la síntesis de proteínas, el efecto debe alcanzar el ADN nuclear, motivo por el cual este mecanismo ha sido propuesto como una de las bases moleculares del aprendizaje y la memoria.

Cuando aparece el concepto de moléculas receptoras, la ciencia comienza a visualizar un enorme campo para el uso de fármacos que tuviesen afinidad por determinado receptor debido a que una sustancia cuando ocupa un receptor puede actuar de tres formas distintas: (1) reproduciendo el efecto del neurotransmisor, (2) aumentando la potencia o el tiempo de acción del neurotransmisor y (3) bloqueando parcial o totalmente la acción del mismo.

La aceptación de la teoría de moléculas receptoras generó desde el primer momento muchos interrogantes. ¿Cuántos tipos de receptores posee un determinado neurotransmisor? ¿Puede un mismo neurotransmisor producir distintos efectos según el receptor que active? Durante los últimos 50 años los neurocientíficos en particular se han abocado a la búsqueda de distintas moléculas que pudieran clasificarse como receptores de membrana. Y quedó demostrado claramente la existencia de varios tipos de receptores para cada uno de los neurotransmisores más importantes. Cada tipo de receptor posee una conformación molecular específica, una distribución orgánica particular y efectos biológicos diferentes. La tabla 5.2 muestra a manera de ejemplo, los receptores catecolaminérgicos (adrenérgicos). más estudiados que se activan con la dopamina, la adrenalina o la noradrenalina. Actualmente se conocen 9 tipos de receptores adrenérgicos (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} , β_1 , β_2 , and β_3), algunos de ellos poco caracterizados y en proceso de investigación. Por su lado, 5 tipos de receptores para dopamina han sido identificados en distintas áreas del SNC.

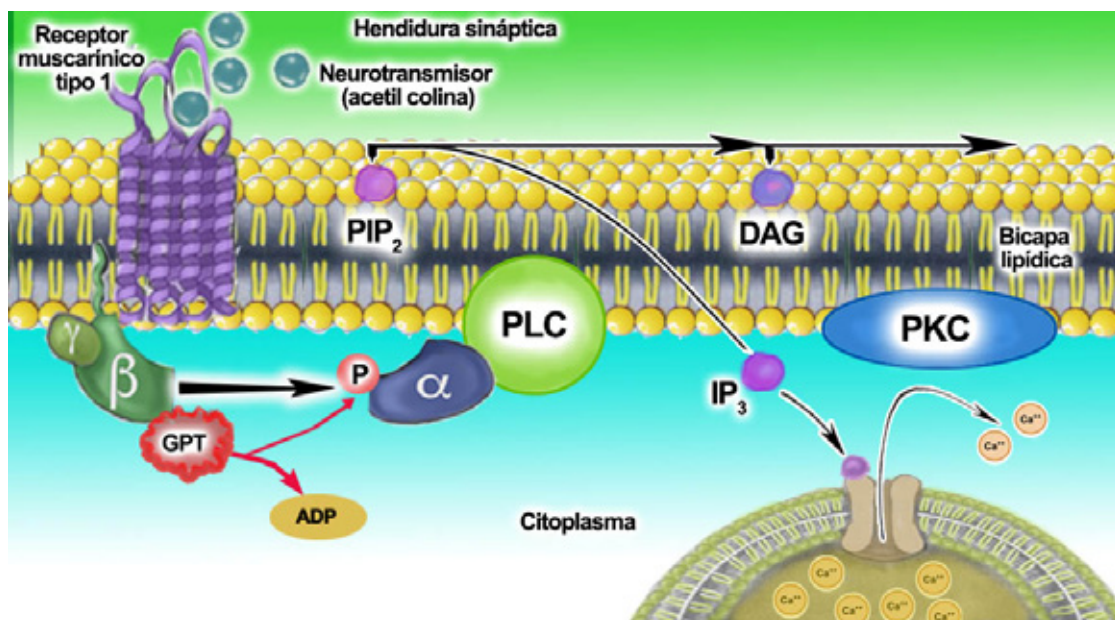


Figura 5.11. Estructura de un receptor metabotrópico (muscarínico tipo 1 de la acetilcolina). La activación de este tipo de receptor acoplado a una proteína G posee una doble vía de acción. Por un lado y en el nivel de la membrana plasmática promueve la formación de dos mensajeros citoplasmáticos el diacilglicerol (DAG) y el inositol trifosfato (IP_3). La subunidad α fosforilada activa la fosfolipasa C (PLC). De esta forma el efecto se amplifica y otros mecanismos celulares se ponen en actividad por el aumento del Ca^{++} en el citoplasma y la activación de sistemas enzimáticos como los distintos tipos de proteínas cinasas (PKC).

Una molécula neurotransmisora al poseer distintos receptores puede actuar sobre la célula postsináptica, pero al mismo tiempo, por medio de receptores ubicados en la membrana presináptica modular su tasa de liberación. Además, algunos sistemas de neurotransmisores actúan como moduladores de la liberación de otros y son volcados a la hendidura sináptica de una manera tónica para asegurar la liberación periódica de ciertas moléculas. Este tipo de

mecanismo se encuentra muy difundido en distintas áreas encefálicas y es la forma por medio de la cual se regulan varios circuitos neuronales.

Tabla 5.2. Algunos receptores catecolaminérgicos, sus tipos y mecanismos de acción

Neurotransmisor	Receptor	Ubicación	Mecanismo de acción
Adrenalina Noradrenalina	Adrenérgico α_1	Postsináptico en músculo liso, cardíaco y encéfalo	Formación de AMPc por activación de la enzima adenilciclasa
	Adrenérgico α_2	Presináptico en encéfalo. Postsináptico en páncreas y glándulas duodenales	Disminución de AMPc por inhibición de la enzima adenilciclasa
	Adrenérgico β_1	Postsináptico en músculo cardíaco	Formación de AMPc por activación de la enzima adenilciclasa
	Adrenérgico β_2	Postsináptico en músculo liso de bronquios y vasos sanguíneos	Formación de AMPc por activación de la enzima adenilciclasa
Dopamina	Dopaminérgico D_1 y D_5	Postsináptico en retina, tubérculo olfatorio y cuerpo estriado, bulbo olfatorio, amígdala, hipocampo, hipotálamo y corteza cerebral	Formación de AMPc por activación de la enzima adenilciclasa
	Dopaminérgico D_2 , D_3 y D_4	Postsináptico en sustancia nigra, corteza frontal, cuerpo estriado, núcleo acumbens e hipotálamo	Disminución de AMPc por inhibición de la enzima adenilciclasa

Metabolismo e inactivación de los neurotransmisores

Es condición imprescindible que la acción desencadenada por un neurotransmisor tenga un efecto temporal para que la célula postsináptica recupere su estado de reposo y se encuentre en condiciones de recibir una nueva descarga de neurotransmisores. Para que se cumpla esta premisa existen distintos mecanismos locales que se encargan de inactivar las moléculas neurotransmisoras liberadas.

La inactivación química se realiza por enzimas y algunas de ellas se encuentran en la densidad postsináptica, como es el caso de la acetilcolinesterasa (AChE) que se encarga de desdoblar la acetilcolina (ACh). Otras enzimas aparecen directamente en el líquido intersticial vecino a la hendidura sináptica, como sucede con la enzima carboxi-O-metiltransferasa (COMT) involucrada en el metabolismo de las catecolaminas.

Algunos neurotransmisores sufren una inactivación por recaptación hacia la terminal presináptica, donde también existen enzimas que degradan parcialmente la sustancia recuperada, como es el caso de las monoaminoxidasas (MAO) que actúan para catabolizar las catecolaminas. Otros neurotransmisores son removidos de la hendidura por captación hacia las terminaciones de los astrocitos que rodean a la sinapsis donde son metabolizados por enzimas específicas como es el caso del glutamato y del ácido gama amino butírico (GABA).

Es importante no sólo conocer los distintos mecanismos enzimáticos por los cuales el neurotransmisor es metabolizado, sino también, resulta gravitante establecer cuál es cuantitativamente el principal mecanismo de inactivación. En los ejemplos dados, la AChE es el principal mecanismo para eliminar de la hendidura sináptica a la ACh. Sin embargo, las catecolaminas son eliminadas en forma primaria por un mecanismo de recaptación hacia la terminal presináptica, y sólo un 20% de estos neurotransmisores es modificado químicamente por la COMT y las MAO.

Muchos fármacos actúan directamente sobre los mecanismos de inactivación de los neurotransmisores y de esta forma prolongan el tiempo de acción sobre el receptor. Tal es el caso de las anfetaminas y la cocaína que bloquean a la proteína transportadora de la dopamina (DAT dopamine transporter) hacia la terminal presináptica. De esta forma, estas drogas intensifican la acción del neurotransmisor sobre el receptor para mantener los efectos sobre varios sistemas encefálicos. Por otro lado, algunas sustancias que fueron utilizadas como venenos para insectos y parásitos, como los órganos fosforados actúan inhibiendo en forma muy específica la AChE, y así, la persistencia de la ACh en la hendidura sináptica es responsable de un conjunto de signos neurológicos que pueden terminar con la muerte del animal.

En los fenómenos de retroalimentación y tolerancia a algunos fármacos aparece un mecanismo más que explica la disminución de los efectos esperados. El exceso o incremento de la liberación de algunos neurotransmisores o las terapias prolongadas con agonistas inducen a la internalización de moléculas receptoras. De esta forma, los receptores expuestos disminuyen en cantidad por unidad de superficie en la terminal postsináptica y son necesarias mayores cantidades del neurotransmisor para producir el mismo efecto.

D) Principales sistemas de neurotransmisión en el SNC

Una de las tendencias para presentar los datos obtenidos con los distintos métodos de investigación del sistema nervioso es integrar la información morfológica, bioquímica y funcional

para establecer circuitos neurales que pueden ser activados o inactivados durante la expresión de una conducta. Siguiendo esta estrategia científica, puede considerarse al SNC como un conjunto de órganos formado por neuronas que se integran en circuitos lógicos. Es evidente que este concepto fue tomado por las ciencias informáticas como base para desarrollar las actuales computadoras y la inteligencia artificial que operan siguiendo una secuencia lógica para realizar una función determinada.

Entre el sistema nervioso animal y los circuitos creados por el hombre existe una diferencia operacional básica. En algún punto del circuito neural, la transmisión de la información se transforma de eléctrica a química. Las moléculas orgánicas involucradas en este proceso son los neurotransmisores que poseen una distribución y estructura química específica. Por esta razón, el SNC se transforma en un sistema mucho más complejo y adaptable debido a que cada neurotransmisor posee distintos receptores que codifican información diferente. Si las opciones dentro del sistema nervioso fueran como en una computadora, observaríamos dígito 0 (inhibición) y dígito 1 (excitación). Esta operación está representada en casi todos los órganos del SNC por los transmisores GABA o glicina (inhibición)-glutamato (excitación). Sin embargo, muchos de los sistemas que a continuación vamos a describir no pueden entenderse con este sencillo esquema. Por el contrario, se reconocen varios sistemas difusos que al ser activados o inhibidos ejercen un efecto modulador sobre numerosos circuitos neurales aumentando o disminuyendo la probabilidad de despolarizar las neuronas postsinápticas.

Estos conceptos que parecen obvios son los principios que han permitido conocer los efectos biológicos de estos circuitos utilizando sustancias agonistas y antagonistas de los neurotransmisores. Sin embargo, muchos fármacos no actúan directamente sobre los receptores, si no sobre los sistemas enzimáticos de síntesis y degradación, o bien sobre mecanismos de recuperación de los neurotransmisores. Por lo tanto, la lectura de los conceptos que a continuación exponemos debe realizarse sobre estos principios que han establecido, la existencia de agonistas y antagonistas (blockers) específicos por su acción sobre un tipo particular de receptor, y agonistas o antagonistas inespecíficos que pueden actuar de diversas formas sobre la liberación, la recaptación o la degradación química del neurotransmisor. Estas últimas drogas por si solas no aportan datos concluyentes sobre la activación de un tipo de receptor particular y peor aún muchas veces sus efectos son la sumatoria del efecto sobre varios neurotransmisores.

Sinapsis glutamatérgicas, gabaérgicas y glicerinérgicas

Tal como se mencionó previamente el neurotransmisor excitador por excelencia dentro del SNC es el glutamato, y como opuesto, las sinapsis que liberan GABA o glicina son inhibitoras. Dicho en otras palabras, la liberación de glutamato en una sinapsis aumenta la posibilidad de despolarizar la membrana de la célula postsináptica, mientras que los otros dos neurotransmisores alejan la membrana de la célula postsináptica del umbral de despolarización.

Son muchos los ejemplos que pueden citarse de sinapsis glutamatérgicas. La estimulación de las motoneuronas inferiores (NMI) de la médula espinal y el tronco del encéfalo es mediada por glutamato liberado por los axones de la neurona motora superior (NMS). Los axones de las neuronas sensitivas primarias que conducen el dolor liberan glutamato en los primeros estratos del asta dorsal de la médula espinal donde se encuentran distintos tipos de neuronas de la vía nociceptiva. El aminoácido glutamato es uno de los neurotransmisores más abundante e importante para la función normal del encéfalo y de la médula espinal. Se estima que más del 50% de las sinapsis encefálicas liberan este transmisor y su efecto excitador ha sido extensamente demostrado. Sin embargo, y como una paradoja fisiológica, las elevadas concentraciones del glutamato extracelular que pueden producirse como consecuencia de muerte neuronal son peligrosamente tóxicas para las neuronas y por tal motivo existe un eficiente mecanismo de captación glial para el glutamato.

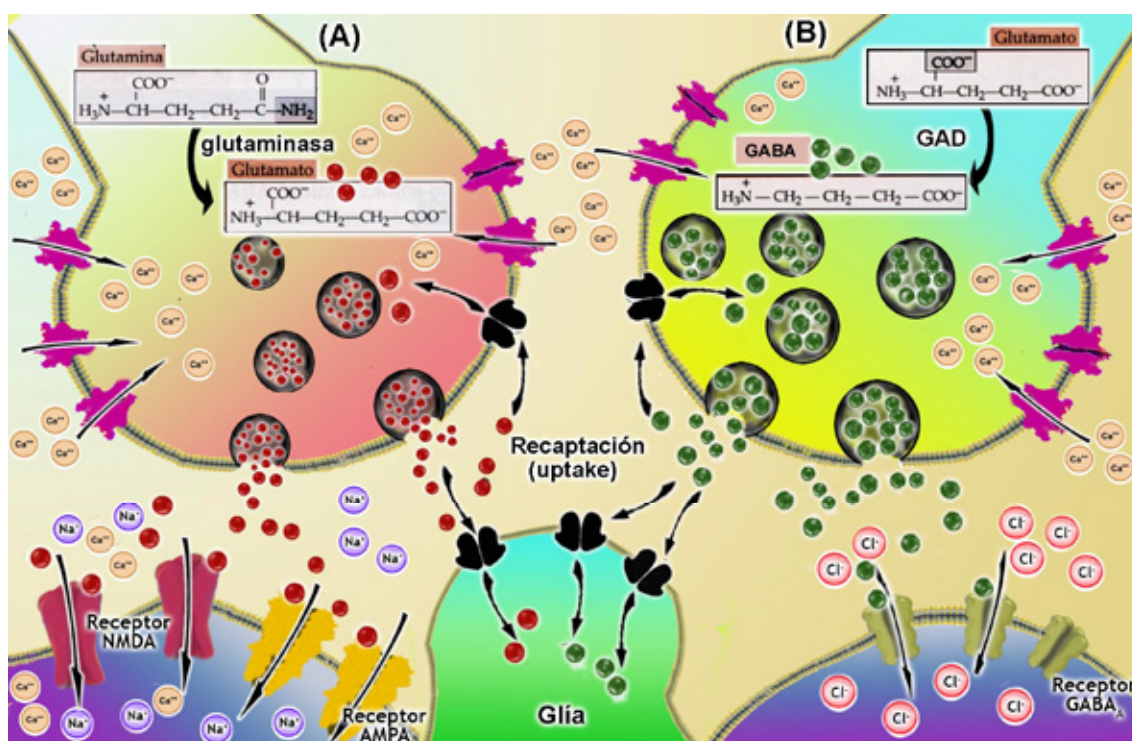


Figura 5.12. Esquema de una sinapsis glutamatérgica (A) y otra GABAérgica (B) (ver explicación en el texto). La llegada de un potencial de acción produce la apertura de los canales de Ca^{++} voltaje dependiente presentes en la terminal del axón y desencadenan la exocitosis del neurotransmisor. Los receptores de la membrana postsináptica se modifican estructuralmente cuando se unen con la molécula neurotransmisora.

A diferencia de los sistemas difusos, no podemos describir dentro del SNC sistemas glutamatérgicos puros, pues en todo lugar donde debe producirse un PPSE, el glutamato está presente y por lo tanto forma parte de casi todos los circuitos neurales que intervienen en las múltiples funciones del sistema nervioso. Sin embargo, para comprender la fisiología de las sinapsis glutamatérgicas es imprescindible considerarlas en conjunto con su antagonista natural, el GABA. En resumen, el SNC de los mamíferos posee dos neurotransmisores que operan en forma antagónica para obtener un balance que permita activar o inactivar los circuitos

neurales. Los fenómenos de aumento de excitabilidad están regulados por interneuronas que liberan glutamato y en forma opuesta los procesos que necesitan de una disminución de la excitabilidad se encuentran bajo el control de sinapsis GABAérgicas (Figura 5.12).

El precursor más importante del glutamato en las terminaciones sinápticas es la glutamina. Esta sustancia es liberada por las células gliales y en el citosol de las terminaciones presinápticas, es transformada en glutamato por una enzima mitocondrial, la glutaminasa. Una vez liberado en la hendidura sináptica, el neurotransmisor es inactivado por mecanismos de transportadores de glutamato de alta afinidad presentes en las terminaciones presinápticas y en las proyecciones gliales que rodean a la sinapsis.

Las modificaciones que el glutamato desencadena sobre la polaridad de la membrana postsináptica están mediadas por varios tipos de receptores que usualmente coexisten en la misma sinapsis. Dos de estos receptores son canales iónicos activados por el glutamato, el receptor AMPA cuando es activado aumenta la conductividad de la membrana para el Na^+ y desencadena en forma muy rápida un PPSE. El receptor NMDA también es un canal, pero permite el pasaje de Na^+ y Ca^{++} al interior de la célula, así como la salida de K^+ . Es un receptor con características particulares pues además de la unión con el glutamato, es necesario que el potencial de membrana se encuentra cerca de los -30 mV . Si el potencial de membrana se encuentra cerca del potencial de reposo (entre -40 y -65 mV) una molécula de Mg^{++} bloquea el mismo e impide la apertura del canal iónico (Figura 5.13).

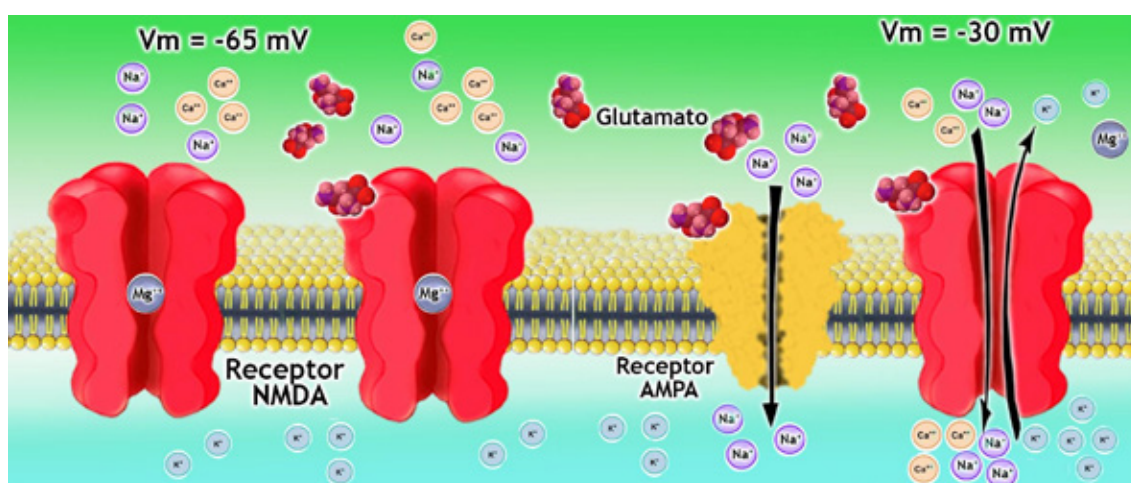


Figura 5.13. El esquema muestra los distintos estados de un receptor NMDA para el glutamato. Este receptor posee la particularidad de ser un canal inespecífico para cationes, y su apertura se logra cuando el glutamato se une y el potencial de la membrana alcanza valores cercanos a los -30 mV . Esta modificación de la polaridad permite que el ion Mg^{++} deje libre el canal y se desencadene la entrada de iones Na^+ y Ca^{++} y la fuga de iones K^+ . La presencia de receptores AMPA en la misma sinapsis colabora para modificar el potencial de membrana, pues se trata de un receptor ionotrópico que permite el ingreso del Na^+ cuando es activado por el glutamato. Ambos receptores producen potenciales postsinápticos excitadores.

Es evidente que la coexistencia de estos receptores en las mismas sinapsis está dada por su funcionalidad, ya que el receptor AMPA una vez activado desplaza el potencial de membrana hacia el valor necesario para que se active también el receptor NMDA. Es importante que se

entienda que un canal activado por ligando, como es el caso del receptor NMDA que permite la entrada de Ca^{++} a la neurona posee connotaciones importantes dado que este catión debe considerarse un mensajero citoplasmático que activa cascadas enzimáticas.

El receptor Kainato es otro receptor identificado para el glutamato. Este tipo de receptor también es un canal iónico de activación rápida, por este motivo en un principio se lo clasificó dentro del tipo AMPA (receptores AMPA/Kainato). Sus funciones son menos conocidas y actualmente existen teorías que lo subdividen en dos subtipos. Finalmente, el glutamato posee un receptor de tipo metabotrópico (mGluR) que activa un sistema de proteína G citoplasmático.

Al igual que el glutamato, el ácido gama amino butírico (GABA) fue identificado en el tejido nervioso encefálico durante la década del 50 y los detalles de su síntesis y degradación fueron descubiertos poco tiempo después. La mayoría de las neuronas inhibitorias en el SNC utilizan GABA y/o glicina como neurotransmisor. El GABA es el neurotransmisor más abundante en el encéfalo de los mamíferos y se ha estimado que entre un 30-45% de las sinapsis del SNC son GABAérgicas. Existe una característica evolutiva entre la distribución de GABA y glicina, ya que el tronco del encéfalo y la médula espinal poseen sinapsis inhibitorias de los dos tipos. Sin embargo, los derivados diencefálicos y telencefálicos poseen exclusivamente sinapsis GABAérgicas como neurotransmisor inhibitorio.

El GABA inhibe la capacidad de las neuronas de un mamífero para disparar potenciales de acción. Al contrario del glutamato, el GABA no es un metabolito esencial, ni es utilizado para la construcción de proteínas, de manera que la presencia de GABA en las neuronas es una buena indicación de que las células son parte de un circuito GABAérgico. Como se señaló anteriormente el GABA se encuentra en las interneuronas de circuitos locales y no forma sistemas definidos. Sin embargo, existen neuronas GABAérgicas de proyección, con axones largos como las células de Purkinje del cerebelo.

El GABA es sintetizado a partir del ácido glutámico por la enzima ácido glutámico decarboxilasa (GAD), la cual se encuentra casi exclusivamente en las neuronas GABAérgicas. La enzima GAD necesita como cofactor el fosfato de piridoxal (un derivado de la vitamina B_6), y esta es la causa de por la cual la deficiencia de vitamina B_6 en las fórmulas para lactantes provoca una reducción en el contenido de GABA del encéfalo, pérdida de la inhibición sináptica y alta predisposición a convulsiones que en algunos casos resultan fatales.

El mecanismo de inactivación del GABA liberado es similar al del glutamato. En las neuronas y en la glía existen transportadores de alta afinidad para el GABA. La mayor parte del GABA es convertida finalmente en succinato, el cual es metabolizado en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos. Las enzimas mitocondriales, GABAa oxoglutarato transaminasa (GABA-T) y el succínico semialdehído deshidrogenasa (SSAD) son las encargadas de catalizar esta degradación. El bloqueo de la enzima GABA-T produce una elevación en el contenido tisular de GABA, pero dado que esta enzima se encuentra ampliamente distribuida es muy probable que este incremento sea de GABA extrasináptico. Además, está demostrado que la principal vía de inactivación del GABA en las sinapsis es el mecanismo de recaptación y en consecuencia no

resulta muy apropiado utilizar los inhibidores de la GABA-T como fármacos destinados a incrementar las reservas funcionales de GABA para aumentar el tono inhibitorio central.

Debido a que una de las causas de crisis epilépticas es una disminución de la inhibición neuronal, las sustancias que inhiben la GABA-T son utilizadas actualmente como anticonvulsivantes. Sin embargo, en un futuro próximo, el advenimiento de inhibidores específicos de la recaptación de GABA reducirá el uso de fármacos anticonvulsivantes que bloquean la acción de la enzima GABA-T. De la misma forma, los fármacos que actúan como agonistas o como moduladores de los receptores GABA (barbitúricos y benzodiazepinas) también se utilizan clínicamente para tratar la epilepsia, además tienen efectos sedantes y son anestésicos eficaces.

Se han hecho enormes esfuerzos por conocer los tipos y la distribución de los receptores GABAérgicos. Desde la década del 90 se conoce la existencia de por la menos, tres tipos de receptores para el GABA. El receptor $GABA_A$ es un receptor ionotrópico formado por subunidades proteicas que forman un canal de Cl^- . En este receptor se han reconocido sitios de unión extracelulares para el GABA, las benzodiazepinas, los barbitúricos, el alcohol y los esteroides sexuales femeninos (estradiol y progesterona). La activación de los receptores $GABA_A$ por la molécula del neurotransmisor abre un canal de Cl^- y permite la entrada del anión que hiperpolariza la membrana postsináptica disminuyendo la probabilidad para despolarizar esa célula (Figura 5.14).

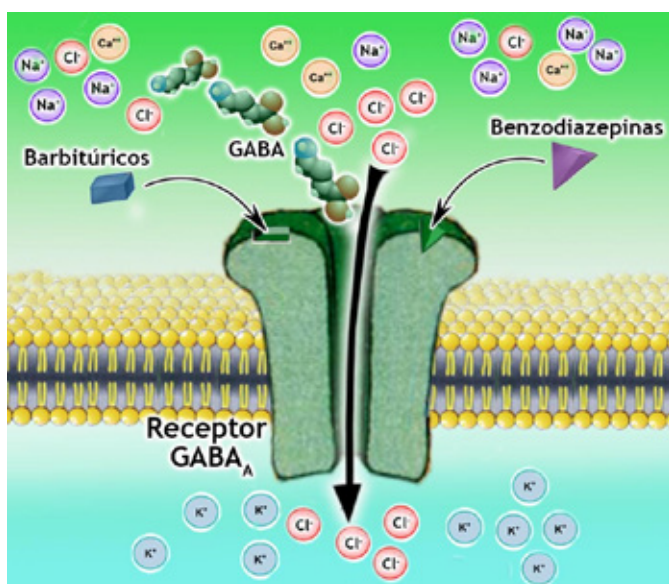


Figura 5.14. El receptor $GABA_A$ es un canal de Cl^- que además posee sitios de fijación para otros compuestos como son los barbitúricos y las benzodiazepinas. Estos fármacos no producen la apertura del canal por sí mismas, sino que potencian la acción del neurotransmisor. Debe existir una importante liberación de GABA cuyo efecto es intensificado por la acción de estos compuestos, prolongando el tiempo y la intensidad del efecto biológico.

El alcohol, las benzodiazepinas y los barbitúricos no poseen por sí mismos la propiedad de abrir el canal ionóforo, pero potencian y prolongan el efecto del GABA sobre este tipo de receptores. El efecto de los esteroides sexuales es aún poco claro, se conoce un importante dimorfismo sexual, probablemente debido a la falta de interacción de los andrógenos con el receptor $GABA_A$. El principal problema es que los estrógenos actúan también sobre la actividad de la GAD regulando directamente la velocidad de síntesis de GABA (Figura 5.12).

El receptor GABA_B se ubica en ambos sectores, pre y postsináptico y es de tipo metabotrópico. Su acción en los ganglios sensitivos es mediada por una proteína G que directa o indirectamente (vía AMPc) inhibe la entrada de Ca⁺⁺ y de esta forma modifica la liberación del neurotransmisor. En el SNC actúa preferentemente sobre la conductancia de la membrana para el K⁺, el aumento de la permeabilidad para este catión hiperpolariza la célula y previene la despolarización. Un tercer tipo de receptores ha sido propuesto para explicar los efectos del GABA sobre la inhibición de la nocicepción y la prevención de convulsiones. Este receptor denominado GABA_c explicaría los efectos que se observan cuando se administran conjuntamente inhibidores de la recaptación de GABA con antagonistas específicos para receptores GABA_A (bicuculline) y GABA_B (phaclofen).

El GABA ha sido estudiado en relación con numerosas funciones y existen extensas revisiones sobre su fisiología, bioquímica y farmacología, pero de la misma forma que sucede con el glutamato estos efectos biológicos exceden el propósito de este capítulo.

Las sinapsis glicerinérgicas también producen potenciales postsinápticos inhibidores. La distribución del aminoácido neutro glicina en el SNC está más restringida que la del GABA. En comparación con otros aminoácidos, la glicina está presente en una concentración elevada en la sustancia gris de la médula espinal, aunque las cantidades presentes en las raíces nerviosas son reducidas. Alrededor del 50% de las sinapsis inhibitorias de la médula espinal y del tronco encefálico usan glicina, mientras que el resto de la inhibición encefálica es principalmente GABAérgica.

La glicina es el más simple de los aminoácidos y se encuentra en casi todo el organismo. No se sabe si las neuronas lo transportan desde la sangre o si es sintetizado a medida que aumentan los requerimientos en las terminaciones sinápticas. Se forma a partir de otro aminoácido, la serina en un proceso en el cual se elimina un grupo hidroximetilo en presencia de la isoforma mitocondrial de la serina hidroximetiltransferasa (SMH) y tetrahidrofolato como cofactor. La degradación tiene lugar por desaminación oxidativa gracias a la acción de una glicina oxidasa (GO) para dar ácido glioxílico. Existen pocos estudios sobre los receptores para la glicina y no se han postulado hasta el momento distintos tipos de receptores. La glicina liberada genera un PPSI en la neurona postsináptica uniéndose a un canal aniónico que permite la entrada de Cl⁻ e hiperpolariza la membrana, en forma similar a cómo actúa el GABA.

Abundantes axones glicinérgicos terminan directamente sobre las dendritas de las motoneuronas inferiores de las astas ventrales de la médula espinal. Estos axones glicerinérgicos provienen principalmente de las neuronas inhibitorias de Renshaw, que al activarse producen PPSI que permiten que la NMI pueda espaciar los potenciales de acción y de esta forma evitan la tetanización de la fibra muscular. La estricnina, una sustancia usada con frecuencia en el siglo pasado para el control de plagas, bloquea la acción de la glicina y el cuadro clínico de intoxicación se caracteriza por contracciones tónico-clónicas y movimientos opistótonos y es una evidencia de la importancia que tiene la inhibición postsináptica sobre la actividad del músculo estriado esquelético.

Sistemas colinérgicos centrales y periféricos

La transmisión colinérgica utiliza acetil colina (ACh) como neurotransmisor y está ampliamente difundida en el reino animal. Desde hace varias décadas se conoce a la unión neuromuscular como el principal ejemplo de transmisión colinérgica, y la mayoría de las teorías sobre los principios de la neurotransmisión han surgido de estudios sobre esta particular sinapsis. La ACh liberada en la placa neuromuscular activa los receptores nicotínicos ubicados en la membrana de la fibra muscular estriada. Estos receptores son canales catiónicos de Na^+ que se abren y producen los potenciales de placa que al sumarse inician la cascada de eventos que finalizan con la contracción del músculo esquelético.

Por otro lado, todos los ganglios autonómicos (simpáticos y parasimpáticos) utilizan la ACh como transmisor químico entre la neurona preganglionar y la postganglionar. Además, las fibras postganglionares del sistema parasimpático son colinérgicas y existe evidencia sobre ciertas terminaciones simpáticas de la piel que también liberan ACh.

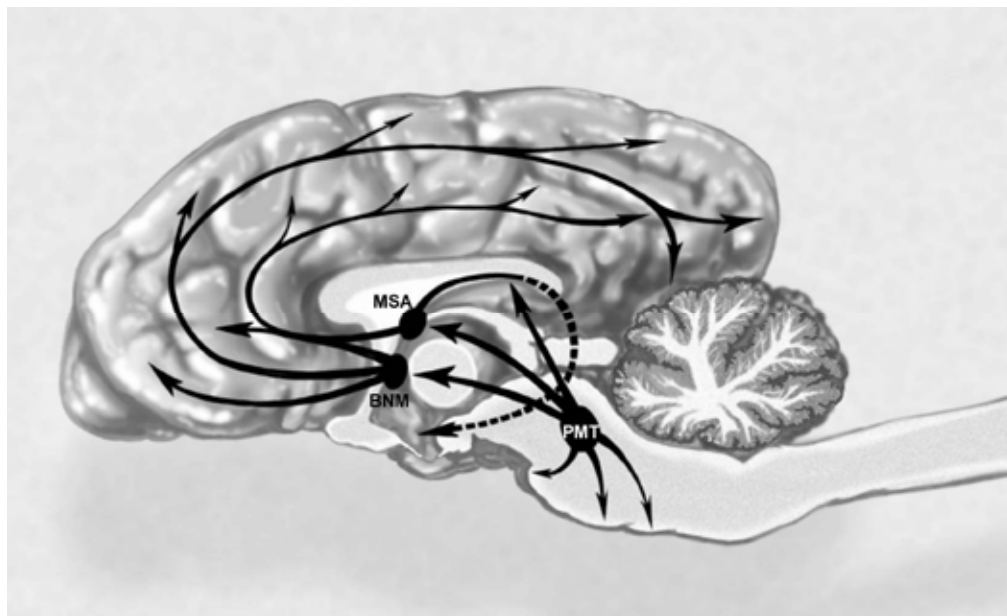


Figura 5.15. Sistemas colinérgicos del encéfalo canino. La figura muestra los sectores donde se concentran los cuerpos de las neuronas colinérgicas. En el tronco del encéfalo el complejo pontotegmento mesencefálico (PMT) reúne varios núcleos. Mientras que el área septal media (MSA) y el núcleo basal de Meynert (BNM) son dentro de las estructuras límbicas los principales centros que producen ACh.

Las neuronas motoras inferiores de la médula espinal que comandan el músculo estriado son neuronas colinérgicas, de manera que las colaterales del axón que realizan sinapsis con las neuronas inhibitorias de Renshaw también liberan ACh.

En el interior del encéfalo existen varios circuitos colinérgicos, aunque muchas de las funciones de la ACh en algunos de estos circuitos no son tan claras (Figura 5.15). Se conoce la importancia de esta sustancia en la fisiología del dolor, pero no se conocen exactamente los

circuitos que intervienen en esta función. Existen por lo menos dos núcleos colinérgicos en el tegmento del mesencéfalo (núcleo pedúnculo pontino y tegmental laterodorsal) que proyectan sus axones hacia el tálamo y la corteza hipocámpal. En la amígdala, el cuerpo estriado, la banda diagonal de Broca y algunos núcleos septales se han reportado importantes cantidades de neuronas colinérgicas. Además, en la neocorteza se ha comprobado la existencia de neuronas que colocalizan ACh y péptido intestinal vasoactivo (VIP).

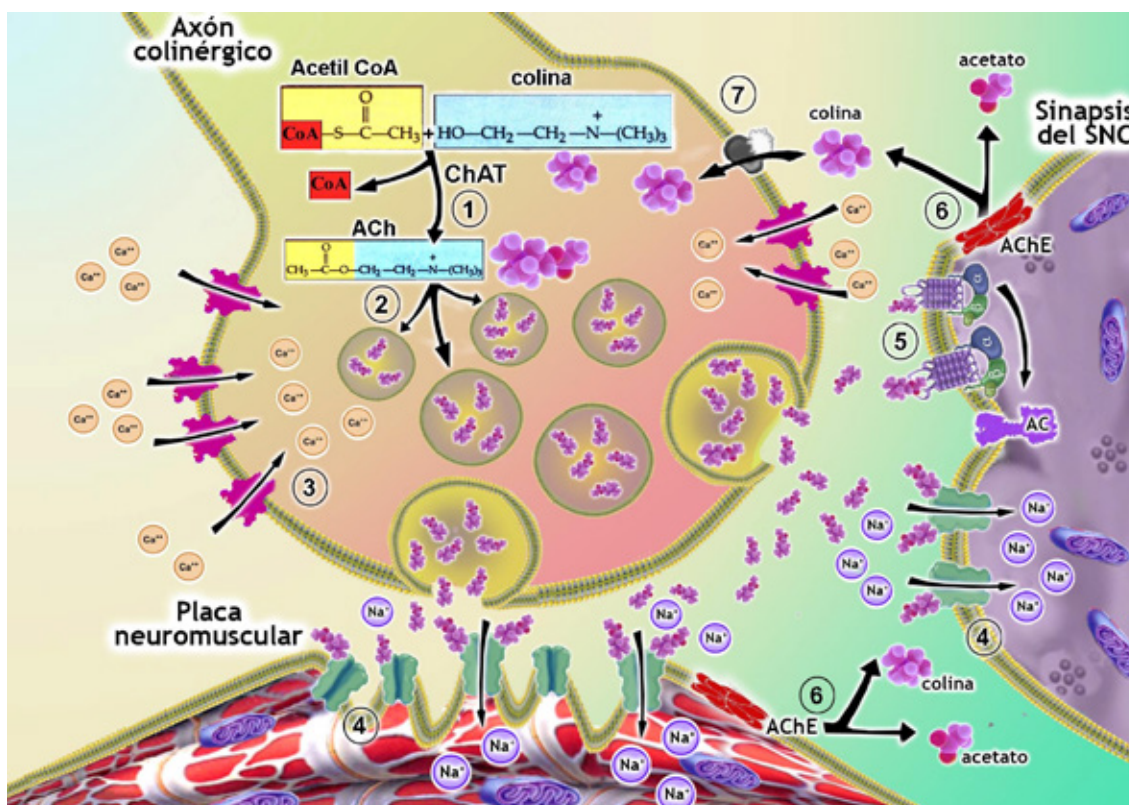


Figura 5.16. El esquema muestra la típica sinapsis colinérgica de una placa neuromuscular con receptores nicotínicos y una sinapsis colinérgica del SNC donde aparecen tanto receptores muscarínicos como nicotínicos. En el extremo del axón colinérgico, la enzima ChAT (1) es el paso limitante para la síntesis de ACh que rápidamente es ingresada a las vesículas sinápticas (2). El proceso de liberación es desencadenado por el ingreso de Ca^{++} (3) y el neurotransmisor se une a los receptores nicotínicos (4) en la placa neuromuscular para despolarizar la membrana por el ingreso de Na^+ . Este mecanismo de acoplamiento entre el axón de la motoneurona y la fibra muscular estriada esquelética es el inicio para la contracción muscular. En las sinapsis colinérgicas del SNC pueden encontrarse receptores nicotínicos o muscarínicos. Estos últimos (5) activan sistemas de proteína G que inician cascadas enzimáticas. La AChE ubicada en la membrana postsináptica degrada la ACh en colina y acetato (6). La colina es reingresada a la terminal del axón por un transporte activo de la membrana presináptica (7).

La ACh es el éster acético de la colina y se forma a partir del ácido acético proveniente de la acetil coenzima A (acetil CoA) y la colina. Esta reacción es catalizada en el citosol de la terminal presináptica, por la enzima colina acetiltransferasa (ChAT) también conocida como

colina acetilasa (Figura 5.16). La ACh sintetizada es incorporada rápidamente a las vesículas sinápticas por un mecanismo donde interviene una bomba de protones que genera en el interior de la vesícula un gradiente electroquímico favorable para la entrada del neurotransmisor.

Se ha calculado que cada vesícula sináptica en las terminales del axón de una NMI contiene entre 10.000 y 16.000 moléculas de ACh. La liberación de la ACh responde a los principios generales de la transmisión sináptica y se produce en respuesta al incremento citosólico de Ca^{++} como consecuencia de la apertura de canales voltaje dependiente que se activan por la llegada de un potencial de acción a la terminal presináptica.

En la hendidura sináptica la ACh se une a los receptores de la membrana postsináptica y luego es rápidamente inactivada por la acción de las colinesterasas. Numerosos tipos de colinesterasas han sido reportados, y cada tipo posee una actividad hidrolítica diferente según el sustrato (especificidad de sustrato), así como una distinta localización tisular. En términos generales podemos resumir que existe una colinesterasa verdadera o acetilcolinesterasa (AChE) presente principalmente en los tejidos nerviosos y fibras musculares esqueléticas (Figura 5.16). Por otro lado, existe una pseudocolinesterasa (butiril y propionilcolinesterasa) presente en una amplia variedad de órganos.

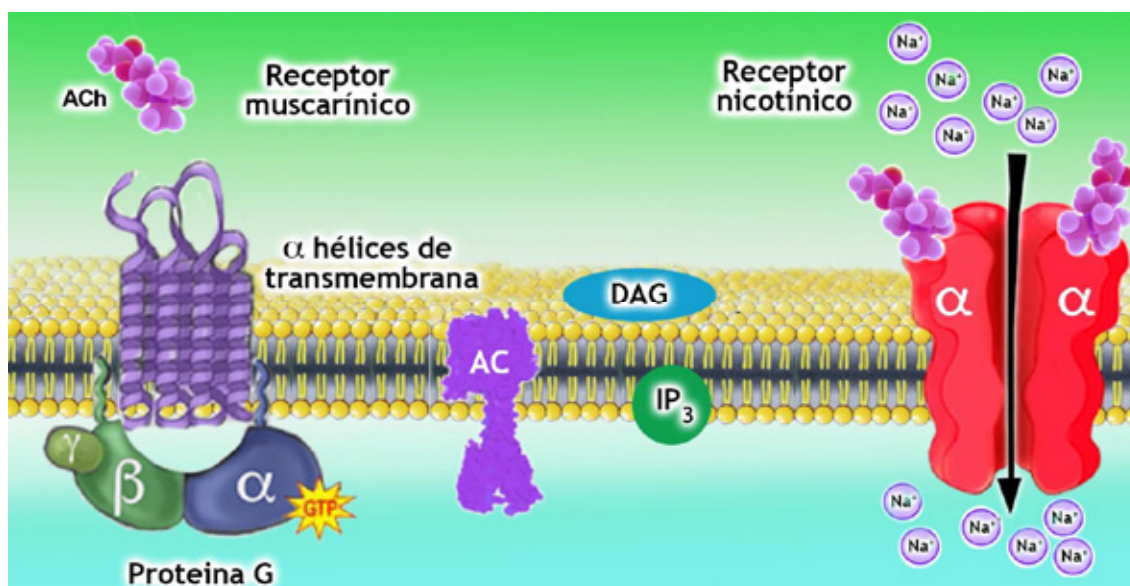


Figura 5.17. Esquema estructural de los dos tipos de receptores para la acetil colina. El receptor nicotínico es un canal catiónico que permite el paso del Na^+ cuando se activa. El receptor muscarínico metabotrópico (GPCR) está formado por 7 alfa hélices de transmembrana que poseen en el sector extracitoplasmático el sitio de unión para el neurotransmisor. En el sector intracitoplasmático el receptor posee una íntima conexión con un sistema de proteína G. Esta proteína está formada por tres subunidades que activan o inhiben segundos mensajeros vía la enzima anhidrasa carbónica (AC), el diacilglicerol (DAG) o el inositol trifosfato (IP_3).

La AChE se encuentra presente en la membrana postsináptica y en la membrana de las terminaciones gliales próximas. Hidroliza la ACh y libera una molécula de colina y otra de acetato. La colina es rápidamente transportada hacia el interior de la terminal presináptica, por un mecanismo Na^+ dependiente. Sin embargo, sólo el 35-50% de la colina liberada por acción

enzimática es recuperada por este mecanismo y debe considerarse éste, como uno de los factores limitantes para la producción de ACh y el mantenimiento de la funcionalidad sináptica.

En las sinapsis que liberan ACh han sido identificados dos categorías de receptores. (1) El receptor nicotínico (Figura 5.16 y 5.17) es una proteína integral de membrana (PM 250.000), pentamérica, formada por 5 cadenas polipeptídicas (2 subunidades α , una β , una γ y una δ), y que en conjunto forman un canal iónico (canal activado por ligando), con aspecto de roseta (ver figura 5.8). Ambas subunidades α , poseen el sitio activo para la fijación del neurotransmisor. Esta unión desencadena un cambio conformacional del conducto central haciéndolo permeable a los cationes con molécula menor a 0.65 nanómetros de diámetro. En consecuencia, la acción de la ACh mediada por los receptores nicotínicos es un aumento de la permeabilidad de la membrana postsináptica, principalmente para el Na^+ que determina la despolarización de la célula. Este efecto excitador se ha estudiado ampliamente en la unión neuromuscular y en los ganglios del sistema autónomo, y algunos estudios exponen evidencia de la presencia de estos receptores en diversas zonas del encéfalo donde la ACh actuaría como un facilitador.

Tabla 5.3. Principales receptores muscarínicos de la acetil colina

Acetil colina	Muscarínico M_1	Muscarínico M_2	Muscarínico M_3
Localización	Postsinápticos en SNC, ganglios entéricos y gástricos	Postsinápticos en músculo auricular y sistema de conducción cardíaco. Presináptico en neuronas	Postsináptico en fibras musculares lisas y células glandulares.
Mecanismo de acción	Aumento del [DAG] e [IP3]. PPSE por disminución de la conductancia del K^+	Disminución del [AMPc]. PPSI por aumento de la conductancia del K^+	Aumento del [IP3]. PPSE por aumento de la conductancia del Ca^{++}
Efecto biológico	Excitación en el SNC. Secreción gástrica. Aumento motilidad gastrointestinal	Disminución de la actividad cardíaca. Inhibición en el SNC.	Secreción glandular. Contracción del músculo liso.

(2) La familia de receptores muscarínicos (M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , y M_5) está ampliamente difundida en los distintos sistemas orgánicos, incluido el SNC (Figura 5.16 y 5.17). Todos estos receptores son receptores metabotrópicos (GPCR) formados por proteínas integrales de membrana (PM 78.000), con siete dominios de transmembrana y dos extremos terminales. El extremo extracelular contiene el sitio activo para la ACh, mientras que el sitio intracelular se encuentra acoplado a un sistema de proteína G formados por tres subunidades (a, b y g). La activación de un receptor muscarínico produce diferentes efectos según la cascada de enzimas que activa y la célula postsináptica involucrada, tal como se aprecia en la tabla 5.3. En general, los

resultados de varias investigaciones sugieren que los receptores M_1 , M_3 , y M_5 actúan incrementando la formación del inositol trifosfato y el diacil glicerol con efectos excitatorios, mientras que los receptores M_2 , y M_4 disminuyen la producción de AMPc con efectos inhibitorios.

Un detalle de suma importancia para la interpretación de los mecanismos de acción de los fármacos que actúan sobre los sistemas colinérgicos radica en que este tipo de transmisión sináptica se presenta prácticamente inalterada en todo el reino animal. De manera que muchos de los insecticidas y fármacos destinados a controlar las ectoparasitosis de los animales son sustancias que alteran la transmisión colinérgica en la placa neuromuscular, los ganglios autonómicos, el sistema digestivo y el SNC. Es evidente que estas sustancias también son potenciales tóxicos para los mamíferos y su uso debe ser rigurosamente controlado (ver cuadro de texto 5.1). En medicina veterinaria la intoxicación por exposición o ingesta de pesticidas es una enfermedad que se presenta en forma frecuente en algunos lugares en particular.

Cuadro de texto 5.1. Los compuestos organofosforados

La intoxicación por organofosforados puede presentarse tanto en seres humanos como en animales y se debe a una inhibición irreversible de la enzima AChE. La presentación clínica de esta intoxicación puede mostrar signos variados que afectan al sistema respiratorio, digestivo, cardiovascular, muscular y nervioso. La inhibición de la enzima AChE en sangre, SNC y otros tejidos causa una excesiva estimulación de los receptores muscarínicos (corazón, glándulas sudoríparas y SNC) y nicotínicos (músculo esquelético, médula adrenal y ganglios autonómicos y del SNC) producida por una acumulación de ACh en la hendidura sináptica. Los compuestos organofosforados se han usado ampliamente como insecticidas, pesticidas, aditivos del petróleo y agentes nerviosos en la guerra química (gas Sarín y Tabún). Estos compuestos son altamente lipofílicos, razón por la cual atraviesan fácilmente las membranas epiteliales y se distribuyen por todo el organismo, particularmente en los tejidos grasos. La intoxicación puede ser de tipo aguda o crónica dependiendo del compuesto, la cantidad ingerida y la vía de absorción. En los países en vías de desarrollo, los compuestos organofosforados con actividad anticolinesterasa están disponibles principalmente en la forma de pesticidas y se estima que causan entre 750.000 y 3.000.000 de intoxicaciones por año en seres humanos. A fines del siglo pasado, algunas campañas destinadas a eliminar plagas utilizando este tipo de compuestos terminaron en desastres ecológicos y la muerte de distintas especies de la fauna local, debido principalmente a la capacidad del producto para depositarse en los tejidos corporales y mantener su toxicidad.

Sistemas catecolaminérgicos

El término catecolaminas se aplica a todos los compuestos orgánicos que contienen un grupo catecol (un anillo benzénico con dos grupos hidroxilos adyacentes) y un grupo amino. Los neurotransmisores catecolaminérgicos ampliamente reconocidos son la dihidroxi-fenilalanina o dopamina (DA) y sus productos metabólicos, la norepinefrina o noradrenalina (NA) y la epinefrina o adrenalina (A). En los últimos años los términos adrenalina y dopamina se han hecho muy populares y de uso común. El primero como sinónimo de energía e incluso agresividad, mientras que la dopamina se la reconoce como la principal molécula biológica involucrada en los fenómenos de recompensa y en las adicciones.

La DA es un neurotransmisor de gran importancia en el encéfalo y está ausente en el resto de los tejidos corporales, con excepción del ganglio simpático cervical rostral. La acción de la DA se ha investigado en relación con distintas conductas y su mayor relevancia apareció cuando se identificó como uno de los principales neurotransmisores involucrados en el mecanismo de recompensa cerebral. Sin embargo, ya desde hace tiempo se conocía sus efectos sobre la actividad motora voluntaria y el control de la liberación de prolactina. El sistema dopaminérgico encefálico (Figura 5. 18) es mucho más complejo en su organización que el sistema noradrenérgico. El número de neuronas dopaminérgicas estimadas en el mesencéfalo de roedores (rata y ratón) es de aproximadamente 30.000-40.000 en comparación de las 10.000 neuronas noradrenérgicas presentes en el tronco encefálico. La anatomía de los mayores circuitos dopaminérgicos es bien conocida y se los suele dividir en diferentes sistemas que poseen los somas neuronales en centros o áreas encefálicas específicas.

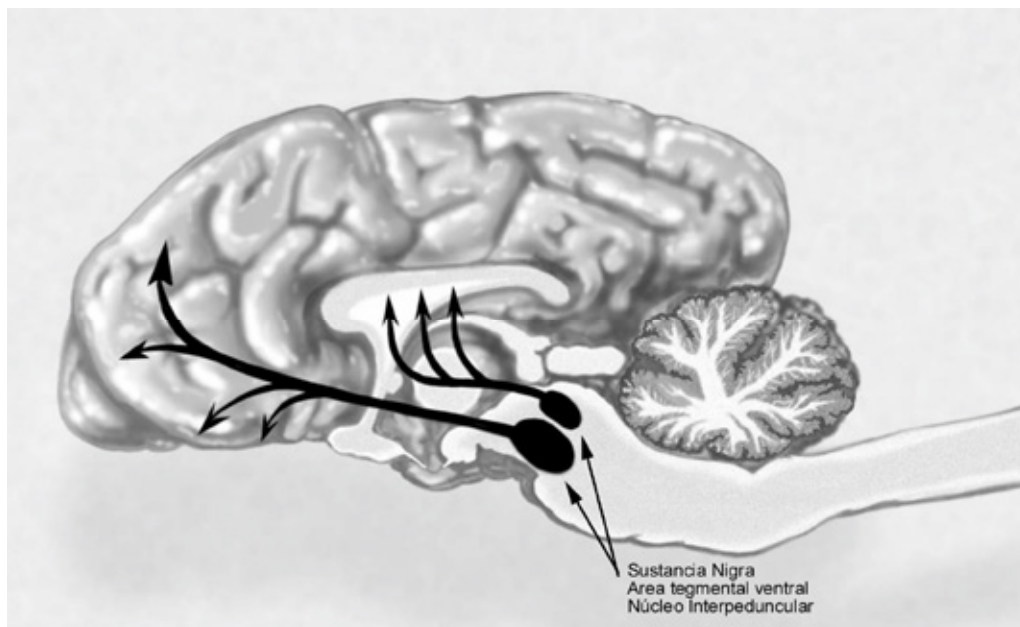


Figura 5.18. Esquema de los sistemas dopaminérgicos largos del encéfalo canino. En la figura se observan los principales núcleos y áreas del tronco del encéfalo que contienen los cuerpos de las neuronas DAérgicas que proyectan sus axones hacia el telencéfalo y el diencéfalo formando los sistemas nigroestriatal, mesolímbico y mesocortical.

(1) Los sistemas DAérgicos cortos están representados por las neuronas interplexiformes de la retina y por el sistema periglomerular del bulbo olfatorio.

(2) Los sistemas DAérgicos intermedios son varios, pero el sistema tubero-infundibular (tubero-hipofisiario) es el más conocido por su importancia en la inhibición de la liberación de prolactina por la adenohipófisis. Está formado por neuronas cuyo soma se encuentra en el núcleo arcuato y núcleo periventricular con axones que proyectan hacia la eminencia media, el tallo y el lóbulo intermedio de la hipófisis. Se ha descrito, también, un sistema incerto-hipofisiario (neuronas ubicadas en el hipotálamo dorsal y caudal) y un sistema periventricular (neuronas esparcidas en la médula oblongada y el puente). Estos sistemas poseen axones que terminan en contacto con los capilares del sistema porta hipofisiario, de manera que la DA pasa a la sangre que llegará rápidamente a las células glandulares de la adenohipófisis. Sobre las células productoras de prolactina, la DA ejerce una fuerte inhibición que reduce la producción y liberación de esta hormona.

(3) Los sistemas largos incluyen casi el 80% del total de neuronas dopaminérgicas encefálicas. Sus cuerpos están alojados en el mesencéfalo (sustancia nigra, área tegmental ventral y núcleo interpeduncular) y de acuerdo con sus fibras de proyección se subdividen en tres sistemas (Figura 5.18) involucrados en diferentes conductas. El sistema nigroestriatal (Figura 5.18 y 5.19) posee neuronas con el soma ubicado en la sustancia nigra del mesencéfalo, sus axones proyectan al cuerpo estriado y poseen una función relevante sobre la modulación de la actividad motora extrapiramidal. La disminución de DA en el cuerpo estriado de los humanos como consecuencia de la pérdida de neuronas de este sistema es la causa de la enfermedad de Parkinson. En los animales, las diferencias estructurales del sistema motor y su funcionamiento tienen como resultado la ausencia de esta enfermedad como entidad patológica.

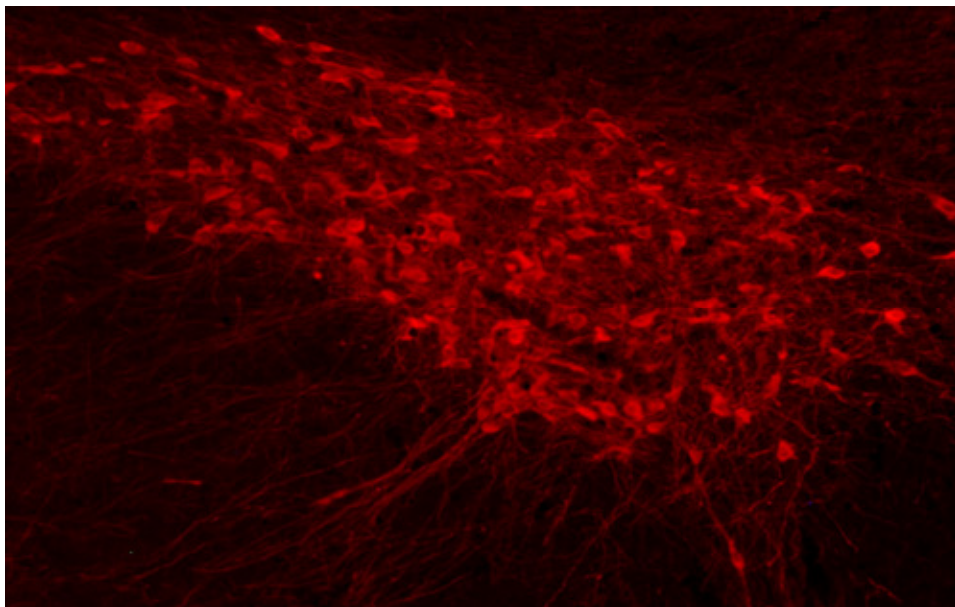


Figura 5.19. Microfotografía de los cuerpos de las neuronas DAérgicas en la sustancia nigra (parte compacta) de un roedor. Las neuronas se marcaron con un anticuerpo contra la enzima tirosina hidroxilasa y se revelaron con una fluoresceína roja.

El sistema mesolímbico está formado por neuronas DAérgicas ubicadas en el área tegmental ventral del mesencéfalo con proyecciones axonales que alcanzan distintos centros límbicos del

cerebro, principalmente núcleos del área septal, tubérculo olfatorio, núcleo accumbens, núcleos de la amígdala, y corteza olfatoria. Este sistema se asocia con distintas funciones, pero destaca la importancia de la DA en los mecanismos de recompensa y satisfacción. El sistema mesocortical también está formado por neuronas DAérgicas ubicadas en el área tegmental ventral del mesencéfalo, pero sus proyecciones alcanzan la corteza límbica (corteza prefrontal, cíngulo y área entorinal) y su activación también aparece relacionada con los mecanismos de recompensa. Por lo tanto, este neurotransmisor se encuentra en constante investigación para interpretar los fenómenos químicos encefálicos que subyacen a las adicciones a distintas sustancias.

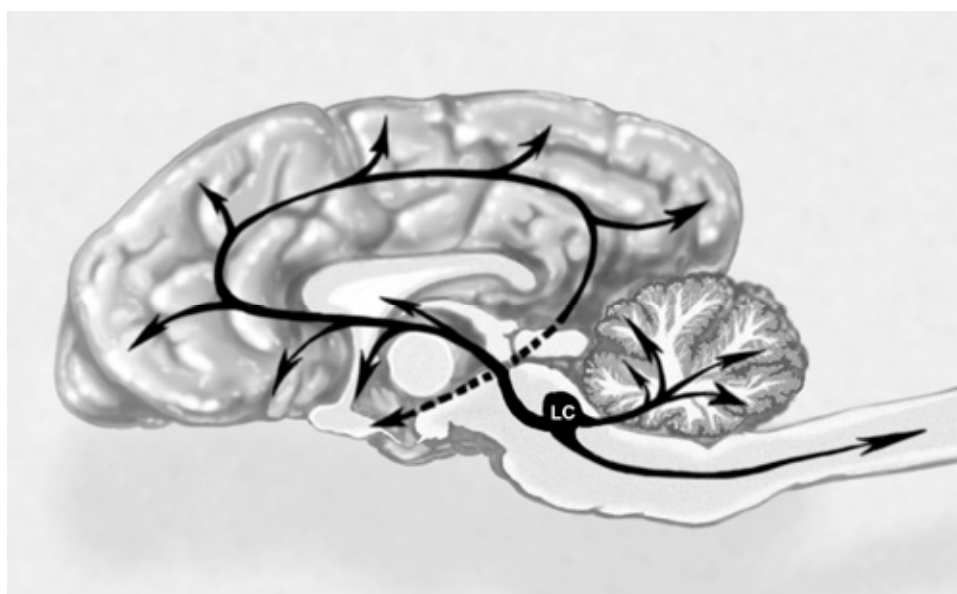


Figura 5.20. Sistemas noradrenérgicos del encéfalo canino. En la figura se observa que los cuerpos de las neuronas noradrenérgicas se encuentran sólo en el locus coeruleus (LC), desde aquí proyectan sus axones en forma difusa hacia el telencéfalo, el cerebelo, el diencéfalo y la médula espinal.

En el SNC, la NA es el neurotransmisor de un importante número de neuronas con el cuerpo celular ubicada en el locus coeruleus del tronco del encéfalo (Figura 5.20). Los axones de estas neuronas se proyectan en forma difusa a casi todo el encéfalo y, por lo tanto, éste es uno de los pocos sistemas, sino el único sistema, que posee conexiones con la corteza cerebral y la corteza cerebelosa. La acción de la NA en el encéfalo se ha asociado con un enorme número de funciones, pero la más estudiada y conocida es su relación con el ciclo sueño-vigilia. La NA es también el neurotransmisor utilizado por la segunda neurona motora del sistema simpático (neurona postganglionar), por lo cual sus mecanismos de acción y sus efectos biológicos han sido ampliamente estudiados.

Los sistemas adrenérgicos no existen como tales en el SNC, si bien han sido visualizadas neuronas adrenérgicas en el área tegmental ventral. Estas se encontraban dispersas y entremezcladas con otras neuronas catecolaminérgicas. Sin embargo, la A es considerada un neurotransmisor liberado por la neurona postganglionar del sistema simpático ya que se

encuentra en proporciones variables (5-15%) en el interior de las vesículas sinápticas noradrenérgicas. En forma opuesta, la médula adrenal es adrenérgica en un 90-95%.

La síntesis de la DA comienza con la captación desde la sangre del aminoácido tirosina que es rápidamente hidroxilado por la enzima tirosina hidroxilasa (TH) que lo transforma en dihidroxifenilalanina (DOPA). Esta reacción es la etapa limitante para la formación de los neurotransmisores catecolaminérgicos, y las sustancias que inhiben o bloquean esta síntesis como la α metiltirosina reducen considerablemente el contenido de catecolaminas en el tejido nervioso. La DOPA en el citosol de la terminal presináptica es decarboxilada por la enzima DOPA decarboxilasa (DC) y transformada en DA. Esta sustancia es inmediatamente incorporada al interior de las vesículas sinápticas. En las neuronas noradrenérgicas en el interior de las vesículas, la enzima dopamina β hidroxilasa (DBH) cataliza la formación de NA (Figura 5.21).

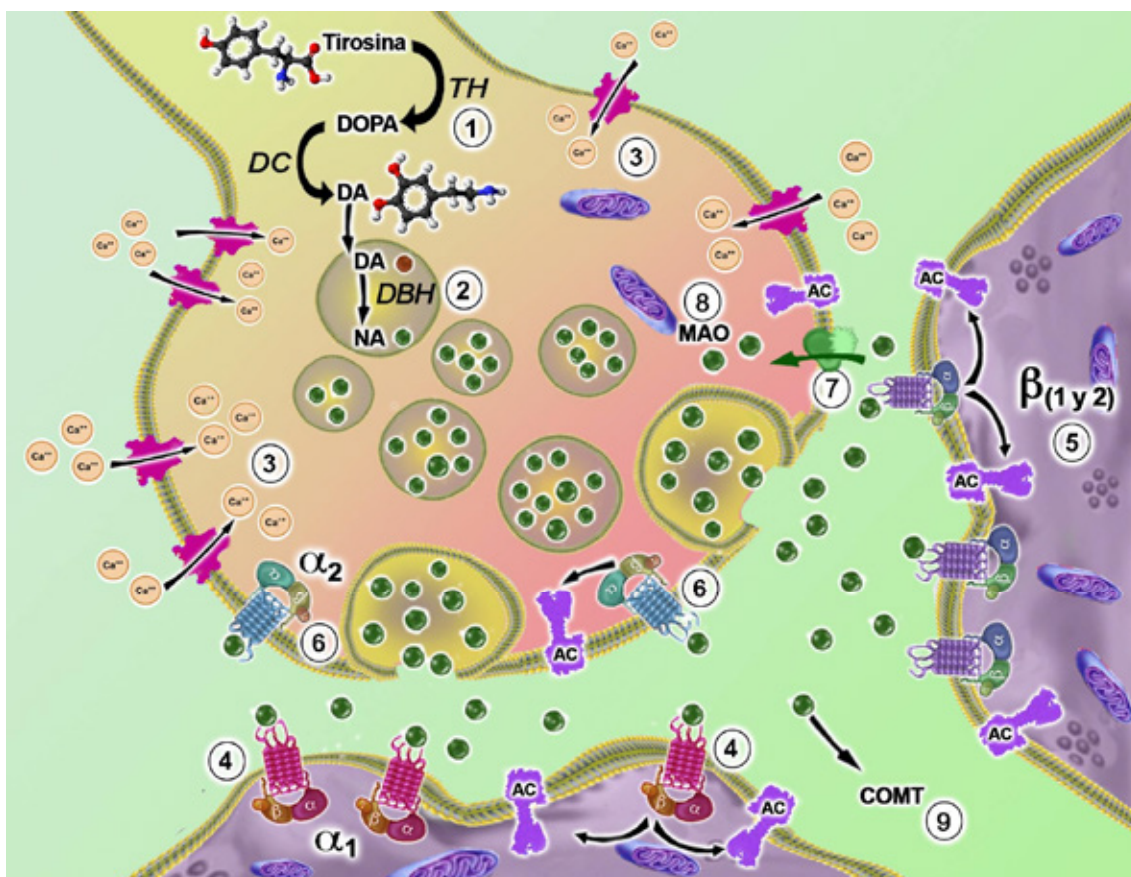


Figura 5.21. Sinapsis catecolaminérgicas. La enzima TH (1) es el paso limitante para la síntesis de las catecolaminas que son ingresadas a las vesículas sinápticas en la forma de DA, pero sufren una metilación en el interior que la transforma en NA (2) cuando se trata de neuronas NAenérgicas. El proceso de liberación es desencadenado por el ingreso de Ca^{++} (3) y el neurotransmisor se une a los receptores α_1 (4), β_1 , β_2 (5) o α_2 (6) según el tejido involucrado. El principal mecanismo de inactivación de las catecolaminas es el transporte activo que recupera por una bomba (DAT) el neurotransmisor liberado (7), mientras que una pequeña proporción de las catecolaminas liberadas es metabolizada por la MAO (8) y la COMT (9).

Existe una etapa más para las células adrenérgicas, y está dada por la metilación de la NA para transformarse en A. Lo extraño de esta etapa es que la enzima feniletanolamina-N-

metiltransferasa (PNMT), responsable de la incorporación del grupo metilo, se encuentra en el citosol de la terminal presináptica, por lo cual es posible que la NA sea expulsada de la vesícula, transformada en A y transportada nuevamente al interior de la vesícula, mecanismo que parece poco eficiente y quizás no sea el real.

La inactivación de las catecolaminas es un proceso mucho más lento que el descrito para la ACh. La eliminación de estos neurotransmisores de la hendidura se produce por recaptación hacia la terminal presináptica (Figura 5.21). Este mecanismo es saturable, Na^+ dependiente y necesita de energía para funcionar, todo indica que es un transporte activo mediado por un complejo de proteínas de membrana conocido como DAT (transportador de DA). El porcentaje del neurotransmisor recuperado por este proceso es dependiente de la densidad de innervación catecolaminérgica del tejido y ha sido estimado en un 40-60% del total liberado.

Existen también, dos enzimas encargadas de inactivar las catecolaminas liberadas. La monoaminoxidasa (MAO) que se encuentra principalmente en el citosol de la terminal presináptica adherida a la membrana externa de las mitocondrias y que cataliza la transformación de las aminas libres a sus aldehídos (Figura 5.21). La carboxi orto metil transferasa (COMT) es una enzima extracelular e inespecífica que cataliza la transferencia de grupos metilo. En conjunto ambas enzimas producen como principales metabolitos el ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) y la metoxitiramina, que finalmente se transforman en ácido homovanílico (HVA) y vanilmandélico (VMA).

Los receptores catecolaminérgicos son de distinto tipo y se encuentran ampliamente distribuidos en todo el organismo, pues tal como se mencionó las terminaciones postganglionares del sistema simpático liberan NA (ver capítulo de sistema nervioso autónomo). La tabla 5.4 resume los principales receptores para la NA y su distribución en distintos tejidos.

Sin embargo, en las últimas décadas han aparecido reportes con nuevas clasificaciones de receptores para DA (D_1 , $\text{D}_{2\text{S}}$, $\text{D}_{2\text{L}}$, D_3 , D_4 y D_5) y para NA y A (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 y β_3). Estos nuevos hallazgos aun requieren de más exhaustivas y concluyentes pruebas experimentales. Todos estos receptores son del tipo metabotrópicos tipo GPCR (Figura 5.17 y 5.21) que activan o inhiben una enzima citoplasmática relacionada con la formación de un segundo mensajero. Al igual que los receptores muscarínicos de la ACh, la activación de los receptores catecolaminérgicos produce un efecto biológico diferente según el órgano innervado. El receptor D_1 se expresa en forma abundante en la membrana postsináptica de neuronas de los sectores de terminación del sistema nigroestriatal y mesolímbico y se lo considera de importancia en la regulación de la actividad motriz. Su activación conduce a un aumento de la concentración del AMPc y la consecuente formación de PPSE. Por su parte el receptor D_2 también se expresa en sectores encefálicos similares al anterior, tanto en la parte pre como postsináptica. De manera que los agonistas de este receptor producen un efecto bifásico. Los receptores presinápticos inhiben la liberación de dopamina al disminuir la concentración de AMPc, mientras los postsinápticos son excitadores. Varios fármacos antipsicóticos utilizados para tratar esta enfermedad y la esquizofrenia son antagonistas de los receptores D_2 .

Tabla 5.4 Distribución de los receptores NA en algunos tejidos corporales y el efecto que produce su activación.

Tipo de tejido	Órgano	Receptor a	Receptor b
Fibras musculares lisas	Vasos sanguíneos	a contracción (vasoconstricción)	_____
	Esfínter pilórico	a ₁ contracción	_____
	Esfínter vesical	a ₁ contracción (cierre)	_____
	Músculo erector del pelo	a ₁ contracción (piloerección)	_____
	Músculo del iris	a ₁ contracción (midriasis)	_____
	Capas musculares del intestino	_____	b ₂ relajación
	Músculo bronquial	_____	b ₂ relajación (broncodilatación)
	Capas musculares del útero	_____	b ₂ relajación
	Capas musculares de la vejiga	_____	b ₂ relajación
	Cuerpos eréctiles del pene	_____	b ₂ relajación (erección)
Fibras musculares cardiacas	corazón	_____	b ₁ inotropismo positivo. b ₁ dromotropismo positivo b ₁ batmotropismo positivo
Células hepáticas	Hígado	a ₁ glucogenólisis	_____
Fibras musculares esqueléticas	Músculos estriados	_____	b ₂ glucogenólisis
Pinealocitos	Glándula Pineal	a síntesis y liberación de melatonina	_____
Plaquetas	Sangre	a ₂ agregación	

Los efectos de la DA poseen una importancia gravitante en algunas enfermedades de los primates como la enfermedad de Parkinson y la córea de Huntington, en las cuales se encuentra seriamente comprometido el sistema nigroestriatal. Las psicosis y las adicciones a las drogas son ejemplos en medicina humana donde se ven comprometidos los otros dos sistemas dopaminérgicos largos (mesolímbico y mesocortical). Sin embargo, en medicina veterinaria los fármacos que actúan sobre la neurotransmisión mediada por DA son poco usados. En forma opuesta, los efectos de la NA y la A son los mismos que se producen por un aumento del tono del sistema simpático y dependen de la activación de los receptores para estas sustancias presentes en los distintos tejidos. Se han hecho numerosas revisiones sobre el tipo de receptor, su efecto y su distribución en cada uno de los órganos de la economía animal, tal como muestra la tabla 5.4 a manera de ejemplo.

La médula adrenal desde un concepto embriológico es un ganglio simpático con neuronas postganglionares modificadas morfológica y bioquímicamente. Estas neuronas simpáticas no desarrollan neuritas y vuelcan el neurotransmisor a la sangre, por lo cual es más apropiado aplicar el concepto de hormonas. La modificación bioquímica más importante es la presencia de una alta proporción de PNMT que cataliza la transformación de NA en A. La estimulación de la médula adrenal desencadena la liberación al torrente circulatorio de un producto que contiene un 90-95% de A. Esta hormona actúa fijándose a los mismos receptores que se activan por vía neural (sistema simpático) transformando la respuesta simpática en un mecanismo dual y combinado.

Sistemas serotoninérgicos

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) es una de las moléculas mensajeras más antiguas del reino animal y puede encontrarse incluso en organismos unicelulares eucariotas (paramecio) donde modula la conducta natatoria y el crecimiento. Los primeros estudios sobre esta molécula estuvieron dirigidos a identificar sus propiedades de contracción del músculo liso. De hecho, el nombre serotonina deriva de la palabra suero (serum) y su acción de incremento del tono muscular (tonin), ya que fue aislada a partir de suero bovino y su acción estimulante de la contracción muscular se demostró sobre el corazón de moluscos bivalvos. Tiempo después y a partir de los estudios realizados sobre los efectos psicotrópicos y alucinógenos del ácido lisérgico (LSD) la 5-HT comienza a tener importancia en la química cerebral. En los mamíferos las concentraciones más elevadas de 5-HT se encuentran en la glándula pineal como precursor de la melatonina y en las células enterocromafines del intestino delgado. Las plaquetas sanguíneas almacenan 5-HT sin poder sintetizarla ellas mismas. En el SNC la 5-HT se sintetiza en las terminales del axón de grupos discretos de neuronas en los núcleos del rafe del tronco del encéfalo. Estas células proyectan sus axones en forma difusa formando vías

ascendentes hacia el telencéfalo y el diencefalo, y además es bien conocida la proyección descendente que alcanza las astas dorsales de la médula espinal (Figura 5.23 y 5.24).

La 5-HT es una amina aromática que consta de un anillo de indol 5 hidroxilado y de una cadena lateral etilamínica (Figura 5.22). Se sintetiza en las células nerviosas a partir del triptófano, un aminoácido esencial, presente en la sangre. El triptófano es incorporado a las neuronas por medio de un transportador de la membrana plasmática e hidroxilado en el citoplasma por la enzima triptófano-5-hidroxilasa. Como sucede con las catecolaminas, esta etapa es el paso limitante para la síntesis de 5-HT. En una segunda etapa, la dopa decarboxilasa (DC) que es una enzima inespecífica con acción sobre los aminoácidos aromáticos convierte el 5-hidroxitriptófano en 5-HT o serotonina.

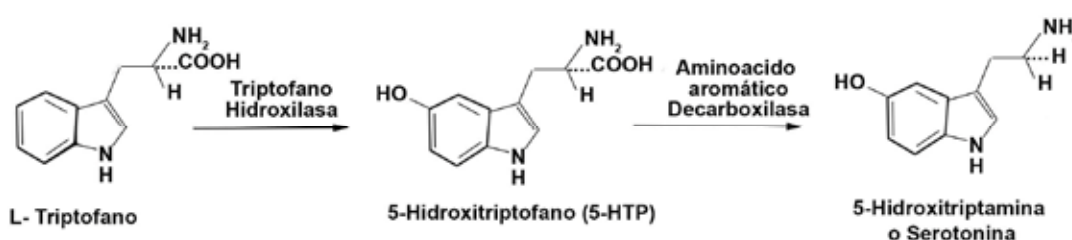


Figura 5.22. Esquema de la estructura química y la síntesis de la serotonina a partir del aminoácido triptófano.

El principal mecanismo de inactivación de la 5-HT es un transportador o bomba de recaptación (SERT por sus siglas en inglés) hacia la terminal presináptica (Figura 5.24). Las drogas que bloquean la recaptación del neurotransmisor se comercializan como agentes antidepresivos. La degradación posterior de la 5-HT tiene lugar tanto en la célula como en la hendidura sináptica. La vía es esencialmente la misma en ambos sitios y finaliza con la formación de ácido 5-hidroxiindol acético (5HIAA) principalmente por la acción de la MAO (Figura 5.24).

La 5-HT ha sido estudiada en relación con el ciclo sueño-vigilia debido a que en numerosos estudios electrofisiológicos se había demostrado que durante el sueño las neuronas serotoninérgicas se encontraban en un estado de actividad muy baja y además se constataron patrones de descarga diferentes según la etapa del sueño en que se encontraba el animal. De cualquier forma, los mecanismos que subyacen durante este ciclo parecen incluir cambios en la secreción de ACh, NA y 5-HT. Sin embargo, hay evidencia que la 5-HT posee importantes roles en distintas funciones encefálicas. Los estados de ánimo, la sensación de hambre, el aprendizaje y la memoria son todas funciones en las cuales la 5-HT aparece relacionada en forma muy estrecha.

Existen dos efectos biológicos, mediados por la serotonina que resultan potencialmente importantes para la farmacología veterinaria. La analgesia inducida por la 5-HT y los agonistas serotoninérgicos es mediada por las fibras descendentes que alcanzan la sustancia gelatinosa de las astas sensitivas de la médula espinal y es una posibilidad para el futuro próximo, dado

que se podrían utilizar este tipo de fármacos para modular los procesos nociceptivos. Por otro lado, nuevas investigaciones han demostrado que la disminución de la tasa de liberación de 5-HT induce un incremento en la conducta agresiva de roedores y felinos. Este efecto parece ser GABA dependiente y aún no se conocen exactamente los centros y las vías involucradas, pero las terminaciones 5-HTérgicas en el sistema límbico (amígdala e hipocampo) aparecen como las regiones más importantes.

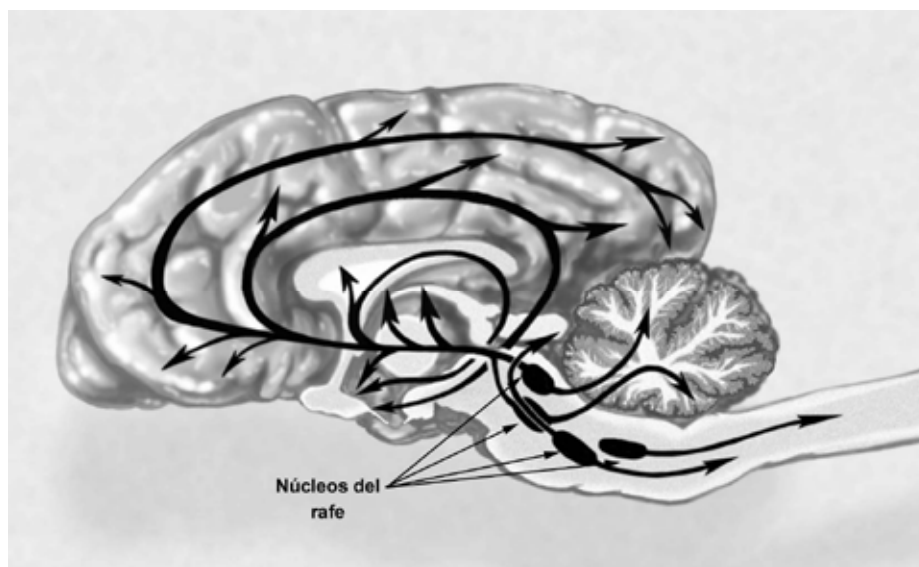


Figura 5.23. Sistemas serotoninérgicos del encéfalo canino. En la figura se observan los núcleos y áreas del tronco del encéfalo que contienen los cuerpos de las neuronas serotoninérgicas y las abundantes proyecciones que poseen tanto en forma ascendente como descendente.

Los conocimientos actuales sobre los receptores 5-HTérgicos se incrementan progresivamente y después que fue clonado el primer receptor para la 5-HT (subtipo 5-HT_{1A}) se han propuesto 14 diferentes subtipos de receptores (Figura 5.24). Es evidente que la cantidad de receptores de 5-HT es mucho más grande que para los receptores de la DA, NA e incluso la ACH. Ha quedado demostrado que existen al menos dos tipos diferentes de receptores dentro del SNC de los mamíferos, y con excepción del receptor 5-HT₃ estos subtipos son receptores metabotrópicos (GPCR) acoplados a una proteína G. El receptor 5-HT₁ (subtipos 5-HT_{1A}, B, C, Da, Db, E, F) es inhibitorio y desencadena un aumento de la conductividad de la membrana para el K⁺. En forma opuesta el receptor 5-HT₂ (subtipos 5-HT₂, 5-HT_{2F}, y 5-HT₄) ha sido propuesto como responsable de los efectos excitadores postsinápticos y según algunos trabajos como autorreceptor en las terminales presinápticas.

El receptor subtipo 5-HT_{1A} se encuentra ampliamente distribuido en neuronas de la corteza límbica del cerebro tanto en la parte pre como postsináptica, y su activación produce una hiperpolarización de la membrana. Existe abundante bibliografía sobre este tipo de receptor por su relación con la ansiedad. Las drogas tipo Azapirona que son antagonistas de este receptor se utilizan frecuentemente como ansiolíticos. El receptor subtipo 5-HT_{1B} también se encuentra

en localización pre y postsináptica y es el subtipo de receptor asociado con la agresividad. De forma que la activación de los receptores 5-HT_{1B} reduce la conducta agresiva en roedores.

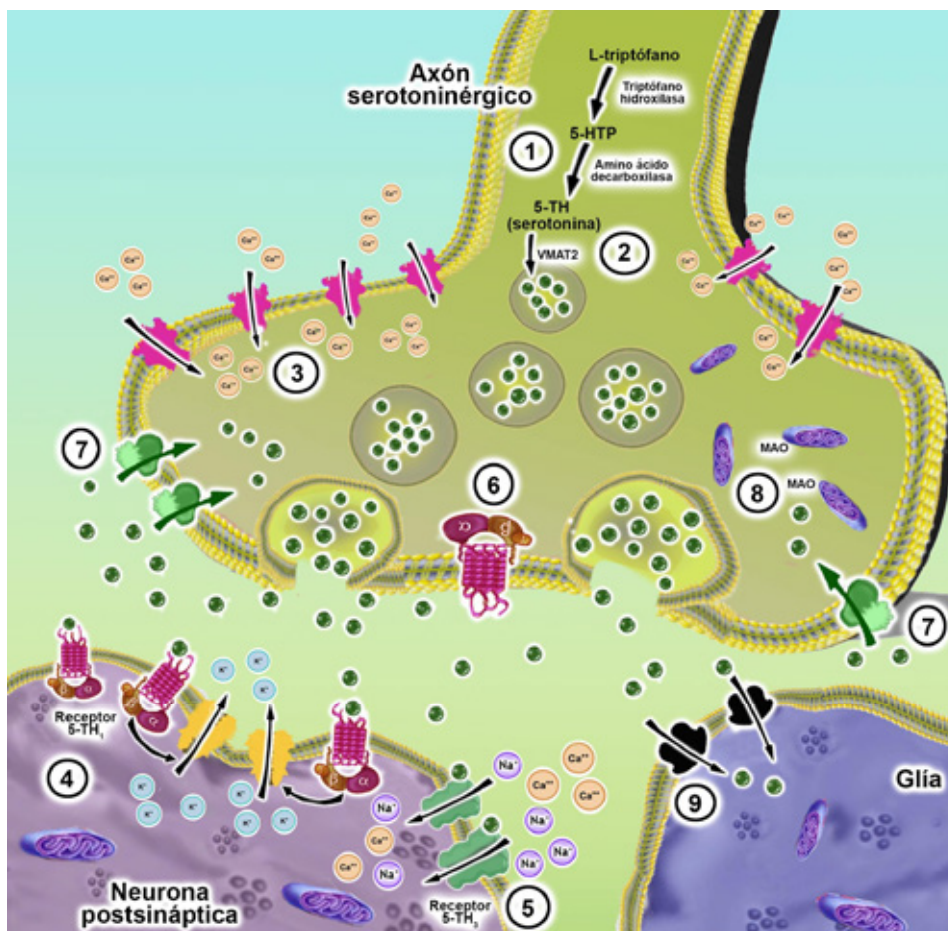


Figura 5.24. Esquema de una sinapsis serotoninérgica del SNC. La síntesis de la serotonina se realiza en la terminal presináptica a partir del aminoácido L-triptófano (1). Las moléculas sintetizadas son incorporadas a una vesícula de secreción por medio de un transportador VMAT2 (2). La apertura de los canales de Ca⁺⁺ voltaje dependiente (3) en respuesta al potencial de acción posibilita la exocitosis de las vesículas cebadas y la consecuente liberación de serotonina. El neurotransmisor liberado actúa sobre receptores postsinápticos metabotrópicos GPCR (4) e ionotrópicos (5), así como en receptores metabotrópicos presinápticos (6). Un transportador SERT (7) realiza la recaptación de moléculas de serotonina en la terminal, las cuales son en parte inactivadas por la MAO (8). Transportadores ubicados en los astrocitos (9) colaboran con la inactivación de la serotonina.

El receptor 5-HT_{2A} se ha investigado ampliamente por su relación con los efectos alucinógenos de drogas como el LSD. Este subtipo de receptor se encuentra ampliamente distribuido en la neocorteza, lóbulo piriforme y algunos núcleos de la base del cerebro (claustrum) y su activación produce potenciales postsinápticos excitadores. En forma opuesta, el receptor subtipo 5-HT_{2B} se expresa poco en el interior del SNC, aunque resulta imprescindible para el desarrollo normal de los embriones. En el caso del receptor 5-HT_{2C} ha despertado mucho interés porque se encuentra asociado a funciones muy específicas. Este subtipo se expresa en hipotálamo, amígdala, núcleos de la base y tálamo. Se ha confirmado la acción de este receptor en el control de la saciedad y en la ansiedad. Los animales que han sido genéticamente

modificados para no expresar este receptor tienden a la obesidad y son incapaces de regular la ingesta de alimentos. De forma similar, la estimulación de la amígdala por agonistas del receptor incrementa los niveles de ansiedad, por lo cual los antagonistas pueden potencialmente utilizarse como drogas ansiolíticas.

El receptor subtipo 5-HT₄ activa la enzima adenil ciclasa e incrementa el AMPc en las neuronas y se encuentra ampliamente distribuido en el hipocampo. Las investigaciones demuestran que los procesos de aprendizaje y memoria requieren la activación de este tipo de receptor.

El receptor 5-HT₃ se ha identificado como un canal catiónico similar al receptor nicotínico de la ACh. Posee una distribución amplia, tanto en determinadas áreas del SNC como en algunos sectores del intestino. Distintas líneas de investigación asocian al receptor 5-HT₃ con la ansiedad, las náuseas y el vómito. Por ejemplo, distintos protocolos de quimioterapia producen una masiva liberación de 5-HT a partir de las células enterocromafines del intestino y esto estimula los quimiorreceptores vagales del intestino y áreas sensitivas del núcleo del tracto solitario del nervio vago que median las náuseas y el vómito. Drogas que selectivamente bloquean el receptor 5-HT₃ han demostrado experimentalmente ser efectivas para prevenir estos efectos. De la misma forma, algunas investigaciones asocian este receptor al tratamiento del dolor que produce la fibromialgia, mientras otros encuentran una relación de inhibición de la liberación de DA en el sistema mesolímbico por la administración de antagonistas del receptor 5-HT₃.

Sistemas histaminérgicos

Es un concepto clásico que la histamina es liberada por los mastocitos y los basófilos en respuesta a reacciones anafilácticas o de daño tisular. Sólo hace algunas décadas, esta amina ha sido propuesta como un neurotransmisor. La histamina es producida a partir del aminoácido histidina por una histidina decarboxilasa. Se observan concentraciones elevadas de histamina y de histamina decarboxilasa en la eminencia media e hipotálamo caudal (núcleos premilares). Las neuronas histaminérgicas aparentemente envían proyecciones escasas pero difusas hacia la corteza cerebral y en algunas áreas diencefálicas. La histamina parece estar asociada a varias funciones vegetativas del hipotálamo (hambre, sed y termorregulación). Sin embargo, su rol en estos mecanismos sigue siendo incierto.

Los tipos de receptores histaminérgicos y su distribución son poco conocidos en el SNC. Se sugiere que existen al igual que en las fibras musculares lisas, dos tipos de receptores metabotrópicos H₁ y H₂ con efectos opuestos. La gran mayoría de los receptores histaminérgicos dentro del SNC responden a las características del tipo H₁, pero nuevas evidencias han demostrado la existencia de un receptor H₃ que se comporta como un canal catiónico inespecífico activado por ligando.

Neurotransmisores peptídicos

Existe una enorme cantidad de péptidos y polipéptidos propuestos como neurotransmisores centrales y periféricos. Muchos de ellos son bien conocidos como hormonas, incluidas las neurohormonas secretadas por el hipotálamo a través de los sistemas magnocelular y parvocelular. Los adelantos tecnológicos han permitido aislar estas moléculas en restringidas regiones encefálicas donde pueden actuar también como neurotransmisores.

Esta categoría de neurotransmisores ha sido detectada en sinapsis mixtas donde se liberan dos tipos de sustancias, alguno de los neurotransmisores de molécula pequeña ya mencionados y un péptido. En estas sinapsis mixtas se ha demostrado que la frecuencia de llegada de potenciales de acción a la terminal sináptica es diferente para obtener la liberación de vesículas que contienen neurotransmisores peptídicos o de molécula pequeña. Los gránulos de secreción que contienen el péptido necesitan una mayor concentración de Ca^{++} libre en el citosol de la terminal para fusionarse y realizar la exocitosis. Sin embargo, existen neuronas exclusivamente peptidérgicas que forman sistemas definidos con efectos biológicos bien documentados.

La actividad biológica de los neurotransmisores peptídicos depende de la secuencia de sus aminoácidos. La síntesis de estas sustancias es en todo similar a la de las hormonas peptídicas, los precursores son prepropéptidos sintetizados en el soma neuronal incluidos en gránulos de secreción, donde luego son fragmentados en una o dos etapas para obtener sus productos peptídicos activos.

Los transmisores peptídicos han sido implicados en numerosas funciones. Se conoce desde hace tiempo el efecto del factor de liberación de corticotrofina (CRF) sobre la modulación de la respuesta al estrés y la inhibición de la conducta sexual. Sin embargo, como ejemplo de este tipo de neurotransmisores señalaremos el efecto de la sustancia P, el neuropéptido Y, así como los péptidos opioides, que están involucrados en la modulación del dolor.

Sustancia P

La sustancia P recibió este nombre pues en un principio designaba un componente no identificado de los extractos de polvo del encéfalo y del intestino. Es un péptido de 11 aminoácidos presente en concentraciones elevadas en el hipocampo y en la corteza cerebral. Las investigaciones sobre esta molécula comenzaron hace más de 50 años al demostrarse que poseía fuerte actividad como agente hipotensor.

En el sistema nervioso la sustancia P es coliberada en conjunto con el glutamato, por las fibras nociceptivas C en el asta dorsal de la médula espinal. Su acción es prolongar y potenciar la despolarización postsináptica que facilita la transmisión de la información acerca del dolor y de la temperatura. Por lo tanto, la sustancia P es un neurotransmisor de la vía nociceptiva en la médula espinal y su liberación puede ser inhibida por los péptidos opioides, dando por resultado

la disminución del dolor. En el estriado se han reportado neuronas que sintetizan sustancia P con axones que se proyectan hacia el pálido, pero hasta el momento su función es incierta.

Neuropéptido Y

El neuropéptido Y (NPY) es un péptido de 36 aminoácidos perteneciente a la familia del polipéptido pancreático que se encuentra ampliamente distribuido en el organismo y con funciones múltiples. En la década del 90, numerosas investigaciones demostraron su efecto sobre la ingesta y el desarrollo de la obesidad y otras enfermedades metabólicas, a partir de su acción en áreas encefálicas específicas (hipotálamo, amígdala, hipocampo, núcleo del tracto solitario, locus coeruleus, núcleo accumbens y corteza cerebral). Se observó que como neurotransmisor el NPY colocaliza en neuronas GABAérgicas y NAérgicas. Su acción es mediada por 4 tipos de receptores, de los cuales el Y₁ y Y₂ son los más conocidos y estudiados.

Todos los receptores son del tipo metabotrópico acoplados a un sistema de proteína G (GPCR) que actúan a través de la inhibición de la adenil ciclasa. El receptor Y₁ es postsináptico, mientras que el Y₂ es presináptico. La estimulación del receptor Y₁ a través de su ligando endógeno o por la administración de agonistas exógenos estimula el apetito e incrementa la ingesta de alimentos. También entre sus efectos se citan la disminución de la tensión arterial, la bradicardia, reducción de la ansiedad y una acción antidepresiva. El receptor Y₂ al ser estimulado produce los efectos opuestos y se postula que su acción se debe a la inhibición de la liberación de NPY y GABA.

Péptidos opioides

El opio es conocido desde la antigüedad como la planta de la felicidad y del placer. Desde el siglo XVII su valor terapéutico está fuera de discusión. Los principios activos del opio y sus derivados (morfina, codeína y heroína) son de uso y abuso frecuente en esta época y son parte de un problema médico y social que espera soluciones.

El curso de las investigaciones sobre los péptidos opioides es atípico ya que en la década del 70 los estudios estaban destinados a encontrar el mecanismo de acción por el cual las sustancias extraídas del opio (opiáceos) producían su efecto. De esta forma se consiguió demostrar la existencia en el SNC de receptores para estas sustancias que al ser administradas por vía sistémica producían profunda analgesia, sopor, somnolencia, cambios de humor, náuseas, vómitos, entre otros efectos. Solo tres años después se identificaron alguna de las sustancias endógenas que tienen como blanco estos receptores. En la actualidad, se conocen los ligandos endógenos de los receptores de opioides como una familia de más de 20 péptidos agrupados en tres clases, las endorfinas (β endorfina), las encefalinas (leu-encefalina y met-

encefalina) y las dinorfinas (dinorfina y α neoendorfina). Cada clase de péptidos es sintetizada a partir de un prepro péptido inactivo diferente.

Para comprender los mecanismos de acción de los péptidos opioides debe establecerse una diferenciación básica. Si bien los receptores opioides están ampliamente distribuidos en el encéfalo y en algunos órganos de otros sistemas corporales, como el intestino; las neuronas centrales que sintetizan los péptidos opioides se encuentran principalmente en el hipotálamo, la sustancia gris periacuedutal (PAG), en núcleos de la parte rostral de la médula oblongada y en las astas sensitivas de la médula espinal.

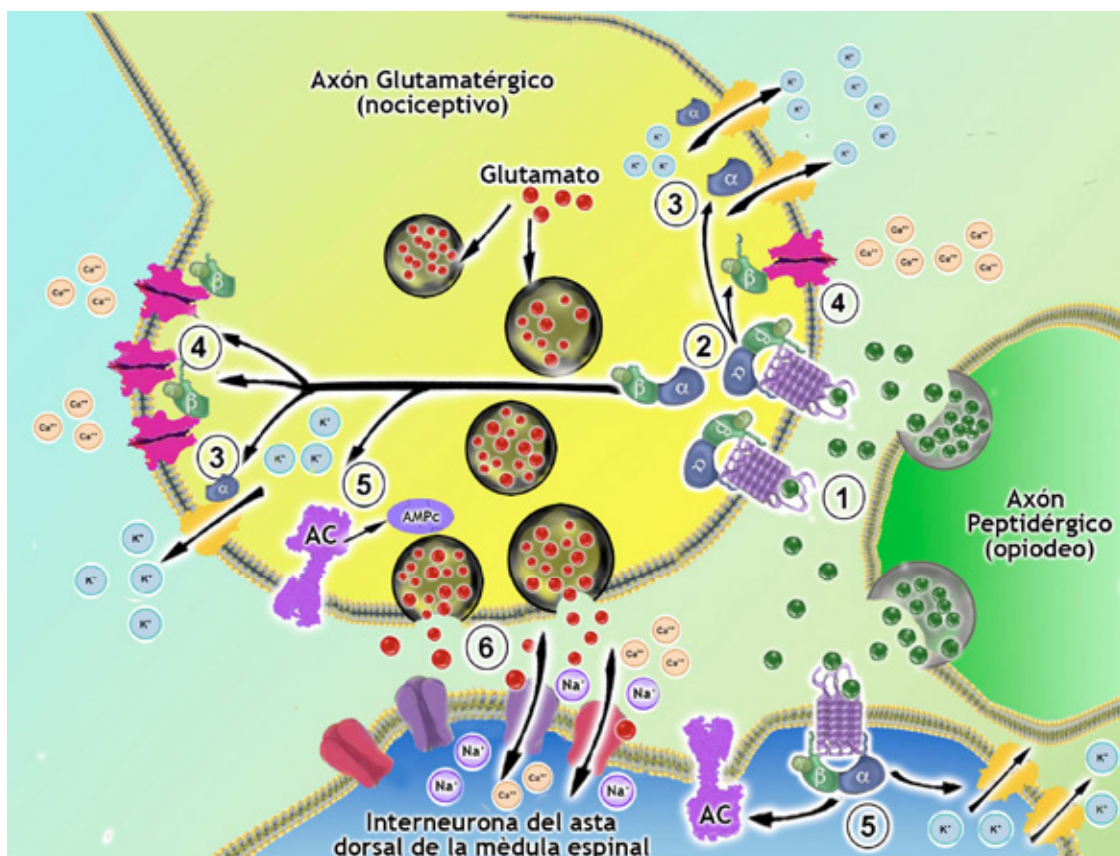


Figura 5.25. Esquema de la acción de los péptidos opioides de la médula espinal. Los neurotransmisores endógenos o sus agonistas se unen a receptores metabotrópicos tipo GPCR (1) que se ubican tanto en la terminal glutamatergica como en las neuronas sensitivas del asta dorsal. La proteína G formada por tres subunidades (α , β y γ) se encuentra asociada a la parte intracitoplasmática del receptor que al unirse al neurotransmisor activa distintas vías (2). La subunidad α fosforila los canales de K^+ aumentando la permeabilidad para este catión que hiperpolariza la membrana (3). El complejo β - γ bloquea los canales de Ca^{++} (4) impidiendo la entrada del catión y evitando la liberación de las vesículas cebadas. Además, se inhibe la actividad de la adenil ciclasa (5) que disminuye la concentración de AMPc (5). Todos estos mecanismos contribuyen para bloquear, por un lado, la liberación de glutamato (6) y, por otro, la actividad de la segunda neurona sensitiva del asta dorsal de la médula espinal. Estos mecanismos son los que subyace a la acción antinociceptiva de los opiáceos.

Los receptores identificados para los neurotransmisores opioides son de tipo metabotrópico (GPCR) y se conocen con las letras griegas μ , δ , y κ . En general poseen un efecto inhibitor que parece incluir mecanismos de acción pre y postsinápticos. Se ha propuesto que a nivel

presináptico los péptidos opioides son liberados por las interneuronas de la sustancia gelatinosa para inhibir la entrada de Ca^{++} y así prevenir la liberación de glutamato y sustancia P de las neuronas nociceptivas. A nivel pre y postsináptico los péptidos opioides aumentan la conductancia para el K^+ e hiperpolarizan la neurona de segundo orden en la vía nociceptiva. Es también conocido un mecanismo de acción por el cual la activación de estos receptores reduce el contenido de AMPc por inactivación de la enzima adenil ciclasa.

Desde el punto de vista farmacológico, los péptidos opioides y sus receptores poseen algunos detalles más que los transforman en desafíos científicos. Por un lado, existe en estas sinapsis fenómenos de tolerancia y adicción que se producen por mecanismos distintos, los cuales aún no han sido claramente identificados. Por otra parte, se ha demostrado que la aplicación local de morfina produce una analgesia por efecto directo sobre los receptores nociceptivos que se muestra como una alternativa excelente para su uso en medicina veterinaria.

Sistemas Cannabinoides

La planta conocida como marihuana es la *Cannabis sativa* y ha sido utilizada por miles de años con objetivos culinarios, medicinales y recreativos. Se pueden encontrar referencias al uso del cannabis en la farmacopea asiria que data de hace más de 3.000 años. Sin embargo, recién hace algunas décadas se han podido identificar 100 de los 554 componentes activos (fitocannabinoides y terpenos) contenidos en esta planta, de los cuales el Δ^9 tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) son los que aparecen en mayor concentración. Estos fitocannabinoides actúan activando un sistema endógeno que posee dos tipos de receptores de membrana identificados y distribuidos en el SNC y en otros sistemas orgánicos. El uso de estos fitocannabinoides se ha sugerido como tratamiento para el dolor, la epilepsia, las náuseas y el vómito, así como para el estrés postraumático y la adicción a otras drogas. Décadas de estudio, que comenzaron oficialmente en 1964 con el aislamiento del THC, han permitido identificar y conocer el sistema endógeno que actúa de distintas formas sobre la regulación del estado de salud.

El sistema de endocannabinoides posee como neurotransmisores principales la N-araquidonil etanolamina (AEA) o anandamida y el 2-araquidonil glicerol (2-AG). Ambos son productos del metabolismo del ácido araquidónico que por distintas vías enzimáticas son producidos y luego liberados fuera de la célula durante el proceso de remodelación de la membrana plasmática (Figura 5.26). Estos ligandos endógenos no se almacenan en vesículas, ya que se forman a demanda por la activación de enzimas. Debido a su propiedad lipofílica permanecen unidos a la membrana plasmática y de esta forma pueden ser liberados al espacio

sináptico. Aunque también se ha demostrado que pueden ser ingresados a la célula por un complejo mecanismo de transporte de membrana de alta afinidad. Los endocannabinoides son metabolizados muy rápidamente por acción de enzimas locales.

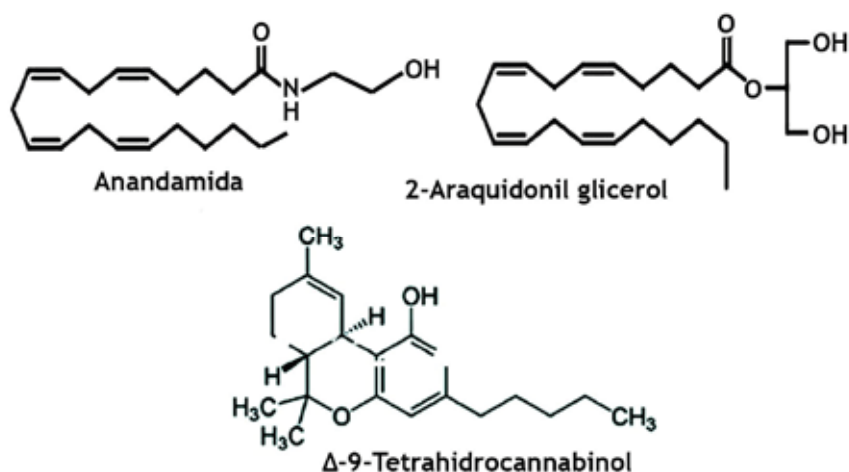


Figura 5.26. Estructura química de los endocannabinoides, Anandamida y 2-Araquidonil glicerol. También se muestra la estructura del principal fitocannabinoide, el THC.

Los receptores identificados del sistema de endocannabinoides son el CB1-R y el CB2-R, y representan los mismos sitios de fijación y acción de los cannabinoides exógenos, sean estos fitocannabinoides o cannabinoides sintéticos. El receptor CB1-R es abundante en ciertos sectores del SNC y en el SNP. También se ha encontrado en la glándula tiroides, hipófisis y adrenales, así como en hígado, riñones, pulmones, adipocitos y el sistema genital masculino y femenino. En el SNC este receptor se ubica en la terminal presináptica de neuronas GABAérgicas y glutamatérgicas. Se activa tanto por la unión con la AEA como del 2-AG, y además es el responsable de los efectos psicotrópicos producidos por el THC. El receptor CB2-R aparece preferentemente en las células del sistema inmune, el timo, el bazo, las tonsilas, el tracto gastrointestinal y los osteocitos. Se activa preferentemente por la unión con el 2-AG y es el responsable de los efectos de modulación de la respuesta inmune.

Si bien las referencias sobre los efectos de la activación del sistema de endocannabinoides aumentaron exponencialmente en los últimos años, existen algunas funciones bien documentadas. Este sistema aparece como el principal regulador del stress crónico y sus efectos perjudiciales sobre la salud. Los endocannabinoides regulan la liberación de las hormonas asociadas con el stress (glucocorticoides y norepinefrina) y también median algunos de los efectos sobre el metabolismo de los lípidos que conducen a la esteatosis hepática y el síndrome metabólico. Además, también actúan sobre los cambios de humor y la disminución de la capacidad de aprendizaje que se asocia al stress crónico.

Otra función del sistema de endocannabinoides se relaciona con el hambre, la saciedad y la obesidad. La privación de alimento o el ayuno prolongado en los animales incrementa los

niveles de AEA y 2-AG en el sistema límbico del cerebro, mientras que la activación del receptor CB1-R promueve la ingesta y activa el sistema de recompensa encefálico.

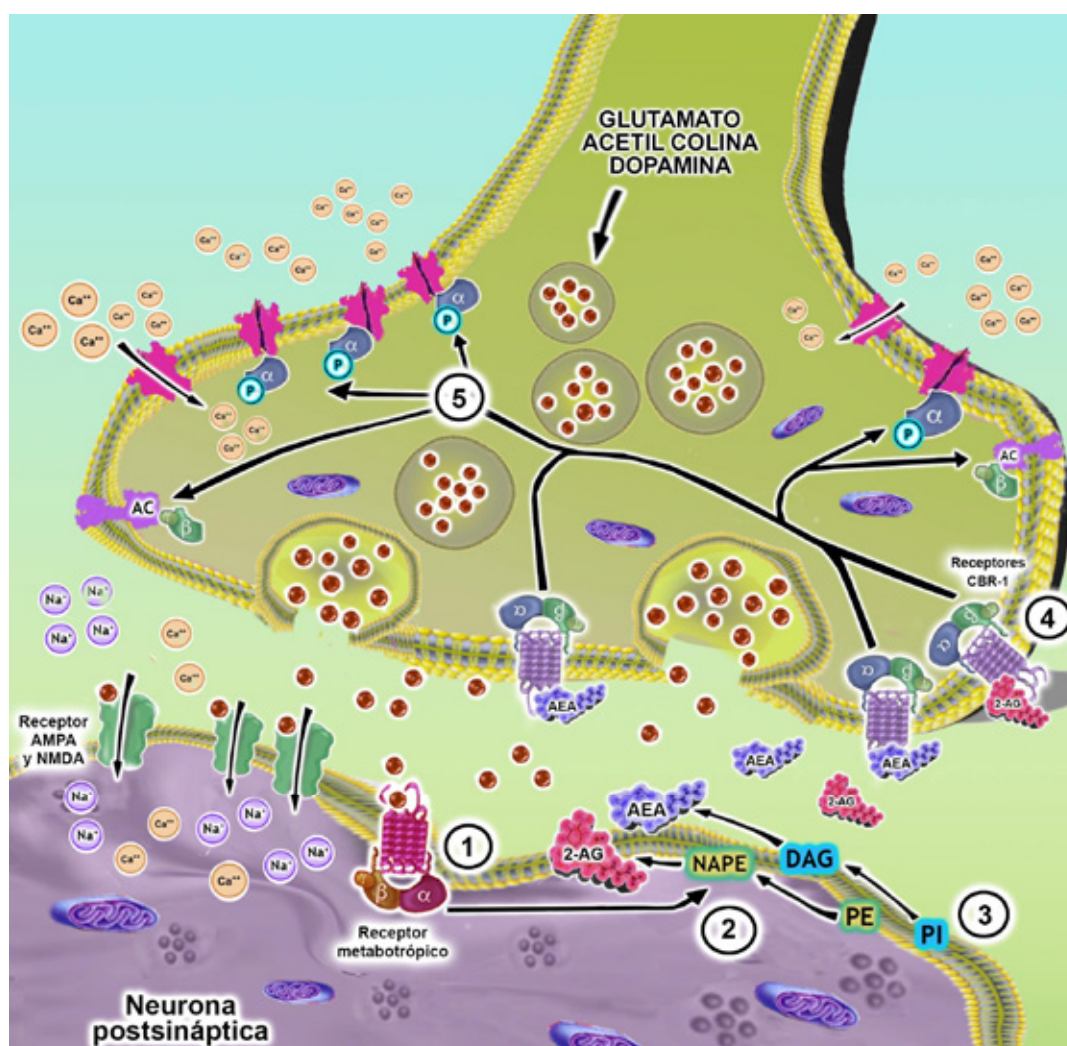


Figura 5.27. Esquema de la acción de los endocannabinoides sobre la vía nociceptiva. La formación de endocannabinoides es estimulada por la activación de los receptores metabotrópicos del glutamato (1) la acetil colina o la dopamina. Esta unión activa los sistemas enzimáticos (2) que posibilitan la formación de anandamida (AEA) a partir de la fosfatidil etanolamida (PE) y el 2-araquidonil glicerol (2-AG) a partir del fosfatidil inositol (PI). Ambas moléculas una vez liberadas a la hendidura sináptica poseen la capacidad de unirse a los receptores CB1-R (4) en la membrana presináptica. Estos receptores son del tipo de los GPCR acoplados a una proteína G. Las subunidades de la proteína G (6) bloquean los canales de Ca^{++} voltaje dependiente y disminuyen la concentración de AMPc por acción sobre la adenil ciclasa (AC). Como consecuencia se disminuyen los impulsos nerviosos que llegan a las interneuronas nociceptivas del asta dorsal de la médula espinal y consecuentemente interrumpe la transmisión de las señales dolorosas.

Las acciones sobre el SNC y periférico son actualmente investigadas ya que se ha demostrado parcialmente el rol de los endocannabinoides en enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y Parkinson, así como en la esquizofrenia y en los fenómenos convulsivos. Está bien documentada la reducción del dolor por efecto de los

cannabinoides, por medio de un mecanismo de activación del receptor CB1-R en las interneuronas nociceptivas del asta dorsal de la médula espinal (Figura 5.27).

Óxido Nítrico (NO)

El óxido nítrico (NO) es un gas que atraviesa las membranas biológicas y por esto sus mecanismos como neurotransmisor son diferentes a los mencionados hasta el momento, ya que no posee receptores específicos en la membrana plasmática de sus células diana. En la década del 80, Moncada y colaboradores aportaron evidencia de la síntesis de esta molécula en las células endoteliales de los vasos sanguíneos y la consecuente vasodilatación que producía la formación de NO. Más tarde se descubrió que la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS) también se encontraba en algunos grupos de neuronas y en células del sistema retículo endotelial con capacidad fagocítica. A partir del aminoácido arginina, la NOS cataliza la reacción que produce NO y citrulina como productos finales (Figura 5.28). La enzima necesita NADPH y Ca^{++} 21 Calmodulina como cofactores, y se ha demostrado que se activa por el ingreso de Na^+ y Ca^{++} al citoplasma celular en respuesta a la apertura de receptores glutamatérgicos NMDA y AMPA. Distintos tipos celulares se han identificado como células productoras de NO por su contenido de la enzima NOS. Las células endoteliales contienen la eNOS y la liberación del gas produce una vasodilatación local. Las células con capacidad fagocítica poseen una NOS inducible (iNOS) que se expresa cuando se activan estas células por distintos agentes. Y finalmente la nNOS se encuentran en distintos grupos de neuronas que intervienen en distintos procesos facilitando o bloqueando la neurotransmisión en circuitos locales.

El NO formado difunde hacia las células vecinas atravesando libremente las membranas celulares y produce una variedad de efectos al activar segundos mensajeros. Un efecto conocido y bien documentado es la potenciación y facilitación de la neurotransmisión por la activación de la vía de la proteína cinasas C (PKC) dependiente del GMPc. El efecto se debe principalmente a la fosforilación de la sinaptofisina, una proteína que forma parte del complejo que actúa en el cebado de las vesículas presinápticas. Sin embargo, Yamamoto y colaboradores demostraron que el NO por una vía similar inhibe la transmisión GABAérgica. Por otro lado, este gas reacciona con el ion Fe^{++} presente en algunas moléculas enzimáticas de forma que también inactiva estas vías.

El NO se ha propuesto como una molécula con función neuroprotectora pues retrasa e inhibe la peroxidación lipídica que aparece como consecuencia de la formación de radicales libres. Sin embargo, también se le conocen efectos de neurotoxicidad, ya que el exceso del ion superóxido que aparece por stress oxidativo reacciona con el NO para formar peroxinitrito que desencadena la nitrosilación de algunos residuos en aminoácidos.

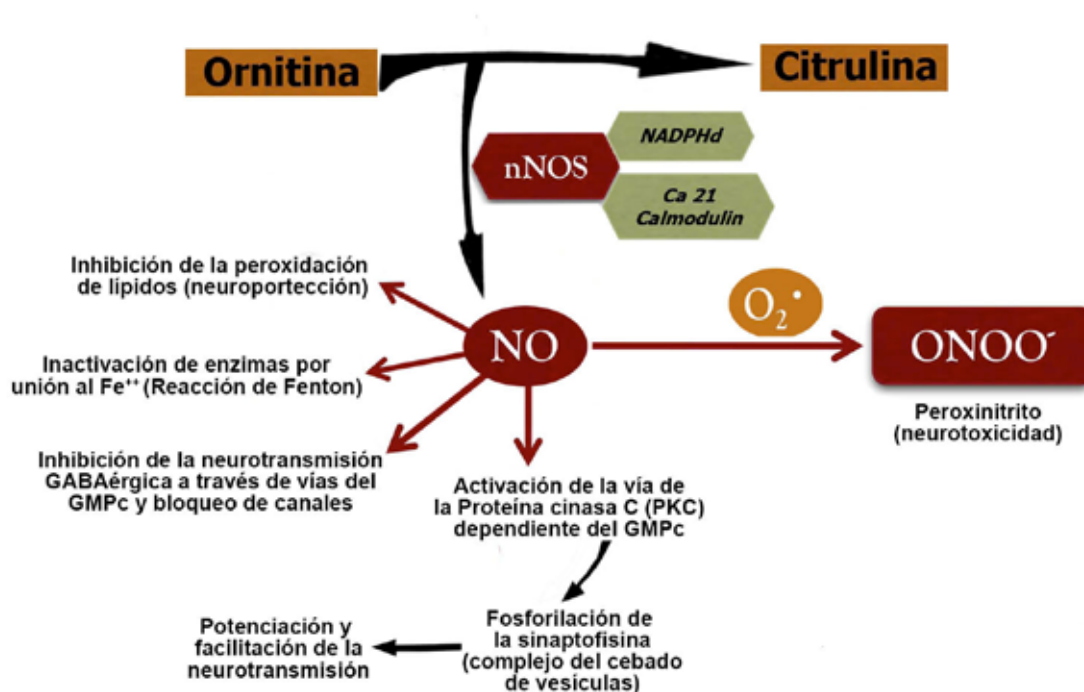


Figura 5.28. Esquema de la síntesis y acción del óxido nítrico (NO). La enzima óxido nítrico sintetasa neuronal (nNOS) en presencia del NADPH reducido (NADPHd) y la Ca 21 Calmodulina cataliza el paso de ornitina a citrulina con formación de NO. La difusión del NO hacia las neuronas vecinas actúa directamente en algunos sistemas enzimáticos o vía el GMPc. La acción tóxica reconocida del NO es a través de la formación de peroxinitrito, mientras que en algunos casos posee propiedades neuroprotectoras por la inhibición de la peroxidación de los lípidos.

E) Bibliografía

- Bear, M.K., Connors, B.W. and Paradiso, M.A. (2006). Neuroscience: Exploring the brain. (Ed) Lippincott Williams & Wilkins, third edition. ISBN: 0-7817-6003-8.
- Brody, T.M., Iarner, J. and Minnerman, K.P. (2010). Sites of actions: Receptors. In Kenneth P., Minnerman K.P. and Lynn Wecker. Human Pharmacology: Molecular to Clinical. 4th Edition. (Ed) Mosby. ISBN: 978-0-323-05374-7.
- Conn, M. (2008). Neurosciences in medicine. (Ed) Conn, Michael. ISBN: 978-1-60327-454-8.
- Cooper, J.R., Floyd, E.B. and Roth, R.H. (1986). The biochemical basis of neuropharmacology. Fifth edition. (Ed) Oxford University Press.
- Corder, G., Castro, D.C., Bruchas, M. R. and Scherrer, G (2018). Endogenous and Exogenous Opioids in Pain. Annu Rev Neurosci. July 08; 41: 453–473. doi:10.1146/annurevneuro-080317-061522.

- García Sacristán y col. (1995). Fisiología Veterinaria. (Ed) Interamericana McGraw-Hill. Primera edición. ISBN: 978-84-486-0126-3.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H. and Jesell, T.M. (2001). Principios de Neurociencia. (Ed) McGraw-Hill Interamericana, cuarta edición ISBN: 84-486-0311-7.
- Murillo-Rodriguez, E., Pandi-Perumal, S. R. and Jaime M. Monti (2021). Cannabinoids and Neuropsychiatric In DisordersAdvances in Experimental Medicine and Biology. Volume 1264. ISBN 978-3-030-57368-3
- Nakai, Y., Shioda, H. And Kozasa, K. (1986). Catecholamine-Peptide interactions in the hypothalamus. In Currents Topics in Neuroendocrinology, Vol 7. (Ed) Springer-Verlag.
- Paredes R.G. and Agmo, A. (1992). GABA and behavior: The rol of receptor subtypes. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. Vol 16, 145-170.
- Puneet Kumar and Pran Kishore Deb (2020). Frontiers in Pharmacology of Neurotransmitters. (Ed) Springer ISBN 978-981-15-3555-0.
- Purves, D. et al. (2005). Neurosciences. Third edition (Ed) Purves, Dale. ISBN: 0-87893-725-0
- Reeves, K. C., Nikhil Shah, N. Muñoz, B.and Brady K. Atwood, B. K. (2022). Opioid Receptor-Mediated Regulation of Neurotransmission inthe Brain. Frontiers in molecular neuroscience, vol 15 (June 2022) page 1-28. doi: 10.3389/fnmol.2022.919773
- Vander, A., Sherman, J. and Luciano, D. (2006). Chapter seven: mecanismos by which chemical messengers control cells. In Human Physiology. The mecanismos of body function. 10th Edition (Ed) McGraw-Hill. ISBN 007-283401-3.
- Zuccolilli, G. (2001). Neurobiología básica en medicina veterinaria. (Ed) Editorial de la Universidad de La Plata. ISBN 987-43-6152-2.
- Zuccolilli, G. (2001). Bases fisiológicas de la Neurotransmisión en Farmacología Veterinaria. Landoni, F y colaboradores. (Ed) Mc Graw Hill. ISBN 84-486-0471-7.

CAPÍTULO 6

Anatomía de la médula espinal

Vanina Cambiaggi y Federico Álvarez

Contenido del capítulo

- A) Introducción y conceptos generales.*
- B) Medula Espinal. Morfología.*
- C) Conformación externa.*
- D) Citoarquitectura de la sustancia gris.*
- E) Organización y topografía de la sustancia blanca.*
- F) Bibliografía.*

A) Introducción y conceptos generales

La anatomía del sistema nervioso central (SNC) es un tema difícil de abordar por la complejidad de las estructuras involucradas y, por lo tanto, es imprescindible establecer el criterio a utilizar para la descripción morfológica. El enfoque del presente capítulo está destinado a los estudiantes de los primeros cursos de la medicina veterinaria y, en consecuencia, no se abundará en detalles que no tengan una aplicación directa a la fisiología o a la semiotecnia.

Los órganos del SNC se encuentran alojados y protegidos dentro de dos cavidades óseas, la cavidad craneal y el canal vertebral (canal raquídeo). Los huesos del cráneo enmarcan una cavidad, de forma y volumen variable según la especie, que contiene el encéfalo y las meninges encefálicas. A su vez, las vértebras en su conjunto forman un largo canal óseo, de diámetro variable según la región, donde se ubica la médula espinal recubierta por las meninges espinales. Durante los últimos años del siglo XIX y la primera mitad del siglo XX, la protección ósea del SNC fue un obstáculo insalvable para el estudio in vivo de las estructuras nerviosas. Durante ese período el único método no invasivo de observación disponible eran los rayos X (radiografía y radioscopia), el cual resultaba totalmente ineficaz para la visualización de las estructuras encefálicas y medulares. La aparición de la tomografía computarizada en el año 1972 permitió comenzar los estudios in vivo con un método no invasivo que permitía la visualización detallada de los órganos nerviosos.

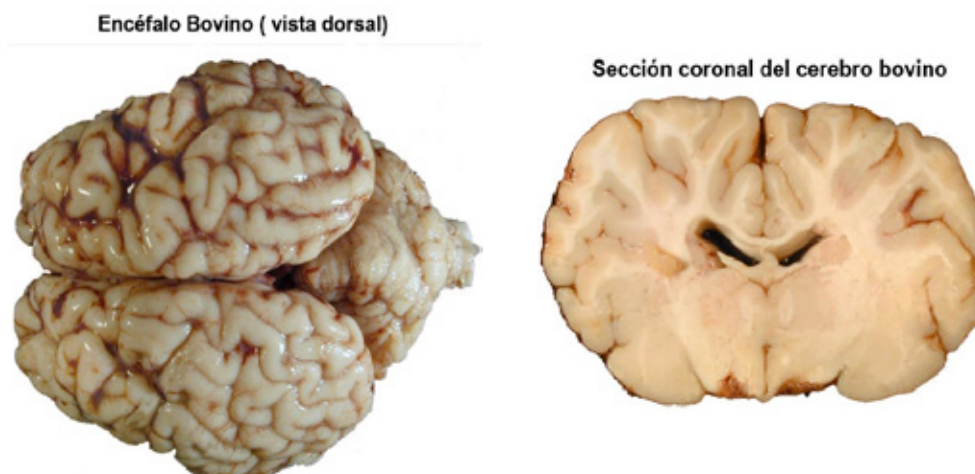
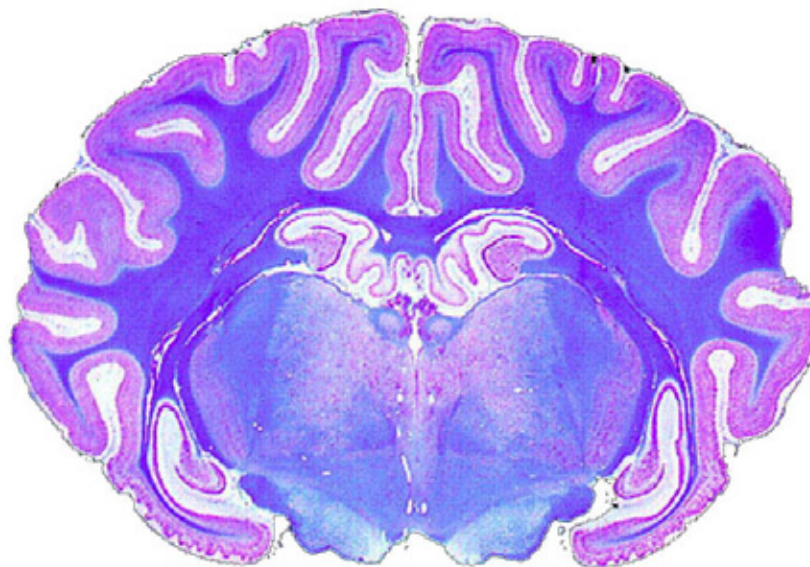


Figura 6.1. Fotografía del encéfalo bovino. El color blanco mate se observa en la superficie de las circunvoluciones cerebrales (vista dorsal del encéfalo bovino), así como en la superficie dorsal del cerebelo. La presencia de dos tipos de sustancias es evidente cuando se seccionan los órganos del sistema nervioso, aun en una preparación fijada con formol al 10%, como la que se aprecia en la sección coronal del cerebro.

De manera que los primeros datos sobre la anatomía del SNC surgieron de la observación y disección macroscópica de cadáveres. Para la mayoría de los neurobiólogos es de preferencia

la fijación in situ (dentro del cadáver) de los órganos nerviosos cuando van a realizarse estudios macro y microscópicos. Es un hecho bien conocido por los patólogos, que resulta difícil extraer durante la necropsia los órganos del SNC íntegros (Figura 6.1). Esto se debe fundamentalmente a dos razones, por un lado, resulta laborioso realizar una apertura apropiada de ambas cavidades y, por otra parte, el tejido nervioso es frágil en extremo. Los órganos nerviosos una vez extraídos de su localización anatómica pierden su forma y se deterioran rápidamente.

En general, los órganos del SNC se observan como una masa de consistencia blanda, muy friable y de color blanco mate con tonalidades grisáceas. Una delgada lámina meníngea (leptomeninge) está fuertemente adherida a su superficie y rodea a los vasos sanguíneos que penetran en estos órganos. Las secciones o cortes realizados en el SNC, en cualquiera de sus porciones, permiten visualizar dos tipos de sustancias (Figura 6.1). La sustancia blanca formada por fibras nerviosas (axones) mielinizadas a partir de células gliales, y la sustancia gris que contiene fundamentalmente cuerpos neuronales, células de la glía, dendritas y axones sin mielina. La disposición de estas estructuras de matices claramente diferenciables fue el primer criterio morfológico para realizar las descripciones macroscópicas de cada uno de los órganos constituyentes del SNC. El uso de coloraciones específicas para mielina (luxol azul rápido) y para cuerpos neuronales (violeta de cresilo) permitió, bajo observación microscópica, complementar y detallar las estructuras descritas (Figura 6.2).



Cerebro caprino (sección coronal)

Figura 6.2. Microfotografía de una sección coronal del cerebro de un caprino. La sección posee un espesor de 50 μm y la sustancia gris aparece de un color violeta claro (teñido con violeta de cresilo), mientras que la sustancia blanca aparece azul oscuro (teñido con azul luxol rápido).

En esta primera etapa hacia el conocimiento de la anatomía encefálica y espinal se acuñaron numerosos términos que facilitan la descripción y localización de las estructuras en cuestión. Las tablas que se presentan a continuación son una síntesis de los términos más comúnmente utilizados para el estudio y la descripción del sistema nervioso (Tabla 6.1 y 6.2).

Tabla 6.1. Agrupaciones de las neuronas (organización de la sustancia gris)

Terminología	Descripción y ejemplo
Sustancia gris	Denominación genérica que designa las áreas del SNC donde se encuentran los cuerpos neuronales, las dendritas, el comienzo del axón, los astrocitos y los axones no mielinizados.
Corteza (palio o córtex)	Sustancia gris en forma de capa delgada sobre la superficie externa del cerebro y cerebelo. Ejemplos: corteza cerebral y corteza cerebelosa.
Núcleo (nucleus/nuclei)	Sustancia gris claramente distinguible, separada de otras zonas grises y ubicada generalmente en la profundidad del encéfalo o de la médula espinal. Ejemplos: Núcleo supraóptico (hipotálamo), núcleo rojo (mesencéfalo).
Columna gris	Corresponde a la proyección tridimensional de un núcleo que se extiende a lo largo de distintos segmentos de un órgano nervioso. Ejemplos: columnas grises sensitivas y motoras de la médula espinal.
Área	Es un sector difuso de sustancia gris, sin límites netos con el resto de los elementos circundantes y con baja densidad celular. Ejemplo: área septal del cerebro.
Ganglio (latín por nudo)	Conjunto de cuerpos neuronales y células de la glía ubicado en el sistema nervioso periférico y que presenta una cápsula conjuntiva. Ejemplos: ganglios sensitivos de la raíz dorsal, ganglio trigémino.

Tabla 6.2. Agrupaciones de las fibras nerviosas (organización de la sustancia blanca)

Terminología	Descripción y ejemplo
Sustancia blanca	Denominación genérica que designa a la totalidad de los axones incluidos en el interior del SNC. En la inspección de cortes de tejido nervioso fresco, los axones y en especial los mielinizados se observan de color blanco.
Funículo (cordón)	Grupo bien diferenciado de tractos o fascículos nerviosos. Ejemplo: funículos dorsal, lateral y ventral de la médula espinal.
Tracto (fascículo, haz)	Agrupamiento de axones en el interior del sistema nervioso central que poseen un origen y un destino final común. Ejemplo: tractos espinocerebelosos, espinotalámico, rubroespinal, piramidal, etc.
Comisura	Conjunto de axones que cruzan el plano mediano y conectan ambos lados del SNC. Ejemplos: comisura anterior (rostral) y posterior, cuerpo calloso, etc.
Cápsula	Conjunto de axones que conectan la corteza cerebral con el tronco encefálico. Separan o dividen estructuras grises. Ejemplo: cápsula interna, externa y extrema.
Nervio	Es un conjunto de axones ubicado fuera del sistema nervioso central que posee forma de cinta o cordón. En general, conducen diferentes tipos de información sensitiva y motora.

B) Médula espinal. Morfología

En el capítulo del desarrollo embrionario se ha estudiado a la médula espinal como el mejor ejemplo de un desarrollo simétrico y por capas funcionales del tubo neural. En la región del tubo neural que da origen a la médula espinal se produce una fisura longitudinal en el plano mediano ventral (fisura media ventral) que divide en dos porciones simétricas (derecha e izquierda) a las placas basales (Figura 6.3).

La capa más interna que tapiza la luz de la cavidad del tubo neural está formada por una lámina de células neuroepiteliales, las cuales -concluido el desarrollo- persisten como las células endimarias (ependimocitos) que forman la pared del canal central de la médula espinal. La capa media (del manto) está formada por células del neuroepitelio que proliferan rápidamente y migran como neuroblastos precursores de las neuronas motoras en la placa basal e interneuronas sensitivas de la placa alar. La capa del manto se transforma gradualmente en la sustancia gris de la médula espinal definitiva. La capa más externa o marginal está formada por las prolongaciones axonales de las células del manto que se extienden hacia la periferia y forman la sustancia blanca definitiva.

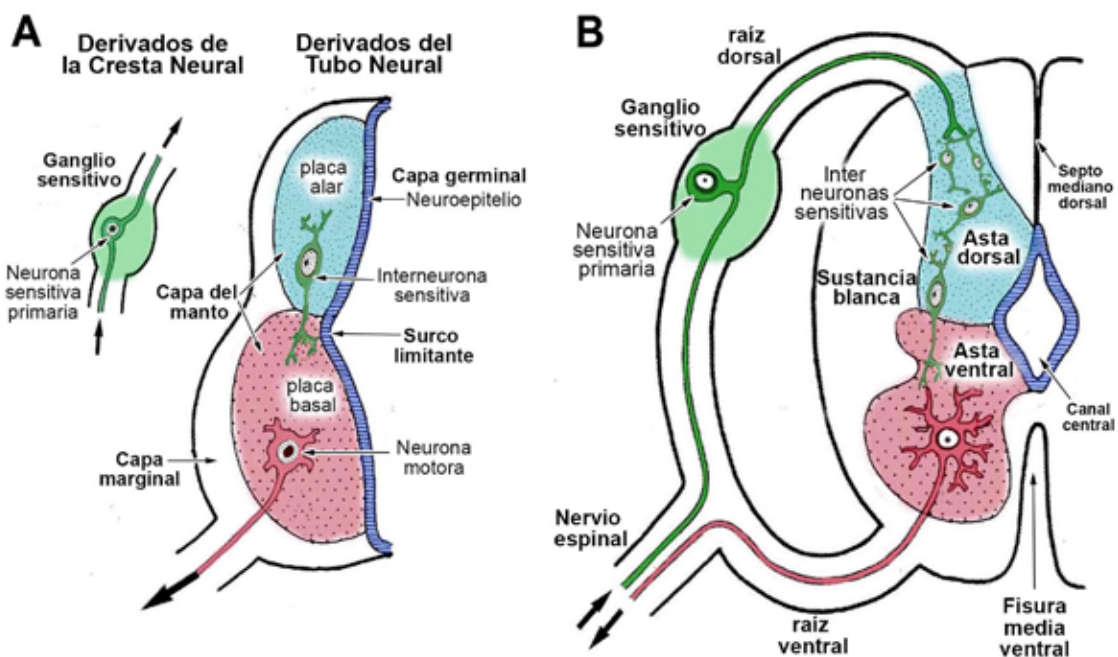


Figura 6.3. Esquema del desarrollo de la médula espinal. Se observa la transformación de las capas embrionarias en la sustancia gris y blanca definitiva, así como la persistencia de un estrecho canal central. La placa alar aloja las interneuronas sensitivas, mientras que la basal contiene sólo neuronas motoras.

Los neuroblastos de la capa del manto se disponen formando una placa alar (dorsal) y otra basal (ventral) que protruyen hacia la cavidad del tubo y en conjunto, forman un surco limitante longitudinal que separa ambas placas. Por lo tanto, el surco limitante separa las neuronas en

formación ubicadas en la capa del manto en dos placas, la placa alar ubicada en dorsal que adquiere funciones sensitivas, y la placa basal que se ubica hacia ventral y posee funciones motoras.

Los axones que se originan de las neuronas de la placa basal (neuronas motoras) cruzan la lámina marginal para formar las raíces ventrales de los nervios espinales. Estas raíces poseen exclusivamente fibras nerviosas eferentes (motoras) que por medio del nervio se dirigen a los tejidos efectores. Las interneuronas sensitivas (neurona sensitiva secundaria) de la placa alar reciben las terminaciones de los axones de las neuronas sensitivas primarias ubicadas en el ganglio espinal que ingresan como la raíz dorsal del nervio espinal (Figura 6.3 y 6.4).

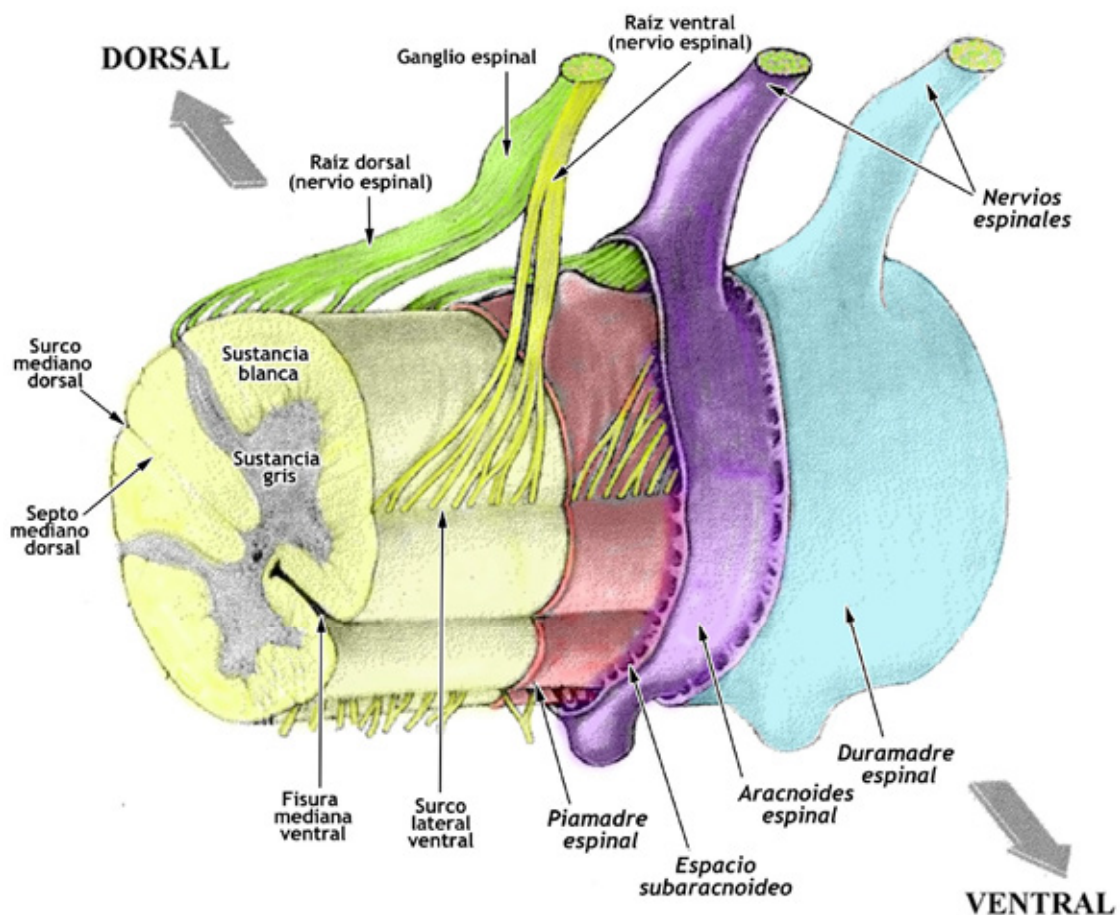


Figura 6.4. Esquema de la médula espinal, las meninges que la recubren y el nacimiento de los nervios espinales. Las raíces de los nervios espinales, tanto las dorsales (sensitivas) así como las ventrales (motoras) se forman a partir de grupos de axones que se van agrupando. La fisura media ventral es profunda y separa ambas mitades simétricas del órgano. La emergencia continua de las raíces forma un surco lateral dorsal y otro ventral a todo lo largo de la médula espinal.

Las interneuronas sensitivas de la placa alar se agrupan formando columnas grises. Algunas de estas interneuronas hacen sinapsis con las neuronas motoras para formar los distintos arcos reflejos medulares. Otras proyectan su axón hacia la sustancia blanca periférica para formar los fascículos sensitivos que asciende por la médula espinal para llevar la información a los centros encefálicos.

Por otro lado, la capa marginal se transforma gradualmente en la sustancia blanca periférica que contiene los axones y queda dividida en tres cordones por las fibras que forman ambas raíces. El crecimiento del tejido nervioso hacia dorsal coloca en aposición en el plano mediano a ambos cordones dorsales que se encuentran completamente separados por un tabique de neuroglia. Este septo mediano dorsal persiste a lo largo de toda la vida y no permite el pasaje de fibras nerviosas entre ambos lados de la médula espinal. Sin embargo, los cordones ventrales quedan en comunicación por medio de una delgada comisura blanca ventral que permite el cruzamiento de los axones entre ambos lados (Figura 6.3 y 6.4).

Los ganglios sensitivos ubicados en la raíz dorsal de los nervios espinales poseen los cuerpos de las neuronas sensitivas primarias derivadas de las células de la cresta neural del tronco. Su axón se divide en forma de T con una rama que proviene de la periferia y conecta con un receptor específico (dolor, tacto, presión, temperatura, estiramiento, tensión, etc.), mientras que la otra rama penetra en la médula espinal para hacer sinapsis con las interneuronas sensitivas secundarias del asta dorsal (Figura 6.3 y 6.4).

Cada nervio espinal tiene origen en un neurómero espinal (mielómero) por medio de dos raíces, una sensitiva y otra motora. Además, estos nervios poseen un ganglio espinal (sensitivo) asociado a la raíz dorsal y cada uno se distribuye en los derivados de un somita específico. Por esta razón afirmamos que el tronco y los miembros de los mamíferos posee un control nervioso segmentario o metamérico. Esta característica del sistema nervioso permite evaluar la integridad del mismo en la clínica diaria de caninos y felinos a partir de la realización de maniobras semiológicas (examen de reflejos espinales y percepción del dolor). En casos donde la función del sistema nervioso se encuentra alterada (por ejemplo, una compresión medular) es posible a partir de la evaluación de un grupo muscular específico, derivado del miotoma y de la piel del mismo segmento, derivado del dermatoma y del ectodermo no neural conocer la funcionalidad del sistema nervioso. En otras palabras, estas maniobras permiten neurolocalizar la lesión y determinar la gravedad de esta.

Por ejemplo, un paciente con una lesión de un segmento espinal comprendido entre los segmentos torácico 3 (T3) y lumbar 3 (L3), según la gravedad de la enfermedad, puede llegar a la consulta con un cuadro de paresia o parálisis de los miembros posteriores. Para determinar el segmento espinal afectado en este paciente en la consulta inicial, es necesario evaluar el estado de los reflejos espinales en el tronco, los miembros torácicos y los miembros pelvianos. Una lesión que compromete cualquier segmento de la médula espinal entre T3-L3 se va a caracterizar por la presencia de reflejos normales en miembros torácicos e hiperreflexia en miembros pelvianos. A su vez en este caso, además de neurolocalizar la lesión es posible determinar la gravedad del cuadro debido a que las funciones de la médula espinal se van perdiendo de forma secuencial y directamente proporcional al grado de la lesión.

C) Conformación externa de la médula espinal

La médula espinal representa organizativamente la porción más simple del SNC. Es un órgano simétrico, cilíndrico, alojado en el interior del canal vertebral y protegido por tres capas de meninges. Hacia craneal se continúa con la médula oblongada mientras que su extremo caudal termina en forma de un cono terminal que se continúa con un filamento delgado formado por células de la glía y ependimarias denominado filum terminal. La médula es semejante a un tallo cilíndrico ligeramente aplanado en sentido dorsoventral del cual se originan secuencialmente las raíces de los nervios espinales (Figura 6.4 y 6.5). El órgano presenta dos engrosamientos o intumescencias, uno en la zona cévico-torácica y otro lumbosacro, coincidentes con los orígenes de los nervios destinados al miembro torácico y pelviano, respectivamente.

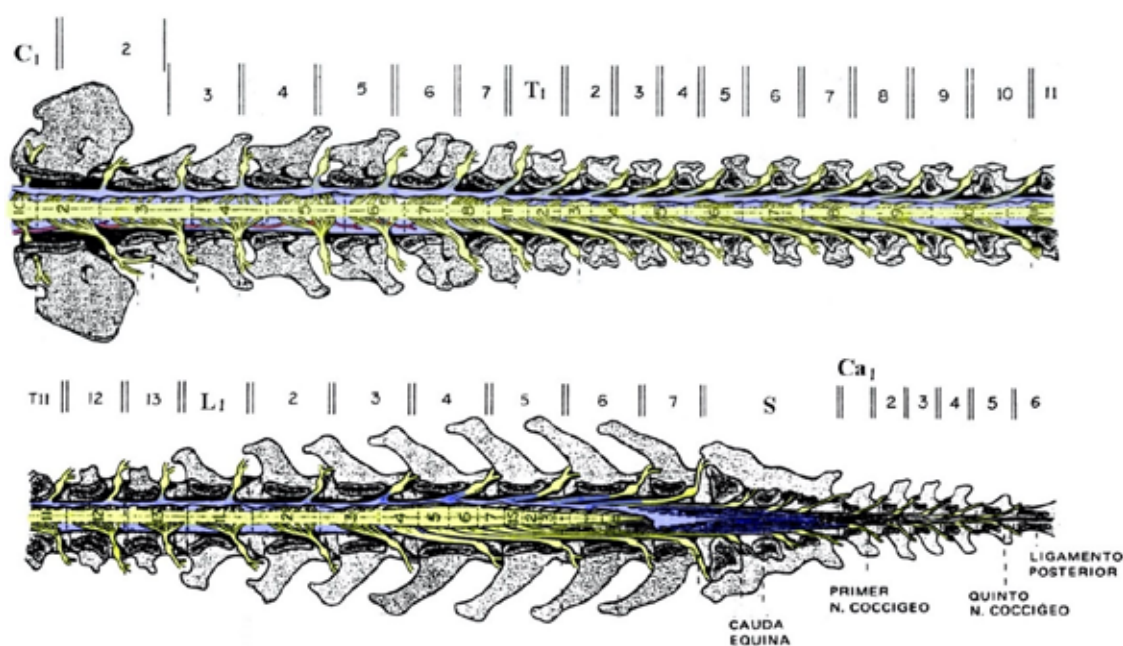


Figura 6.5. Vista dorsal de la médula espinal de un perro (esquema) una vez retirados los arcos de las vértebras. Las vértebras se encuentran identificadas por sector (C: cervicales, T: torácicas, L: lumbares, S: sacras y Ca: caudales) mientras que los segmentos medulares están numerados. Se han retirado también las meninges espinales hasta el sector del canal sacro.

Dado que existe una relación constante entre la médula espinal y los derivados somáticos, el primer concepto a desarrollar corresponde a segmento o metámera medular. Se denomina segmento medular (neurómero espinal o mielómero) al sector de la médula espinal desde el cual se origina un par de nervios espinales (derecho e izquierdo). Cada segmento medular es responsable del funcionamiento automático (actividad refleja) de un sector corporal específico con el cual conecta por medio de un par de nervios espinales (derecho e izquierdo). De forma que cada segmento medular y su nervio posee un territorio de inervación cutáneo (dermatomo) y gobierna la actividad de los músculos que derivan del miotoma embrionario correspondiente. En el perro la médula espinal está formada por 8 segmentos cervicales, 13 torácicos, 7 lumbares, 3 sacros y 5 o 6 coccígeos (Figura 6.5).

Los segmentos medulares se ubican en forma regular con respecto a las vértebras, aunque el crecimiento desigual del aparato locomotor con respecto al SNC después del nacimiento determina que finalmente no coincidan exactamente uno con el otro (Figura 6.5). De hecho, los segmentos cervicales son 8, cuando las vértebras de esa región son sólo 7. Además, la médula espinal de un perro adulto sólo ocupa hasta la última vértebra lumbar (L7), de manera que la mayoría de los segmentos medulares sacros y todos los caudales se encuentran ubicados en el interior de las dos últimas vértebras lumbares. Por otro lado, el número de metámeras medulares en cada región es idéntico al número de nervios espinales que se describen.

El extremo craneal la médula espinal se continúa sin delimitación externa con la médula oblongada, los límites que pueden utilizarse son el agujero magno o bien la emergencia de las raíces del primer nervio cervical. En el extremo caudal, el órgano se adelgaza progresivamente para formar un cono terminal que se encuentra flanqueado a ambos lados por los nervios sacros y caudales formando una estructura que por su aspecto se denomina cauda equina (Figura 6.5).

La superficie ventral de la médula espinal presenta en toda su longitud una fisura media ventral que aloja la arteria espinal media. En posición paramediana aparece la emergencia de las raíces ventrales de los nervios espinales que en su conjunto forman el surco lateral ventral. La superficie dorsal muestra un surco medio dorsal poco profundo que se continúa hacia la profundidad del órgano con un tabique de neuroglia (septo mediano dorsal). En posición paramediana aparece la emergencia de las raíces dorsales de los nervios espinales que en su conjunto forman el surco lateral dorsal (Figura 6.4).

D) Citoarquitectura de la sustancia gris

Tal como se afirmó previamente la médula espinal es un órgano simétrico, y por lo tanto es muy común utilizar el término de hemimédula derecha e izquierda para hacer referencia a dos mitades completamente simétricas. Estas mitades se conectan entre sí por fibras que atraviesan la comisura blanca y la comisura gris (Figura 6.6). En un corte transversal (Figura 6.4, 6.6 y 6.7) se puede observar que la sustancia blanca se dispone como un manto periférico, mientras que la sustancia gris queda ubicada en forma interna. En conjunto la sustancia gris adopta la forma de una H, o bien de dos medialunas unidas por su parte convexa mediante de una comisura gris. El centro de la comisura gris se encuentra perforado por el canal central de la médula espinal (conducto del epéndimo) sólo visible bajo observación microscópica.

La sustancia gris de cada hemimédula posee forma de medialuna y clásicamente se divide en un asta dorsal y otra ventral (Figura 6.6 y 6.7). En el asta dorsal se encuentran los cuerpos de las interneuronas sensitivas mientras que en el asta ventral aparecen los cuerpos de las neuronas motoras (motoneuronas o neurona motora inferior). En ambas astas las neuronas se encuentran agrupadas funcionalmente formando láminas o núcleos. Si bien en una sección los núcleos aparecen como agrupaciones de neuronas de forma oval o circular, ellos se extienden a todo lo largo de la médula espinal y por esta razón es que se utiliza el término de columnas

grises para subdividir la estructura de las astas.

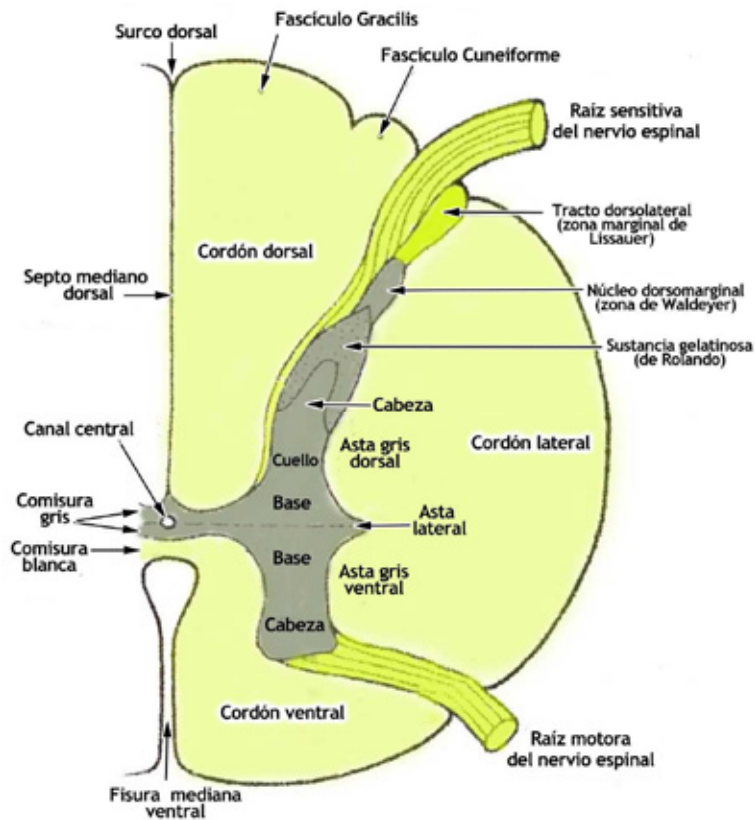


Figura 6.6. Esquema de una sección coronal de la médula espinal donde se observa la hemimédula derecha. Se observa la división clásica de la sustancia gris. El asta dorsal y ventral se dividen en cabeza y base (en el asta dorsal aparece un cuello marcado) y existe una región diferenciada en los segmentos torácicos y lumbares conocida como asta lateral.

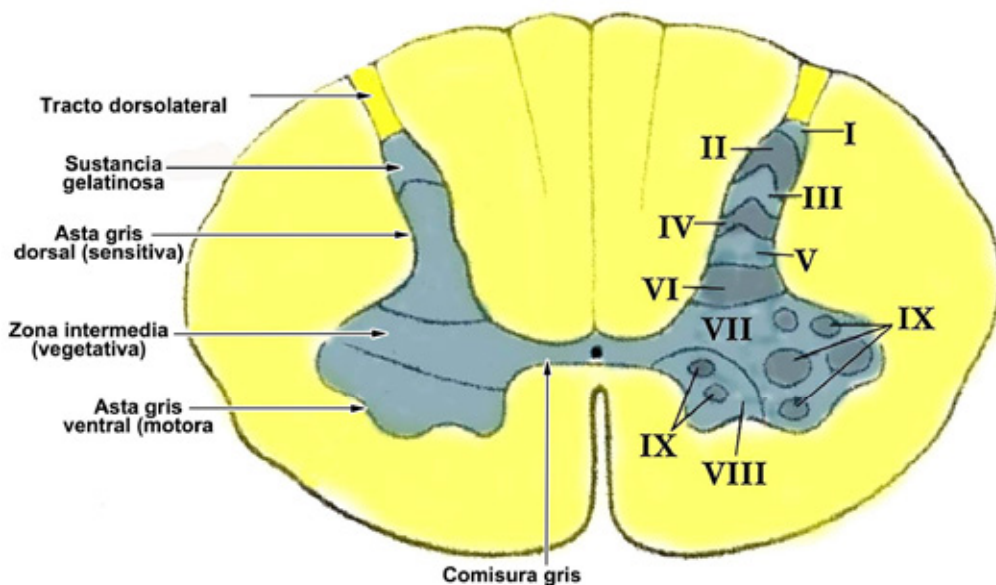


Figura 6.7. Esquema de una sección coronal de la médula espinal de un gato. En la hemimédula izquierda se observa la clásica división en asta dorsal y ventral, quedando una zona intermedia de función vegetativa. En la hemimédula derecha aparece la división en láminas funcionales propuesta por Rexed en 1964.

La morfología general de la sustancia gris medular varía considerablemente según el segmento observado, sin embargo, es posible mantener un patrón organizativo general con un asta dorsal sensitiva y otra ventral motora en todos los segmentos.

Existen distintos criterios para agrupar a las neuronas en la sustancia gris, algunos autores distinguen núcleos y otros dividen en láminas neuronales (Figuras 6.6 y 6.7). En el vértice del asta dorsal se distingue un fascículo de fibras conocido como tracto dorsolateral (zona dorsolateral de Lissauer) que posibilita que algunos axones sensitivos se dividan en varias terminales e ingresen en más de un segmento medular. Otra parte del asta dorsal reconocida y que aún se menciona con frecuencia es la sustancia gelatinosa de Rolando ubicada inmediatamente ventral al tracto dorsolateral. Este sector de sustancia gris contiene numerosas interneuronas de morfología y tamaños diferentes, y es el sector donde las fibras que transportan el dolor, el tacto y la presión realizan su primera sinapsis (Figuras 6.6 y 6.7). Un criterio sencillo y funcional que puede aplicarse a la práctica clínica, divide tanto el asta dorsal como a la ventral en dos columnas grises que recorren toda la médula espinal: una somática y otra visceral como se observa en la figura 6.8.

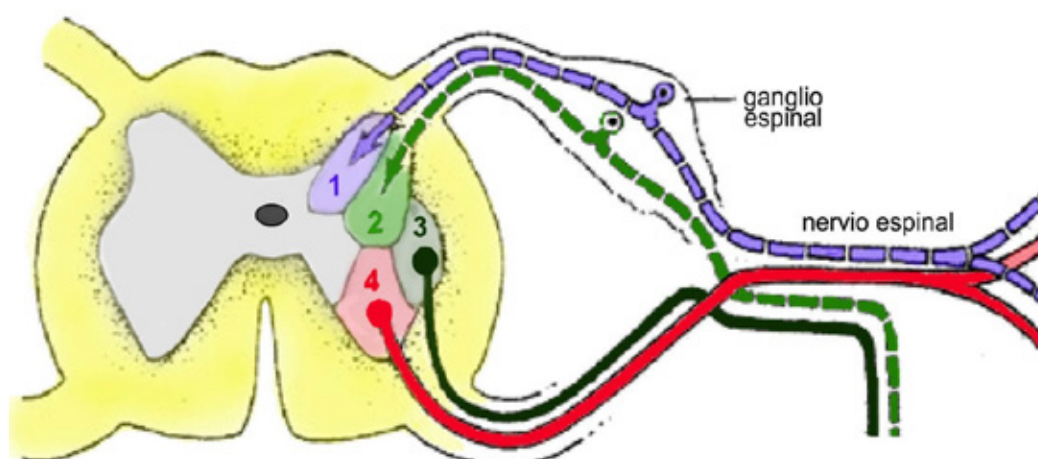


Figura 6.8. Sección transversal de la médula espinal de un perro (esquema funcional). Se distinguen cuatro columnas grises (dos sensitivas y dos motoras) con neuronas asociadas a funciones específicas. 1- Columna sensitiva somática (ASG), 2- Columna sensitiva visceral (AVG), 3- Columna motora visceral (EVG) y 4- Columna motora somática (ESG). Explicación en el texto.

En el asta dorsal se observa la conexión (sinapsis) entre la prolongación centrípeta o central del axón de las neuronas sensitivas primarias con las interneuronas sensitivas ubicadas en el asta (Figura 6.8). El cuerpo de las neuronas primarias está ubicado en un ganglio sensitivo y el axón posee una porción periférica que termina en algún tipo de receptor destinado a captar una modalidad de sensibilidad. El tipo de receptor y su localización están íntimamente relacionados con la modalidad sensitiva que transporta y la dirección de la información está indicada por las flechas de la figura 6.8. La porción dorsomedial del asta dorsal es la *columna sensitiva somática* [Figura 6.8 N°1] donde hacen sinapsis las terminaciones centrípetas de las neuronas que forman el aferente o sensibilidad somática general (ASG) de los nervios espinales provenientes de los

receptores exteroceptivos generales (tacto, presión, temperatura y dolor) que se encuentran principalmente en la dermis. También la información propioceptiva que es una parte de la sensibilidad somática es transportada hacia la *columna sensitiva somática* [Figura 6.8 N°1] del asta dorsal. Los receptores de este tipo de sensibilidad se ubican en las cápsulas articulares, husos musculares y tendones para captar la información de la posición de los distintos componentes del aparato locomotor. La sensibilidad propioceptiva general le permite al animal descansar o desplazarse adoptando una posición adecuada. Las neuronas propioceptivas primarias también tienen el soma en el ganglio espinal y la prolongación central del axón ingresa a la médula espinal y forma el fascículo dorsolateral (Figura 6.6 y 6.7) en el vértice del asta dorsal que permite la conexión con varias metámeras medulares.

Por otro lado, los receptores ubicados en las paredes de las vísceras que transmiten el dolor visceral y la sensación de llenado del órgano (distensión de las paredes) están conectados a neuronas sensitivas primarias del ganglio que hacen sinapsis con neuronas sensitivas de la parte lateroventral del asta dorsal. Estas neuronas forman la *columna sensitiva visceral* [Figura 6.8 N°2] y forman el aferente o sensibilidad visceral general (AVG) de los nervios espinales.

El asta ventral contiene los cuerpos de las neuronas motoras agrupados en dos columnas. El cuerpo de neuronas motoras grandes y medianas conocidas como motoneuronas o neuronas motoras inferiores (NMI) que inervan los músculos esqueléticos se encuentran en diferentes núcleos que en conjunto forman la *columna motora somática* [Figura 6.8 N°4], que ocupa la mayor parte del asta ventral. El axón de la NMI sale formando parte de la raíz ventral de los nervios espinales para inervar todos los músculos esqueléticos (eferente somático general).

El cuerpo de las neuronas motoras autónomas o vegetativas, de menor tamaño que las anteriores, ocupa un sector más restringido y se ubica más lateralmente formando la *columna motora visceral* [Figura 6.8 N°3]. El axón de estas neuronas también sale formando parte de la raíz motora del nervio para inervar el músculo cardíaco, el músculo liso y las glándulas (eferente visceral general). Estas neuronas motoras representan las neuronas preganglionares del sistema simpático y del parasimpático. En los segmentos torácicos y lumbares estos cuerpos neuronales forman un engrosamiento lateral, conocido como asta lateral de Clarke que contiene la neurona preganglionar del sistema simpático. Por otro lado, en los segmentos medulares sacros el núcleo contiene las únicas neuronas espinales preganglionares parasimpáticas. Para alcanzar su destino final la neurona preganglionar debe hacer sinapsis con una neurona posganglionar ubicada en un ganglio autónomo (ver capítulo de sistema nervioso autónomo).

En la sustancia gris comisural que rodea el canal central se pueden observar neuronas pequeñas y abundantes fibras nerviosas amielínicas que cruzan de un lado a otro. Estas fibras son sumamente importantes para integrar y coordinar durante la actividad refleja los músculos de ambos lados del animal (Figura 6.9). Por ejemplo, la contracción refleja del músculo cuádriceps femoral por medio del reflejo patelar induce la extensión de la rodilla del miembro estimulado y al mismo tiempo, el acortamiento del miembro contralateral por la flexión de las articulaciones.

La sustancia gris de la médula espinal es un complejo centro nervioso que permite la

integración de los sistemas sensitivos con neuronas motoras. A partir de esta integración ejecutan respuestas, en una forma básica y elemental conocida como actividad refleja. Como centro procesador recibe información sensitiva somática y visceral que le permite elaborar respuestas motoras simples de manera local. Por esta razón, los centros de los reflejos espinales se encuentran en la sustancia gris ocupando las metámeras correspondientes a los nervios espinales involucrados (Figura 6.9).

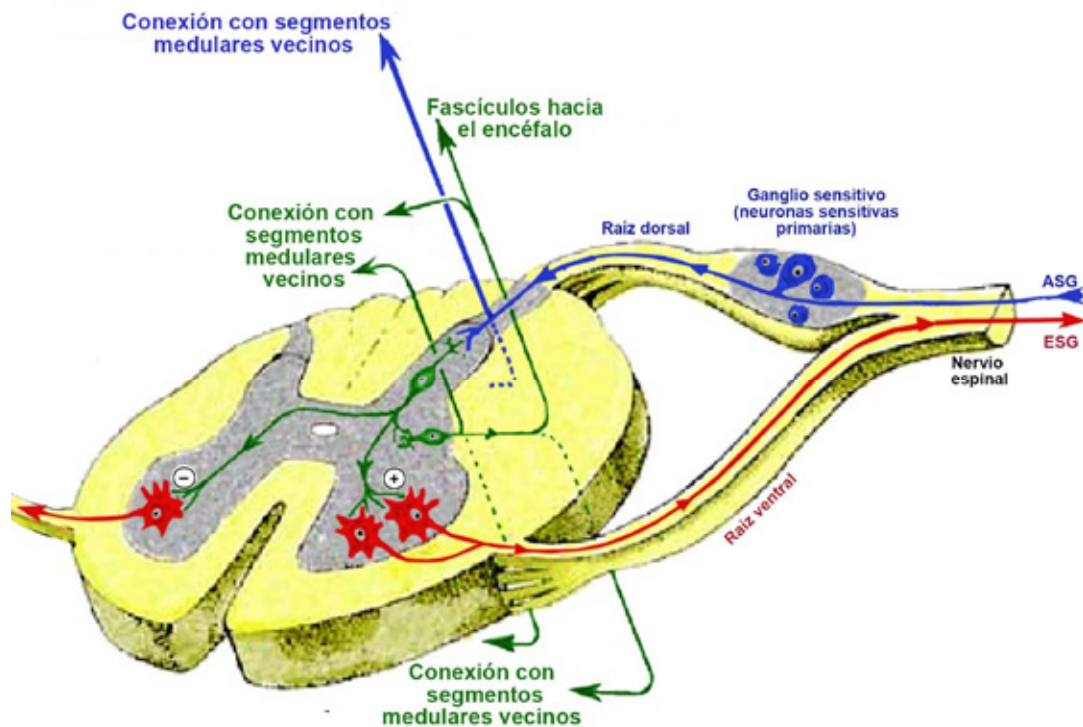


Figura 6.9. Sección transversal de un segmento de la médula espinal y el ganglio de la raíz dorsal (sensitivo). Se observa como las interneuronas sensitivas del asta dorsal reciben la información somática (ASG) y por medio de sinapsis excitan (+) motoneuronas ipsilaterales que activan músculos estriados (ESG), mientras que inhiben (-) los músculos contralaterales, por medio de fibras que atraviesan la comisura gris.

Por ejemplo, un estímulo doloroso producido por una herida en la región palmar de la mano es transportado por las fibras sensitivas cutáneas de los nervios mediano y cubital que ingresan en los segmentos medulares C8 y T1. En los mismos segmentos se encuentran las neuronas motoras de esos nervios que gobiernan la contracción de los músculos que flexionan las articulaciones distales del miembro. La sinapsis entre las neuronas sensitivas y motoras es el centro del reflejo y se ubica exactamente en la sustancia gris de los segmentos C8 y T1. Sin embargo, si el estímulo es lo suficientemente intenso, también se activarán las neuronas motoras de los nervios que flexionan la articulación del codo (nervio musculocutáneo) y del hombro (nervio axilar, subescapular e infraespinoso) para producir la retracción completa del miembro. Esta conexión con los segmentos medulares vecinos (C6 y C7) se realiza a través de fibras amielínicas de la sustancia gris y de los fascículos propioespinales de la sustancia blanca (Figura 6.9).

En las sinapsis entre las distintas neuronas sensitivas y las motoras liberan neurotransmisores específicos, algunos de ellos excitatorios como el glutamato y otros inhibitorios como el GABA y la glicina. Por otro lado, existen varios mecanismos que modifican la actividad de las NMI ubicadas en el asta ventral de la médula espinal. Algunos de estos mecanismos son exclusivamente locales como las neuronas inhibitorias de Renshaw que previenen la despolarización masiva de las motoneuronas. Sin embargo, otros mecanismos son comandados por fibras nerviosas motoras descendentes conocidas como neurona motora superior (NMS), que viajan en los fascículos de la sustancia blanca y que poseen la capacidad de estimular o inhibir la actividad de la NMI (Figura 6.10). Estos axones descendentes provienen de neuronas ubicadas en centros superiores y explican la alteración de los reflejos (hiperreflexia) que acompaña a las parálisis cuando se desconectan ambas neuronas motoras.

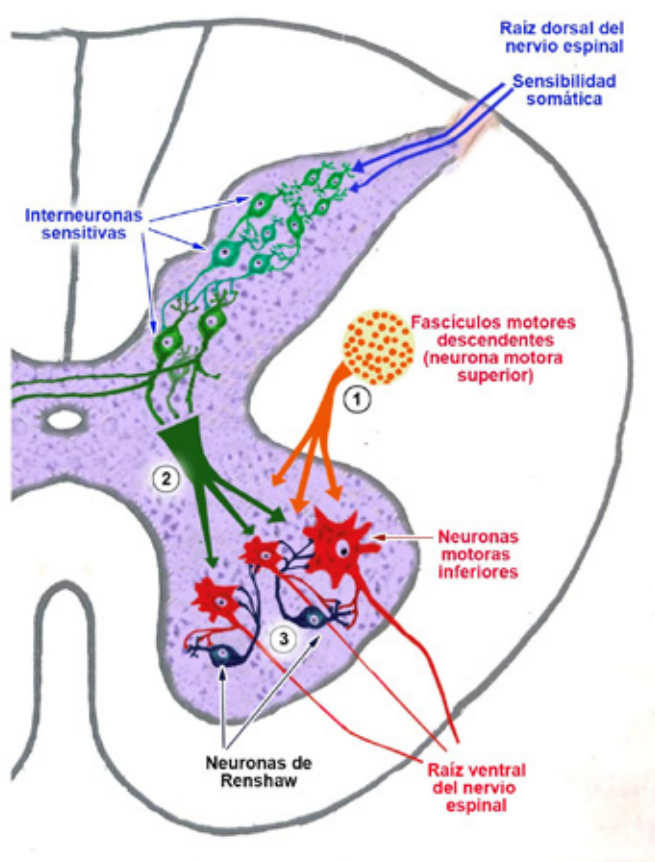


Figura 6.10. En el esquema de la sustancia gris de la médula espinal se pueden observar los tres grandes sistemas que actúan para modular la actividad de las NMI. Los fascículos motores descendentes (1) que contienen los axones de la NMS son los que inician la actividad motora voluntaria. La información sensitiva somática del sector corporal correspondiente (2) proveniente de la piel y de los receptores propioceptivos también es importante para modificar la actividad de las NMI del mismo segmento medular y de los segmentos vecinos. Por otro lado, la activación de las NMI despolariza las neuronas de Renshaw (3) que ejercen una acción inhibitoria sobre las mismas motoneuronas.

La sustancia gris de la médula espinal posee centros de funcionamiento automático muy conocidos a partir de distintas investigaciones. El centro de la micción y de la erección del pene ubicado en los segmentos sacros y últimos lumbares son ejemplos de centros autonómicos que comandan en forma automática el funcionamiento de la vejiga y los mecanismos de la erección del pene.

En los animales cuadrúpedos existe en la sustancia gris medular un centro que permite generar un patrón para una marcha medular refleja. Este centro fue ampliamente investigado en gatos hace más de 100 años y es llamado *centro generador de patrón central*. El funcionamiento del centro generador permite desarrollar una marcha estereotipada, aun cuando la médula

espinal se encuentre desconectada de los centros superiores (sección medular completa por traumatismos u otras enfermedades) y el individuo muestra parálisis de dos o de los cuatro miembros. En trabajos experimentales a la sección medular se le sumó la interrupción de las señales sensitivas locales para confirmar que el centro generador posee una función autónoma. El centro está formado por interneuronas ubicadas en la base del asta dorsal y agrupadas en dos hemicentros, uno que comanda a los músculos extensores y otro que gobierna los músculos flexores. Ambos hemicentros se inhiben recíprocamente (Figura 6.11). De esta forma, cuando hay contracción de los músculos extensores, como en el momento del apoyo de un miembro se produce una inhibición de los músculos flexores del mismo miembro. El caso opuesto se confirma en la fase de balanceo del miembro durante la marcha, cuando es necesaria la flexión de las articulaciones y paralelamente se observa la inhibición de la contracción de los músculos extensores. Por lo tanto, si bien la marcha normal es una actividad que requiere de la integridad de los centros superiores por la actividad de la NMS y del correcto funcionamiento del sistema de propiocepción, la presencia de este centro medular generador de un patrón central posibilita que esta actividad motriz pueda automatizarse en forma sencilla y eficiente.

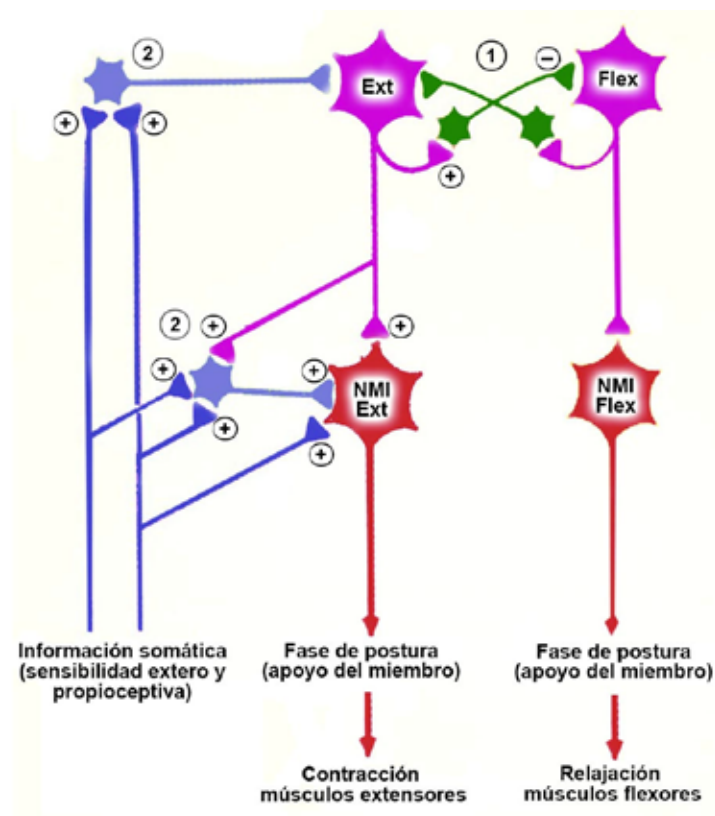


Figura 6.11. En el esquema se ven los principales componentes del centro de generación del patrón central para la marcha refleja (1). Durante el apoyo el hemicentro que comanda a la neurona motora inferior (NMI) de los músculos extensores, inhibe al hemicentro que gobierna la NMI de los músculos flexores. Los estímulos recibidos por las terminaciones propioceptivas y exteroceptivas (2) son excitadoras de interneuronas que favorecen la activación de la NMI de los músculos extensores. De esta forma durante el apoyo se favorece el trabajo de los músculos antigravitatorios (extensores), mientras que los músculos flexores se mantienen relajados. En forma opuesta, durante la fase de balanceo donde el miembro debe acortarse para despegar del suelo, el hemicentro flexor excita la NMI de los músculos flexores e inhibe a los extensores.

E) Organización y topografía de la sustancia blanca

La cubierta periférica de sustancia blanca de la médula espinal es un verdadero sistema de fibras nerviosas (axones) ascendentes y descendentes que conducen información en forma

bidireccional. La disposición anatómica de las fibras permite dividir la sustancia blanca en tres cordones o funículos: dorsal, lateral y ventral (Figura 6.12). Ambos cordones dorsales se encuentran separados uno del otro, por un tabique o septo mediano formado por neuroglía, mientras que los cordones ventrales se encuentran parcialmente separados por la fisura medio ventral, pero comunicados entre sí por una delgada comisura blanca ventral que permite el pasaje de fibras nerviosas desde la hemimédula opuesta.

Rodeando la mayor parte de la sustancia gris se observan los fascículos propioespinales formados por fibras nerviosas amielínicas o pobremente mielinizadas que permiten el intercambio de información entre segmentos medulares vecinos (Figura 6.12). Estos fascículos son de una importancia gravitante para la coordinación de la actividad refleja segmentaria, debido a que permiten la conexión de neuronas que se encuentran en segmentos medulares vecinos. También en algunos sectores de la médula estos fascículos propioespinales están formados por fibras sensitivas y motoras relacionadas con las funciones autónomas.

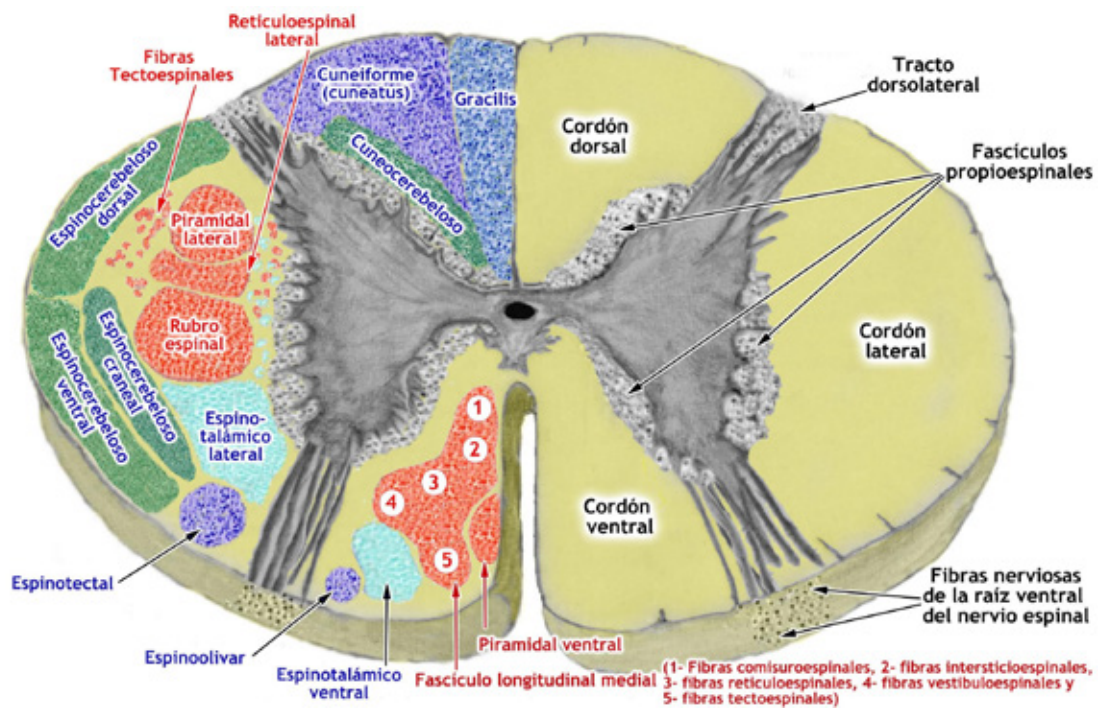


Figura 6.12. Esquema de una sección transversa del último segmento (8º) de la médula cervical de un equino. Los distintos fascículos de fibras (sensitivos y motores) aparecen localizados en los distintos cordones de la sustancia blanca. A la derecha la división de la sustancia blanca en tres cordones separados por la emergencia de las raíces dorsales y ventrales de los nervios espinales. En la hemimédula izquierda, los fascículos sensitivos aparecen con color azul y verde. Los fascículos motores del cordón lateral como del cordón ventral se exponen en rojo. El fascículo o tracto longitudinal medial posee fibras que nacen en distintos sectores grises del encéfalo.

El resto de los cordones medulares está ocupado por fibras mielinizadas agrupadas en distintos tractos o fascículos nerviosos que recorren grandes distancias dentro de la médula espinal. Estos tractos básicamente son de dos tipos: fascículos sensitivos (ascendentes) o fascículos motores (descendentes). Los primeros son los encargados de transportar la

información de las distintas modalidades sensitivas recogidas por los receptores cutáneos (exterocepción general) y los que se ubican en órganos del aparato locomotor (propiocepción general) hasta los centros encefálicos. Los tractos motores representan los axones de la NMS que descienden desde la corteza cerebral o desde los centros motores del tronco del encéfalo hasta la NMI ubicada en la columna motora somática del asta ventral (Figura 6.12).

El conocimiento de la información que es transportada por cada fascículo o tracto, así como su origen y finalización es sumamente importante para comprender las distintas *funciones cordonaes de la médula espinal* y los signos que pueden aparecer cuando éstos se lesionan. Estas funciones cordonaes en la práctica se investigan mediante la evaluación del dolor, la observación de la marcha y la reacción a las pruebas posturales. Un animal que muestra deficiencias en la marcha por una lesión medular puede que tenga problemas motores y como consecuencia exista debilidad en la contracción de determinados grupos de músculos (paresias), o bien que exista una marcha incoordinada (ataxia medular) por una falla de la propiocepción general. En lesiones severas incluso puede aparecer una falta total de movimientos voluntarios (parálisis) que puede afectar uno, dos o los cuatro miembros. De forma similar, la presencia de una conducta de respuesta al dolor disminuida (hipoalgesia) o ausente (analgesia) son signos muy importantes para realizar el diagnóstico y la neurolocalización de una lesión.

Los fascículos o tractos sensitivos de la sustancia blanca de la médula espinal

Existen tres sistemas o vías de tractos sensitivos que conducen la información somática hacia los centros superiores encefálicos donde la misma será procesada para elaborar respuestas (actividad conductual).

El *sistema lemniscal* está formado por dos tractos de fibras nerviosas gruesas y fuertemente mielinizadas que ocupan casi la totalidad del cordón dorsal de la médula espinal (Figura 6.12 y 6.13). Conducen la información propioceptiva general que es detectada por los receptores ubicados en los músculos, los tendones, las articulaciones y los huesos. Además, también conduce la información del tacto discriminativo o tacto fino¹. Su destino final es el área sensitiva somática de la corteza cerebral, después de haber pasado por uno de los núcleos grises del tálamo.

El *fascículo gracilis* (fascículo delgado o grácil) conduce esta información de la mitad caudal del animal, es decir de los miembros pelvianos, la pelvis y la mitad caudal del abdomen. El *fascículo cuneatus o cuneiforme* (forma de cuña) conduce la mencionada información propioceptiva y táctil de la parte craneal del abdomen, tórax, miembro torácico y cuello. La

¹ Los receptores del tacto fino fuera de las regiones de la cabeza, son muy abundantes en las palmas de la mano del ser humano y poseen un campo sensorial muy estrecho que permite diferenciar por contacto el tipo de superficie de un objeto. En los animales, este tipo de receptores están presentes principalmente en algunas zonas como la abertura prepucial, el glande del pene, la zona vulvar, anal, etc. Sin embargo, son muy escasos en el resto del cuerpo.

neurona sensitiva propioceptiva primaria ubicada en el ganglio espinal tiene una prolongación central del axón que se divide perpendicularmente a su eje formando el tracto dorsolateral ubicado próximo al vértice del asta dorsal (Figura 6.12). Este delgado tracto permite el ingreso de terminales del axón en varios segmentos medulares vecinos.

Una de las divisiones del axón no realiza sinapsis alguna con las neuronas del asta dorsal y se incorpora directamente al cordón dorsal para formar los fascículos gracilis o cuneiforme, de acuerdo al sector correspondiente del animal. Las otras divisiones del axón penetran en el segmento medular correspondiente y en los segmentos vecinos craneales y caudales para hacer sinapsis con interneuronas de los arcos reflejos o de otras vías sensitivas (Figura 6.13) que se detallan más adelante. Los tractos gracilis y cuneiforme recorren en forma ascendente e ininterrumpida toda la médula espinal. La primera sinapsis de la vía lemniscal aparece en la médula oblongada, en los núcleos gracilis y cuneiforme.

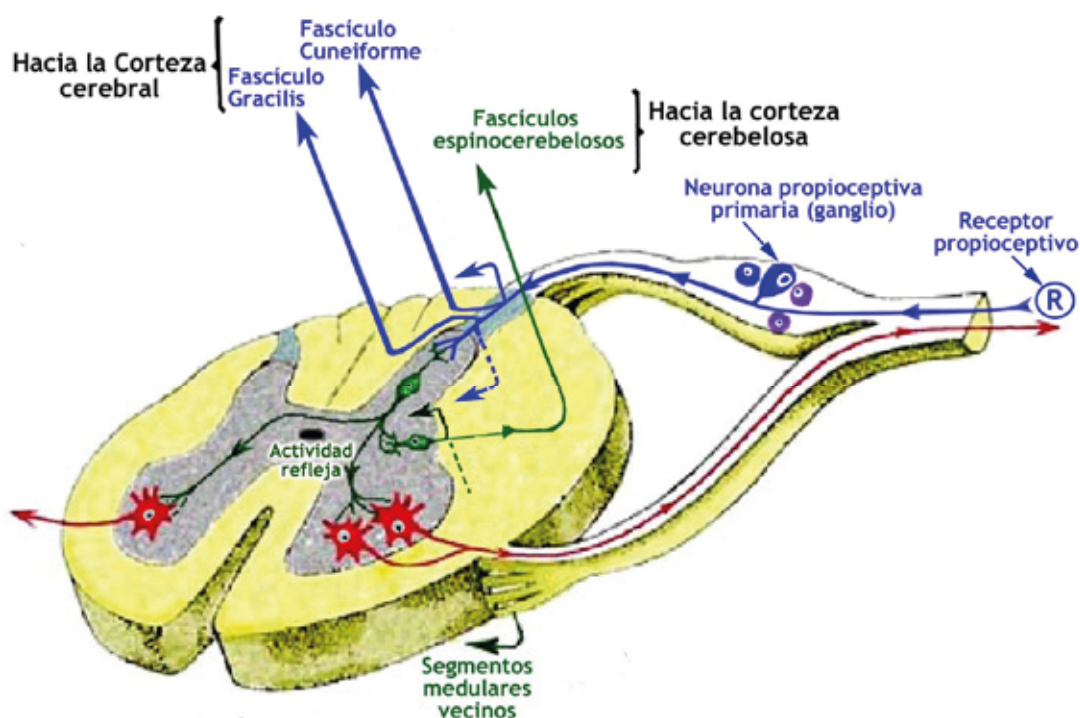


Figura 6.13. Esquema de la vía lemniscal. La neurona propioceptiva primaria con el soma ubicado en el ganglio espinal posee una prolongación central del axón que al ingresar en la médula espinal se subdivide en ramas. Una de estas ramas del axón es directa y sin hacer sinapsis en la sustancia gris se incorpora al cordón dorsal para formar los fascículos gracilis o cuneiforme.

Los axones de las neuronas de los núcleos gracilis y cuneatus salen y se cruzan al lado opuesto para formar el *lemnisco medial* que continúa su recorrido ascendente hasta el tálamo donde realiza una nueva sinapsis. Las neuronas ubicadas en el tálamo finalmente envían su axón hacia el área sensitiva somática de la corteza cerebral. En síntesis, la vía lemniscal es una vía para la información propioceptiva general y del tacto discriminativo sumamente rápida por el grado de mielina de sus axones y por las pocas sinapsis que realiza en su recorrido. De esta forma, la corteza cerebral de un hemisferio recibe en forma muy eficiente la información sobre la

posición del cuerpo del lado opuesto (Tabla 6.3). En anatomía humana a la vía lemniscal se la conoce como la vía de la propiocepción consciente debido a que informa a la corteza cerebral de la posición de cada una de las partes del cuerpo.

Tabla 6.3. Síntesis de los fascículos sensitivos que forman la vía lemniscal (sensibilidad propioceptiva consciente).

Nombre	Origen	Terminación	Tipo de información	Observaciones
Fascículo gracilis (cordón dorsal)	Neuronas propioceptivas primarias del ganglio espinal.	Cerebro (corteza sensitiva somática)	Propiocepción Tacto fino y Vibración. (Receptores propioceptivos de miembros pelvianos y abdomen)	Forma la vía lemniscal. Realiza la primera sinapsis en la médula oblongada para cruzar al lado opuesto. Continúa como parte del lemnisco medial hasta el tálamo.
Fascículo cuneiforme (cordón dorsal)	Neuronas propioceptivas primarias del ganglio espinal.	Cerebro (corteza sensitiva somática)	Propiocepción Tacto fino y Vibración. (Receptores propioceptivos de miembros torácicos y tórax)	Forma la vía lemniscal. Realiza la primera sinapsis en la médula oblongada para cruzar al lado opuesto. Continúa como parte del lemnisco medial hasta el tálamo.

La *vía extralemniscal* o *termoalgésica* está formada por axones de pequeño diámetro y pobremente mielinizados que se ubican en el cordón lateral y ventral de la médula espinal (Figura 6.14). Transporta la información referida al dolor, la temperatura y el tacto grosero. Es sumamente importante en medicina veterinaria ya que la evaluación del dolor es una de las pruebas que con maniobras sencillas y más objetivamente se puede realizar en los pacientes.

En esta vía, la prolongación central del axón de las neuronas sensitivas nociceptivas y térmicas que se encuentran en los ganglios sensitivos ingresan en la sustancia gris de la médula espinal. En la sustancia gelatinosa de Rolando hacen sinapsis con interneuronas sensitivas que proyectan sus axones hacia distintos puntos. Un grupo de estos axones se cruza y sale al cordón lateral de la sustancia blanca para formar el tracto *espinotalámico lateral* que posee un alto porcentaje de fibras cruzadas (Figura 6.14).

Otro grupo de axones sin cruzarse forma el fascículo espinotalámico ventral en el cordón ventral. Ambos fascículos llegan al tálamo y desde aquí al área sensitiva somática de la corteza cerebral llevando la información del dolor, de la temperatura y del tacto no discriminativo. En los animales el fascículo espinotalámico lateral debe considerarse como un tracto multisináptico formado por axones directos y cruzados, con muchas fibras que ingresan nuevamente a la

sustancia gris de distintos segmentos medulares para realizar sinapsis y volver a salir. En resumen, la corteza cerebral recibe este tipo de información por medio de una vía donde la transmisión es más lenta por la poca mielina de los axones y por la aparición de múltiples sinapsis que retrasan la conducción del impulso. Sin embargo, el dolor es un importante indicador de un peligro potencial para el organismo y consecuentemente la conducta de respuesta al dolor debe evaluarse en detalle durante el examen neurológico de un paciente.

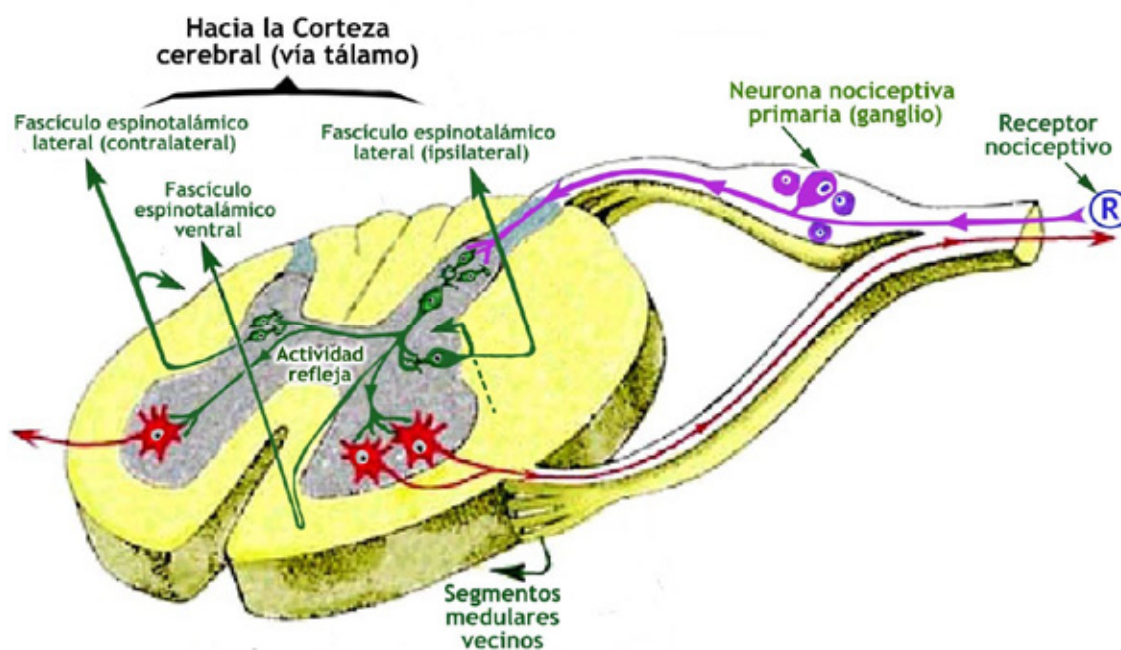


Figura 6.14. Esquema de la vía extralemniscal. La neurona nociceptiva primaria con el soma ubicado en el ganglio espinal posee una prolongación central del axón que ingresa en la sustancia gris del asta dorsal (zona gelatinosa de Rolando). En este sector existen numerosas neuronas pequeñas que modulan el dolor. La sinapsis con interneuronas sensitivas secundarias permite la activación de arcos reflejos, pero además numerosas interneuronas proyectan sus axones a la sustancia blanca para formar los fascículos espinotalámicos lateral y ventral. Algunos de estos axones se cruzan mientras otros siguen una vía directa. Esta característica multisináptica de los fascículos espinotalámicos de los animales es la principal característica anatómica que produce una sintomatología distinta en la expresión del dolor en las lesiones medulares del ser humano y de los cuadrúpedos. Las colaterales axónicas que vuelven a ingresar a la sustancia gris medular y la presencia de fibras directas y cruzadas en el fascículo son propias de los animales.

El dolor y la respuesta conductual que desencadenan los estímulos dolorosos tienen varias particularidades que deben tenerse presente al momento de la evaluación clínica. Los receptores para el dolor a diferencia de otros receptores no muestran el fenómeno de adaptación. Los mecanorreceptores táctiles y de presión pasado cierto tiempo de recibir el mismo estímulo se silencian y dejan de informar sobre dicho estímulo. Sin embargo, los estímulos dolorosos nunca se silencian por el efecto repetido del estímulo, así es como la sensación de dolor que alcanza la corteza cerebral es continua. Por esta razón, el dolor crónico es una de las causas de stress con la consecuente alteración de importantes parámetros fisiológicos y la pérdida del bienestar. Otra particularidad de esta conducta es el aprendizaje y la memoria que genera. Cada vez que

un animal atraviesa una experiencia dolorosa aprende las circunstancias que la originaron y asocia distintos elementos del ambiente con la sensación de dolor. En los esquemas de adiestramiento este fenómeno es conocido como refuerzo negativo y en la práctica clínica es común que muchos pacientes desarrollen aversión por el entorno que rodea al veterinario.

Se han identificado en los animales domésticos otros fascículos medulares que vehiculizan la sensibilidad dolorosa. En los carnívoros es conocido el fascículo espinocervicotalámico, el espinoreticular y en los felinos en particular la vía nociceptiva de la columna dorsal. Estos fascículos al igual que la división de las fibras del fascículo espinotalámico en neo y paleoespinotalámicas no tienen aplicación relevante en la clínica médica.

*Tabla 6.4. Síntesis de los principales fascículos de la vía extralemniscal (sensibilidad termo-
algésica)*

Nombre	Origen	Terminación	Tipo de información	Observaciones
Tracto espinotalámico lateral (neo y paleo)	Receptores de dolor, de temperatura y táctiles de todo el cuerpo	Cerebro (corteza sensitiva somática)	Dolor Temperatura Tacto grosero Presión	Forma la vía extralemniscal. No es un verdadero tracto, realiza múltiples sinapsis hasta llegar al tálamo. Está formado por fibras cruzadas y directas.
Tracto espinotalámico ventral (neo y paleo)	Receptores de dolor, de temperatura y táctiles de todo el cuerpo	Cerebro (corteza sensitiva somática)	Dolor Temperatura Tacto grosero Presión	Forma la vía extralemniscal. No es un verdadero tracto, realiza múltiples sinapsis hasta llegar al tálamo. Está formado por fibras cruzadas y directas.

La *vía de la sensibilidad propioceptiva cerebelosa o inconsciente* está formada por tres *fascículos espinocerebelosos* ubicados en el cordón lateral y un *fascículo cuneocerebeloso* situado en el cordón dorsal (Figura 6.12 y 6.13). Estos tractos, como su nombre lo indica terminan en la corteza cerebelosa ya que este órgano es el centro de procesamiento de la información para coordinar los movimientos. Los fascículos de esta vía se forman por los axones de interneuronas del asta dorsal que reciben la sinapsis de las neuronas propioceptivas primarias ubicadas en el ganglio espinal (Figura 6.12 y 6.13). El *tracto espinocerebeloso dorsal* posee fibras nerviosas provenientes del lado mismo lado (fibras directas o ipsilaterales) que son los axones de grandes interneuronas sensitivas ubicadas en la base del asta dorsal (núcleo dorsal o de Stilling-Clarke). El *tracto espinocerebeloso ventral* está principalmente constituido por fibras cruzadas (contralaterales) que cruzan por la comisura blanca ventral. Ambos transportan la

información propioceptiva de la mitad caudal del animal.

De forma similar, el *tracto espinocerebeloso craneal o rostral* está formado por fibras directas y el *cuneocerebeloso* por fibras cruzadas de la mitad craneal del animal, especialmente de miembro torácico y cuello. Los cuatro fascículos se dirigen al cerebelo para terminar en la corteza gris de este órgano. Los fascículos ascienden al cerebelo por los pedúnculos cerebelosos que unen este órgano con el tronco del encéfalo. En anatomía humana a este tipo de propiocepción se la denomina inconsciente, ya que no tiene como punto final la corteza cerebral donde se genera el estado de consciencia del individuo. El cerebelo es el gran centro integrador de la información propioceptiva necesaria para coordinar la estación y la marcha. En él converge la información de la propiocepción general del cuerpo y la propiocepción especial que registra la posición de la cabeza en el espacio. Por esta razón las lesiones cerebelosas puras no cursan con parálisis sino con una incoordinación generalizada de los movimientos (ataxia cerebelosa).

Tabla 6.5. Síntesis de los principales fascículos de la vía de la sensibilidad propioceptiva inconsciente.

Nombre	Origen	Terminación	Tipo de información	Observaciones
Tracto espino-cerebeloso dorsal (cordón lateral)	Interneuronas del núcleo dorsal del asta dorsal.	Cerebelo	Propiocepción de los miembros pelvianos y el abdomen	Son fibras ipsilaterales de las neuronas del núcleo dorsal propio del asta dorsal. Ascienden por los pedúnculos cerebelosos caudales
Tracto espino-cerebeloso ventral (cordón lateral)	Interneuronas del núcleo dorsal del asta dorsal.	Cerebelo	Propiocepción de los miembros pelvianos y el abdomen	Son fibras contralaterales de las neuronas del núcleo dorsal propio del asta dorsal. Ascienden por los pedúnculos cerebelosos caudales
Tracto espino-cerebeloso craneal o rostral (cordón lateral)	Interneuronas del asta dorsal.	Cerebelo	Propiocepción de los miembros torácicos y el cuello	Son fibras contralaterales de las neuronas del asta dorsal. Ascienden por los pedúnculos cerebelosos rostral.
Tracto cuneo-cerebeloso (cordón dorsal)	Interneuronas del asta dorsal.	Cerebelo	Propiocepción de los miembros torácicos y el cuello	Son fibras ipsilaterales de las neuronas del asta dorsal. Ascienden por los pedúnculos cerebelosos caudales.

Los fascículos o tractos motores de la sustancia blanca de la médula espinal

La contracción del músculo esquelético es el mecanismo que los organismos vertebrados utilizan para realizar cualquier movimiento que involucre al aparato locomotor. Por compleja que sea una secuencia de movimientos, esta es la simple combinación de la contracción y la relajación de músculos que desplazan huesos en el eje de una o varias articulaciones. El mecanismo de contracción de la fibra muscular estriada esquelética no es espontáneo y se produce por la activación (despolarización) de la NMI que lo comanda. La sinapsis entre el axón de esta neurona y la fibra muscular es la placa neuromuscular donde se libera acetil colina como neurotransmisor (ver capítulo de histofisiología). El soma de la NMI se encuentra en la columna somática del asta ventral de la médula espinal y su axón sale por las raíces ventrales para formar parte de los nervios espinales. Los músculos estriados de la cabeza y algunos del cuello están comandados por NMI con el cuerpo ubicado en los núcleos grises del tronco del encéfalo (núcleos motores de los nervios craneales).

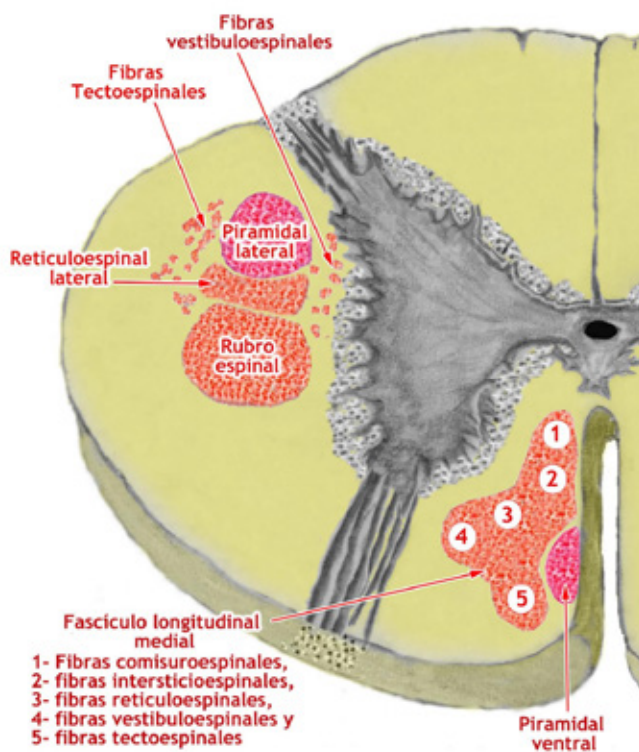


Figura 6.16. Esquema de los tractos motores. Las fibras de la NMS se organizan en dos vías distintas, la vía piramidal (tractos piramidal lateral y ventral) y la vía extrapiramidal formada por distintos fascículos descendentes. Algunos de estos no forman verdaderos tractos (fibras tectoespinales y vestibuloespinales), pues son fibras no agrupadas que ocupan ciertas zonas del cordón lateral. El tracto longitudinal medial es un conjunto de fibras muy desarrollado en los ungulados que posee fibras procedentes de distintos núcleos del tronco del encéfalo.

Las NMI que se encuentran en la sustancia gris son de distinto tipo y tamaño ya que algunas de ellas forman parte del reflejo del tono muscular y otras de la contracción de fibras estriadas con características diferentes (tónicas y fásicas). De la NMI depende la actividad refleja y el trofismo muscular. Por eso cuando la NMI se lesiona y muere se produce una parálisis con ausencia de los reflejos y la atrofia neurogénica de los músculos inervados que terminan

muriendo y siendo reemplazados por tejido conjuntivo.

Sin embargo, la activación de las NMI se realiza por la despolarización de neuronas encefálicas cuyo soma se ubica en núcleos motores situados en la corteza cerebral, el núcleo rojo del mesencéfalo, la sustancia reticular pontomedular, los núcleos vestibulares, entre otras. Estas son las NMS cuyos axones se organizan en fascículos y descienden a lo largo de la médula espinal para establecer sinapsis con las NMI. Las lesiones severas de cualquiera de estas neuronas dan origen a un síndrome cuyo principal signo es la parálisis. El síndrome de NMS se caracteriza por parálisis con reflejos aumentados e incremento del tono muscular.

Los axones de las NMS (Figura 6.16 y 6.17) están organizados en dos vías principales, la vía piramidal formada por axones de neuronas piramidales del área motora somática de la corteza cerebral, y la vía extrapiramidal que está representada por distintos fascículos que nacen de neuronas con el soma ubicado en los núcleos motores del tronco del encéfalo. Estas neuronas extrapiramidales se encuentran conectadas por medio de circuitos específicos con distintas áreas del cerebro (cuerpo estriado, núcleos del tálamo y corteza cerebral motora).

La *vía piramidal* (Figura 6.16 y 6.17) es muy importante en los seres humanos y de valor secundario en los animales domésticos. En los primates, un alto porcentaje de las fibras corticoespinales que forman esta vía recorren toda la médula espinal, pero en los ungulados sólo descienden hasta los 3 o 4 primeros segmentos de la médula cervical, y se encuentran ausentes en el resto del órgano. Son fibras gruesas altamente mielinizadas de neuronas ubicadas en el área motora primaria de la corteza cerebral. En la médula oblongada, el fascículo piramidal se cruza al lado opuesto y descienden como *tracto piramidal lateral* en el cordón lateral de la sustancia blanca. Existe un menor porcentaje de estas fibras que no se cruzan y continúan en la médula espinal como *tracto piramidal ventral* (ausente en los caninos). Finalizan haciendo sinapsis con la NMI de las astas ventrales. Se trata de una vía muy rápida que permite que la corteza cerebral ejecute movimientos delicados y muy precisos.

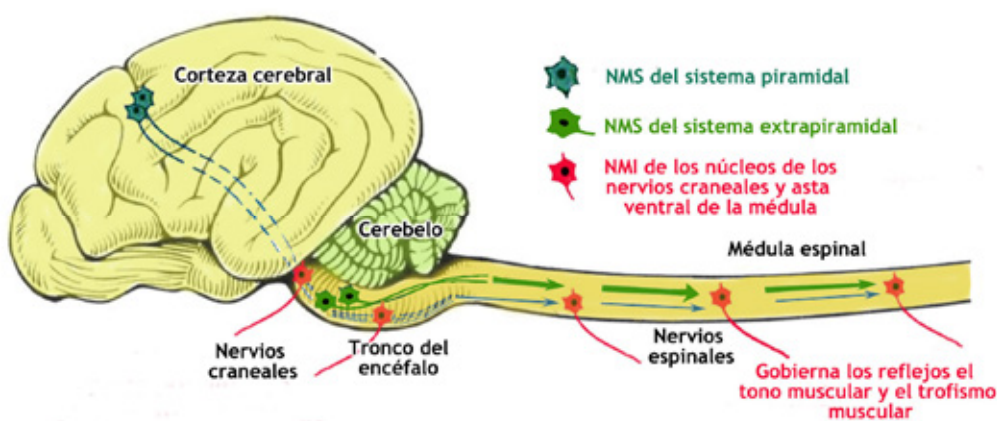


Figura 6.17. Esquema de los sistemas piramidal y extrapiramidal. Las NMS conectan con las NMI ubicadas en los núcleos motores de los nervios craneales y en las astas ventrales de la sustancia gris de la médula espinal.

Los principales movimientos gobernados por la vía piramidal son muy marcados en los dígitos

del ser humano, pero en los animales aparece principalmente en los movimientos de las orejas, labios, párpados, así como en algunas pocas secuencias motoras de la parte distal de la mano de los carnívoros domésticos. De hecho, las lesiones experimentales de esta vía en animales cuadrúpedos producen muy escasa signología que desaparece con el tiempo. En los carnívoros domésticos a diferencia de los ungulados las fibras corticoespinales del fascículo piramidal recorren casi toda la médula espinal hasta alcanzar los últimos segmentos lumbares, aunque el mayor porcentaje termina en los primeros segmentos torácicos.

Tabla 6.6. Síntesis de los fascículos motores que forman la vía piramidal

Nombre	Origen	Terminación	Tipo de información	Observaciones
Tracto piramidal lateral (cordón lateral)	Área motora somática primaria de la corteza cerebral	NMI del asta ventral (columna motora somática) de la médula espinal	motora	Formado por fibras que se cruzan en la médula oblongada (100% en perro, 50% en ungulados). En ungulados termina en la primera parte de la médula cervical y en carnívoros alcanza los segmentos lumbares
Tracto piramidal ventral (cordón ventral)	Área motora somática primaria de la corteza cerebral	NMI del asta ventral (columna motora somática) de la médula espinal	motora	Son fibras directas (ipsilaterales). Está ausente en perros

La *vía extrapiramidal* se transforma en la principal vía para comandar los movimientos de los distintos grupos musculares durante la estación y la marcha de los animales. Está formada por distintos tractos que nacen en formaciones grises del tronco del encéfalo y todos ellos terminan formando sinapsis con las NMI de distintos segmentos medulares (Figura 6.16 y 6.17). El *tracto rubroespinal* nace de neuronas motoras localizadas en el núcleo rojo del mesencéfalo y las fibras se cruzan al lado opuesto inmediatamente después de abandonar el mencionado núcleo. Se ubica en el cordón lateral de la médula espinal, las fibras terminan haciendo sinapsis con NMI que comandan los músculos flexores de los miembros. El *tracto reticuloespinal* nace de neuronas motoras de la sustancia reticular del puente y de la médula oblongada. La mayoría de sus fibras se organizan en un fascículo del cordón lateral, aunque algunas fibras recorren el cordón ventral y se integran como parte del tracto longitudinal medial.

Las *fibras vestibuloespinales* nacen de neuronas ubicadas en los núcleos vestibulares de la médula oblongada y descienden en el cordón lateral sin formar un fascículo diferenciado, de forma que aparecen en pequeños grupos de fibras próximos a la sustancia gris (Figura 6.16).

Terminan en NMI que comandan los músculos asociados a la columna vertebral y las cinturas de los miembros, por lo cual son importantes para alinear el cuerpo con la posición de la cabeza. Las *fibras tectoespinales* provienen de neuronas ubicadas en el techo del mesencéfalo (colículos) y terminan en neuronas de los segmentos cervicales de la médula espinal. Al igual que las anteriores no forman un verdadero fascículo y se encuentran distribuidas en el cordón lateral, entre los fascículos motores y el espinocerebeloso dorsal (Figura 6.16).

Tabla 6.7. Síntesis de los principales fascículos que forman la vía extrapiramidal

Nombre	Origen	Terminación	Tipo de información	Observaciones
Tracto rubroespinal	Núcleo rojo del mesencéfalo	NMI de los músculos flexores	motora	Se cruza próximo al origen y es facilitador de la actividad flexora de los miembros
Tracto reticuloespinal lateral y medial	Formación reticular de la médula oblongada y el puente	NMI de los músculos extensores	motora	Son dos fascículos con función antagónica. Uno es facilitador de los extensores (medial) el otro es inhibidor de los mismos músculos.
Tracto vestibuloespinal	Núcleos vestibulares de la médula oblongada	NMI de los músculos asociados a la columna vertebral	motora	No es un verdadero fascículo. Coordina la actividad de los músculos asociados a la columna vertebral y las cinturas.
Fibras tectoespinales	Colículos rostrales y caudales del mesencéfalo	NMI de los músculos que lateralizan el cuello	motora	Sus fibras descienden en grupos separados. Coordina la actividad de lateralización de cuello y cabeza en relación con vista y audición
Fascículo longitudinal medial	Núcleos vestibulares, del techo del mesencéfalo, de la formación reticular, etc.	NMI	motora	Posee el origen en distintos núcleos del tronco del encéfalo. Su función es importante en ungulados donde articula secuencias motoras.

El *tracto longitudinal medial* es un complejo de fibras motoras provenientes de neuronas ubicadas en distintos núcleos del tronco del encéfalo. Se encuentra bien desarrollado en los animales ungulados y posibilita alcanzar un alto grado de automatización de la marcha. En este tracto se reconocen fibras vestibuloespinales, reticuloespinales, tectoespinales, comisuroespinales (origen en los núcleos comisurales) e incertoespinales (origen en el núcleo intersticial del mesencéfalo).

Los principales núcleos extrapiramidales mencionados se encuentran conectados con la corteza cerebral a través de distintos circuitos extrapiramidales formados por neuronas del cuerpo estriado, de los núcleos del tálamo y de la sustancia nigra del mesencéfalo. Sin embargo, estos circuitos no tienen un rol definitorio en los animales cuadrúpedos y las lesiones que puedan afectarlos producen pocos signos evidentes en la marcha o en la estación. Esta es una de las principales razones por la cual no se reportan casos de enfermedades con signos similares a la enfermedad de Parkinson o Huntington en los animales de compañía.

La estación y la locomoción son funciones motoras voluntarias pues se realizan por la contracción de los músculos estriados esqueléticos y requieren la integridad de la NMS y la NMI. En los animales domésticos, estas funciones se encuentran comandadas principalmente por la vía extrapiramidal. Por esta razón y a diferencia del ser humano, las lesiones extensas de la corteza cerebral no producen parálisis en estos animales; por el contrario, este tipo de lesiones cursa con signos de incoordinación leve y transitoria de la marcha. Son funciones que en su mayor parte se encuentran completamente automatizadas en secuencias motoras específicas que pueden corregirse o modificarse a través de las aferencias sensitivas exteroceptivas (irregularidades del terreno, consistencia del suelo, etc.) y las aferencias sensitivas propioceptivas (ubicación de las partes en el espacio). Sin embargo, el centro de generación del patrón central para una marcha medular que se encuentra en la sustancia gris de la médula espinal es el mayor responsable de una automatización de la marcha en los animales domésticos.

F) Bibliografía

- Bear, M.K., Connors, B.W. and Paradiso, M.A. (2006). Neuroscience: Exploring the brain. (Ed) Lippincott Williams & Wilkins, third edition. ISBN: 0-7817-6003-8.
- Conn, Michael. (2008). Neurociencias in medicine. (Ed) Conn, Michael. ISBN: 978-1-60327-454-8.
- De LaHunta, A. (2009). Veterinary neuroanatomy and clinical neurology. Third edition. (Ed) Saunders. ISBN: 978-0-7216-6706-5.
- Dyce K.M., Sack W.O., Wensing C.J.G. (2007). Anatomía Veterinaria. Tercera edición. (Ed) McGraw-Hill Interamericana. México. ISBN: 970-729-253-9.
- Evans, H.E. and De Lahunta, A. (2002). Disección del perro de Miller, 5ª edición. (Ed) McGraw-Hill Interamericana. México. ISBN 970-10-3533-X.

- Evans, H.E. Miller's anatomy of the dog. Text and veterinary consult package, 3rd edition. (Ed) Elsevier. ISBN: 978-14-1606-4527.
- García Sacristán y col. (1998). Fisiología Veterinaria. (Ed) Interamericana McGraw-Hill, primera edición ISBN: 978-84-486-0126-3.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H. and Jesell, T.M. (2001). Principios de Neurociencia. (Ed) McGraw-Hill Interamericana, cuarta edición. ISBN: 84-486-0311-7.
- Köning H.E. y Liebich H-G. (2005). Anatomía de los animales domésticos, tomo I y II. (Ed). McGraw-Hill Interamericana. México. ISBN Obra completa 84-7903-748-2.
- Krebs, C., Weinberg, J., Akesson, E. And Dilli, E. (2018). Lippincott Illustrated Reviews: Neuroscience. Second edition. (Ed) Philadelphia Wolters Kluwer Health. ISBN 9781496367891.
- Purves, D. Y col. (2009). Neurociencia. (Ed) Médica panamericana, tercera edition. ISBN: 9788491107620.
- Uemura, E. (2015). Fundamentals of canine neuroanatomy and neurophysiology. (Ed) John Wiley & Sons. Inc. ISBN 978-1-118-77176-1.
- Zuccolilli, G. (2001). Neurobiología básica en medicina veterinaria. (Ed) Editorial de la Universidad de La Plata. ISBN N° 987-43-6152-2.

CAPÍTULO 7

Anatomía del tronco del encéfalo y del cerebelo

Vanina Cambiaggi y Federico Álvarez

Contenido del capítulo

- A) Tronco del encéfalo.
- B) Médula oblongada: morfología. Sustancia gris y blanca. Núcleos de origen de los pares craneales VI al XII.
- C) Puente: morfología. Sustancia gris y blanca. Núcleo de origen del par craneal V.
- D) Mesencéfalo. Techo, tegmento y pedúnculos cerebrales. Núcleos de origen de los nervios craneales III y IV.
- E) Algunas consideraciones sobre el tronco del encéfalo.
- F) Cerebelo. Conceptos generales de la función cerebelosa.
- G) Anatomía del cerebelo y de los pedúnculos cerebelosos. Morfología y estructura. Sustancia gris y blanca. Vermis y hemisferios del cerebelo. Corteza cerebelosa.
- H) Bibliografía.

A) Tronco del encéfalo. Médula oblongada, puente y mesencéfalo

El tronco o istmo del encéfalo es un tallo nervioso que une la médula espinal con los centros cerebrales y cerebelosos. Está formado por tres órganos que poseen una organización interna similar y que puede compararse a la organización observada en la médula espinal. Su superficie dorsal está cubierta por el cerebro y el cerebelo, mientras que su superficie ventral descansa sobre el piso de la cavidad craneal, por lo cual sólo puede observarse completo en secciones sagitales (Figura 7.1). Este conjunto de órganos es un nexo complejo, formado por células y fibras nerviosas que por un lado actúan como una estación de recambio para la información sensitiva que asciende desde la médula espinal hacia el cerebro y el cerebelo, pero también es un centro procesador de información con una enorme cantidad de centros reflejos.

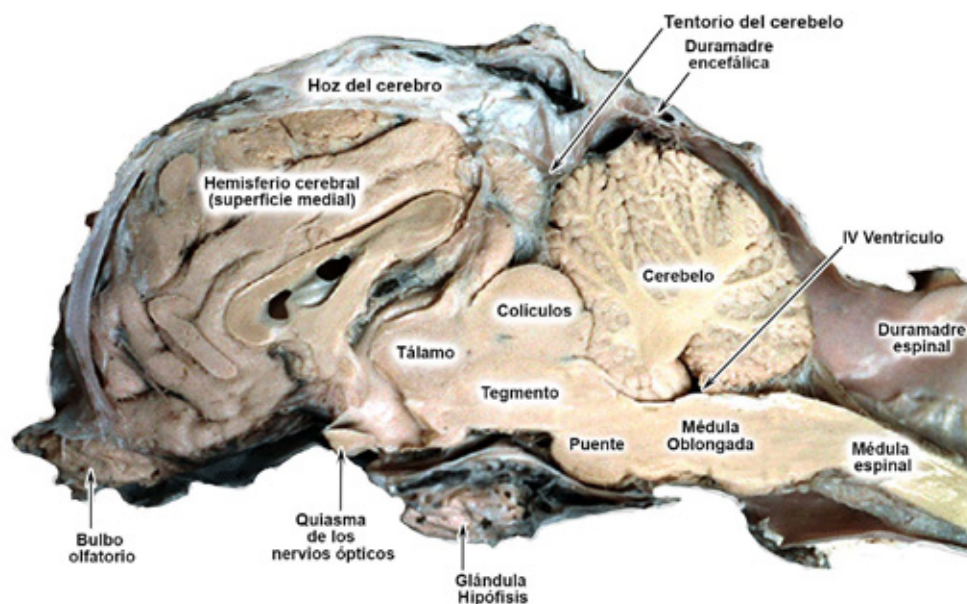


Figura 7.1. Fotografía de un encéfalo bovino seccionado en el plano mediano. Se conservan las envolturas meníngeas y se observan las partes básicas del encéfalo. Las tres porciones del tronco del encéfalo, médula oblongada, puente y mesencéfalo formado por los colículos y el tegmento ocupan la parte ventral del encéfalo y apoyan directamente sobre los huesos que forman la base del cráneo.

A todo lo largo del tronco del encéfalo se observan los tractos motores que lo atraviesan en sentido descendente (rostral-caudal), mientras que los tractos sensitivos con destino al tálamo lo recorren en forma ascendente (caudal-rostral). Este tallo neural se encuentra organizado en forma metamérica ya que se forma a partir de los rombómeros embrionarios y de la vesícula mesencefálica. Además, posee conexión directa con receptores y tejidos efectores por medio de los últimos 10 nervios craneales (Tabla 7.1).

Tabla 7.1. Resumen de los pares craneales asociados al tronco del encéfalo

Nervio Craneal	Vesícula embrionaria	Tipo de fibras	Función
III Oculomotor	Mesencéfalo	Motor somático Motor visceral general	Movimientos del ojo Dilatación pupilar
IV Troclear	Mesencéfalo	Motor somático	Movimientos del ojo
V Trigémino (nervio del I arco branquial)	Rombencéfalo Puente	Motor visceral especial Sensibilidad somática general	Masticación Sensibilidad del I arco
VI Abducente	Rombencéfalo Médula Oblongada	Motor somático	Movimientos del ojo
VII Facial (nervio del II arco branquial)	Rombencéfalo Médula Oblongada	Motor visceral especial Motor visceral general Sensibilidad visceral especial Sensibilidad somática general	Mímica facial Secreción (lágrimas y saliva) Sentido del gusto Sensibilidad del II arco
VIII Vestibulococlear	Rombencéfalo Médula Oblongada	Sensibilidad somática especial Sensibilidad propioceptiva especial	Audición Propiocepción vestibular
IX Glossofaríngeo (nervio del III arco branquial)	Rombencéfalo Médula Oblongada	Motor visceral especial Motor visceral general Sensibilidad visceral especial	Deglución (faringe) Secreción (saliva) Sentido del gusto
X Vago (nervio del IV y V arco branquial)	Rombencéfalo Médula Oblongada	Motor visceral especial Motor visceral general Sensibilidad visceral especial Sensibilidad somática general	Respiración y fonación Corazón, pulmones y tubo gastrointestinal y glándulas anexas. Sentido del gusto Sensibilidad de la primera hendidura branquial
XI Accesorio (nervio del V y VI arco branquial)	Rombencéfalo Médula Oblongada	Motor somático	Movimientos del cuello
XII Hipogloso	Rombencéfalo Médula Oblongada	Motor somático	Movimientos de la lengua

El tronco encefálico debe considerarse un centro autónomo en sí mismo, pues regula funciones vegetativas como la respiración, la presión arterial, el ciclo sueño-vigilia, entre muchos otros. Las lesiones que afectan esta parte del SNC tienen un pronóstico reservado ya que los animales suelen morir por falla cardíaca, respiratoria o problemas de deglución. La anatomía clásica reconoce en esta parte del encéfalo tres órganos distintos: la médula oblongada, el puente y el mesencéfalo (Figuras 7.1 y 7.2).

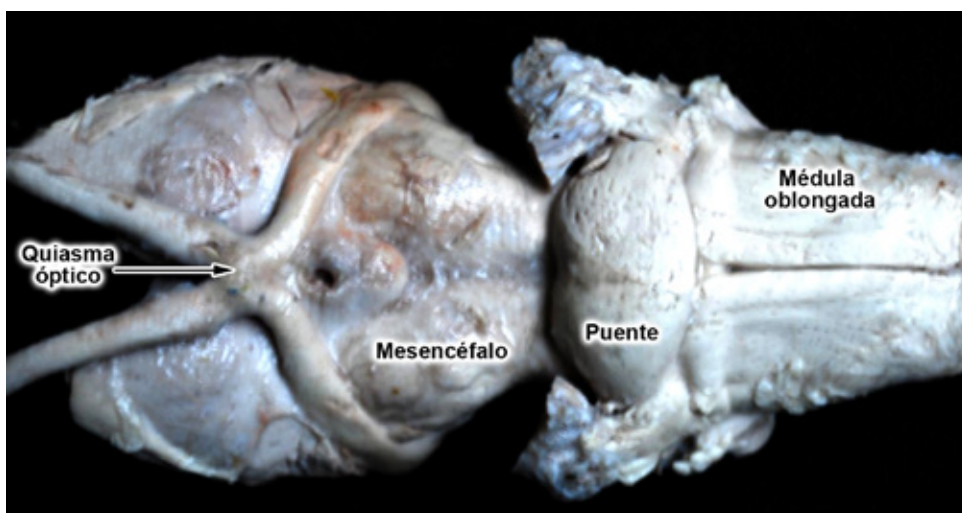


Figura 7.2. Fotografía de la superficie ventral del tronco del encéfalo de un equino. Se ha retirado el cerebelo y la mayor parte de los hemisferios cerebrales. Se identifica el surco pontomedular que separa la médula oblongada del puente, y el surco pontomesencefálico que separa el puente de los pedúnculos cerebrales (mesencéfalo).

El puente y la médula oblongada se desarrollan a partir de los segmentos del rombencéfalo primitivo del embrión, mientras que la parte más craneal del tronco del encéfalo, el mesencéfalo es una evolución progresiva de la vesícula mesencefálica primitiva. Es importante recordar que grupos de neuronas derivados de las crestas neurales se ubican lateralmente a cada rombómero y forman los ganglios sensitivos de los nervios craneales. Por otro lado, las estructuras que forman parte de la cabeza y del cuello del animal evolucionan de los arcos viscerales y las bolsas faríngeas, razón por la cual existen nervios craneales destinados a cada uno de estos arcos (ver capítulo de embriología).

La organización citoarquitectónica del tronco del encéfalo debe comprenderse en conjunto y considerando los núcleos de los nervios craneales. Las 4 columnas grises (sensitiva somática, sensitiva visceral, motora somática y motora visceral) que aparecen en la médula espinal se prolongan en los órganos del tronco encefálico, pero, además, se le agregan dos columnas branquiales que están en relación con la inervación de las estructuras derivadas de los arcos viscerales. Las columnas no son continuas por lo cual se encuentran interrumpidas de manera que forman núcleos y están ausentes en algunos sectores (Figura 7.3 y tablas 7.2 y 7.3).

Las seis columnas grises que se encuentran a lo largo de los órganos del tronco del encéfalo están divididas en núcleos que se asocian con los diez últimos nervios craneales (Tabla 7.1). Algunos de estos nervios sólo poseen fibras motoras, pero otros son complejos en su

organización y pueden estar formados por hasta 5 tipos diferentes de fibras nerviosas.

Tabla 7.2. Columnas grises sensitivas del tronco del encéfalo

Columna	Núcleos	Par craneal	Función más relevante
Sensitiva Somático	N. vestibulares	VIII par (vestibular)	Ubicación espacial de la cabeza (sensibilidad propioceptiva especial)
	N. cocleares	VIII par (coclear)	Audición (sensibilidad exteroceptiva especial)
Sensitiva Branquial	N. sensitivo del trigémino	V par	Exterocepción y propiocepción general de la cabeza (sensibilidad exteroceptiva y propioceptiva general)
Sensitiva Visceral	N. del tracto solitario	VII, IX y X par	Gusto (sensibilidad visceral especial)
	N. de los nervios IX y X	IX y X par	Recepción de sensaciones viscerales (sensibilidad visceral general)

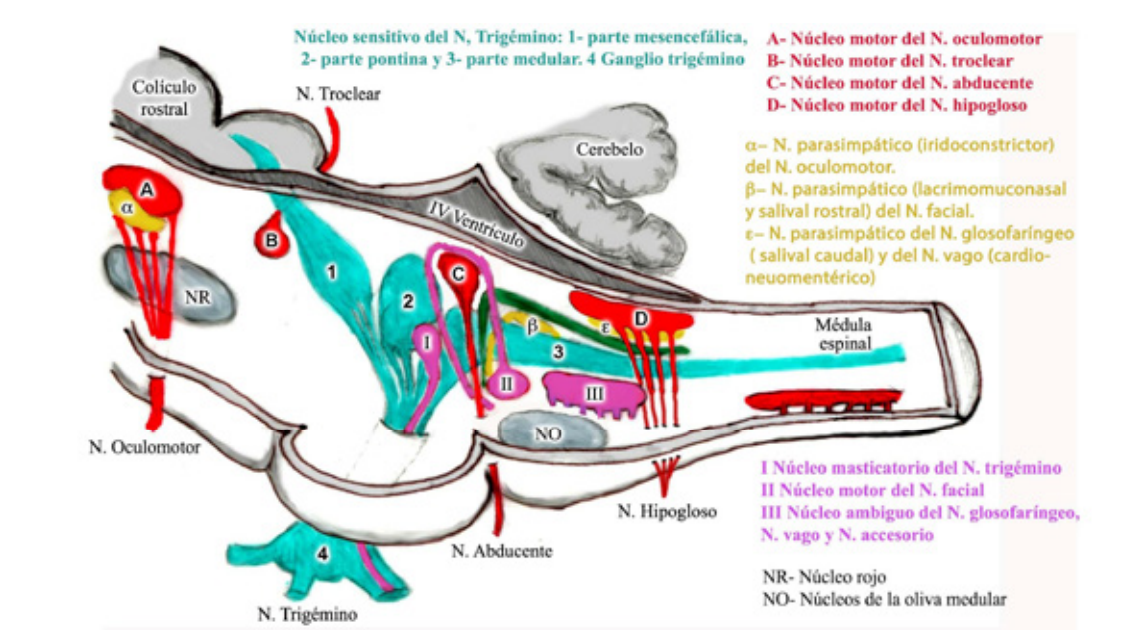


Figura 7.3. Esquema de las columnas grises del tronco del encéfalo y su relación con los núcleos de origen de los nervios craneales. En color rojo se observa la columna motora somática formada por los núcleos que contienen las NMI de los músculos del ojo y de la lengua. En violeta aparece la columna branquial motora formada por los núcleos donde están las NMI de los músculos faciales, de la fonación y de la deglución. En amarillo aparece la columna motora visceral general formada por los núcleos parasimpáticos que comandan la acción del músculo liso y el tejido glandular. En color celeste aparece la columna branquial sensitiva representada por el extenso núcleo del nervio trigémino formado por tres partes, donde se encuentran las neuronas sensitivas que reciben la exterocepción de la cara, mucosa nasal y bucal.

El tronco del encéfalo posee formaciones grises propias, como son la formación reticular, los núcleos del complejo olivar (oliva de la médula oblongada), el núcleo rojo del mesencéfalo, entre otros. El tronco del encéfalo conecta con el cerebelo por medio de tres pares de pedúnculos cerebelosos que no son más que fascículos de fibras nerviosas que ascienden hacia o descienden desde este órgano.

Por la gran complejidad de funciones y centros nerviosos, las lesiones difusas del tronco del encéfalo cursan con una gran variedad de signos que pueden involucrar el movimiento de los ojos, el diámetro de la pupila, la prehensión y la masticación de los alimentos, la deglución, la fonación, el normal posicionamiento de la cabeza, la secreción de lágrimas y saliva, entre otras. Además, al contener núcleos asociados a la audición y el gusto también pueden afectarse estos dos sentidos.

Tabla 7.3. Columnas grises motoras del tronco del encéfalo

Columna	Núcleos	Par craneal	Función más relevante
Motora Somática	N. de los nervios asociados a músculos originados de los somítomeros preóticos.	III, IV, VI	Movimientos de los ojos
	N. de los nervios asociados a los músculos originados de los somitas occipitales	XII par	Movimientos de la lengua
Motora Branquial	N. masticador	V par	Masticación
	N. motor del nervio facial	VII par	Movimientos faciales, de párpados y orejas
	N. ambiguo	IX, X y XI par	Deglución y fonación
Motora Visceral	N. parasimpático del nervio oculomotor (iridoconstrictor)	III par	Contracción del músculo liso del iris (miosis)
	N. parasimpático del nervio facial (lacrimumuconasal)	VII par	Secreción (glándulas nasales, y lagrimal)
	N. parasimpático del nervio intermedio (salivatorio rostral)	VII par	Secreción (glándulas mandibular y sublingual)
	N. parasimpático del nervio glossofaríngeo (salivatorio caudal)	IX par	Secreción (glándula parótida)
	N. parasimpático del nervio vago (cardioneumoenterico)	X par	Variadas funciones del tubo digestivo, glándulas anexas, tráquea, bronquio y corazón

B) Médula oblongada. Morfología, sustancia gris y sustancia blanca

Aparecen importantes diferencias en el desarrollo del rombencéfalo en comparación con lo observado para la médula espinal. El techo del tubo neural sufre una importante expansión y queda formado sólo por una monocapa de células derivada del epéndima. Esta capa endimaria forma tempranamente el techo del cuarto ventrículo en desarrollo, pero finalmente quedará reducido a dos velos medulares (rostral y caudal). El brote embrionario cerebeloso derivado de los rombómeros 0 y 1 se interpone entre ambos velos medulares y pasa a formar la mayor parte del techo definitivo del cuarto ventrículo (ver capítulo de embriología). Este proceso de expansión modifica la posición de las placas alar y basal, que se desplazan a una posición laterodorsal y ventromedial, respectivamente.

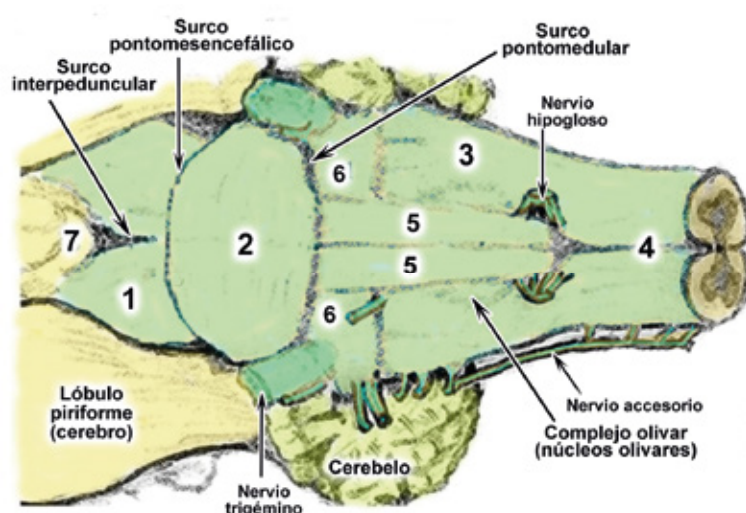


Figura 7.4: En la vista ventral del tronco del encéfalo de un canino se observa, los pedúnculos cerebrales (1) del mesencéfalo separados por el surco interpeduncular, el puente (2), la médula oblongada (3) y la médula espinal (4). En rostral aparece el tubérculo mamilar (7) como la formación más caudal del hipotálamo. En la cara ventral de la médula oblongada son visibles las pirámides (5), el cuerpo trapezoide (6) y la emergencia de algunos nervios craneales.

La médula oblongada (bulbo raquídeo) puede considerarse la continuación de la médula espinal, de la cual externamente no está claramente delimitada. Sin embargo, se puede tomar como límite el origen del primer nervio cervical o el agujero magno del occipital. Se relaciona en ventral con la porción basilar del hueso occipital, mientras que en dorsal se ubica el cerebelo al cual queda conectada por medio de los pedúnculos cerebelosos caudales. En craneal el profundo surco pontomedular (bulboprotuberancial) separa el puente de la médula oblongada (Figuras 7.4 y 7.5).

La cara ventral de la médula oblongada presenta un surco ventral poco profundo, enmarcado por dos columnas de sustancia blanca (pirámides medulares). Es visible desde esta superficie la emergencia de los siete últimos nervios craneales (Figura 7.4).

La superficie dorsal de la médula oblongada es visible cuando se retiran los hemisferios cerebrales y el cerebelo. Puede dividirse en dos partes, una porción caudal, similar a la superficie dorsal de la médula espinal donde hacen prominencia los fascículos gracilis y cuneatus; y otra porción rostral que forma el triángulo caudal de la fosa romboidea o piso del IV ventrículo (Figura 7.6).

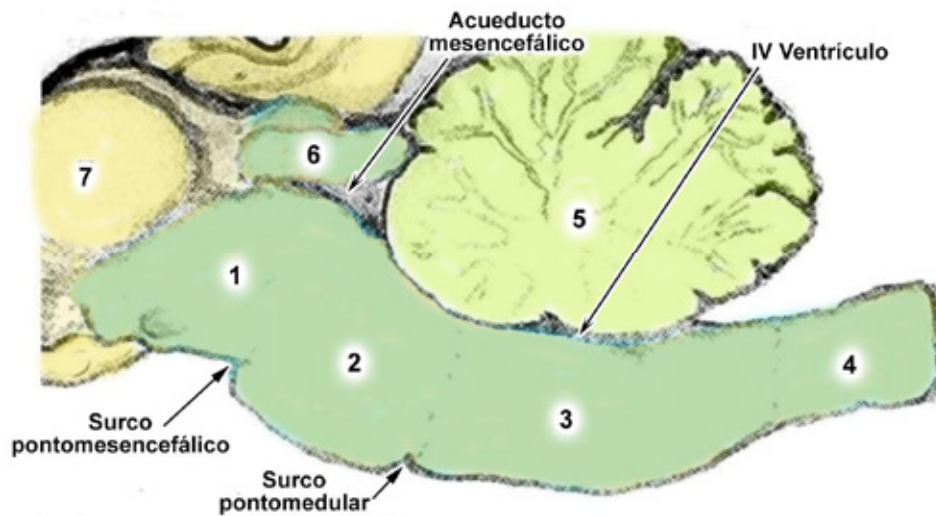


Figura 7.5. Esquema de una sección mediana del tronco del encéfalo. 1- tegmento del mesencéfalo, 2- puente, 3- médula oblongada, 4- médula espinal, 5- cerebelo, 6- colículo, 7- adhesión intertalámica. En dorsal de la médula oblongada y el puente se forma el IV ventrículo, cuyo techo forma el Cerebelo.

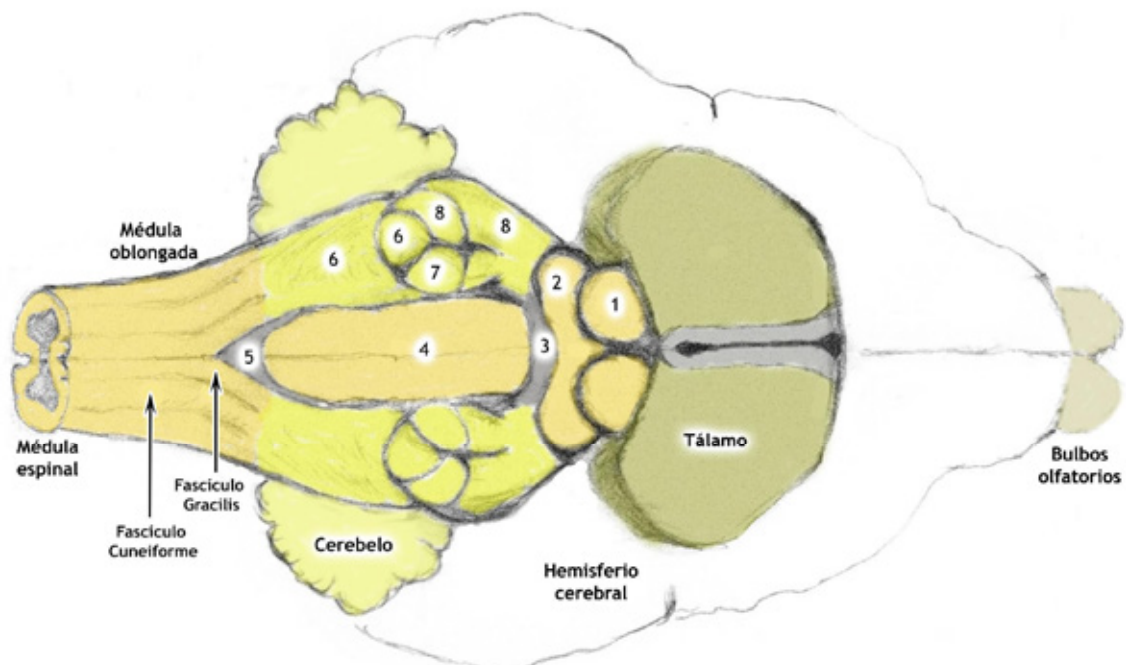


Figura 7.6. El esquema muestra una vista dorsal del tronco del encéfalo canino y del tálamo, imaginando que puede observarse por transparencia a través de los hemisferios cerebrales y el cerebelo. 1 colículo rostral, 2 colículo caudal, 3 velo medular rostral, 4 fosa romboidea (piso del IV ventrículo), 5 velo medular caudal, 6 pedúnculo cerebeloso caudal, 7 pedúnculo cerebeloso rostral, 8 pedúnculo cerebeloso medio.

Núcleos de origen de los pares craneales VI al XII

La mayor parte de la sustancia gris de la médula oblongada y del resto del tronco del encéfalo se agrupa en las seis columnas formadas por los núcleos de origen de los nervios craneales. Se describen tres columnas grises sensitivas y tres columnas grises motoras (ver tablas 7.2 y 7.3). Estas columnas grises no son continuas en todo el largo del tallo encefálico y forman los núcleos sensitivos y motores de los pares craneales.

La columna somática motora está formada por neuronas que innervan músculos estriados derivados de los somítomos preóticos (músculos extrínsecos del ojo) y de los somitas occipitales (músculos de la lengua). Para los primeros los somas neuronales se ubican en los núcleos motores del III (oculomotor) y el IV (troclear) nervio craneal ubicados en el mesencéfalo. El VI (abducente) nervio craneal tiene su núcleo en la médula oblongada. La coordinación de los músculos del globo ocular es una función gravitante para poder mantener el ojo en posición adecuada durante los cambios de posición de la cabeza, por lo tanto, las conexiones entre los tres núcleos de ambos lados son sumamente compleja. Por otro lado, la lengua es un órgano activo durante la deglución y en algunas especies como los bovinos también interviene en la prensión de los alimentos, y los cuerpos de las neuronas motoras que comandan los músculos linguales se alojan en el núcleo motor del XII (hipogloso) nervio craneal en la parte más caudal de la médula oblongada (Figura 7.7 referencia 3).

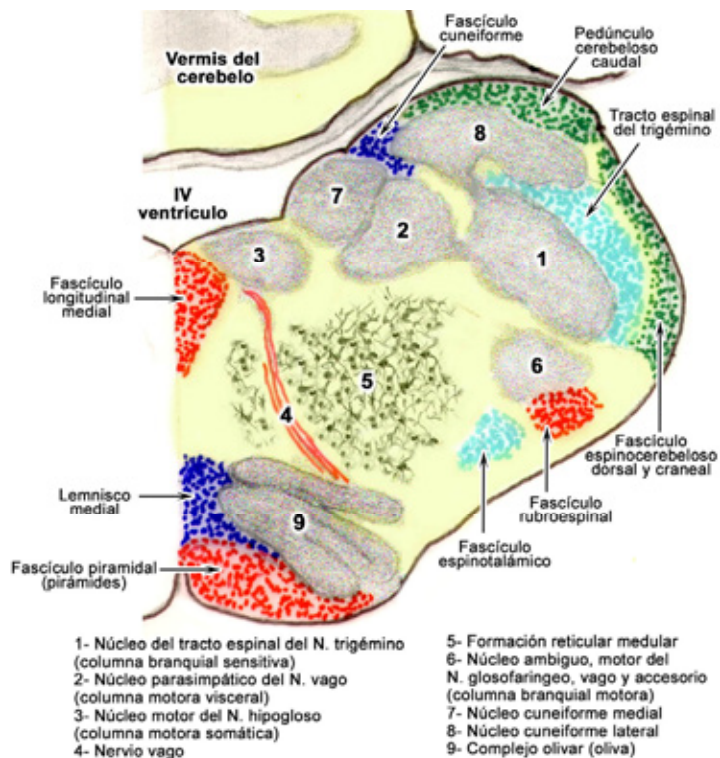


Figura 7.7. Esquema de una sección coronal del tronco del encéfalo en el nivel de la parte caudal de la médula oblongada. Se observan los distintos fascículos de sustancia blanca y las principales formaciones grises (columnas y formaciones propias de la médula oblongada). Se observa el núcleo del nervio hipogloso (3) que es parte de la columna motora somática, el núcleo ambiguo que contiene los somas de neuronas motoras del nervio glossofaríngeo, vago y accesorio (6) que es parte de la columna motora branquial. Y el núcleo parasimpático del nervio vago (2) como parte de la columna motora visceral.

La columna branquial motora está formada por núcleos que contienen las neuronas cuyos axones se dirigen a innervar a los músculos estriados derivados de los arcos branquiales que

están asociados a la masticación (derivados del primer arco branquial), la mímica facial, los párpados, las orejas (derivados del segundo arco branquial), la deglución y la fonación (derivados de los tres últimos arcos branquiales). En la médula oblongada el núcleo motor del VII (facial), del IX (glosofaríngeo), del X (vago) y del XI (accesorio) nervio craneal son los núcleos motores que representan esta columna (Figura 7.7 referencia 6 y figura 7.8 referencia 6).

La columna visceral motora está formada por los cuerpos de las neuronas parasimpáticas que inervan el músculo liso y las glándulas de las vísceras ubicadas en cabeza, cuello, tórax y abdomen. Entre los órganos más importantes hay que destacar todas las glándulas salivales (mayores y menores), la glándula lagrimal, las pequeñas glándulas nasales y el músculo liso del iris encargado de controlar el diámetro pupilar. En el mesencéfalo el núcleo parasimpático del III nervio craneal y en la médula oblongada los núcleos parasimpáticos del VII, IX y X nervio craneal son los representantes de esta columna (Figura 7.7 referencia 2).

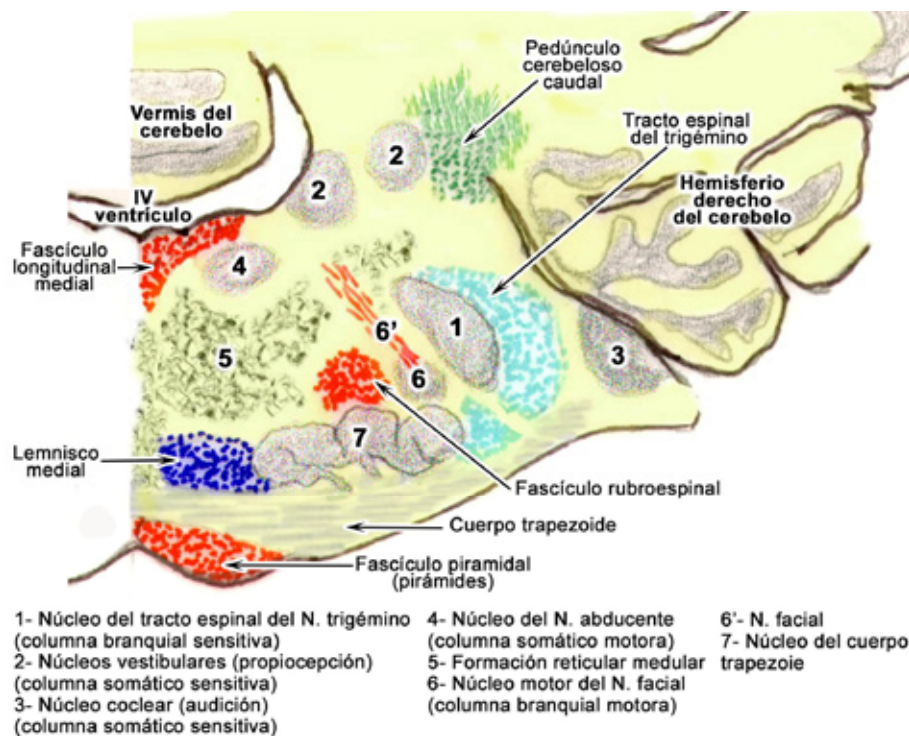


Figura 7.8. Esquema de una sección coronal del tronco del encéfalo en el nivel de la parte rostral de la médula oblongada. Se observan los distintos fascículos de sustancia blanca y las principales formaciones grises (columnas y formaciones propias de la médula oblongada). Aparece el núcleo del nervio abducente (4) como parte de la columna motora somática y el núcleo del nervio facial (6) como parte de la columna motora branquial. Nótese las fibras de los tractos espinocerebelosos formando el pedúnculo cerebeloso caudal.

La columna sensitiva somática está formada por interneuronas sensitivas de los núcleos vestibulares (Figura 7.8 referencia 2) relacionadas con la ubicación espacial de la cabeza (sensibilidad propioceptiva especial). Así como por las interneuronas sensitivas de los núcleos cocleares (Figura 7.8 referencia 3) del sentido del oído (sensibilidad exteroceptiva especial). Ambos tipos de receptores (propioceptivos y auditivos) se encuentran en el interior del oído

interno y el soma de la neurona sensitiva primaria se encuentra en el ganglio coclear y vestibular.

La columna branquial sensitiva está formada por interneuronas ubicadas en el núcleo del tracto espinal del nervio trigémino (Figura 7.7 y 7.8 referencia 1) asociadas a la sensibilidad exteroceptiva (dolor, temperatura, presión y tacto) de grandes sectores de la piel como de las mucosas que revisten las cavidades. También se incluye la información propioceptiva de los músculos de la masticación y de la articulación temporomandibular. Es un núcleo muy grande de gran proyección rostrocaudal debido a que las regiones de la cabeza son ricas en distintos tipos de receptores cutáneos.

La columna visceral sensitiva está formada por las interneuronas del núcleo del tracto solitario que reciben la información gustativa recogida por los nervios facial, glossofaríngeo y vago (sensibilidad visceral especial). También existen varios núcleos pequeños de la formación reticular que reciben las sensaciones viscerales generales que recoge el nervio vago del tubo gastrointestinal, los pulmones, serosas y otras (sensibilidad visceral general).

La médula oblongada también posee formaciones grises propias que cumplen funciones muy específicas (Figura 7.7 y 7.8 referencia 5). Entre ellas las más importantes son la formación reticular que contiene numerosos centros nerviosos vegetativos (del vómito, inspiratorio/espíatorio, cardioacelerador/ cardiodepresor, entre muchos otros.); los núcleos del cuerpo trapezoide que forman parte de la vía auditiva (Figura 7.8 referencia 7), el complejo de los núcleos olivares (Figura 7.7 referencia 9) que representa un sector donde se intercambia gran parte de la información propioceptiva general y los núcleos gracilis y cuneiforme donde se realiza la primera sinapsis la vía lemniscal (Figura 7.7 referencia 7 y 8).

La sustancia blanca de la médula oblongada está dispuesta en forma periférica y separando las columnas mencionadas. Está formada por distintos fascículos que descienden desde los centros superiores (cerebro y cerebelo) como vías motoras, así como por muchos de los tractos sensitivos provenientes de la médula espinal. La mayoría de estos fascículos han sido tratados previamente como parte de los cordones de sustancia blanca de la médula espinal. Por ejemplo, la vía piramidal en la médula oblongada se ubica en ventral como dos gruesos fascículos que forman las pirámides medulares (Figura 7.7 y 7.8). Los tractos espinocerebelosos progresivamente se ubican dorsolateralmente para incorporarse a los pedúnculos cerebelosos caudales que conectan la médula oblongada con el cerebelo. En los núcleos gracilis y cuneiforme (Figura 7.7 referencia 7 y 8) se encuentran las interneuronas sensitivas donde hacen sinapsis los fascículos homónimos que recorren el cordón dorsal de la médula espinal, y luego de hacer sinapsis las fibras se cruzan para formar el lemnisco medial (Figura 7.8).

C) Puente: morfología. Sustancia gris y blanca. Núcleo de origen del par craneal V

El puente (protuberancia anular) se forma por un proceso complejo de migración de células provenientes de distintos segmentos del rombencéfalo. El puente es un arco de fibras que

envuelve el tronco del encéfalo limitado por dos surcos transversos, el rostral (ponto-mesencefálico) separa el puente de los pedúnculos cerebrales, mientras que el caudal (ponto-medular) representa la separación con la médula oblongada. Un hecho notable, en la comparación entre distintas clases animales, es que el puente se muestra más desarrollado en los animales donde el cerebelo se transforma en un órgano de gran volumen. Este hallazgo permite inferir que la anatomía del puente está directamente asociada con las fibras que se dirigen hacia el cerebelo o que están naciendo de este órgano y descienden hacia otras partes del SNC. Estas fibras de conexión forman los pedúnculos cerebelosos medios y parte de los rostrales.

La superficie ventral del puente presenta un surco mediano (basilar) poco evidente, y en ambos lados se observa la gruesa raíz sensitiva del nervio trigémino junto con la pequeña raíz motora del mismo nervio. La superficie dorsal forma el triángulo rostral de la fosa romboidea o piso del IV ventrículo.

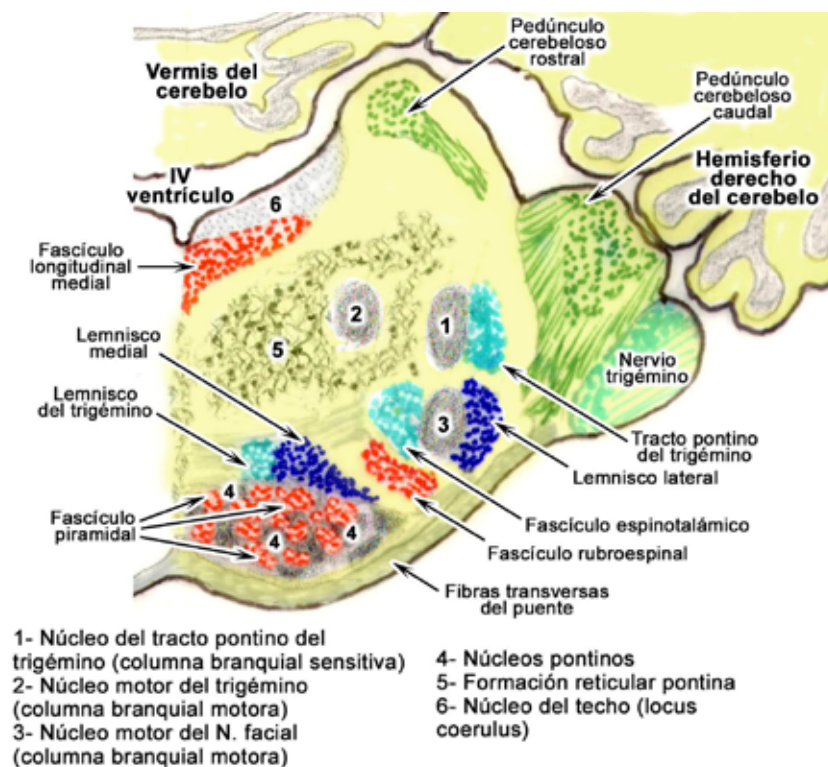


Figura 7.9. Sección coronal del tronco del encéfalo en el nivel del puente. Se observan los distintos fascículos de sustancia blanca y las principales formaciones grises (columnas y núcleos grises) propias del puente. El tracto piramidal se encuentra dividido en pequeños fascículos. Nótese la presencia del pedúnculo cerebeloso caudal y rostral, así como la gruesa raíz del nervio trigémino.

La conformación interna del puente es similar y aparece como una prolongación de lo observado en la médula oblongada (Figura 7.9). Sin embargo, de las columnas grises sólo está presente la parte pontina del núcleo del nervio trigémino que representa una parte de la columna sensitiva branquial (Figura 7.9 referencia 1) y el núcleo masticatorio o motor del mismo nervio

que pertenece a la columna motora branquial (Figura 7.9 referencia 2). Por esta razón el puente está relacionado directamente con la emergencia de la raíz sensitiva y motora del V nervio craneal.

Por otro lado, son abundantes las formaciones grises propias, algunas de ellas como parte de la formación reticular. Los núcleos pontinos (Figura 7.9 referencia 4) son pequeños núcleos motores intercalados entre los haces en que se encuentra dividido el tracto piramidal en su pasaje por la parte ventral del puente. En ellos hacen sinapsis fibras corticopontinas de la vía piramidal que luego se dirigen al cerebelo (fibras cortico-ponto-cerebelosas) por el pedúnculo cerebeloso medio. Los núcleos del rafe son un conjunto de núcleos de la formación reticular ubicados próximos a la línea mediana. Se extienden desde el mesencéfalo hasta los dos tercios rostrales de la médula oblongada y contienen neuronas que sintetizan y liberan serotonina y dopamina. Distintas investigaciones relacionan a estos núcleos con la regulación del ciclo sueño/vigilia, la agresividad y el estado de humor. Además, los núcleos del rafe se han investigado en relación con los sistemas de analgesia endógenos como moduladores de la vía nociceptiva.

Los núcleos del techo también forman parte de la formación reticular, entre ellos el locus coeruleus (lugar o punto azul) es un conjunto de neuronas noradrenérgicas ubicadas en el piso del cuarto ventrículo que interviene en la regulación del ciclo sueño/vigilia.

En la sustancia blanca, el fascículo piramidal aparece dividido en varios haces pequeños ubicados en la parte ventral del puente entre los núcleos pontinos. Son visible las fibras del fascículo longitudinal medial muy próximo al techo del puente que permite la conexión de los núcleos motores de los músculos extrínsecos del ojo de ambos lados.

Al lemnisco medial se le incorporan progresivamente las fibras provenientes del núcleo sensitivo del trigémino para formar el lemnisco de este nervio (Figura 7.9). Estos fascículos, al igual que el tracto espinotalámico, ascienden hacia los núcleos del tálamo. Sin embargo, el lemnisco lateral que se ubica en la parte lateroventral del puente corresponde a fibras que transportan la información auditiva y que en gran parte se dirigen al colículo caudal.

El notable incremento de volumen que se observa en el puente está dado por la aparición de gruesos haces de fibras de dirección transversa (fibras transversas del puente). Estas fibras son axones que poseen tres tipos de recorridos: (fibras que partiendo de los núcleos pontinos se dirigen hacia el cerebelo (fibras pontocerebelosas), fibras que realizan el recorrido opuesto (fibras cerebelopontinas) y fibras que comunican los hemisferios cerebelosos entre sí, sin realizar sinapsis en el puente.

D) Mesencéfalo. Techo, tegmento y pedúnculos cerebrales.

Núcleos de origen de los nervios craneales III y IV

La vesícula mesencefálica permanece indivisa durante el desarrollo. Las paredes del tubo neural proliferan simétricamente en el mesencéfalo lo cual provoca una notable reducción de la

cavidad del tubo neural que en este sector forma el acueducto mesencefálico. Este canal tapizado por células ependimarias transporta el líquido cerebroespinal desde el tercer hasta el cuarto ventrículo (Figura 7.10).

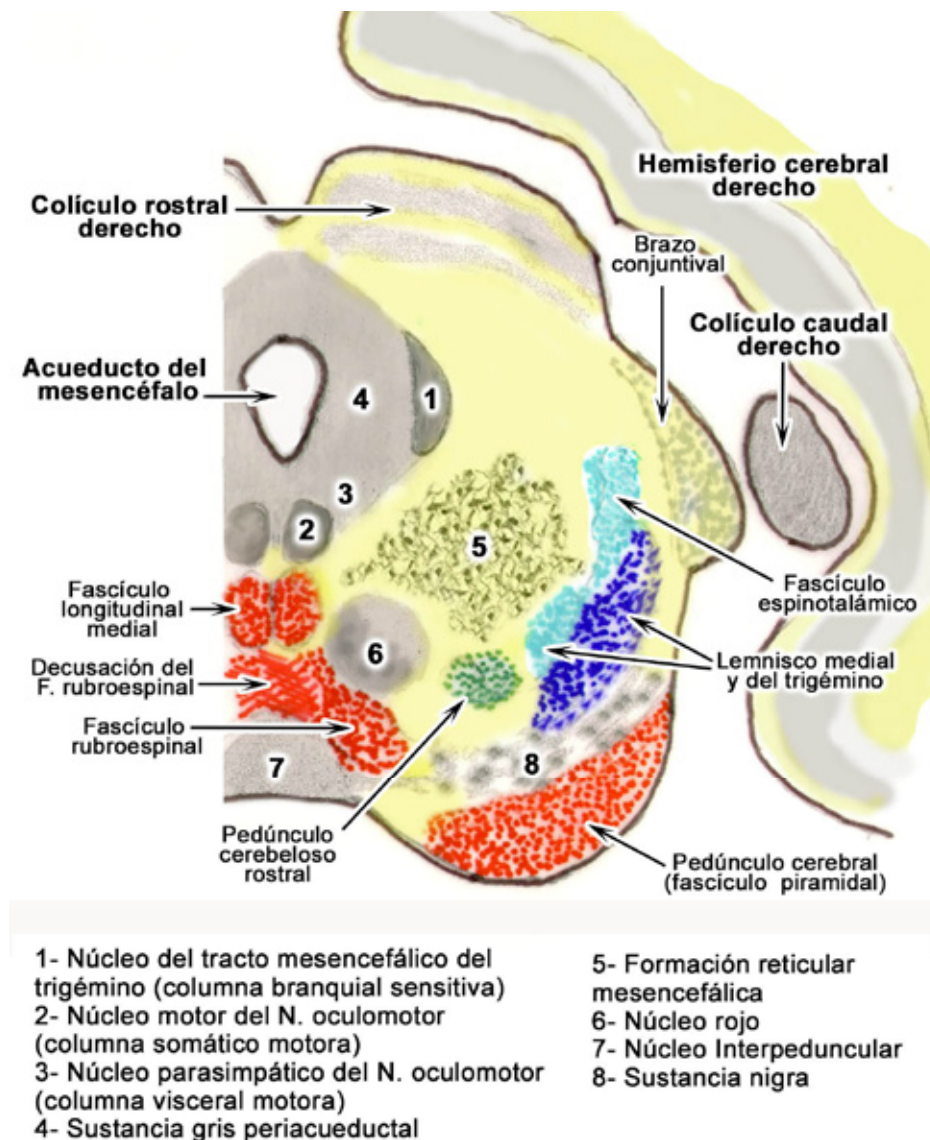


Figura 7.10. Esquema de una sección coronal del mesencéfalo en el nivel del colículo rostral. El techo de este órgano está formado por los colículos. Por debajo de estos el acueducto es el remanente de la cavidad de la vesícula y conduce el líquido cefalorraquídeo desde el III al IV ventrículo. El tegmento contiene la mayor parte de los fascículos de sustancia blanca y las principales formaciones grises. El núcleo motor (2) y el parasimpático (3) del nervio oculomotor representan la columna motora somática y visceral respectivamente. Las fibras de los fascículos piramidales forman el pedúnculo cerebral que representa la parte ventral del mesencéfalo.

La placa alar ubicada en la parte dorsal de la vesícula mesencefálica prolifera para formar el techo (tecto) o lámina cuadrigémina, y queda subdividido en cuatro colículos (dos rostrales y dos caudales). Los colículos son formaciones semiesféricas que en su interior están formados por delgadas capas de sustancia gris separadas por sustancia blanca (Figura 7.10). Poseen

principalmente funciones sensitivas ya que forman parte, los rostrales de la vía visual y los caudales de la vía auditiva. Sin embargo, algunas neuronas motoras de los colículos forman el fascículo tectoespinal que desciende hacia los segmentos cervicales de la médula espinal.

La porción media del mesencéfalo o tegmento posee neuronas derivadas de ambas placas y también recibe células que han migrado desde el diencefalo. Aquí se ubican las principales formaciones grises que son por un lado la prolongación rostral de las columnas grises del tronco del encéfalo, pero también se observan importantes áreas y núcleos grises propios de esta región. Las neuronas que forman parte de la columna motora somática forman los núcleos de los nervios oculomotor y troclear y poseen los somas de las células nerviosas que comandan músculos extrínsecos del ojo. (Figura 7.10 referencia 2). Ambos núcleos se ubican por debajo de la sustancia gris periacueductal (Figura 7.10 referencia 4), uno a continuación del otro en sentido rostrocaudal. Estos núcleos se encuentran conectados con los del lado opuesto y con el núcleo del nervio abducente a través del fascículo longitudinal medial para coordinar el movimiento conjunto de ambos globos oculares. El nervio oculomotor también posee fibras parasimpáticas que terminan en las fibras musculares lisas del iris y que al contraerse producen la disminución del diámetro pupilar (miosis). Los somas de las neuronas parasimpáticas que son parte de la columna motora visceral se ubican en el núcleo parasimpático del III nervio o núcleo iridoconstrictor (Figura 7.10 referencia 3). Estas neuronas son la vía eferente del reflejo pupilar.

La columna sensitiva somática está representada en el tegmento mesencefálico por la porción mesencefálica del núcleo del nervio trigémino que en este nivel recibe principalmente información propioceptiva.

Por otro lado, la formación reticular, la sustancia nigra, el núcleo rojo y el núcleo interpeduncular son núcleos grises mesencefálicos con funciones relevantes. El núcleo rojo (Figura 7.10 referencia 6) posee función exclusivamente motora y sus neuronas proyectan los axones hacia la médula espinal formando el fascículo rubroespinal para hacer sinapsis con NMI del asta ventral que gobiernan los músculos flexores. Las neuronas de la sustancia nigra (Figura 7.10 referencia 8) son parte de dos circuitos motores que intervienen en la regulación de la actividad motora extrapiramidal. Estas neuronas sintetizan y liberan dopamina y han sido ampliamente investigadas en distintos modelos animales pues en los seres humanos su disminución es causa de la enfermedad de Parkinson. Por su lado, el núcleo interpeduncular forma parte del sistema límbico y posee neuronas que conectan con centros de la formación reticular y por medio de ella activa respuestas asociadas a la expresión de las emociones.

La sustancia blanca del tegmento mesencefálico contiene los fascículos ascendentes que se dirigen a los núcleos del tálamo. El lemnisco medial y del trigémino transportan la información de la propiocepción general y la sensibilidad exteroceptiva de grandes áreas de la cabeza y el cuerpo. El fascículo espinotalámico ubicado muy próximo al anterior conduce al tálamo la información sobre el dolor, la temperatura y el tacto discriminativo de la mayor parte del individuo.

La porción ventral del mesencéfalo está formada por los pedúnculos cerebrales que son dos gruesos tractos de fibras motoras de la vía piramidal. Estos pedúnculos están separados por un surco interpeduncular. Aunque se encuentran más desarrollados en los primates, en todos los

mamíferos están formados por los axones de las neuronas motoras piramidales del área motora somática de la corteza cerebral. Muchas de estas fibras nerviosas se dirigen hacia la médula espinal (fibras corticoespinales) para hacer sinapsis con NMI de las astas ventrales. Sin embargo, la vía piramidal también posee fibras corticorrubrales que terminan en el núcleo rojo, fibras corticonucleares que finalizan haciendo sinapsis con NMI ubicadas en los núcleos motores de nervios craneales y fibras corticopontinas que después de hacer sinapsis en los núcleos del puente se dirigen al cerebelo. De esta forma, los movimientos delicados y rápidos de los músculos de los labios, orejas, párpados, entre otros están regulados por la corteza cerebral a través de las fibras corticonucleares. En forma similar, el circuito cortico-ponto-cerebeloso permite que la corteza cerebral informe al cerebelo de las contracciones musculares que está ordenando para que estas sean coordinadas correctamente.

E) Algunas consideraciones sobre el tronco del encéfalo

En conjunto, los tres órganos que forman el tronco del encéfalo contienen importantes centros para el control de las funciones vegetativas. La mayor parte de la información proveniente de las vísceras abdominales, torácicas y cervicales es transportada por fibras sensitivas viscerales del nervio vago que ingresan en la médula oblongada y conectan a través de distintos circuitos con centros motores vegetativos de la sustancia reticular. Estos arcos reflejos son analizados en detalle cuando se investiga la función de cada órgano en particular. Por ejemplo, la motilidad y secreción gástrica, así como el pasaje de sustancias a través del píloro son automáticamente modificadas por centros del tronco del encéfalo según la información que éste recibe continuamente. Las cuatro propiedades del corazón (frecuencia, contractibilidad, excitabilidad y velocidad de conducción de los impulsos eléctricos) son adaptadas a las necesidades del individuo por la actividad de centros nerviosos del tronco del encéfalo. Además, importantes funciones como la regulación del ciclo sueño/vigilia, el hambre/saciedad y la modulación del dolor están relacionadas con neuronas ubicadas en estos órganos nerviosos.

El normal funcionamiento de los 10 últimos nervios craneales depende de la actividad de neuronas ubicadas en los núcleos de estos nervios. Por eso, la expresión facial, la ubicación de la cabeza en el espacio, la movilidad de la lengua, el correcto funcionamiento de los músculos que mueven el ojo, la secreción de lágrimas y saliva, la prensión, masticación y deglución de los alimentos son todas secuencias motoras comandadas por las neuronas de los nervios craneales.

Los principales centros motores que le permiten a un animal desplazarse o mantener la estación se encuentran en el tronco del encéfalo. El núcleo rojo del mesencéfalo, la formación reticular del puente y de la médula oblongada, así como los núcleos vestibulares son las formaciones grises que contienen los cuerpos de las NMS que comandan a las NMI para desencadenar las contracciones musculares necesarias. Las lesiones que dañan estas neuronas producen parálisis (síndrome de NMS) que frecuentemente está acompañada por otros signos característicos del mal funcionamiento de algunos nervios craneales. Los axones de estas

neuronas forman los principales fascículos extrapiramidales que recorren el tronco del encéfalo y la médula espinal. A las cuales se suma la vía piramidal que desciende desde la corteza cerebral y luego de atravesar el mesencéfalo, el puente y la médula oblongada finaliza en distintos segmentos de la médula espinal, según la especie animal considerada.

Finalmente, los fascículos ascendentes con funciones sensitivas como el espinotalámico, el lemnisco medial y el lemnisco del trigémino forman parte de la sustancia blanca del tronco del encéfalo y por esta razón algunas lesiones también van acompañadas por alteraciones de la expresión de la conducta del dolor o incoordinación de los movimientos por fallas propioceptivas.

F) Cerebelo. Conceptos generales de la función cerebelosa

El cerebelo (pequeño cerebro), al igual que el cerebro, es un órgano terminal pues se encuentra en la parte final de los circuitos nerviosos, y por lo tanto representa la última estación y la unidad central para el procesamiento de la información. Es un órgano estructuralmente complejo que posee las neuronas responsables de la integración sensitiva propioceptiva necesaria para la coordinación de los movimientos. Los cuerpos de las neuronas cerebelosas están organizados en estratos de la corteza y en núcleos grises profundos. Hasta las neuronas corticales llegan, por medio de las distintas vías propioceptivas, la información proveniente del aparato locomotor y del sistema vestibular del oído interno

El cerebelo interviene como el principal modulador de la actividad motora que inicia el cerebro y por esta acción coordinadora recibe tanto la información propioceptiva general como la especial que recoge el sistema vestibular. Este órgano también se asocia con el aprendizaje y la memoria motora de los individuos, pues permite que nuevas secuencias motoras puedan ejecutarse apropiadamente, y en gran medida sin la intervención directa del cerebro.

Las disfunciones del cerebelo se caracterizan por la incoordinación de los movimientos. Los individuos con un síndrome cerebeloso muestran incapacidad para mantener la cabeza y el cuerpo en posición apropiada, tanto en la estación como en la marcha. Usualmente existe una contracción muscular apropiada pues no está alterada la capacidad del cerebro para gobernar la acción de los distintos grupos musculares, pero los movimientos producidos carecen de una correcta armonía y el grado de incoordinación puede ser desde leve hasta severo. En este último caso, el animal puede estar imposibilitado de pararse, comer y beber.

G) Anatomía del cerebelo y de los pedúnculos cerebelosos

El cerebelo deriva de células que migran desde la placa alar de las primeras rombómeras, más específicamente de una región con actividad inductora llamada *itsmo* o *rombómero 0*. Las células desde aquí realizan una migración y forman *los labios rómbicos*, que se observan como engrosamientos desde donde se desarrollan todos los componentes cerebelosos (Figura 7.11).

El brote cerebeloso crece progresivamente y se sitúa dorsal al puente y la médula oblongada, de manera que forma la mayor parte del techo del IV ventrículo.

El cerebelo es un órgano casi esférico formado por dos *hemisferios o lóbulos cerebelosos* y una porción mediana, impar llamada *vermis cerebeloso* (Figuras 7.12 y 7.13). Esta última porción forma una protuberancia arqueada que ocupa el plano mediano y es visible tanto desde dorsal como de ventral. Semejante a un gusano, como su nombre lo indica, el vermis posee dos extremos que ventralmente no llegan a contactar y quedan separados por una estrecha hendidura. La superficie del cerebelo presenta surcos de diferente profundidad que dividen el parénquima en lobulillos, láminas y laminillas (Figura 7.12 y 7.13).

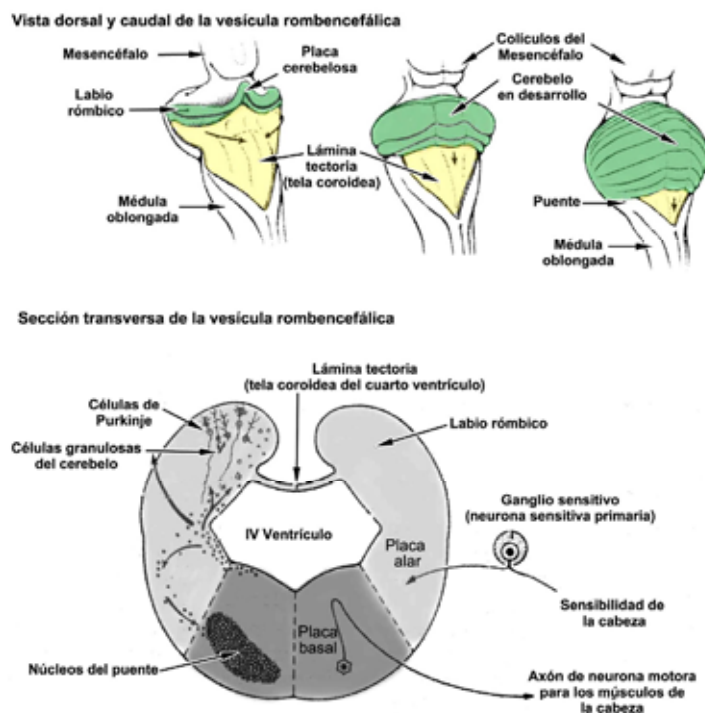


Figura 7.11. Esquema del desarrollo del cerebelo. El cerebelo se desarrolla de los primeros rombómeros y la migración de las células originadas en estos segmentos forma prominencias que se ubican en dorsal del rombencéfalo. Los labios rómicos crecen para cubrir el puente y parte de la médula oblongada. Los distintos tipos de células de la corteza cerebelosa (células granulosas moleculares y de Purkinje) migran desde la placa alar para colonizar los labios rómicos. Una vez completado el desarrollo el cerebelo forma la mayor parte del techo del IV ventrículo.

La sustancia gris del cerebelo se dispone periféricamente para formar la *corteza cerebelosa*, aunque se distinguen grupos de cuerpos neuronales ubicados profundamente en el interior de la sustancia blanca que representan los cuatro núcleos grises del cerebelo (Figura 7.13).

La sustancia blanca ocupa el interior del órgano, donde forma un acúmulo denominado *cuerpo medular*. Desde este centro se desprenden láminas de primer, segundo y tercer orden que llegan a la periferia y aparecen recubiertas por una delgada capa de sustancia gris (Figura 7.14 y 7.15). Esta disposición hace que las secciones del cerebelo muestren un aspecto arboriforme, de dónde deriva el nombre de “árbol de la vida” que antiguamente se le asignó por suponer que representaba el órgano donde asentaba el alma humana.

Las neuronas de la corteza cerebelosa se encuentran organizadas en 3 estratos o capas celulares (Figura 7.15 y 7.16). El estrato superficial es la capa molecular que posee una densidad celular baja y está formado por neuronas de cuerpo pequeño esparcidas en forma difusa y acompañadas por células gliales. El estrato medio es una monocapa de neuronas muy voluminosas (neuronas de Purkinje) con un vasto árbol dendrítico y un axón que se dirige

perpendicularmente hacia la sustancia blanca. El estrato profundo o granuloso posee una densidad celular alta, está poblado de cuerpos de neuronas pequeñas que reciben terminaciones de axones que ascienden por los pedúnculos cerebelosos (Figura 7.16). Las conexiones entre las neuronas de las distintas capas del cerebelo son complejas y se han estudiado en detalle a partir de diversas investigaciones.

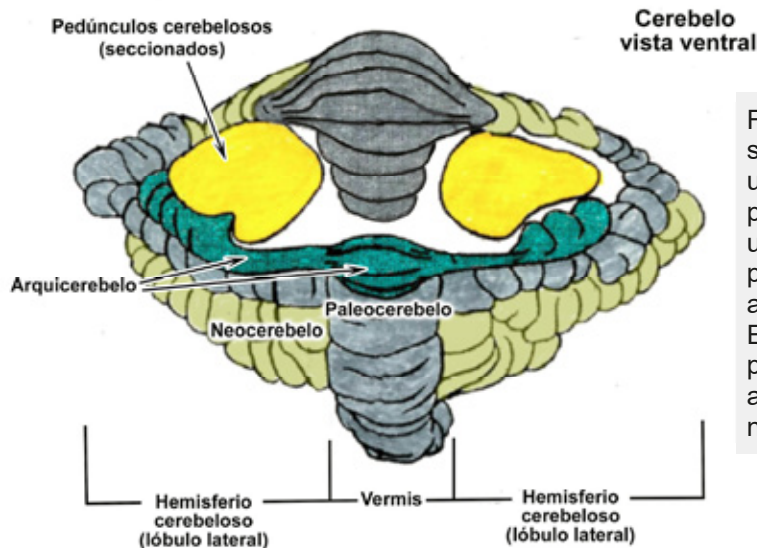


Figura 7.12. Esquema de la superficie ventral del cerebelo de un perro. Se han seccionado los pedúnculos cerebelos que lo unen al tronco del encéfalo. Las partes verdes corresponden al arquicerebelo (nódulo y flóculo). En gris aparecen las partes del paleocerebelo, mientras que en amarillo se esquematiza el neocerebelo.

El cerebelo se conecta con las restantes porciones del tronco del encéfalo por tres masas pares de sustancia blanca, los *pedúnculos cerebelosos rostrales, medios y caudales*, los cuales representan las vías de entrada y salida de axones (Figura 7.12). El pedúnculo cerebeloso rostral se dirige hacia el mesencéfalo, está compuesto principalmente de fibras eferentes que alcanzan el núcleo rojo, la formación reticular y el tálamo. También posee fibras ascendentes provenientes del fascículo espinocerebeloso rostral (propiocepción general).

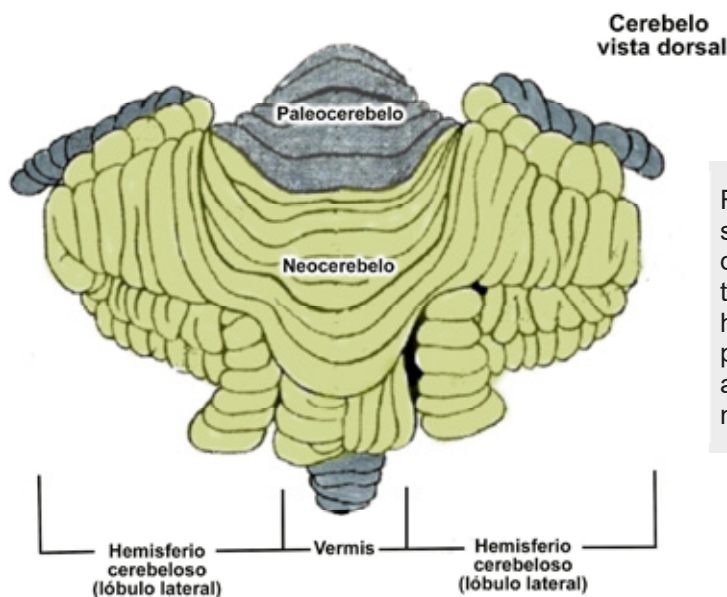


Figura 7.13. Esquema de la superficie dorsal del cerebelo de un perro. Las partes grises, tanto del vermis como de los hemisferios pertenecen al paleocerebelo, mientras que en amarillo aparece el neocerebelo.

El pedúnculo medio es un conjunto de fibras que se dirige al puente y está compuesto por fibras aferentes que proceden de los núcleos pontinos, y fibras eferentes que abandonan el cerebelo para ingresar en el puente. Las fibras transversas del puente son fibras que se incorporan a este pedúnculo y comunican ambos hemisferios cerebelosos a la forma de una comisura.

El pedúnculo caudal une el cerebelo con la médula oblongada y contiene fibras aferentes procedentes en su mayoría de la médula espinal. Estas corresponden a las fibras de los fascículos espinocerebelosos dorsal, ventral y cuneocerebeloso. También por los pedúnculos cerebelosos caudales ascienden fibras de los núcleos vestibulares (propiocepción especial), de los núcleos olivares (propiocepción general) y de la formación reticular. Entre los pedúnculos rostrales se ubica el delgado velo medular rostral, mientras que el espacio triangular que se forma entre los pedúnculos cerebelosos caudales está ocupado por el velo medular caudal. Ambos velos medulares son remanentes de la lámina tectoria del embrión y forman una pequeña porción del techo del cuarto ventrículo.

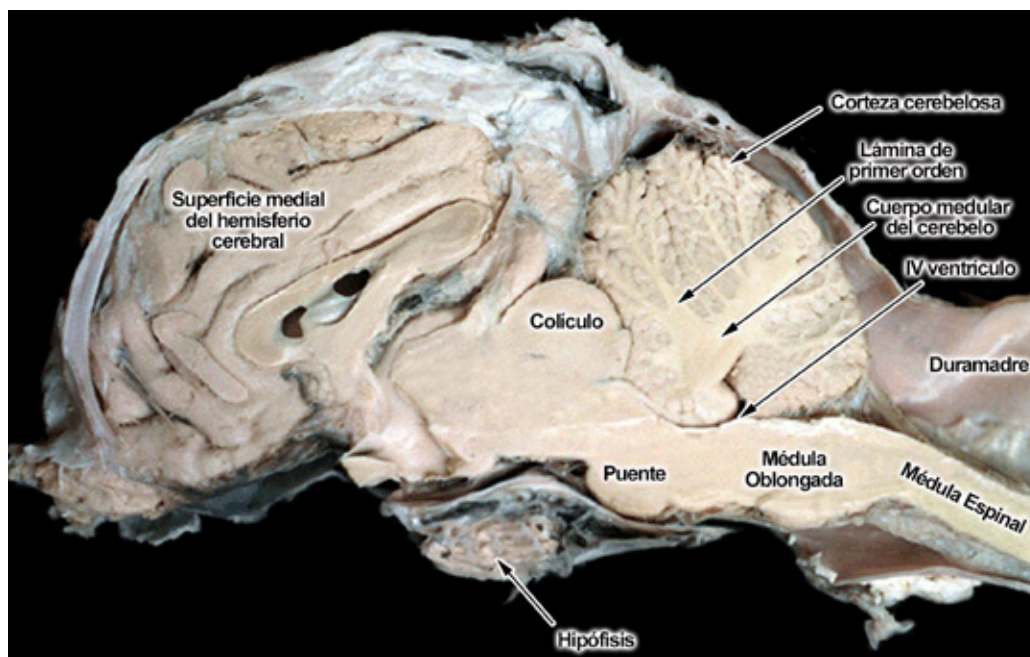


Figura 7.14. Fotografía de un encéfalo bovino seccionado en el plano mediano. El cerebelo se observa formando por una sustancia blanca interna que forma un centro medular. Las láminas de distinto orden se separan del cuerpo medular de sustancia blanca. La sustancia gris se dispone como una corteza que rodea las láminas. Un pliegue de duramadre (tentorio del cerebelo) separa el cerebelo de la parte caudal de los hemisferios cerebrales.

Las funciones del cerebelo están relacionadas con el control del equilibrio, la coordinación de la postura y de los distintos tipos de marcha. Las investigaciones sobre este órgano han terminado por acuñar numerosos términos para diferenciar las distintas partes que forman tanto el vermis como los hemisferios cerebelosos. La mayoría de estos términos se utilizan sólo en el campo de la investigación y no tienen utilidad para la práctica neurológica del veterinario. Sin embargo, en base a la división de sus funciones y de las estructuras corticales asociadas, el

cerebelo puede dividirse en tres partes anatómicamente diferenciables (Tabla 7.4 y figuras 7.12 y 7.13).



Figura 7.15. Microfotografía del cerebelo de un canino coloreado con violeta de cresilo. Se observa la disposición de la sustancia blanca y la corteza gris con neuronas organizadas en estratos. En el interior de la sustancia blanca son visibles las neuronas que forman uno de los núcleos grises del cerebelo. La superficie ventral del órgano forma la mayor parte del techo del IV ventrículo.

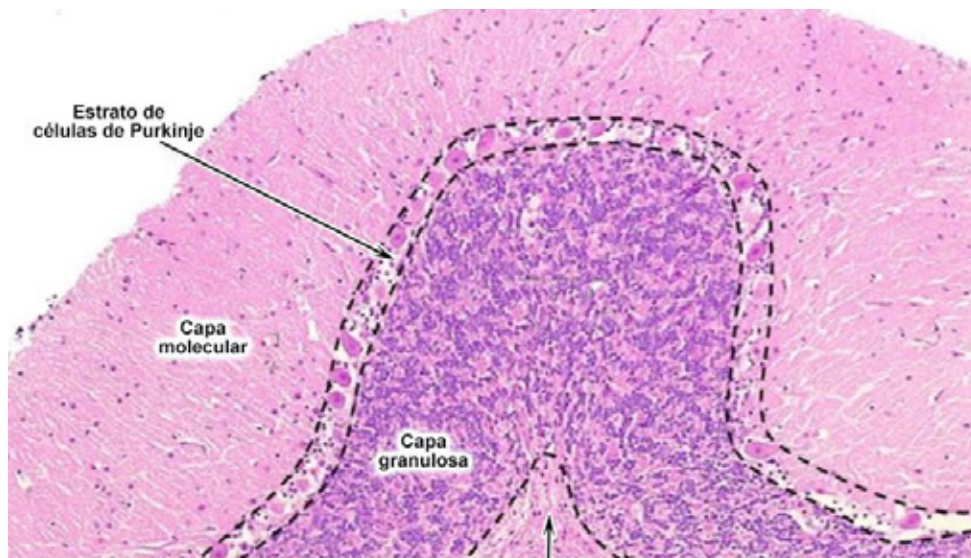


Figura 7.16. Microfotografía de la corteza cerebelosa. Los tres estratos celulares que cubren la sustancia blanca del órgano son fáciles de identificar por su ubicación y la densidad celular de cada capa. Las células de Purkinje forman una monocapa celular entre el estrato superficial y el profundo de la corteza cerebelosa (Introducción a la histología [2022] Barbeito, C. y Diessler, M.). Gentileza del Dr. Barbeito.

El *arquicerebelo* o *porción noduloflocular* (Figura 7.12) es la parte filogenética más antigua del órgano, y se encuentra en conexión con la propiocepción vestibular, de manera que tiene a

su cargo la coordinación apropiada de la posición de la cabeza en las tres dimensiones del espacio. Este tipo de actividad asegura que en cada momento de la marcha y durante la estación la cabeza se encuentre alineada con el eje del cuerpo. El arquicerebelo solo es visible en la superficie ventral del órgano, donde se puede observar en el vermis, la parte llamada nódulo y en ambos hemisferios el flóculo como estructuras continuas una con la otra. Las lesiones que afectan esta parte cursan con signos neurológicos donde se observa anomalías en la posición de la cabeza y cambios en los movimientos oculares (nistagmo patológico).

Tabla 7.4. Resumen de las divisiones morfofuncionales del cerebelo

Cerebelo	Vermis	Lóbulos Laterales	Núcleos	Función.
Arquicerebelo	Nódulo	Flóculo	Fastigio	Propiocepción vestibular (ubicación de la cabeza en el espacio)
Paleocerebelo	Língula Lóbulo central Culmen Pirámide Úvula	Vínculo de la língula Ala del lóbulo central Lóbulo cuadrangular Paraflóculo ventral	N. Interpósitos: Emboliforme y Globoso	Propiocepción general del cuerpo. Rige el tono postural (incluye el tono de los músculos extrínsecos del ojo). Interviene en las funciones vegetativas (tono vasomotor)
Neocerebelo	Declive Folium Tuber	Lóbulo simple Lóbulo ansiforme Lóbulo paramediano Paraflóculo dorsal	Dentado	Encargado del control automático de la motilidad voluntaria y semivoluntaria. Secuenciación de movimientos. Memoria motora.

El *paleocerebelo* (Figura 7.12 y 7.13) posee un gran desarrollo en los animales ungulados y coordina la actividad motriz de todos los músculos estriados del aparato locomotor (propiocepción general) y además interviene en la modulación del reflejo del tono muscular. Es entonces comprensible que la lesiones que afectan esta parte del cerebelo producen una

incoordinación generalizada de todos los músculos, visible principalmente en los miembros. Estos animales se encuentran imposibilitados de mantenerse parados o bien deambulan con mucha dificultad pues no saben concretamente dónde están ubicadas las distintas partes de su cuerpo. El paleocerebelo posee porciones tanto en el vermis como en los hemisferios o lóbulos laterales (Tabla 7.4).

El *neocerebelo* (Figura 7.12 y 7.13) ocupa la mayor parte del cerebelo de los animales domésticos y es visible principalmente desde la superficie dorsal. Esta porción se encuentra ampliamente conectada con la corteza cerebral a través de distintos circuitos neurales. Se conocen varios de estos circuitos cuya función preponderante es transportar información en forma recíproca a través de vías que también involucran distintos núcleos motores del tronco encefálico. Por ejemplo, la vía cortico-ponto-cerebelosa está formada por fibras que conducen la información de las neuronas motoras corticales del cerebro hacia el cerebelo haciendo una sinapsis previa en los núcleos pontinos. A su vez, el cerebelo informa al núcleo rojo del mesencéfalo y a la corteza motora del cerebro por medio de fibras cerebelo-rubro-corticales. Estas complejas conexiones permiten que el cerebelo reciba rápidamente la información sobre los grupos musculares activados por la corteza cerebral en cada momento. Estos circuitos motores son el sustrato anatómico para funciones asociadas al aprendizaje de los movimientos, la secuenciación de conductas motrices y la memoria motora.

Ubicados profundamente en el interior del cuerpo medular de sustancia blanca se reconocen cuatro núcleos grises (Tabla 7.4 y figura 7.15). Las neuronas de estos núcleos reciben sinapsis de las neuronas corticales del cerebelo, y si bien toda la información que llega a la corteza cerebelosa lo hace principalmente en forma directa por fibras que ascienden en los pedúnculos cerebelosos, todas las fibras que salen de este órgano hacen una sinapsis previa en alguno de los núcleos cerebelosos. Así como las distintas partes anatómicas reconocidas en el vermis y en los hemisferios laterales se asocian con una de las tres divisiones morfofuncionales del cerebelo, los núcleos también se identifican con una de estas tres divisiones como muestra la tabla 7.4.

Las lesiones adquiridas del cerebelo son raras en medicina veterinaria, aunque aparecen algunas enfermedades degenerativas propias de algunas razas de perros y otras asociadas a virosis en los felinos. Sin embargo, la causa más común del síndrome cerebeloso se debe a afecciones congénitas con un sustrato genético y hereditario que afectan a distintas razas de caninos. Las abiotrofias de la corteza cerebelosa son enfermedades que producen la progresiva degeneración de neuronas corticales y se expresan con un conjunto de signos clínicos característicos del síndrome cerebeloso. En este tipo de enfermedad las lesiones suelen afectar en forma difusa la corteza del cerebelo, de forma que se afecta la coordinación motora de todo el cuerpo incluida la cabeza y cursa también con un movimiento anormal de los globos oculares (nistagmo patológico).

H) Bibliografía

- Bear, M.K., Connors, B.W. and Paradiso, M.A. (2006). Neuroscience: Exploring the brain. (Ed) Lippincott Williams & Wilkins, third edition. ISBN: 0-7817-6003-8.
- Conn, Michael. (2008). Neurociencias in medicine. (Ed) Conn, Michael. ISBN: 978-1-60327-454-8.
- De LaHunta, A. (2009). Veterinary neuroanatomy and clinical neurology. Third edition. (Ed) Saunders. ISBN: 978-0-7216-6706-5.
- Dyce K.M., Sack W.O., Wensing C.J.G. (2007). Anatomía Veterinaria. Tercera edición. (Ed) McGraw-Hill Interamericana. México. ISBN: 970-729-253-9.
- Evans, H.E. and De Lahunta, A. (2002). Disección del perro de Miller, 5ª edición. (Ed) McGraw-Hill Interamericana. México. ISBN 970-10-3533-X.
- Evans, H.E. Miller's anatomy of the dog. Text and veterinary consult package, 3rd edition. (Ed) Elsevier. ISBN: 978-14-1606-4527.
- García Sacristán y col. (1998). Fisiología Veterinaria. (Ed) Interamericana McGraw-Hill, primera edición ISBN: 978-84-486-0126-3.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H. and Jesell, T.M. (2001). Principios de Neurociencia. (Ed) McGraw-Hill Interamericana, cuarta edición. ISBN: 84-486-0311-7.
- Köning H.E. y Liebich H-G. (2005). Anatomía de los animales domésticos, tomo I y II. (Ed). McGraw-Hill Interamericana. México. ISBN Obra completa 84-7903-748-2.
- Krebs, C., Weinberg, J., Akesson, E. And Dilli, E. (2018). Lippincott Illustrated Reviews: Neuroscience. Second edition. (Ed) Philadelphia Wolters Kluwer Health. ISBN 9781496367891.
- Purves, D. Y col. (2009). Neurociencia. (Ed) Médica panamericana, tercera edition. ISBN: 9788491107620.
- Uemura, E. (2015). Fundamentals of canine neuroanatomy and neurophysiology. (Ed) John Wiley & Sons. Inc. ISBN 978-1-118-77176-1.
- Zuccolilli, G. (2001). Neurobiología básica en medicina veterinaria. (Ed) Editorial de la Universidad de La Plata. ISBN N° 987-43-6152-2.

CAPÍTULO 8

Anatomía del cerebro y las meninges

Mariángeles Vita y Federico Álvarez

Contenido del capítulo

- A) Conceptos generales de la función cerebral.*
- B) Anatomía del cerebro.*
- C) Cerebro. Derivados diencefálicos (pretálamo, tálamo y epitálamo) y del prosencéfalo secundario (hipotálamo y neurohipófisis).*
- D) Cerebro. Derivados telencefálicos, hemisferios cerebrales. Sustancia gris y blanca. Corteza cerebral (paleo, arqui y neopallio) y núcleos de la base.*
- E) Meninges medulares y encefálicas, duramadre, aracnoides y piamadre.*
- F) Los ventrículos encefálicos y la circulación del líquido cefalorraquídeo Ventrículos laterales, III y IV ventrículo. Plexos coroideos. Comunicaciones y circulación del líquido cefalorraquídeo.*
- G) Bibliografía*

A) Conceptos generales de la función cerebral

El cerebro es un órgano funcionalmente terminal pues se encuentra como estación última de los circuitos nerviosos. Es la unidad central para la integración de la información sensitiva y la ejecución de la actividad motora. Estructuralmente es sumamente complejo y sus neuronas se localizan en áreas sensitivas, motoras y de asociación. Hasta las áreas sensitivas llegan todas las modalidades conocidas de sensibilidad, y en las áreas motoras se encuentran los cuerpos de las neuronas motoras superiores (NMS) de la vía piramidal. Las áreas de asociación son el sector donde se hace la magia de combinar los variados estímulos sensitivos para ejecutar una respuesta motora adecuada. La corteza cerebral es jerárquicamente el nivel más elevado de comando y usualmente su actividad se designa en medicina humana como actividad consciente. Sin embargo, en los animales es un término ambiguo pues es, hasta el momento, casi imposible establecer qué es consciente o subconsciente en un individuo donde no aparece una psiquis desarrollada.

Quizás las funciones más destacadas de este órgano son la memoria y el aprendizaje. Ambos mecanismos permiten que los individuos se diferencien entre sí por las experiencias que han sucedido en sus vidas, y por esta razón las distintas conductas se expresan en forma diferente en cada individuo. Así, un paciente que ha pasado previamente por las pruebas para la evaluación del dolor seguramente reaccionará en forma adversa cuando se necesite repetir ese tipo de pruebas. Estos componentes emocionales que poseen las conductas representan el elemento subjetivo que varía de un individuo al otro y que las diferencia clínicamente de los reflejos.

El cerebro es el responsable del control y la elaboración de las respuestas de la mayoría de las funciones corporales. Es la corteza cerebral la que debe evaluar si el conjunto de estímulos sensitivos que le llegan en un momento particular es potencialmente dañino o es una fuente de placer que activa el sistema de recompensa encefálico. A partir de esta evaluación el cerebro ejecuta distintas respuestas para cada caso. En los animales, la mayoría de los componentes de una conducta específica se encuentra estereotipada, es común a todos los individuos de la especie y se lo conoce como un instinto que requiere poco o ningún tipo de aprendizaje previo. Sin embargo, se ha demostrado que cada individuo a través de aprendizajes propios puede modificar algunos aspectos de esas conductas. Por esto, es común que se haga referencia a que una conducta en particular tiene componentes instintivos y otros aprendidos. Sobre este particular, las diferencias entre los animales y los seres humanos son notables. Para los primeros se generaliza afirmando que casi el 80% de las conductas son instintivas, mientras que en los humanos este mismo porcentaje es el resultado del aprendizaje del individuo.

B) Anatomía del cerebro

El cerebro es el órgano más complejo del cuerpo animal. Una vez extraído de la cavidad craneal aparece como un órgano ovoide, de forma variable según la especie animal. El peso del cerebro varía considerablemente de una especie a otra, e inclusive en animales de la misma especie, pero de distinto sexo. Entre los animales domésticos el gato posee el cerebro de mayor peso relativo (0,65-0,68 %) con un órgano de aproximadamente 30 gramos. A continuación, se puede citar a las distintas razas de caninos con un peso relativo que oscila entre el 0,23-1% del peso corporal. En comparación, los animales de producción poseen cerebros pequeños que no superan el 0,25% del peso corporal.

El cerebro en conjunto posee una superficie dorsolateral extensa, una superficie ventral, un polo rostral y otro nual. En el plano mediano la superficie dorsolateral muestra la fisura longitudinal del cerebro (cisura interhemisférica) que separa los hemisferios cerebrales. Esta profunda cisura está ocupada por la hoz del cerebro que se forma por dos láminas de duramadre y contiene en su interior un importante seno venoso. La mayor parte de la superficie dorsolateral de cada hemisferio presenta distintos surcos y circunvoluciones (animales girencéfalos). Sin embargo, algunos mamíferos, las aves y los reptiles poseen una superficie dorsolateral lisa y desprovista de surcos y circunvoluciones (animales lisencéfalos). En la figura 8.1 el cerebro de la vizcacha es de tipo girencéfalo, mientras que el del coipo es lisencéfalo.

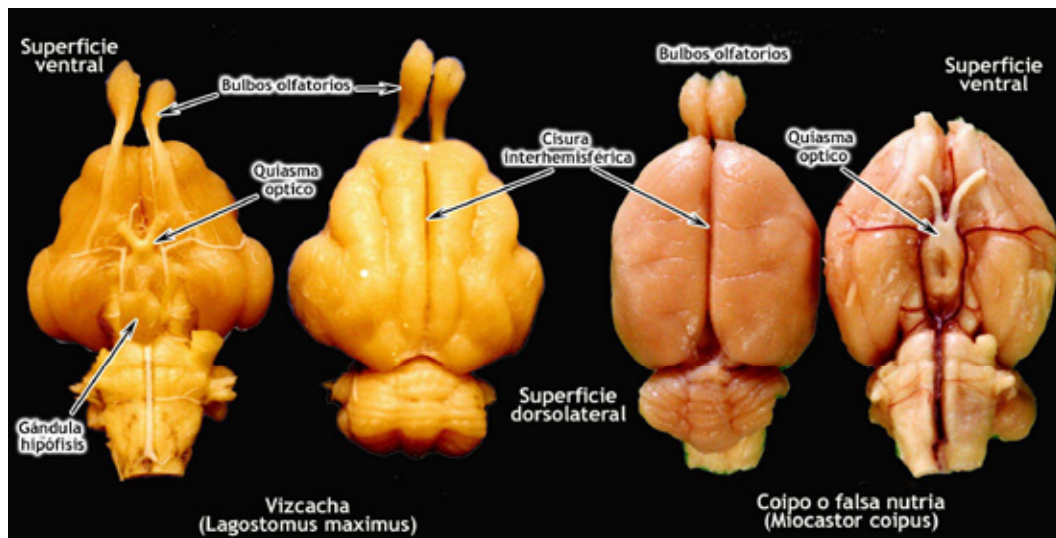


Figura 8.1. Fotografía de la superficie dorsolateral y ventral del cerebro de dos especies de roedores sudamericanos. Se observa el cerebro girencéfalo de la vizcacha, mientras el del coipo es lisencéfalo. En la superficie ventral del encéfalo de vizcacha la glándula hipófisis está en relación con el cerebro y el tronco del encéfalo. En el caso del coipo se ha retirado la hipófisis y es visible el infundíbulo del hipotálamo.

La superficie ventral está formada a cada lado por la parte olfativa, mientras que en el sector mediano destaca el quiasma de los nervios ópticos y la glándula hipófisis como elementos centrales. El polo rostral del cerebro se diferencia en dos bulbos olfatorios bien desarrollados en

los animales domésticos (animales macrosmáticos) que descansan en la superficie caudal de la lámina cribada del hueso etmoides. El polo caudal u occipital es redondeado y está separado del cerebelo por una fisura transversa en donde se introduce el pliegue de la duramadre llamado tienda o tentorio del cerebelo.

La citoarquitectura cerebral es sumamente complicada y muchas de las formaciones grises y blancas se encuentran ubicadas profundamente, de manera que es frecuente recurrir a distintos tipos de secciones (coronales, sagitales y horizontales) para analizar la estructura del órgano en detalle. Actualmente la tomografía computada y la resonancia magnética nuclear ofrecen imágenes que representan verdaderas secciones del encéfalo y que permiten un diagnóstico más preciso de las lesiones encefálicas en una forma no invasiva para el paciente.

Todas las partes que forman el cerebro se desarrollan a partir de la vesícula prosencefálica del embrión (Figura 8.2). La temprana división del prosencéfalo condiciona que el cerebro quede formado por (1) una porción central, impar, derivada del prosencéfalo secundario y de la vesícula diencefálica y (2) dos hemisferios cerebrales derivados de las vesículas telencefálicas. La evolución de estas vesículas durante la vida embrionaria termina formando un órgano único con neuronas agrupadas en la corteza y en distintos núcleos grises profundos. Por otro lado, el desigual crecimiento de la pared de las vesículas reduce la cavidad original de estas a dos ventrículos laterales (ventrículos telencefálicos), uno en cada hemisferio y conectados con un tercer ventrículo (ventrículo diencefálico).

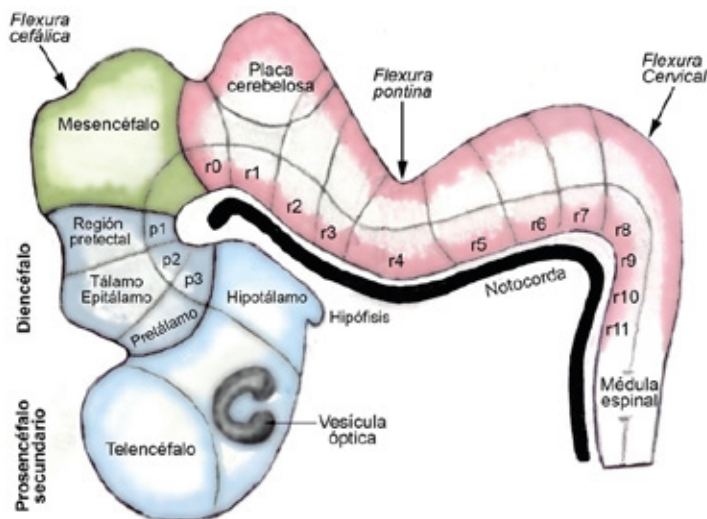


Figura 8.2. Esquema del desarrollo de las vesículas encefálicas y la división del prosencéfalo en sus componentes básicos. El telencéfalo se diferencia para formar los hemisferios cerebrales, el prosencéfalo secundario forma el hipotálamo y la neuro-hipófisis, mientras que los prosómeros del diencefalo evolucionan para formar el pretálamo, el epitálamo, el tálamo y la región pretecal.

En el diencefalo embrionario se distinguen tres divisiones incompletas (prosómeros 1, 2 y 3), a partir de las cuales se diferencian los distintos agrupamientos neuronales para formar el pretálamo, el tálamo y el epitálamo (Figura 8.2). Estas partes del cerebro quedan ubicadas profundamente porque son progresivamente cubiertos por el crecimiento de los hemisferios cerebrales. Por su lado, el prosencéfalo secundario que ocupa la porción más ventral de la vesícula evoluciona para formar los núcleos grises del hipotálamo y la neurohipófisis. Algunas partes del hipotálamo, así como la glándula hipófisis son visibles en la superficie ventral del

órgano (Figura 8.1).

Los hemisferios cerebrales se forman a partir de las vesículas telencefálicas que aparecen como dilataciones dorsolaterales del prosencéfalo primitivo. Derivan de la placa alar y en ellas las neuronas realizan una migración desde el neuroepitelio germinal que tapiza el ventrículo lateral hacia la periferia para formar los distintos estratos de la corteza cerebral. Sin embargo, algunos grupos de neuronas se organizan en la parte profunda de la vesícula telencefálica para formar el hipocampo, los núcleos de la base, el claustró y la amígdala (Figura 8.3).

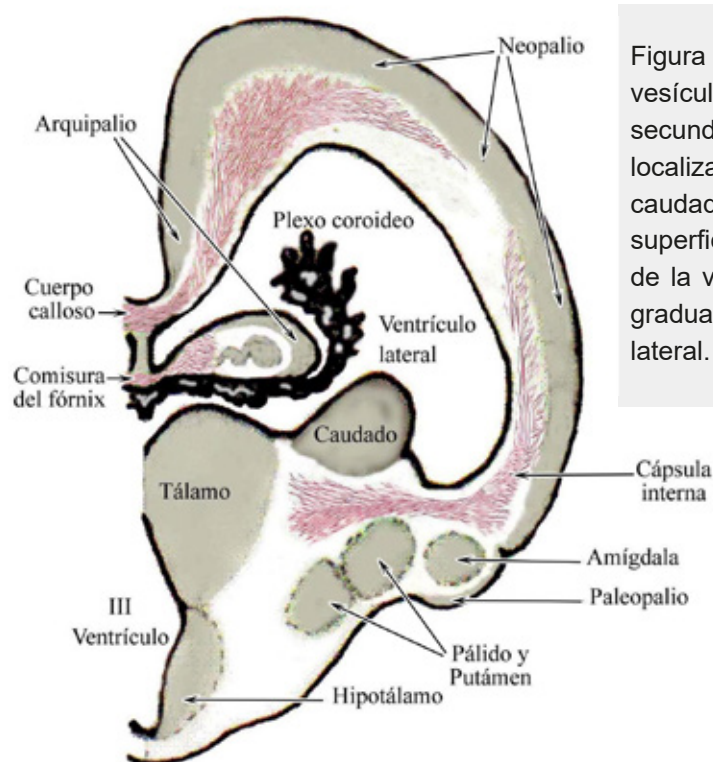


Figura 8.3. Esquema del desarrollo de la vesícula telencefálica y del prosencéfalo secundario. Se observa sustancia gris de localización profunda (arquipalio y núcleo caudado) que se diferencian de la corteza superficial (paleopalio y neopalio). La luz de la vesícula telencefálica se transforma gradualmente en la cavidad del ventrículo lateral.

Concluido el desarrollo, los hemisferios forman las superficies dorsal, lateral y parte de la superficie ventral del cerebro. El plegamiento de la corteza cerebral (Figura 8.4) ocurre en la última etapa de la gestación, es más notable en la superficie dorsolateral y se caracteriza por la formación de numerosos surcos y circunvoluciones, que dejan su impresión en la superficie endocraneana de los huesos que forman la cavidad craneal. Este plegamiento aumenta considerablemente la superficie total de la corteza cerebral y, por lo tanto, del número de neuronas que ésta contiene.

Al observar un cerebro desde lateral se puede ver que la corteza (Figura 8.5) está dividida por el profundo surco rinal lateral en dos áreas. Una parte ventral, de aspecto liso, y otra dorsal más extensa, fuertemente plegada. La parte ventral lisa posee una estructura histológica sencilla, formada por dos o tres capas de neuronas y representa el allocórtex o allocorteza. Es la porción filogenéticamente más antigua de la corteza cerebral (paleocorteza) que predomina en los peces y los reptiles. La paleocorteza es parte del cerebro olfatorio o rinencéfalo formado por los bulbos, los pedúnculos y la corteza olfatoria (lóbulo piriforme).

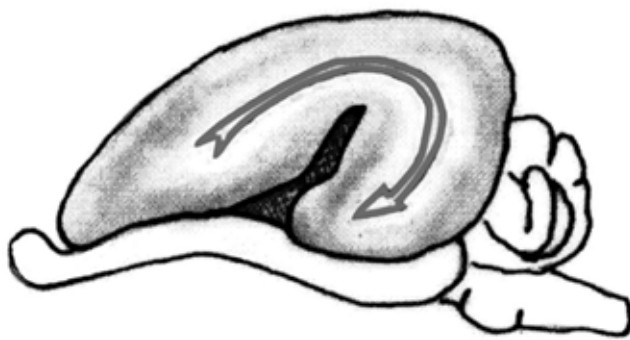


Figura 8.4. Esquema del desarrollo de las vesículas telencefálicas que muestra el crecimiento hacia caudal y luego ventral de la superficie que quedará cubierta por la neocorteza.

Dorsal al surco rinal lateral, la corteza cerebral está marcada por surcos y circunvoluciones, donde las neuronas se organizan en cinco o seis capas (Figura 8.5). Este tipo de organización caracteriza al isocórtex o isocorteza que representa la porción filogenética más nueva de la corteza cerebral (neocorteza). Existe una tercera porción de la corteza cerebral que no es visible externamente y se caracteriza por tener una organización celular tipo allocortex. Esta parte profunda es la arquicorteza y está representada principalmente por la circunvolución del hipocampo que forma parte del sistema límbico (parte no olfatoria del rinencéfalo).

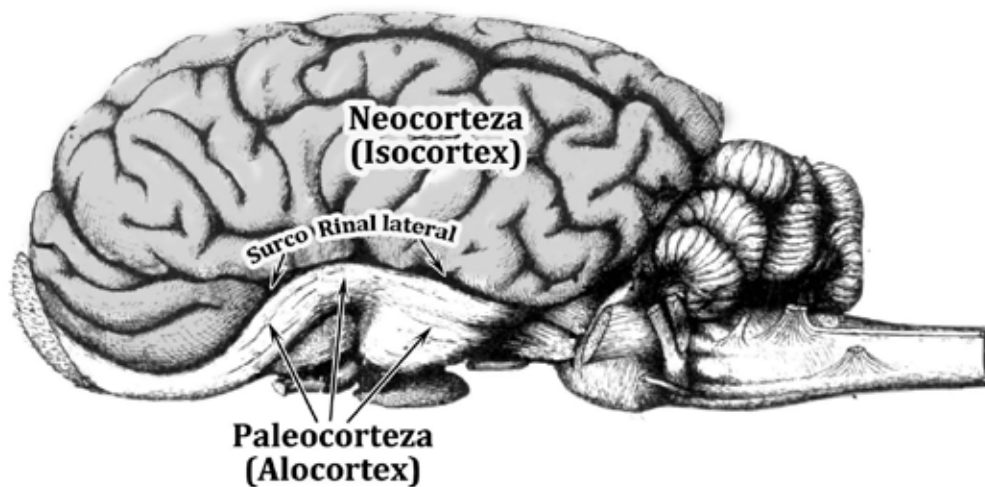


Figura 8.5. Esquema de una vista lateral del encéfalo de un equino (esquema). El surco rinal lateral forma el límite entre la neocorteza fuertemente plegada y la paleocorteza de aspecto liso. El cerebro de los equinos es de tipo girencéfalo operculizado, por lo cual la superficie de la neocorteza aparece subdividida en circunvoluciones por numerosos surcos.

En algunas especies de roedores y en los lagomorfos, como así también en las aves y los reptiles, dorsal al surco rinal no se observan surcos ni circunvoluciones marcados, y por tal motivo se clasifican estos individuos como animales lisencéfalos (Figura 8.1). Aquellos en los cuales existen distintos niveles de plegamiento cortical se denominan girencéfalos. Algunos órdenes de mamíferos tales como los artiodáctilos, los perisodáctilos, los primates, entre otros, además de ser girencéfalos se caracterizan por presentar en la cara lateral de cada hemisferio, una invaginación cortical con la consecuente internalización de la corteza cerebral (ínsula). Por esta

razón, la ínsula o lóbulo de la ínsula es una parte no visible de la isocorterza que se encuentra cubierta por los sectores adyacentes de la misma corteza.

Este proceso de invaginación cortical se conoce como operculización, y forma sobre la neocorteza lateral la fisura de Sylvio (silviana). Por ejemplo, en equinos y rumiantes nos encontramos con un cerebro girencéfalo operculizado, pero en los carnívoros domésticos si bien el cerebro también es girencéfalo es no operculizado y carece de fisura de Sylvio.

En la corteza de ambos hemisferios se encuentran los cuerpos neuronales organizados en capas, por debajo de las cuales aparece abundante sustancia blanca formada por axones y células de la glía (Figura 8.6). Los axones en una alta proporción pertenecen a neuronas que se dirigen para hacer sinapsis con las neuronas corticales y representan la terminación de las vías sensitivas. Los axones de las neuronas ubicadas en la corteza cerebral pueden dirigirse hacia áreas del mismo hemisferio (fibras de asociación), hacia el hemisferio contralateral formando las comisuras (comisura rostral, del fórnix y el cuerpo calloso), o bien descender por la cápsula interna hacia el tálamo, el tronco del encéfalo y la médula espinal formando parte de las vías motoras (Figura 8.6).

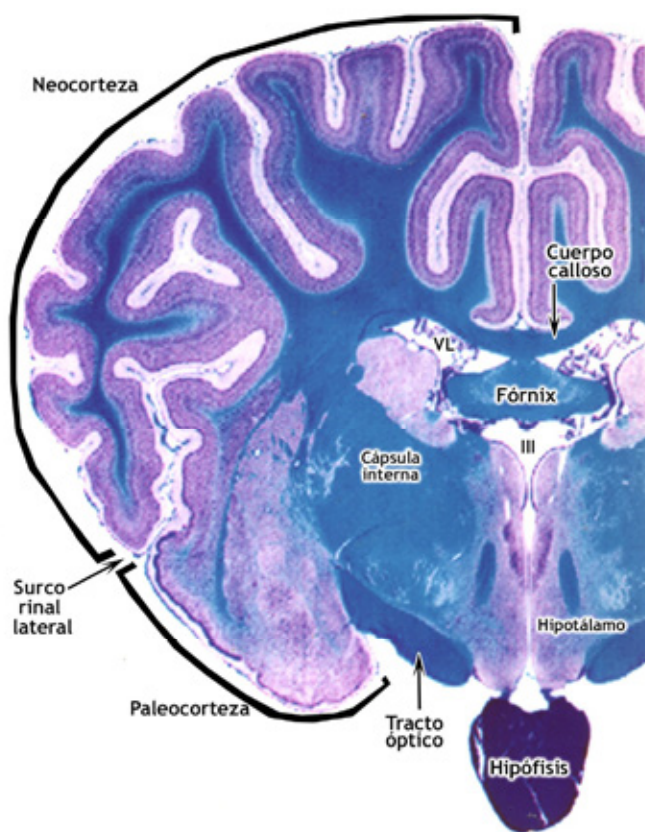


Figura 8.6. Microfotografía de una sección coronal del cerebro de un caprino coloreado con violeta de cresilo y azul luxol. Las capas celulares de la neocorteza y la paleocorteza, así como los núcleos grises aparecen de color violeta, mientras que la sustancia blanca se observa azul. En la parte ventral es visible la glándula hipófisis sostenida por el tallo hipofisiario del hipotálamo, y a ambos lados de este, los tractos ópticos. La cápsula interna es un complejo de fibras ascendentes y descendentes de la corteza cerebral. El cuerpo calloso son fibras que comunican ambos hemisferios entre sí, y el fórnix son las fibras comisurales de la arquicorteza. Ubicado por debajo del cuerpo calloso aparece la cavidad del ventrículo lateral (VL) y debajo del fórnix el tercer ventrículo (III).

C) Cerebro. Componentes diencefálicos y derivados del prosencéfalo secundario (epitálamo, tálamo e hipotálamo)

Al finalizar el desarrollo, los derivados diencefálicos y del prosencéfalo secundario que forman parte del cerebro quedan ubicados en la parte central y basal del órgano, cubiertos por los hemisferios cerebrales (Figura 8.7 y 8.8). Estos derivados son el epitálamo, el tálamo y el hipotálamo. Todos ellos son centros nerviosos con los cuerpos neuronales organizados en núcleos grises separados por delgadas láminas de sustancia blanca. En la parte mediana y ventral los núcleos del hipotálamo forman las paredes del tercer ventrículo. Dada la ubicación profunda de estas estructuras cerebrales, para estudiarlas se utilizan secciones coronales, sagitales u horizontales del órgano (Figuras 8.6, 8.7 y 8.8).

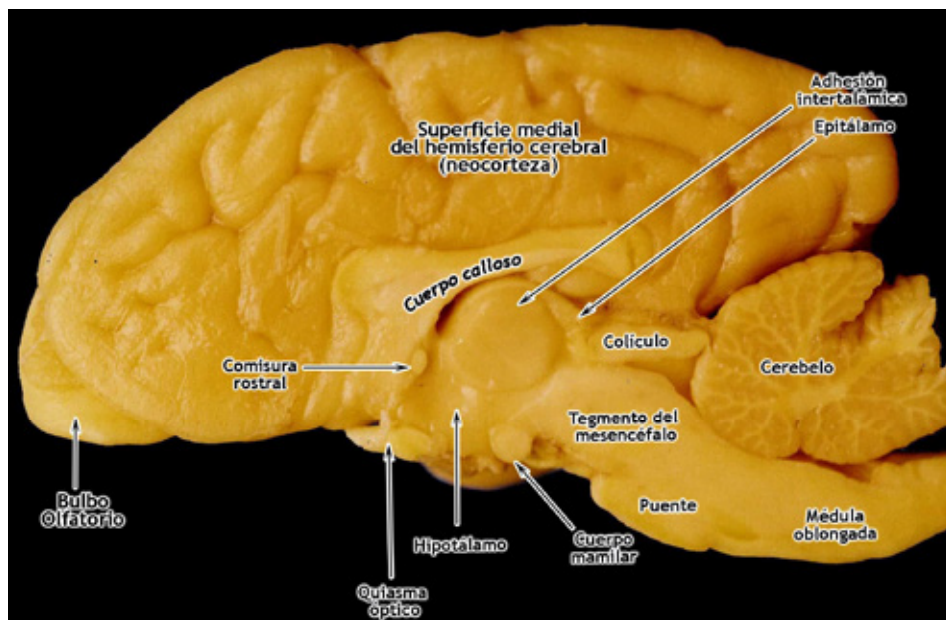


Figura 8.7. Fotografía de un encéfalo canino seccionado en el plano mediano con la hipófisis removida. Se observan las partes del cerebro derivadas del diencefalo y del prosencéfalo secundario. Rodeando la adhesión intertalámica aparece la luz del tercer ventrículo. Las paredes de este ventrículo, en su porción ventral, están formadas por el hipotálamo.

El *epitálamo* es una estructura pequeña que forma la porción dorsal y caudal del techo del tercer ventrículo (Figura 8.7 y 8.8) y queda ubicado inmediatamente por delante del colículo rostral del mesencéfalo. Está formado por los pequeños núcleos habenuares y la glándula pineal (epífisis cerebral). La función de estos núcleos y de la glándula es muy importante en medicina veterinaria pues está asociada con la liberación de la hormona melatonina y sus efectos.

La pineal es una glándula de origen neural que posee células (pinealocitos) con un extremo apical que recuerda a los fotoreceptores de la retina. En los vertebrados más antiguos (peces y anfibios), las investigaciones confirman la tendencia de la glándula a perder progresivamente la función receptora de luz y especializarse en la secreción de la hormona melatonina. Es un órgano pequeño situado en la línea mediana, en la depresión existente entre el tálamo y el colículo rostral. Está unida al diencefalo por un tallo nervioso de longitud variable por donde ingresan las

fibras nerviosas que conectan la glándula con las neuronas habenulares. En los primates el tallo epifisiario es corto y la glándula aparece sobre el techo del mesencéfalo, pero en los roedores el tallo es largo y la pineal se encuentra en contacto con el techo de la cavidad craneal, unida por tejido conjuntivo al tentorio del cerebelo en proximidad del seno venoso transversal.

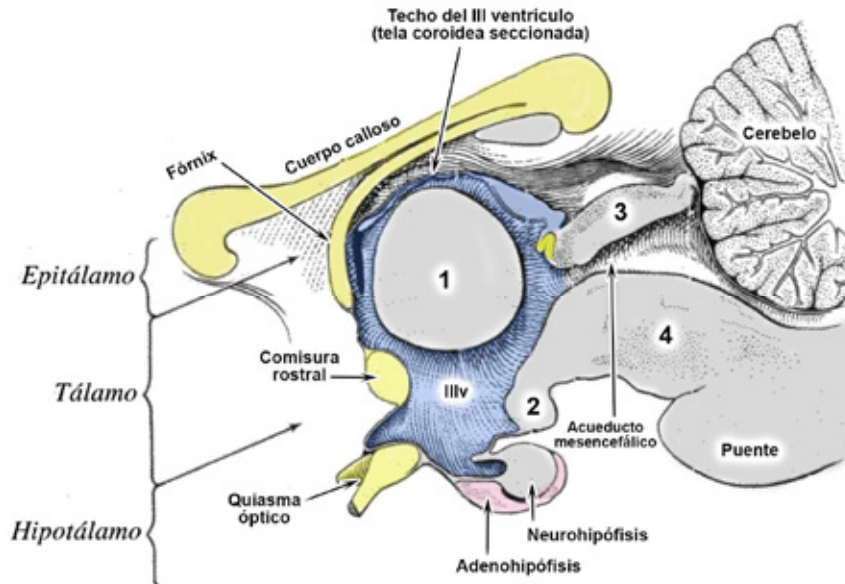


Figura 8.8. Esquema de una sección mediana de un encéfalo canino donde se observa en detalle los derivados del diencefalo. Por debajo del cuerpo calloso y el fórnix aparece la cavidad del tercer ventrículo (IIIv) interrumpida por la adhesión intertalámica (1). Las paredes laterales de la porción ventral de este ventrículo están formadas por los núcleos del hipotálamo. La hipófisis se encuentra unida al hipotálamo por un tallo hipofisiario formado por fibras nerviosas. 1- Adhesión intertalámica, 2- cuerpo mamilar, 3- colículo rostral, 4- tegmento del mesencéfalo.

En los ovinos (Figura 8.9), la glándula pineal es de forma oval, mientras que en los bovinos (Figura 8.14) es estrecha y alargada, su color varía desde el marrón claro hasta el marrón oscuro y su peso promedio es de 133 ± 24 mg. Sin embargo, el tamaño y peso de la glándula varían según la edad, se incrementa hasta los 3 años y luego de los 5 años comienza un proceso degenerativo que conduce a una disminución de los ejes principales. El proceso de calcificación de la pineal que se observa en el ser humano como una degeneración normal y asociada con la edad no es frecuente en los animales domésticos.

La glándula se encuentra conectada al complejo habenular (núcleos habenulares laterales y mediales) por medio de fibras que atraviesan el tallo epifisiario, por lo cual funcionalmente puede asociarse la pineal con el sistema límbico. Sin embargo, las numerosas investigaciones realizadas han identificado a la epífisis como la glándula productora de la hormona melatonina y se encuentra en relación con la regulación de la actividad reproductiva en correspondencia con el ciclo anual de luz/oscuridad. Es paradójico que la información lumínica que llega a la pineal lo hace siguiendo el sistema simpático (cadena cervical), razón por la cual la extirpación del ganglio cervical craneal produce el mismo efecto que una pinealectomía.

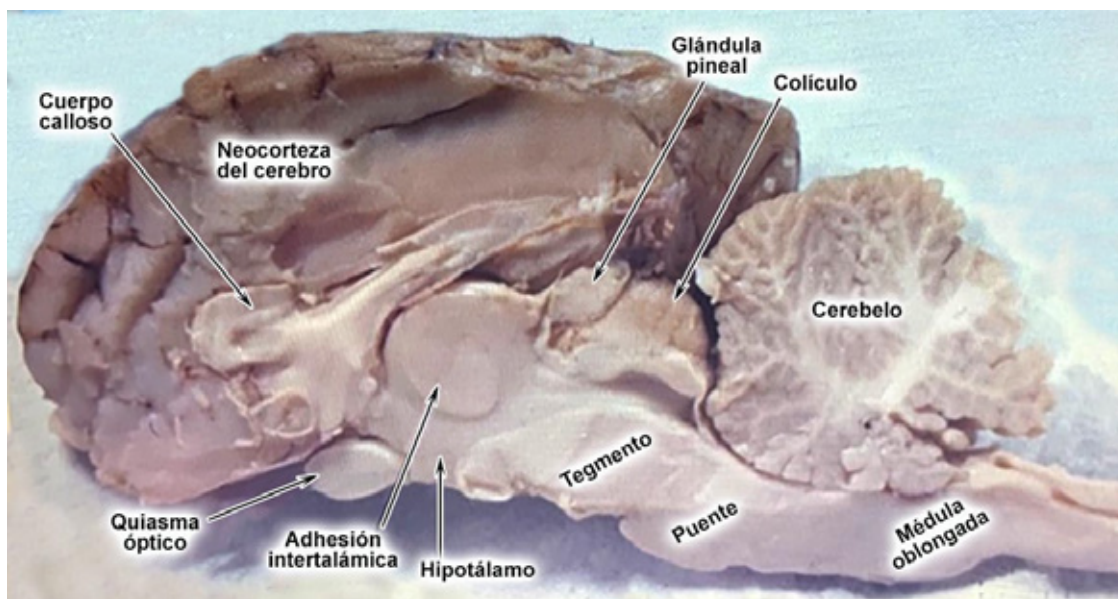


Figura 8.9. Fotografía de una sección mediana del encéfalo de un ovino. La glándula pineal aparece como una estructura de sección oval, inmediatamente por delante del colículo rostral del mesencéfalo. La glándula está unida por tejido conjuntivo al pliegue transverso de la duramadre (tentorio del cerebelo).

La melatonina interviene en la regulación del ciclo sueño-vigilia y en la estacionalidad sexual de algunas especies. Debido a la importancia que tiene la reproducción en los animales domésticos, el ciclo de síntesis y liberación de esta hormona ha sido motivo de múltiples investigaciones. Las especies que son consideradas poliéstricas estacionales, es decir que muestran ciclos sexuales sólo en un período del año, como los equinos y los pequeños rumiantes necesitan de determinado ciclo de luz/oscuridad para producir un aumento de la liberación de melatonina. Así la yegua, a partir del incremento en sangre de melatonina comienza a mostrar periodos de celo cuando las horas luz se incrementan en el tiempo. En otras palabras, esta especie muestra ciclos sexuales, después del día más corto del año, el 21 de junio en el hemisferio sur.

Los núcleos habenulares (Figura 8.11) son cuatro pequeñas masas de sustancia gris ubicadas en la parte dorsocaudal del diencefalo. Se encuentran conectados entre sí por fibras nerviosas que forman una delicada comisura caudal y un grupo de axones que salen de ellos e ingresa a la glándula pineal formando el tallo epifisiario.

El *tálamo* es un enorme conjunto de núcleos grises separados por delgadas láminas de sustancia blanca con funciones sensitivas, motoras y límbicas (Figura 8.10). Está formado por dos voluminosas masas de sustancia gris (derecha e izquierda) que se proyectan hacia la luz del tercer ventrículo y se unen en el plano mediano, donde forman la adherencia intertalámica (Figura 8.7 a 8.9). Este conjunto de núcleos se ubica profundo a los hemisferios cerebrales, enmarcados lateralmente por la cápsula interna y el cuerpo estriado, mientras que, hacia ventral se continúa insensiblemente con el hipotálamo (Figura 8.11). El tálamo es una formación simétrica formada por dos masas de sustancia gris (capas ópticas), de forma oval y unidas en el plano mediano por una comisura gris que contiene un grupo de núcleos impares (núcleos

centromediano) (Figura 8.11 y 8.12). Esta comisura protruye y divide la luz del tercer ventrículo en una parte dorsal y otra ventral. En las secciones sagitales medianas (Figura 8.8 y 8.9) los núcleos comisurales se observan como un área circular denominada adherencia intertalámica y rodeada por la luz del tercer ventrículo.

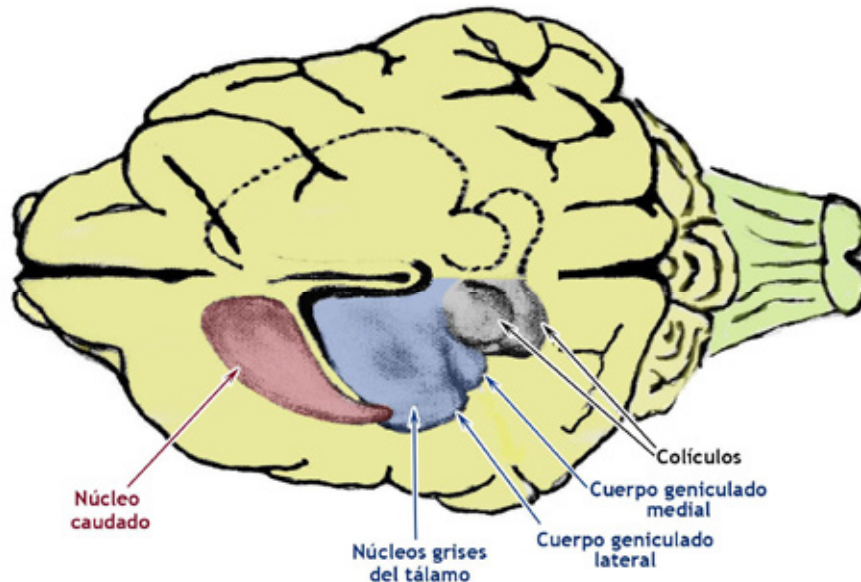


Figura 8.10. Esquema de una vista dorsal del encéfalo de un canino. Se puede observar por transparencia la localización de los núcleos del tálamo en relación con el núcleo caudado y los colículos del mesencéfalo.

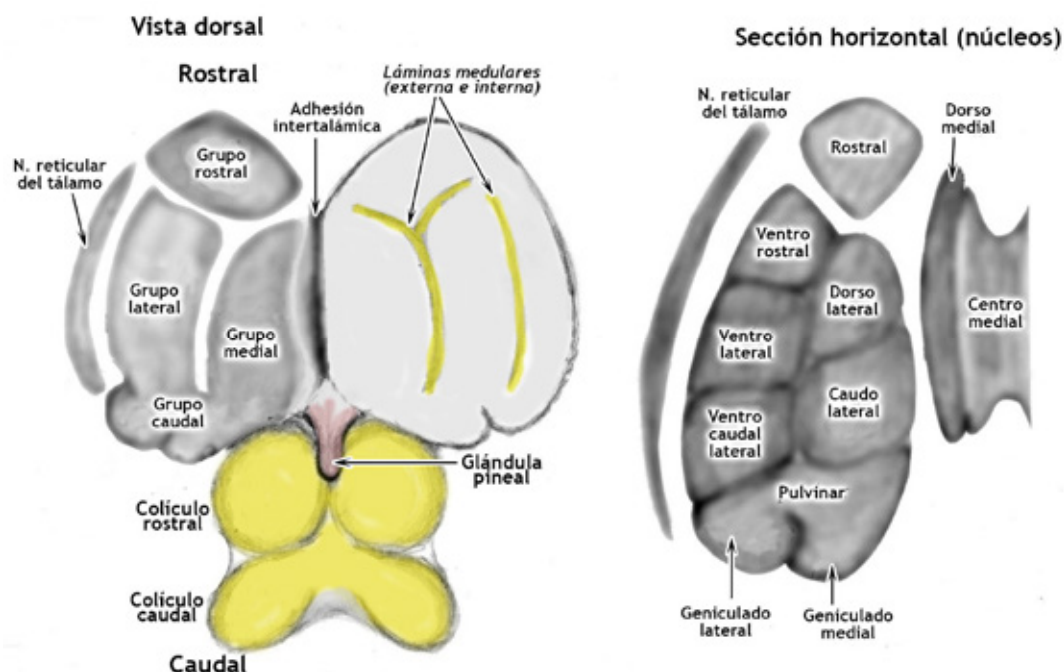


Figura 8.11. Esquema de la reconstrucción citoarquitectónica del tálamo. En la vista dorsal pueden apreciarse los distintos grupos de núcleos en que se divide cada hemitálamo por las delgadas láminas medulares y la relación que éste tiene con los colículos. La sección horizontal atraviesa algunos de los núcleos del grupo lateral y medial.

Los estudios citoarquitectónicos han mostrado que la sustancia gris del tálamo está dividida en núcleos por delgadas láminas de sustancia blanca (láminas medulares). La lámina medular interna divide el tálamo en dos grupos nucleares, lateral y medial. Hacia la parte rostral esta lámina se dicotomiza y separa el grupo nuclear rostral del resto (Figura 8.12). La lámina medular externa separa el tálamo en general del núcleo reticular talámico que puede considerarse como una continuación de la formación reticular del tronco del encéfalo. La parte caudal del tálamo aparece indivisa (pulvinar), su desarrollo está en relación con la vía visual, por lo cual aparece muy voluminoso en carnívoros y primates. El extremo caudal del pulvinar se descompone incompletamente en dos pequeños tubérculos, los cuerpos geniculados que contienen los núcleos geniculados lateral y medial (Figura 8.12).

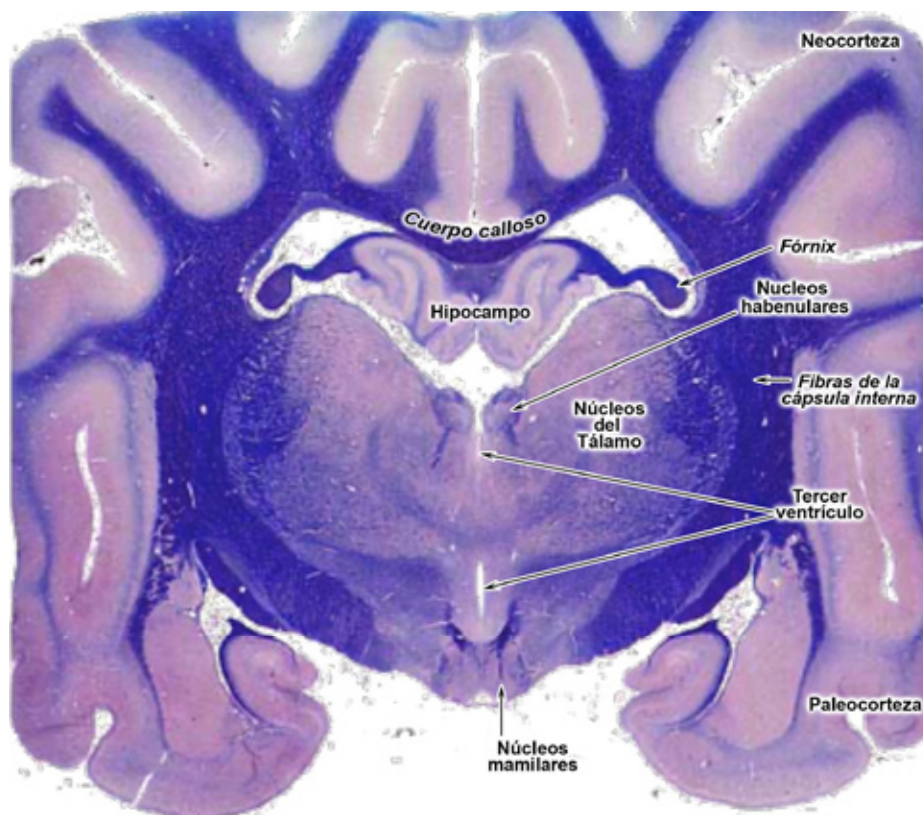


Figura 8.12. Microfotografía de una sección coronal del cerebro de un perro que muestra los núcleos caudales del tálamo, los núcleos habenuares (epitálamo) y el cuerpo mamilar (hipotálamo). El tercer ventrículo aparece subdividido en dos partes por los núcleos que forman la adhesión intertalámica.

El tálamo posee núcleos sensitivos, motores y límbicos. En su función sensitiva actúa como un importante centro de relevo para la información que se dirige a la corteza cerebral. De esta forma, todas las modalidades sensitivas excepto el olfato realizan una sinapsis en los núcleos del tálamo para luego llegar a la corteza cerebral por medio de axones talamocorticales. Las vías espinotalámicas que forman la vía termo-algésica, el lemnisco medial que transporta el tacto discriminativo y la propiocepción general poseen núcleos específicos en el tálamo. Los núcleos de la parte caudal (metatálamo) se encuentran asociados a la vía visual y auditiva, y muestran

importantes diferencias de tamaño según la especie considerada.

En la parte caudal del tálamo se distingue un cuerpo o núcleo geniculado lateral donde hacen sinapsis los axones de la vía visual, y un cuerpo o núcleo geniculado medial donde llegan los axones de la vía auditiva. Estos cuerpos geniculados están unidos por delicados brazos conjuntivos con los colículos del mesencéfalo (Figura 8.10 y 8.12).

Los núcleos motores del tálamo forman parte de circuitos necesarios para mantener activa el área motora somática de la corteza cerebral cuando se desencadena un movimiento. De esta forma, las neuronas ubicadas en estos núcleos permiten que los movimientos se ejecuten y completen en una secuencia de tiempo. Finalmente, en el tálamo se han identificado núcleos que forman parte del sistema límbico asociado con la expresión emocional de las conductas. Existen aferencias hacia el núcleo rostral del tálamo provenientes de los núcleos mamilares, mientras que las eferencias de este núcleo terminan en neuronas de la corteza del cíngulo.

El hipotálamo es un derivado de la parte ventral del prosencéfalo secundario y es parcialmente visible en la superficie ventral del encéfalo (Figura 8.13). Está formado por distintos núcleos que anatómicamente se disponen constituyendo las paredes laterales y el piso del tercer ventrículo. Los núcleos grises del hipotálamo en su conjunto representan el más importante centro autónomo que comanda distintas funciones (hambre/saciedad, temperatura corporal, hidratación, entre muchas otras.) y también gobierna la actividad de la glándula hipófisis.

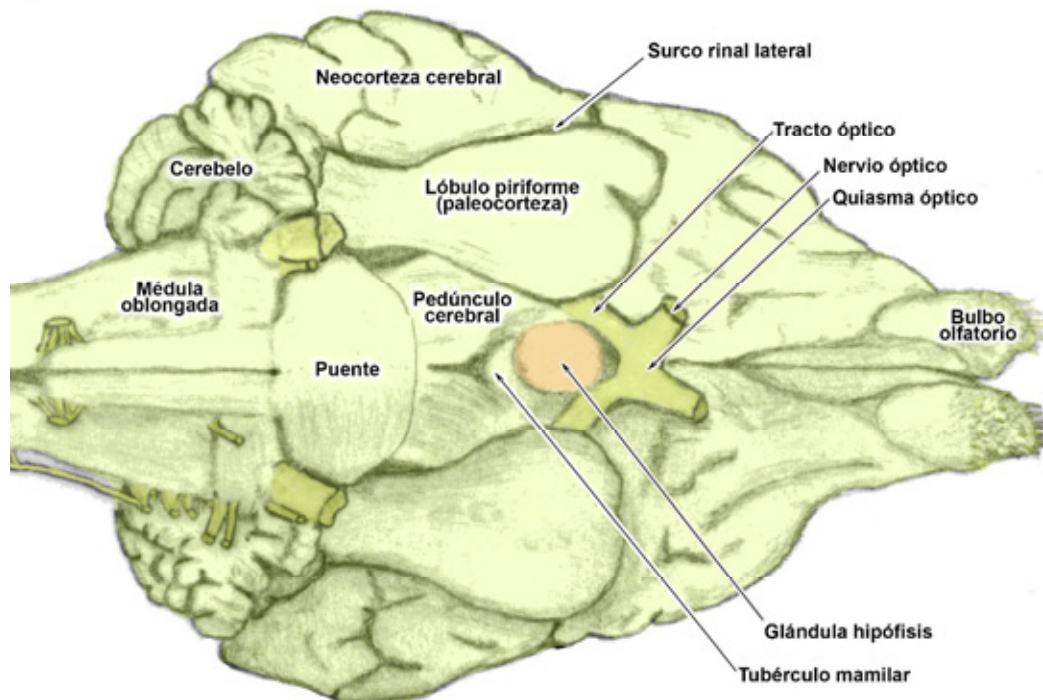


Figura 8.13. Esquema de la vista ventral de un encéfalo canino. El quiasma de los nervios ópticos, la glándula hipófisis y el tubérculo mamilar son las partes del hipotálamo visibles en la superficie ventral del cerebro.

El límite rostral del hipotálamo está formado por la lámina terminal del telencéfalo, mientras que en caudal la prominencia semiesférica que forman los núcleos mamilares (tubérculo

mamilar) marca el límite con el mesencéfalo (Figura 8.13 y 8.14). Observando el encéfalo por la cara ventral, puede distinguirse claramente el hipotálamo como el espacio extendido desde el punto de convergencia de los nervios ópticos para formar el quiasma, hasta el cuerpo mamilar que es una formación esférica simple en los animales domésticos y doble en los primates. Entre estas estructuras mencionadas se observa un tubérculo, denominado túber cinéreo que contiene una evaginación del piso del tercer ventrículo (receso infundibular) y que se proyecta hacia ventrocaudal para formar el infundíbulo o tallo de la glándula hipófisis (Figura 8.13).

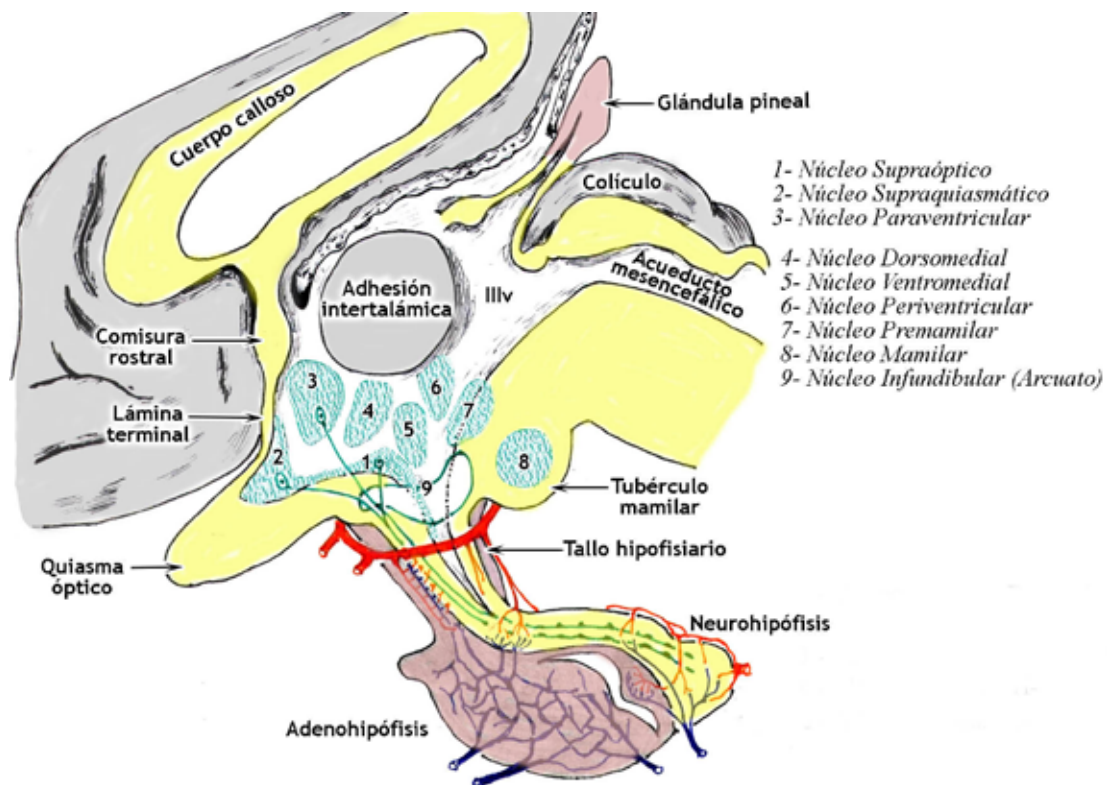


Figura 8.14. Esquema de una sección mediana del diencefalo de un bovino. Los núcleos grises del hipotálamo se han dibujado en la ubicación aproximada en las paredes del tercer ventrículo (IIIv). Los axones de las neuronas del núcleo supraóptico y paraventricular atraviesan el tallo hipofisiario e ingresan en la neurohipófisis donde liberan oxitocina y vasopresina hacia la circulación sanguínea.

Es muy común encontrar descripciones del hipotálamo que lo dividen en tres áreas; el hipotálamo rostral que incluye los núcleos ubicados inmediatamente sobre el quiasma óptico, el hipotálamo mediobasal que comprende las áreas que rodean al infundíbulo, y el hipotálamo caudal que está formado por el complejo de núcleos mamilares. En cada una de estas áreas existen una serie de núcleos y áreas grises que poseen función específica y que desde hace más de 60 años han sido motivo de una exhaustiva investigación. De manera que se conoce mucho de la morfología, las propiedades y las funciones de las neuronas que se ubican en estos núcleos hipotalámicos.

En la década del 60 del siglo pasado ya se había demostrado que la estimulación eléctrica de un determinado sector del hipotálamo desencadenaba una respuesta simpática, mientras que

otro sector al ser estimulado producía una respuesta parasimpática. Por este motivo se considera al hipotálamo como el principal centro autónomo del organismo. Sin embargo, el control hormonal que los núcleos hipotalámicos ejercen sobre la glándula hipófisis ha sido y sigue siendo el principal rol que se le asigna a este sector del cerebro.

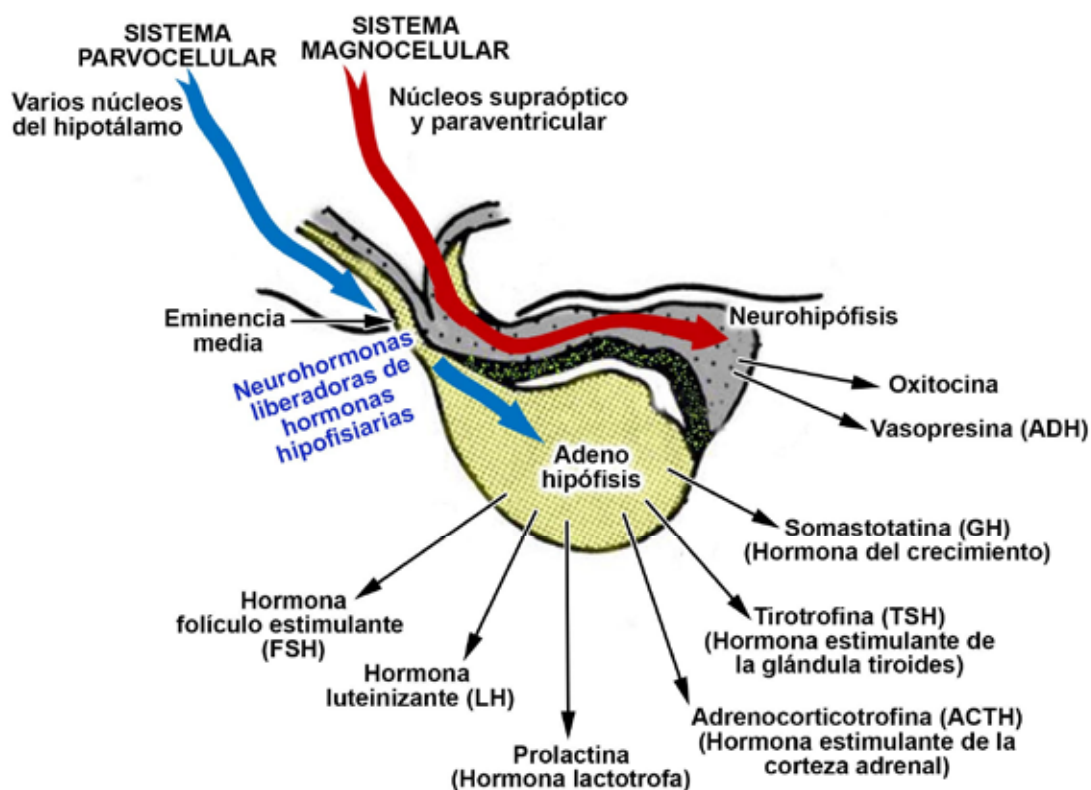


Figura 8.15. Esquema de la glándula hipófisis y las hormonas que sintetiza. El sistema magnocelular hipotalámico está asociado a la neurohipófisis, es responsable de la síntesis y liberación de las neurohormonas, oxitocina y vasopresina. El sistema parvocelular hipotalámico produce los factores o neurohormonas liberadoras de las hormonas adenohipofisiarias.

Ciertos núcleos hipotalámicos están asociados con funciones específicas. Por ejemplo, el núcleo supraquiasmático recibe fibras nerviosas de ambos tractos ópticos y actúa como un reloj biológico que regula el ciclo circadiano. Las neuronas del núcleo dorsolateral y ventromedial intervienen primariamente en la regulación del hambre y de la saciedad. También en el hipotálamo rostral se demostró un área con funciones en la termorregulación del organismo.

La función más estudiada y mejor conocida del hipotálamo es como centro rector del funcionamiento de la glándula hipófisis. Es oportuno recordar que la hipófisis es una glándula de origen mixto; por una parte, el infundíbulo del prosencéfalo secundario se alarga y ensancha para formar la neurohipófisis que se ubica en la parte caudal de la glándula. Por otro lado, una evaginación del estomodeo embrionario se separa del intestino primitivo y se adosa a la neurohipófisis en formación. Estas células ectodérmicas se diferencian para finalmente formar la adenohipófisis (Figura 8.14 y 8.15). Ambas partes permanecen separadas en las aves, pero en los mamíferos forman una glándula única que mantiene una división funcional particular.

La neurohipófisis no contiene células glandulares primarias, sino que en su estructura se observan principalmente axones en contacto con capilares. Por el contrario, la adenohipófisis está formada por distintos tipos de células glandulares que sintetizan diferentes hormonas. De manera que en el hipotálamo se encuentran dos sistemas neurosecretores conectados con la función hipofisiaria. El sistema magnocelular está formado por neuronas con el soma ubicado principalmente en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo cuyos axones descienden por el tallo hipofisiario hasta la neurohipófisis para terminar en la proximidad de los capilares provenientes de la arteria hipofisiaria caudal (Figura 8.14). Las neurohormonas oxitocina y vasopresina (antidiurética) han sido identificadas en el soma y en las terminales de los axones de estas neuronas, y ambas son péptidos liberados a la sangre que actúan en sus células diana que se encuentran principalmente en riñón, tracto genital, glándula mamaria, entre otros (Figura 8.14 y 8.15).

El sistema parvocelular es más complejo, sus neuronas se encuentran esparcidas por distintos núcleos y áreas hipotalámicas, y sus axones terminan en un sector especializado y muy vascularizado, conocido como eminencia media. Esta área del hipotálamo se ubica inmediatamente rostral al infundíbulo y posee características estructurales especiales. Los estudios sobre la eminencia media han demostrado que es una zona donde los capilares pertenecientes al sistema portahipofisiario poseen fenestraciones. Una característica ultraestructural que los diferencia del resto de los vasos del encéfalo que carecen de fenestraciones y forman parte de la barrera hematocefálica. Este detalle estructural es el principal sustento para relacionar la eminencia media con la regulación de las concentraciones sanguíneas de electrolitos y hormonas. Las neurohormonas o factores de liberación producidos por las neuronas del sistema parvocelular son liberados por axones que terminan en estrecha relación con los capilares del sistema portahipofisiario de la eminencia media (Figura 8.14 y 8.15). El sistema porta hipofisiario recorre el interior de la adenohipófisis y de esta forma los factores liberados por los axones de las neuronas recorren los capilares de la glándula hasta las células glandulares.

Las neurohormonas secretadas por el sistema parvocelular son de naturaleza química diversa. Por ejemplo, la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) es un decapeptido que estimula la producción y liberación de las hormonas folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH) que regulan la actividad ovárica y testicular. Por otro lado, la hormona inhibidora de la liberación de prolactina (PIF) involucrada en la lactación y el periodo de anestro es la dopamina una sustancia relativamente simple que pertenece al grupo de las catecolaminas. Existe también un factor liberador de corticotrofina (CRF) que regula la actividad de síntesis y liberación de la hormona adrenocorticotrofina (ACTH) por la adenohipófisis ante situaciones estresantes.

Los núcleos del hipotálamo reciben abundantes fibras provenientes del sistema límbico encefálico y del sistema olfativo. La información recibida por estas fibras posibilita las reacciones ante estímulos diversos que intervienen en la conducta reproductiva, de territorialidad, alimenticia, etc. Así también, los estímulos que indican peligro activan la respuesta de alarma con participación del sistema simpático y la liberación de las hormonas asociadas al estrés.

El tubérculo mamilar (Figura 8.11, 8.13 y 8.14) contiene un conjunto de núcleos pequeños que forma parte del sistema límbico del encéfalo. Estos núcleos conectan en forma directa y descendente, por medio de los tractos mamilotegmentales con la formación reticular del tronco encefálico. Por otro lado, las fibras del tracto mamilotalámico son axones ascendentes que finalizan en el hipocampo y la corteza cingulada, después de realizar sinapsis en los núcleos rostrales del tálamo.

D) Cerebro. Componentes telencefálicos: los hemisferios cerebrales

Las porciones del cerebro que se forman del telencéfalo primitivo del embrión son los hemisferios cerebrales que aparecen como una estructura par separados por la fisura longitudinal del cerebro. La mayoría de las neuronas y astrocitos originados en las paredes de las vesículas telencefálicas migran hacia la superficie de la vesícula para formar la corteza cerebral. Sin embargo, parte de la corteza cerebral queda ubicada en proximidad del ventrículo lateral y evoluciona para dar origen al hipocampo como circunvolución principal de la arquicorteza. A su vez, otros grupos de neuronas que se forman en la parte ventral del telencéfalo realizan una migración muy restringida y quedan ubicados en la proximidad del piso de los ventrículos laterales. Estos grupos neuronales son los núcleos de la base del cerebro, entre los cuales se distingue el cuerpo estriado, el claustró y la amígdala cerebral (Figura 8.16).

La sustancia blanca del cerebro formada por axones y células de la glía se ubica por debajo de la corteza gris y en la parte central del órgano. Todas las fibras que ascienden a la corteza cerebral y aquellas que descienden de ésta hacia distintos sectores del sistema nervioso lo hacen por la cápsula interna (Figura 8.16). Otras fibras procedentes de la corteza cerebral pasan al lado opuesto formando las comisuras (cuerpo calloso, fórnix y comisura rostral). Finalmente, un gran número de axones (fibras o fascículos de asociación) comunican distintas áreas de la neocorteza entre sí.

Núcleos de la base del cerebro: cuerpo estriado, amígdala y claustró

Los núcleos de la base del cerebro son un conjunto de núcleos grises a los cuales se los agrupa según sus funciones (Figura 8.16). El cuerpo estriado está asociado principalmente a funciones motoras, la amígdala cerebral está relacionada con la agresividad y el miedo, y el claustró se investiga asociado con muchas funciones de integración, pero aún sus mecanismos siguen siendo discutibles.

El cuerpo estriado es el conjunto formado por los núcleos caudado y lentiforme (Figura 8.16). Este último dividido en putamen (de origen telencefálico) y en pálido o globo pálido (de origen

diencefálico). El caudado es un voluminoso núcleo que hace prominencia en la parte ventrolateral de los ventrículos laterales. Presenta forma de coma tal como indica su nombre y se lo describe formado por una cabeza (rostral), un cuerpo (dorsal) y una cola (caudoventral). El putamen es la división lateral del núcleo lentiforme y está separado del núcleo caudado por la cápsula interna. Posee una densidad neuronal alta y por eso aparece teñido intensamente en las secciones coloreadas con violeta de cresilo. El pálido o globo pálido representa la división medial del núcleo lentiforme y muestra una densidad celular baja con neuronas y fibras nerviosas intercaladas (Figura 8.16).

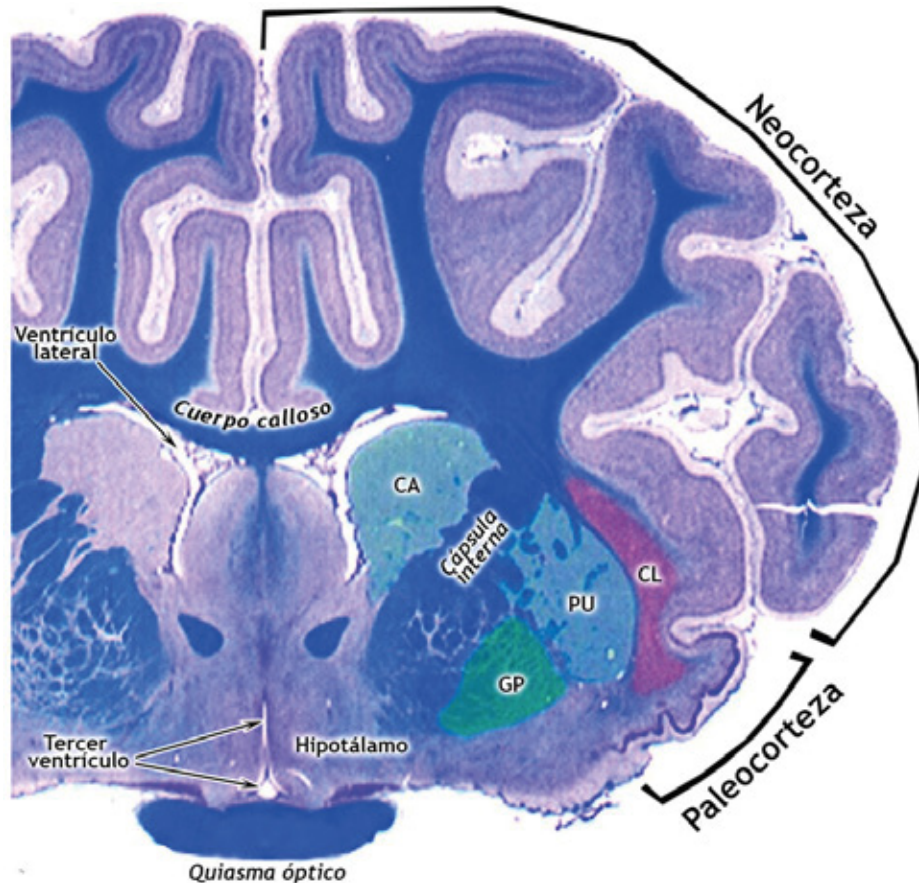


Figura 8.16. Microfotografía de una sección coronal del cerebro de un caprino en el nivel del quiasma óptico, coloreado con violeta de cresilo y azul luxol. Las capas celulares de la neocorteza, la paleocorteza y los núcleos grises aparecen de color violeta, mientras que la sustancia blanca se observa azul. En la parte ventral es visible el quiasma de los nervios ópticos, y dorsal a él, los núcleos del hipotálamo rostral. La cápsula interna es un complejo de fibras ascendentes y descendentes de la corteza cerebral que separa los núcleos de la base (CA- núcleo caudado, PU- putamen, GP- globo pálido y CL- claustró). El cuerpo calloso son fibras comisurales que comunican ambos hemisferios entre sí, y forman el techo de los ventrículos laterales. El tercer ventrículo aparece como una estrecha cavidad en el plano mediano del cerebro.

El estriado en conjunto es voluminoso en la parte rostral del hemisferio cerebral por delante del quiasma óptico, y se adelgaza progresivamente hacia la parte caudal del cerebro para desaparecer sobre el extremo caudal de la amígdala. Interviene en los procesos que regulan y

modulan la actividad motora, de manera que son imprescindibles para que la secuencia de un movimiento se complete en tiempo y forma. Las neuronas del cuerpo estriado se integran a un circuito que conecta la corteza motora somática con el estriado y los núcleos motores del tálamo.

El claustró antes conocido como antemuro es el núcleo más lateral del grupo y está formado por neuronas que se agrupan en una estrecha banda que se encuentra profunda a la corteza cerebral y separado de ella por una delgada banda de fibras nerviosas conocida como cápsula extrema (Figura 8.16). A su vez, el núcleo se encuentra separado del putamen por otra banda de fibras nerviosas conocidas como cápsula externa. Los seis tipos morfológicos de neuronas identificadas en el claustró se encuentran profusamente conectadas con áreas de la neocorteza y reciben fibras de diferentes modalidades sensitivas. Se le han asignado funciones visuales relacionadas con la fijación de la vista y el aprendizaje visual condicionado. Sin embargo, aún se desconoce el funcionamiento de este núcleo y es contradictorio que animales poco dependientes del sentido de la vista como los rumiantes posean un claustró muy desarrollado en comparación con los primates.

La amígdala cerebral (Figura 8.19 y 8.20) es un complejo de núcleos grises que se ubica profundo al lóbulo piriforme del cerebro. Posee forma ovoide estando su extremidad rostral en el nivel del quiasma óptico y su extremidad caudal en el nivel del cuerpo mamilar. Funcionalmente, se considera parte del sistema límbico y representa un centro importante en la expresión del componente emocional de las conductas, sobre todo aquellas asociadas al miedo y la agresividad.

Corteza cerebral. Paleo, arquí y neocorteza

La corteza cerebral puede dividirse en tres porciones anatómicamente diferenciables siguiendo un criterio basado en la citoarquitectura y en los estudios filogenéticos. La paleocorteza representa la corteza filogenéticamente más antigua y es la porción olfatoria del cerebro altamente desarrollada en peces y reptiles. La arquicorteza en su mayor parte queda ubicada próxima al ventrículo lateral y es uno de los componentes principales del sistema límbico que procesa las emociones. Es una porción del cerebro de mediano desarrollo en reptiles y aves, que cumple importantes funciones en todos los mamíferos. La neocorteza es la porción de mayor desarrollo en los mamíferos y representa la última adquisición en la evolución de las especies. Sus funciones son relevantes en los procesos más complejos de la integración sensitiva y motora de las conductas.

La paleocorteza (paleocórtex o paleopalio) es la parte cortical más antigua y representa el cerebro olfatorio o rinencéfalo (Figura 8.17 y 8.18). En los mamíferos es una porción visible en la superficie ventral del cerebro que se ubica por debajo del surco rinal lateral. Como forma la cara basilar del cerebro se relaciona con los huesos del piso de la cavidad craneal. Desde rostral a caudal se distinguen los bulbos, pedúnculos y lóbulos olfatorios o piriformes (Figura 8.17). Esta parte de la corteza tiene una apariencia lisa, con una estructura histológica simple (alocorteza)

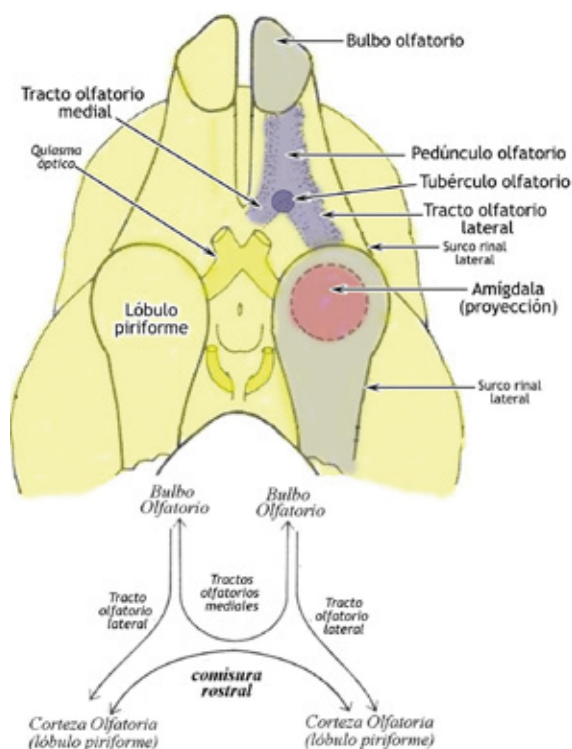


Figura 8.17. Esquema de la cara ventral del cerebro de un canino. Se observan las partes que forman el rinencéfalo o paleocorteza. El surco rinal lateral separa esta corteza de la neocorteza. Ambos lóbulos piriformes enmarcan las partes visibles del hipotálamo.

ya que las neuronas están organizadas formando dos a tres capas. El desarrollo proporcional de la paleocorteza en relación con la neocorteza varía según la especie doméstica estudiada. En los cerdos es notable el tamaño que ocupa y coincide con el gran desarrollo del olfato en esta especie (Figura 8.18).

El rinencéfalo debe interpretarse como la vía de las sensaciones olfativas (sensibilidad visceral especial) recogidas por el nervio olfatorio (nervio craneal I) y representa en los mamíferos domésticos el sentido más desarrollado ya que estos animales son considerados macrosmáticos. Resulta incomprensible para los seres humanos cómo perros seniles con pérdida total o parcial de la visión y la audición pueden llevar una vida casi normal. De la misma forma, muchas de las conductas de los animales macrosmáticos se basan en la percepción de determinados olores, por ejemplo, la conducta social, la actividad reproductiva, la impronta cría-madre, la conducta alimenticia son en forma primaria, dependientes de estímulos olfativos. Esta

característica va asociada a la producción de feromonas por glándulas cutáneas que permiten dejar indicaciones a otros miembros de la especie.

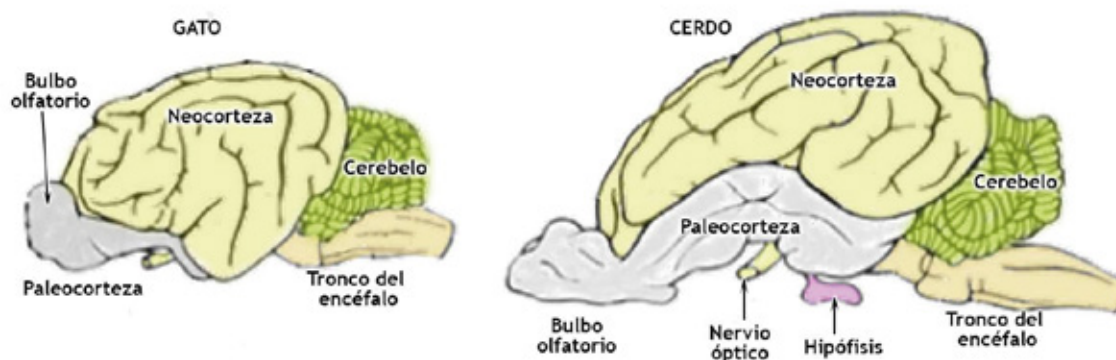


Figura 8.18. Esquema del encéfalo de un gato y de un cerdo en una vista lateral. El desarrollo de las partes de la paleocorteza del cerdo es notoriamente mayor que en los felinos. Aún dentro de los animales macrosmáticos el olfato muestra distinto grado de desarrollo.

El bulbo olfatorio está formado por una gran cantidad de glomérulos que representan la unidad funcional para el sentido del olfato. Cada glomérulo olfatorio es una formación esférica,

microscópica, donde se agrupan en capas tres tipos básicos de neuronas. Los axones de estas neuronas abandonan el bulbo y forman el pedúnculo olfatorio, que se divide en dos tractos principales (Figura 8.17 y 8.18). La vía lateral (sistema olfatorio principal) se dirige hacia la corteza del lóbulo olfatorio o piriforme (corteza olfatoria primaria).

La vía medial (sistema olfatorio secundario o accesorio) está formada por axones que se reúnen en el tracto olfatorio medial, y se distribuyen en dos circuitos principales. Un grupo de fibras termina en los núcleos del área septal, otro grupo cruza el plano mediano por la comisura rostral y se dirige hacia el bulbo olfatorio y al lóbulo piriforme contralateral.

La vía olfatoria comienza con el primer nervio craneal (nervio olfatorio). Este nervio está formado por un conjunto de axones separados en filetes nerviosos que atraviesan la lámina cribada del hueso etmoides para finalizar en el bulbo olfatorio. Tres características son particulares a este nervio; en primer lugar, las neuronas sensitivas no se encuentran agrupadas en un ganglio, sino que aparecen esparcidas en la mucosa que tapiza la región etmoidal de la cavidad nasal (membrana pituitaria o amarilla) en conexión con un receptor sensorial. En segundo término, el nervio no posee la estructura típica debido a que los filetes en ningún punto de su recorrido se encuentran alojados en una vaina común. Y, en tercer lugar, es el único nervio craneal que posee conexión directa con estructuras derivadas del telencéfalo embrionario.

En los animales domésticos además de los receptores olfatorios de la mucosa pituitaria, en la cavidad nasal se encuentra un órgano vomeronasal bien desarrollado. Los nervios que nacen de este órgano (nervios vomeronasales) también atraviesan la lámina cribada del etmoides e ingresan al bulbo olfatorio. Incluso en algunas especies aparece un bulbo olfatorio accesorio, ubicado en medial del principal, que representa el sector donde los nervios vomeronasales ingresan para hacer sinapsis. Es ampliamente reconocida la importancia que posee el órgano vomeronasal para la detección de las feromonas que permiten a los animales reconocer el estatus social y sexual de cada individuo.

La arquicorteza (arquipalio) ya se encuentra presente y bien desarrollada en los reptiles. Su citoarquitectura es un allocórtex con las neuronas ordenadas en tres capas. En los mamíferos, los componentes de la arquicorteza se encuentran mal delimitados, o bien se localizan profundamente, próximos a los ventrículos laterales como la circunvolución del hipocampo. Esta circunvolución representa la parte límbica del rinencéfalo y es una porción con funciones específicas en la expresión de las emociones. Las investigaciones realizadas en el hipocampo han demostrado que también interviene en los procesos de memoria y aprendizaje. Las lesiones bilaterales extensas del hipocampo, como se ha demostrado en casos de seres humanos producen importantes alteraciones de la conducta y una incapacidad para generar nuevos recuerdos.

La forma y la ubicación de la circunvolución del hipocampo es difícil de comprender (Figura 8.19 y 8.20). Por un lado, se encuentra en la profundidad de la mitad caudal del hemisferio cerebral formando parte de la pared del ventrículo lateral. Por otro lado, muestra una pronunciada curvatura de manera que en algunas secciones coronales del cerebro aparezca tanto en la parte ventral como dorsal (Figura 8.20). Las neuronas de las distintas capas del hipocampo constituyen

un circuito bien conocido que proyecta sus axones para formar el fórnix. Esta estructura de sustancia blanca está formada por fibras de proyección ipsi y contralaterales que alcanzan los núcleos del área septal y del hipotálamo. De manera que el fórnix es la comisura blanca que interconecta la arcuocorteza de ambos lados del cerebro.

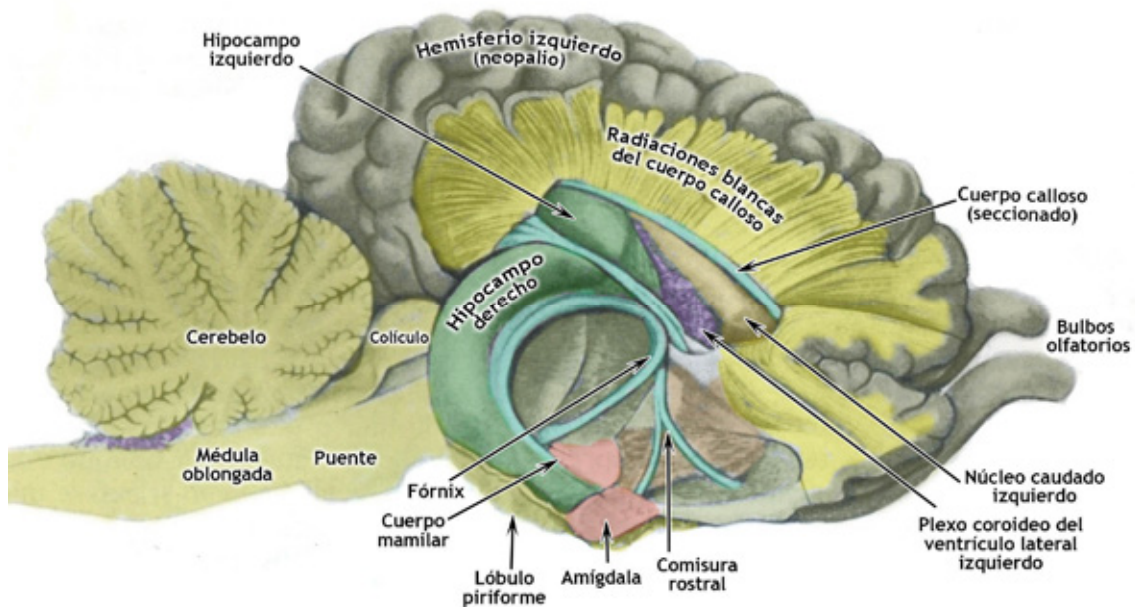


Figura 8.19. Esquema de la sección de un encéfalo equino. El hemisferio izquierdo se encuentra intacto, mientras que el derecho se ha seccionado en distintos sectores para exponer la luz del ventrículo lateral y la circunvolución del hipocampo. También se ha retirado la pared medial de los ventrículos laterales (septo interventricular) y es visible el plexo coroideo, el núcleo caudado y el hipocampo izquierdo.

Debido a que la circunvolución del hipocampo queda en íntima relación con el ventrículo lateral de cada hemisferio cerebral, la parte ventral de esta circunvolución se encuentra profunda al área temporal de la neocorteza inmediatamente detrás de la amígdala cerebral (Figura 8.19 y 8.20). La circunvolución asciende progresivamente y se aproxima al plano mediano, de forma que la porción dorsal se ubica inmediatamente detrás y por debajo del esplenio del cuerpo calloso muy próxima, la derecha de la izquierda y ambas se continúan hacia rostral con el fórnix (Figura 8.19 y 8.20).

En el hipocampo se han identificado distintas regiones que se integran en circuitos neurales ampliamente investigados. Las aferencias que reciben las neuronas hipocámpales provienen de todas las modalidades sensitivas y también de los núcleos de la amígdala cerebral. Las principales eferencias del hipocampo salen a través de los axones que forman el fórnix y que terminan en los núcleos mamilares del hipotálamo y en el área septal del cerebro. La amígdala y el hipocampo se encuentran integrados a partes de la neocorteza (circunvolución parahipocámpal y del cíngulo) a través de fibras que forman fascículos en la sustancia blanca del cerebro. Todas estas estructuras se las conoce como sistema límbico, se encuentran

ampliamente interconectadas y actúan como los principales centros que gobiernan las emociones que subyacen en las conductas.

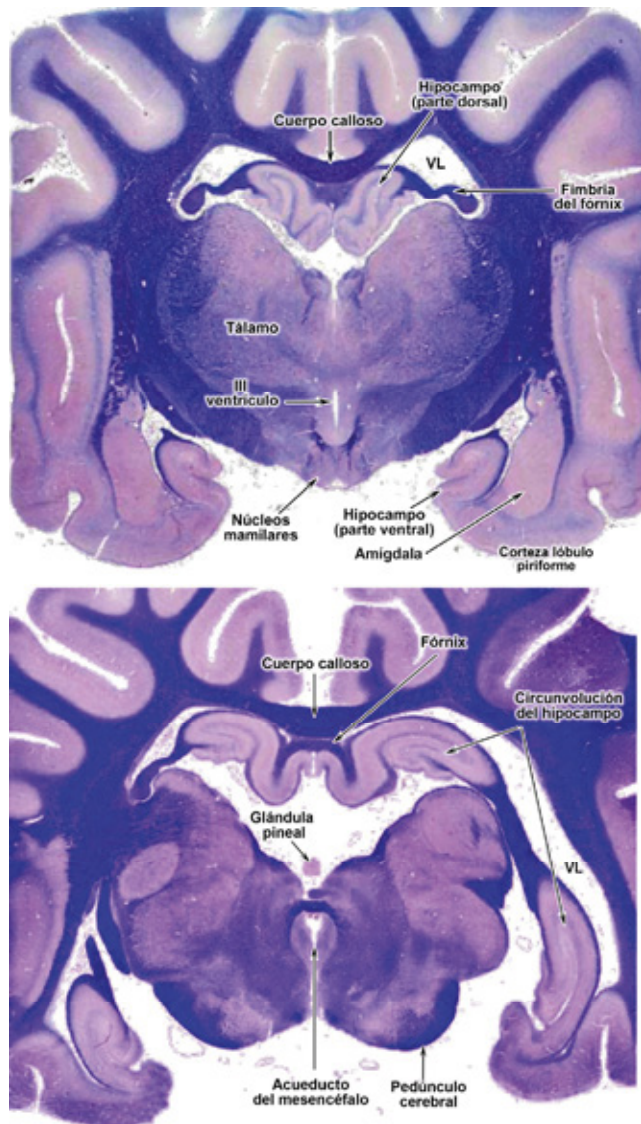


Figura 8.20. Microfotografía de dos secciones coronales del cerebro de un canino coloreadas con violeta de cresilo y azul luxol. Los cuerpos neuronales aparecen de color violeta, mientras que las fibras nerviosas se colorean de azul. La sección superior muestra la citoarquitectura de la parte caudal del tálamo e hipotálamo rodeada por la neocorteza. El hipocampo es visible en la parte dorsal protruyendo en la luz del ventrículo lateral (VL), y en la parte ventral aparece muy próximo a la amígdala y la corteza del lóbulo piriforme. En la fotografía inferior la sección permite observar la parte más caudal del tálamo (núcleos geniculados) y la parte rostral del mesencéfalo marcado por el inicio del acueducto mesencefálico y la glándula pineal. Ambas partes del hipocampo están conectadas por la fimbria del fórnix y en relación con la luz del ventrículo lateral (VL). La neocorteza de la parte caudal del hemisferio cerebral cubre la mayor parte de las estructuras mencionadas.

El sistema límbico es un conjunto de estructuras encefálicas de distinto origen embrionario. Por su importancia en el procesamiento y la expresión de las emociones que acompañan a distintas conductas se lo investiga en conjunto desde hace casi 100 años. Los derivados telencefálicos que forman parte del sistema límbico son la circunvolución parahipocampal y la circunvolución del cíngulo (Figura 8.21). Ambas se ubican en la superficie medial del hemisferio cerebral y poseen una citoarquitectura neocortical. También de la vesícula telencefálica se forman los núcleos de la amígdala y del área septal, así como la circunvolución diagonal y del hipocampo que representa la arquicorteza cerebral.

Los derivados diencefálicos del sistema límbico son el núcleo rostral del tálamo, los cuerpos mamilares del hipotálamo y los núcleos habenuares del epitálamo. Finalmente, en el mesencéfalo se ha identificado al núcleo interpeduncular ubicado entre los pedúnculos cerebrales como una formación gris del sistema límbico que envía sus eferentes a numerosos

núcleos del tronco del encéfalo. Todas estas estructuras se encuentran conectadas por un complejo sistema de fibras nerviosas que en algunos casos forman importantes fascículos.

El sistema límbico recibe información de todas las modalidades sensitivas (somáticas y vegetativas) y su activación es necesaria para la expresión de las diferentes conductas que pueden observarse en un animal.

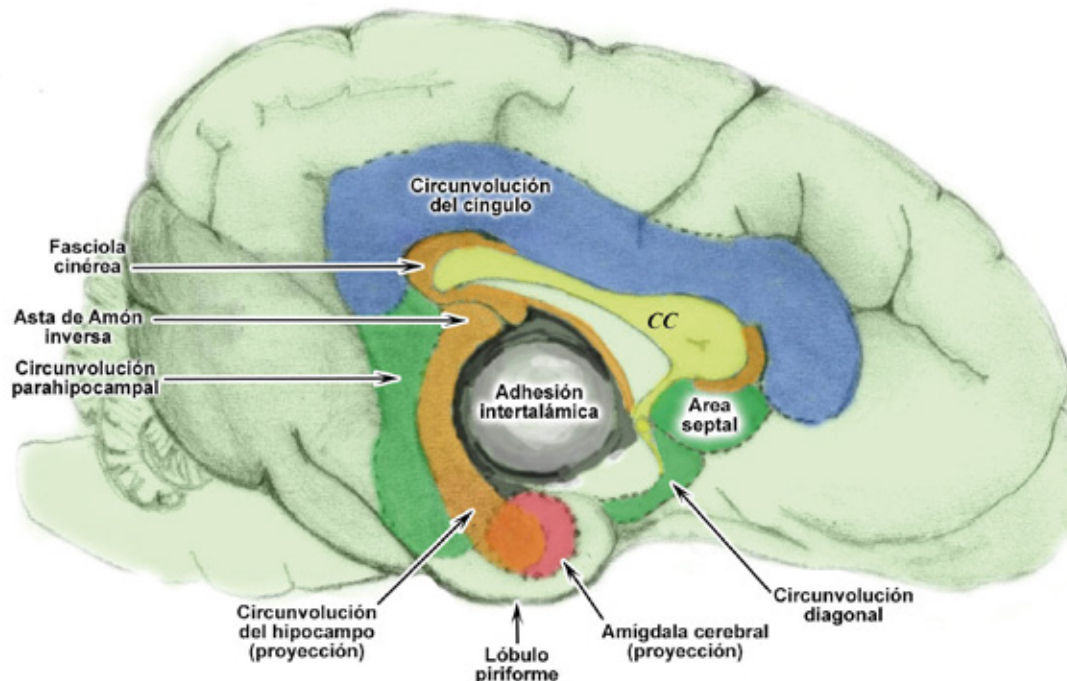


Figura 8.21. Esquema de la superficie medial del hemisferio cerebral izquierdo de un canino después de seccionar el cuerpo calloso (cc) y retirar el tronco del encéfalo. Se identifican algunos de los componentes que forman el sistema límbico. La amígdala, el hipocampo y la circunvolución diagonal son componentes profundos (líneas punteadas) y se ha indicado la proyección hacia la superficie del hemisferio. La fasciola cinérea y el asta de Amón inversa son distintas porciones que forman parte de la circunvolución del hipocampo.

El conjunto de estructuras mencionadas y esquematizadas en la figura 8.21 es uno de los complejos funcionales más importantes en el cerebro de los animales y también en el ser humano. Las aferencias provienen de todos los sistemas sensoriales, en los animales macrosmáticos son mayoritariamente olfativas y explica la preponderancia de este sentido como principal estímulo de las conductas. Las conexiones eferentes se dirigen por medio del fórnix hacia el hipotálamo y el núcleo interpeduncular. Estas dos áreas proyectan hacia la sustancia reticular del tronco del encéfalo y establecen un amplio recurso para modular respuestas motoras y autonómicas, las cuales pueden identificarse como acompañantes de las emociones. Los componentes rituales de las conductas que en psicología humana son englobados con el término de pulsiones de los complejos psíquicos tienen su base en la actividad del sistema límbico. Para los psicólogos, biólogos, etólogos y veterinarios interesados en los distintos aspectos de la conducta, el conocimiento de la morfofuncionalidad de este sistema representa

un requisito necesario para conocer la base biológica de las conductas del ser humano y de los animales.

Se puede generalizar para la conducta animal, que este sistema registra dos estados primarios de emoción, placer o displacer. Sin embargo, existe entre ambos extremos un gradiente enorme de alternativas. La respuesta a los estímulos de placer desencadena una serie de respuestas autonómicas y motrices que nos indican el estado de bienestar animal. En el otro extremo, el displacer también se evidencia con respuestas autonómicas y motrices, que permite reconocer la signología del estrés en la vida de un individuo.

Numerosas investigaciones han aportado evidencia que la circunvolución del hipocampo es un centro integrador de información sensitiva que opera para los procesos de memoria y aprendizaje. En las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer en seres humanos son afectadas las neuronas hipocampales y esto se traduce en una pérdida de la memoria y dificultad para aprender. Por su lado, los distintos núcleos que forman la amígdala procesan información asociada a la conducta agresiva de los individuos. La lesión o extirpación de este complejo nuclear transforma a los animales silvestres en mansos individuos que no responden ante estímulos potencialmente peligrosos. Finalmente, la circunvolución del cíngulo se ha investigado en la expresión de la conducta materna de los mamíferos y su integridad es necesaria para que las madres puedan atender eficientemente a sus crías.

La neocorteza (neocórtex o neopallio) es la adquisición filogenética más moderna y en los mamíferos adquiere un gran desarrollo. Es el centro superior de comando, al cual se subordina el resto de los órganos del SNC. Esta parte de la corteza cerebral se encuentra marcadamente plegada y ocupa la superficie dorsolateral, así como parte de la cara medial de los hemisferios cerebrales. En la neocorteza los somas neuronales y las células de la glía se agrupan formando un isocórtex de cinco o seis capas que descansa sobre la sustancia blanca subcortical (Figura 8.22). El plegamiento de la neocorteza aumenta la superficie total y forma surcos y circunvoluciones en cantidad y complejidad variable según la especie considerada (Figuras 8.23 y 8.24). En los animales domésticos, no es apropiado dividir la neocorteza en lóbulos como en el hombre, sin embargo, según la NAV se debe distinguir, una corteza o área parietal, temporal, frontal y occipital. En estas áreas se ubican las áreas funcionales: somatosensitiva, somatomotora, visual y auditiva que se detallan más adelante. Si bien la neocorteza es un isocórtex de seis capas celulares existen características propias en cada una de las regiones que se asocian con su función específica. Por microscopía óptica se puede identificar un isocórtex de las áreas de asociación, uno en las áreas sensitivas y uno particular en las áreas motoras. Pequeñas diferencias en la cantidad y el tamaño de las neuronas son las características específicas que los diferencian.

La neocorteza es responsable de las funciones conocidas como superiores. La enorme conectividad que existe entre las áreas funcionales permite una eficiente integración de estímulos variados provenientes del exterior. Por esta razón, la calidad de la visión, la agudeza de la audición, la discriminación táctil, entre muchas sensaciones tienen sus centros neocorticales. Esta capacidad de integración de múltiples estímulos y la potencialidad para elaborar respuestas

de distinto tipo transforma a la neocorteza en el centro de los aprendizajes complejos que permiten al individuo adaptarse a nuevas condiciones ambientales. Sin embargo, los animales domésticos poseen un grado de corticalización de las funciones básicas muy bajo en comparación con los primates y en especial con el ser humano.

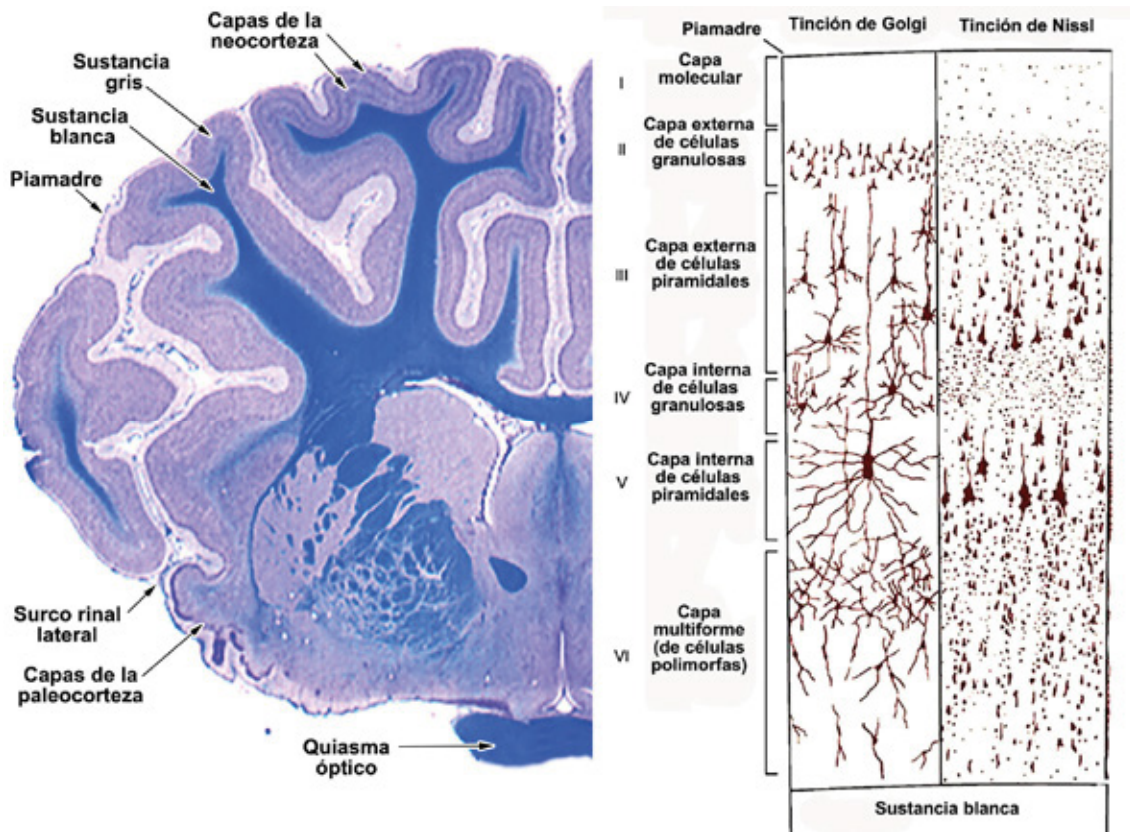


Figura 8.22. Esquema de la citoarquitectura de la neocorteza de un mamífero. A la izquierda se observa una fotografía de una sección coloreada del cerebro de una cabra. En la neocorteza la diferente densidad celular permite observar distintas capas. A la derecha el esquema muestra la organización celular de la neocorteza en seis capas. La coloración de Golgi posibilita observar el soma y la prolongación de algunas neuronas, mientras que la coloración de Nissl hace visible todos los cuerpos neuronales presentes.

Las lesiones extensas de la neocorteza de un hemisferio cerebral en un canino o felino doméstico casi no producen alteraciones importantes de la marcha. Estos individuos pierden la visión y la audición contralateral, es decir que, si el afectado es el hemisferio izquierdo, el animal no ve del ojo, ni escucha del oído derecho. Este tipo de lesión poco frecuente también cursa con una marcha con círculos amplios hacia el lado de la lesión y leve incoordinación motora en las fases iniciales.

Las numerosas circunvoluciones están separadas por surcos de diferente profundidad. Esta particular característica morfológica de la neocorteza dio origen a una nomenclatura para identificar las distintas estructuras y es de uso frecuente en la práctica neuroquirúrgica y los estudios funcionales del cerebro humano. En medicina veterinaria, la ubicación y el nombre de cada una de las circunvoluciones y los surcos tiene poca aplicación en los animales de compañía.

y ningún uso particular en los animales de producción. A continuación, se aportan algunos conceptos sobre la morfología básica de la neocorteza del cerebro canino (ver figuras 8.23, 8.24 y 8.25).

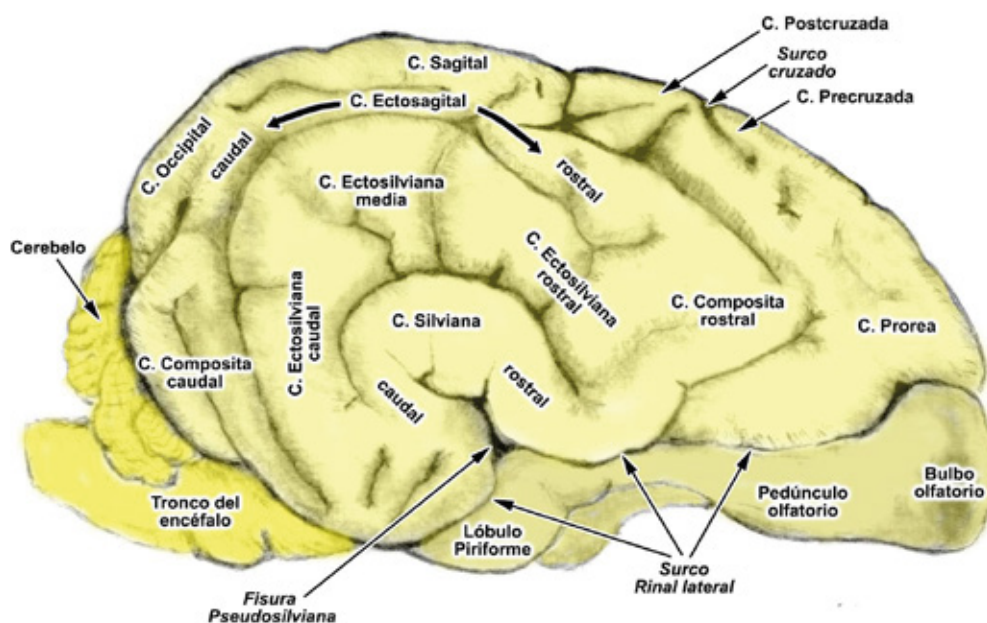


Figura 8.23. Esquema de una vista lateral del encéfalo de un canino donde se muestran las principales circunvoluciones y surcos de la neocorteza.

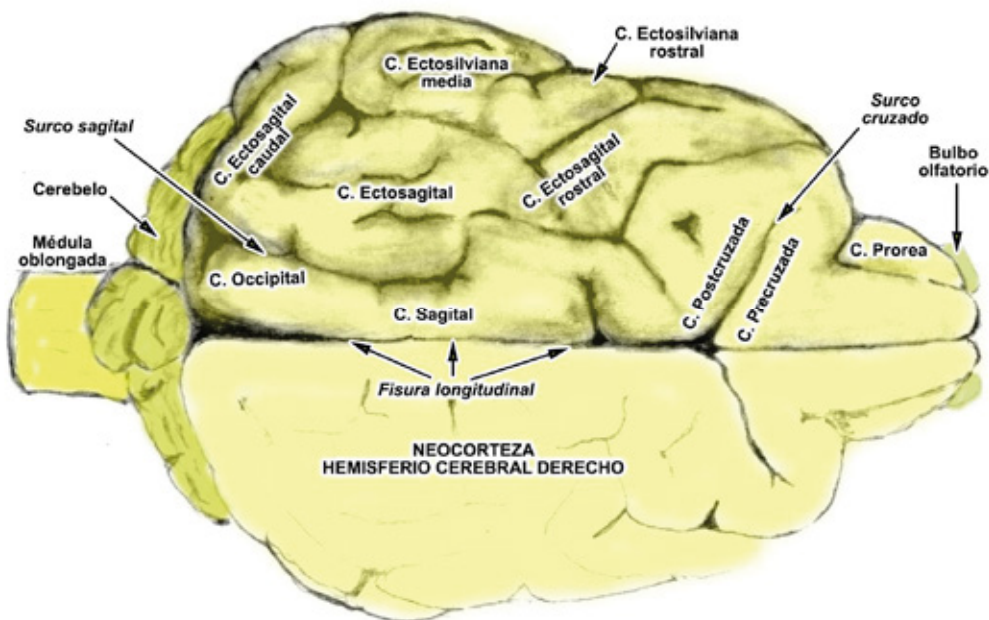


Figura 8.24. Esquema de una vista dorsal del encéfalo de un canino donde se muestran las principales circunvoluciones y surcos de la neocorteza.

Los carnívoros poseen una neocorteza relativamente sencilla, dado que no existen fisuras profundas que dividan el cerebro en lóbulos como sucede en el caso de los primates. Por esta

razón en estas especies se suele hablar de distintas regiones o áreas dentro de la neocorteza. La neocorteza se ubica dorsal a ambos surcos rinales (medial y lateral) y en los caninos muestra en la mitad del surco rinal lateral, una ligera convexidad dorsal de la cual parte la profunda fisura cerebral lateral o seudossilviana (Figura 8.24).

La fisura silviana sólo existe como tal en los ungulados y en los primates, y por eso en los carnívoros y otras especies se utiliza el término de fisura seudossilviana o fisura cerebral lateral para designar a este surco profundo. Alrededor de ella y tomando un aspecto de arco aparecen la circunvolución silviana dividida en sectores (rostral y caudal); que están separadas de las circunvoluciones ectosilvianas por el surco del mismo nombre. Sobre estas y hacia dorsal aparecen la circunvolución ectosagital con sus partes y próxima al plano mediano se observa la circunvolución sagital. El polo rostral de la neocorteza lo forma la circunvolución prorea y detrás de ellas la composita rostral, mientras que el polo caudal está formado por la circunvolución occipital y composita caudal.

Un surco constante e interesante desde el punto de vista de la localización de áreas funcionales es el surco cruzado (surco central en los primates), el cual se inicia en la cara medial del hemisferio, cruza el borde dorsal y se dirige hacia ventrolateral. En los caninos es un surco oblicuo que forma con el del lado opuesto una V abierta hacia rostral (Figura 8.23 y 8.24). Dispuestas por delante y por detrás del surco cruzado se ubican las circunvoluciones precruzada y postcruzada, respectivamente. A partir de estudios electroencefalográficos, en ellas y en áreas adyacentes se han identificado el área motora somática y el área sensitiva somática.

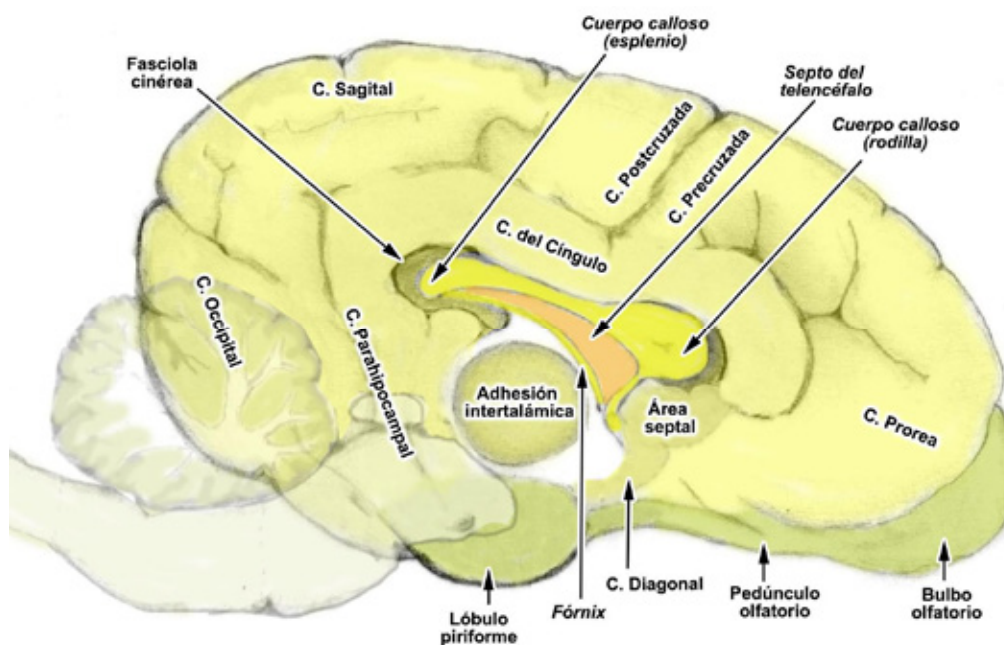


Figura 8.25. Esquema de la superficie medial del encéfalo de un canino donde se muestran las principales circunvoluciones y surcos de la neocorteza. La localización del cerebelo y el tronco del encéfalo se indica por transparencia.

La superficie medial del hemisferio cerebral es completamente visible cuando se secciona el cuerpo caloso, el fórnix y las estructuras del tálamo (Figura 8.25). El cuerpo caloso es la más desarrollada de las comisuras cerebrales y está formado por fibras que unen las distintas áreas de la neocorteza de ambos hemisferios. Se diferencia en esta comisura, una porción rostral formada por el rostrum y la rodilla, una porción media o cuerpo y una porción caudal o esplenio. El cuerpo caloso forma el techo de los ventrículos laterales. Estas cavidades, en el plano mediano, están separadas por una doble capa de tejido glial, el septo del telencéfalo (pelúcido), el cual apoya ventralmente en otra importante comisura, el fórnix. Como se mencionó previamente, el fórnix posee fibras que interconectan la circunvolución del hipocampo de ambos lados y hacia rostral se separa en pilares que terminan en el hipotálamo. El fórnix forma en el plano mediano el piso de los ventrículos laterales y el techo del tercer ventrículo.

El resto de la cara medial es una superficie plana con circunvoluciones dispuestas alrededor del cuerpo caloso (Figura 8.25). Entre ellas la circunvolución del cíngulo es la más grande y se continúa hacia caudal sin demarcación evidente con la circunvolución parahipocampal. Esta última aparece mal delimitada en los animales domésticos y al igual que la circunvolución del cíngulo representan porciones de la neocorteza que forman parte del sistema límbico.

La circunvolución paraterminal, el área septal y la circunvolución diagonal, poco independizadas en los animales de interés veterinario, constituyen en conjunto la porción de la corteza situada debajo de la rodilla del cuerpo caloso. Entre el cuerpo caloso y la circunvolución del cíngulo se puede ver una delgada formación gris difícil de observar macroscópicamente y que corresponde a una porción del hipocampo. Comienza en rostral con una pequeña parte precomisural, una porción supracomisural o indusium griseum y una parte retrocomisural o fasciola cinérea (Figura 8.25).

Regiones y áreas funcionales de la neocorteza cerebral

A diferencia de la neocorteza del ser humano en los animales y según la Nomenclatura Anatómica Veterinaria no se diferencia lóbulos sino cuatro regiones o sectores parcialmente delimitados (Figura 8.26). La corteza parietal es la porción dorsal del neocórtex que se ubica entre los surcos suprasilviano por lateral y el surco esplenial por medial. Hacia rostral se extiende hasta el surco cruzado y hacia caudal se continúa sin límite preciso con la corteza occipital. La corteza temporal ocupa el territorio comprendido entre el surco suprasilviano y la parte caudal del surco rinal lateral. Su límite rostral es la fisura seudossilviana que la separa de la corteza frontal. La corteza frontal ocupa el polo rostral del hemisferio cerebral, dorsal al surco rinal lateral. El surco cruzado y la fisura seudossilviana la separan de las regiones parietal y temporal, respectivamente. Finalmente, la corteza occipital ocupa el polo caudal del hemisferio cerebral, caudal a la corteza parietal y temporal.

Un sector que reviste gran interés en los estudios de funciones corticales es la región prefrontal. Esta es una subdivisión de la región frontal que recibe la proyección de los núcleos

mediodorsales del tálamo. Es interesante destacar que dentro de la corteza prefrontal existe un área prelímbica donde convergen proyecciones directas del hipocampo y del núcleo amigdalino, y por tal razón es postulada como un dominio límbico de la neocorteza.

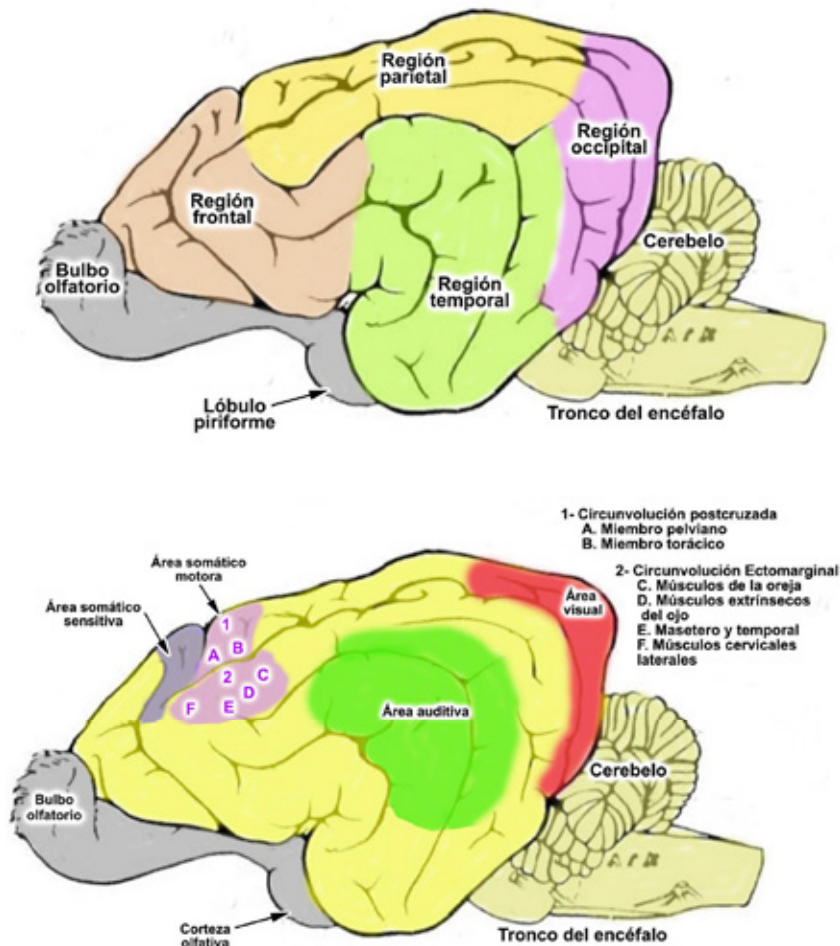


Figura 8.26. Esquema de la superficie lateral del encéfalo de un canino. En la imagen superior se observan las principales regiones o áreas en que se divide la neocorteza. En la imagen inferior se esquematizan las principales áreas funcionales que se han identificado a través de estudios electroencefalográficos, potenciales evocados y estimulación directa de la corteza cerebral.

Las áreas funcionales del neopallio (Figura 8.26 y 8.27) son zonas específicas que procesan determinadas funciones motoras o sensitivas. Cada una de estas áreas posee capacidades operacionales específicas en relación a una serie de conexiones aferentes y eferentes. Cada una de las áreas funcionales es una región diferenciada para realizar cierta clase de funciones dentro de los sistemas sensitivos o motores de los cuales forman la porción jerárquicamente más elevada. Numerosas investigaciones que utilizaron diferentes métodos no han podido en los animales delimitar con exactitud las áreas funcionales como se ha realizado en el humano.

Prácticamente, todas las partes de la corteza están conectadas con centros subcorticales por medio de proyecciones aferentes y eferentes. No existen áreas de carácter puramente asociativo o de proyección en la corteza cerebral. Sin embargo, hay regiones desde las que surgen los

principales tractos descendentes que, directa o indirectamente, alcanzan las neuronas motoras inferiores para la iniciación y el control de actividades somáticas y viscerales. Tales regiones son denominadas áreas motoras primarias (Figura 8.26). Las investigaciones en perro han demostrado que las áreas motoras primarias para los músculos de los miembros se encuentran en la circunvolución postcruzada y ocupan una superficie relativamente pequeña (Figura 8.26). Por debajo de esta zona aparece un área más extensa donde se identificó el control de los músculos faciales y laterales del cuello. En las últimas décadas se desarrolló la teoría que cada área motora primaria está rodeada de zonas complementarias (área motora suplementaria y área premotora) necesarias para la planificación de los movimientos y para la retroalimentación que posibilita la ejecución completa de los mismos.

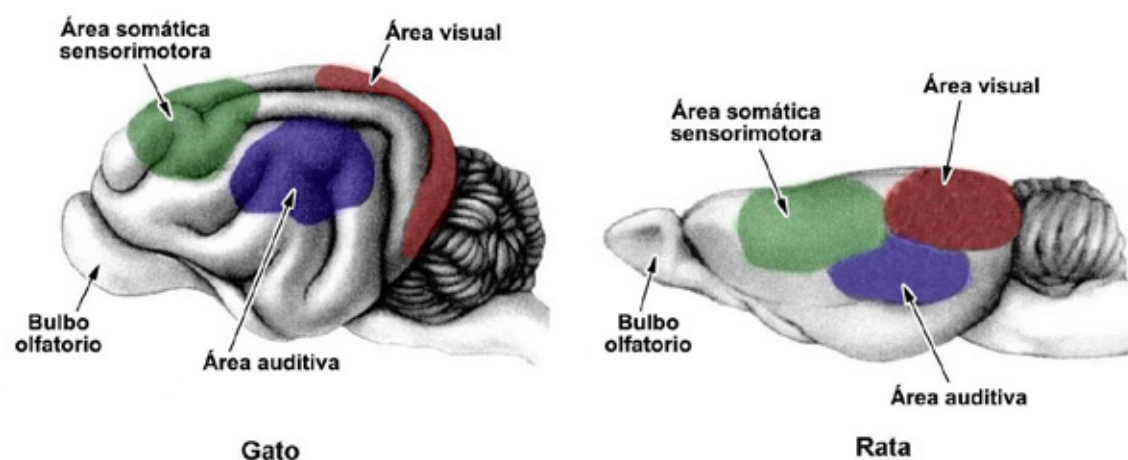


Figura 8.27. Esquema de la superficie lateral del encéfalo de un gato y una rata. Con distintos colores se representa la localización aproximada de las distintas áreas funcionales de la neocorteza.

En la circunvolución postcruzada se encuentra el comienzo de la vía piramidal y es un área que se caracteriza por presentar células piramidales gigantes en su capa V y escasa cantidad de células en la capa molecular (isocortex motor). La estimulación eléctrica de distintos sectores de esta región resulta en movimientos de distintas partes del cuerpo. Sin embargo, la naturaleza de esta organización somatográfica no es del todo clara. La teoría más aceptada establece que la corteza motora está organizada somatográficamente con respecto a la localización de diferentes segmentos del cuerpo, pero no para los grupos funcionales de los músculos (flexores o extensores) de los miembros. Está ampliamente demostrado que las fibras corticoespinales de las pirámides de la médula oblongada en los animales no provienen exclusivamente del área motora primaria y sus complementos. Un importante porcentaje de fibras piramidales posee sus neuronas ubicadas en el giro post-cruzado y en otras regiones de la corteza cerebral.

Las áreas funcionales sensitivas (Figura 8.26 y 8.27) reciben fibras tálamocorticales directas. El giro precruzado y sectores vecinos representan el área sensitiva somática primaria donde llegan las aferencias contralaterales del cuerpo con una cierta organización somatográfica. Los estímulos táctiles, dolorosos, térmicos y propioceptivos alcanzan este sector que en cierta

medida se solapa con el área motora somática. La representación del cuerpo, en la corteza cerebral al igual que en el tálamo, es proporcional a la densidad de receptores del sector corporal involucrado. Por esta razón, órganos táctiles especializados como pueden ser las vibrissas de los roedores y los felinos poseen comparativamente áreas de representación cortical más amplias que los que tienen la piel que cubre las palmas de las manos de estas especies.

Las áreas auditivas reciben la información con una organización tonotópica del cuerpo geniculado medial (Figura 8.27). Se encuentran muy extendidas y pueden resumirse en un área auditiva primaria ubicada en la circunvolución ectosilviana media, un área auditiva secundaria en la circunvolución intersilviana, y un área auditiva terciaria localizada delante de la circunvolución ectosilviana rostral. Sin embargo, otros sectores corticales también han sido citados como áreas auditivas, por ejemplo, las circunvoluciones silvianas rostral y caudal.

La corteza occipital está ocupada por el área de proyección visual que se extiende por la parte caudal de la circunvolución sagital y por la circunvolución occipital (Figura 8.27). La organización citoarquitectónica del área visual es diferente al resto de la neocorteza y se lo conoce como coniocorteza o corteza granular. Funcionalmente se reconocen tres divisiones de la corteza visual, el área visual primaria, secundaria y terciaria. La extirpación bilateral del área visual primaria produce una ceguera completa (amaurosis). El área visual secundaria, que se sitúa inmediatamente por delante de la anterior, no es de tipo granular (coniocortex), sino un isocortex de asociación dedicado a la integración y elaboración de los impulsos visuales. Su extirpación no produce ceguera, pero el individuo muestra una agnosia visual, es decir puede ver, pero no reconoce los objetos que visualiza.

Las restantes áreas corticales, que constituyen una gran parte de la corteza cerebral, son denominadas áreas de asociación porque se especula que asocian entre sí a las precedentes. Sus fibras provienen de los núcleos de asociación del tálamo y de las áreas sensitivas primarias de la corteza, y son importantes regiones de interpretación y elaboración del juicio o del pensamiento. En los mamíferos más evolucionados, las áreas sensitivas y motoras primarias se vuelven más específicas y existe un incremento absoluto de las áreas de asociación. En los marsupiales y algunos roedores hay superposición entre las áreas sensitivas y motoras (áreas sensorimotoras), mientras que en los carnívoros existe una mejor delimitación de cada una de las áreas corticales. En los primates y en especial en el ser humano la definición de estos sectores morfofuncionales es muy específica y ha permitido a Korbinian Brodmann en 1909 proponer una división de la neocorteza en 47 áreas que pueden ampliarse hasta 52. Actualmente es la división de la corteza más aceptada y utilizada en trabajos neurocientíficos.

La región prefrontal está mucho más desarrollada en los primates, por lo cual debe considerarse una adquisición filogénica tardía. Allí se sitúa la base del pensamiento abstracto y de ciertas actividades intelectuales superiores. Esta actividad cortical altamente discriminativa está influenciada por la proyección del grupo nuclear medial del tálamo, que aparece asociado con los componentes afectivos más primitivos que juegan un papel importante en las respuestas emotivas. El análisis de los cambios de conducta en animales con lesiones de la corteza prefrontal indica que esta región es esencial para el mantenimiento de importantes capacidades

inhibitorias, su lesión está asociada con pérdida de inhibición y regresión a patrones primitivos de conductas emocionales y motoras.

E) Meninges encefálicas y espinales

La palabra meninge deriva del griego y literalmente significa membrana. Anatómicamente el término designa una cubierta conjuntiva de tres hojas que envuelve todos los órganos del SNC, así como el origen de los nervios espinales y craneales. En los primeros estados del desarrollo, el SNC está rodeado de un único revestimiento de mesénquima, la meninge embrionaria primitiva. La porción externa de esta membrana embrionaria contribuye a la formación de la pared ósea (cápsula craneal y vertebral) que protege a los órganos del sistema nervioso. La porción interna da origen a las envolturas membranosas del encéfalo y de la médula espinal conocidas como meninges encefálicas y espinales.

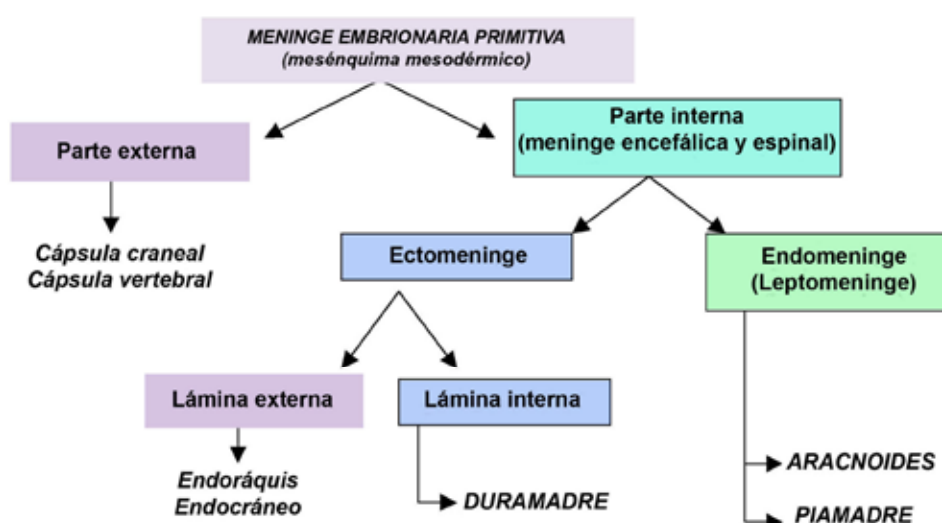


Figura 8.28. Esquema de la evolución embrionaria de las láminas meníngeas. La endomeninge da origen a las meninges blandas (aracnoides y piamadre), mientras la ectomeninge se subdivide y una de sus capas forma la duramadre.

Durante el desarrollo, la envoltura membranosa del sistema nervioso aparece dividida en dos láminas, una capa externa gruesa (ectomeninge) y una capa interna, delgada y blanda (endomeninge) (Figura 8.28). A medida que progresa la neurulación y se diferencian los primordios de los órganos nerviosos, la ectomeninge se vuelve a dividir en dos hojas. De la hoja externa se forma el revestimiento periosteal del canal vertebral (endoráquis) y de la cavidad craneana (endocráneo). Por otro lado, la hoja interna evoluciona para formar el verdadero recubrimiento conectivo fibroso del sistema nervioso central, que por su aspecto y consistencia se ha denominado paquimeninge o duramadre.

De la endomeninge se desarrolla el revestimiento membranoso del SNC constituido por tejido

conectivo de aspecto delicado y que en conjunto se conoce como leptomeninge. Sin embargo, la leptomeninge posee dos estratos histológicos: una capa externa avascular y continua conocida como aracnoides y una capa profunda, la piamadre, que se aplica directamente a la superficie de los órganos encefálicos y la médula espinal. La piamadre solamente es visible por microscopía y está fuertemente adherida al tejido nervioso.

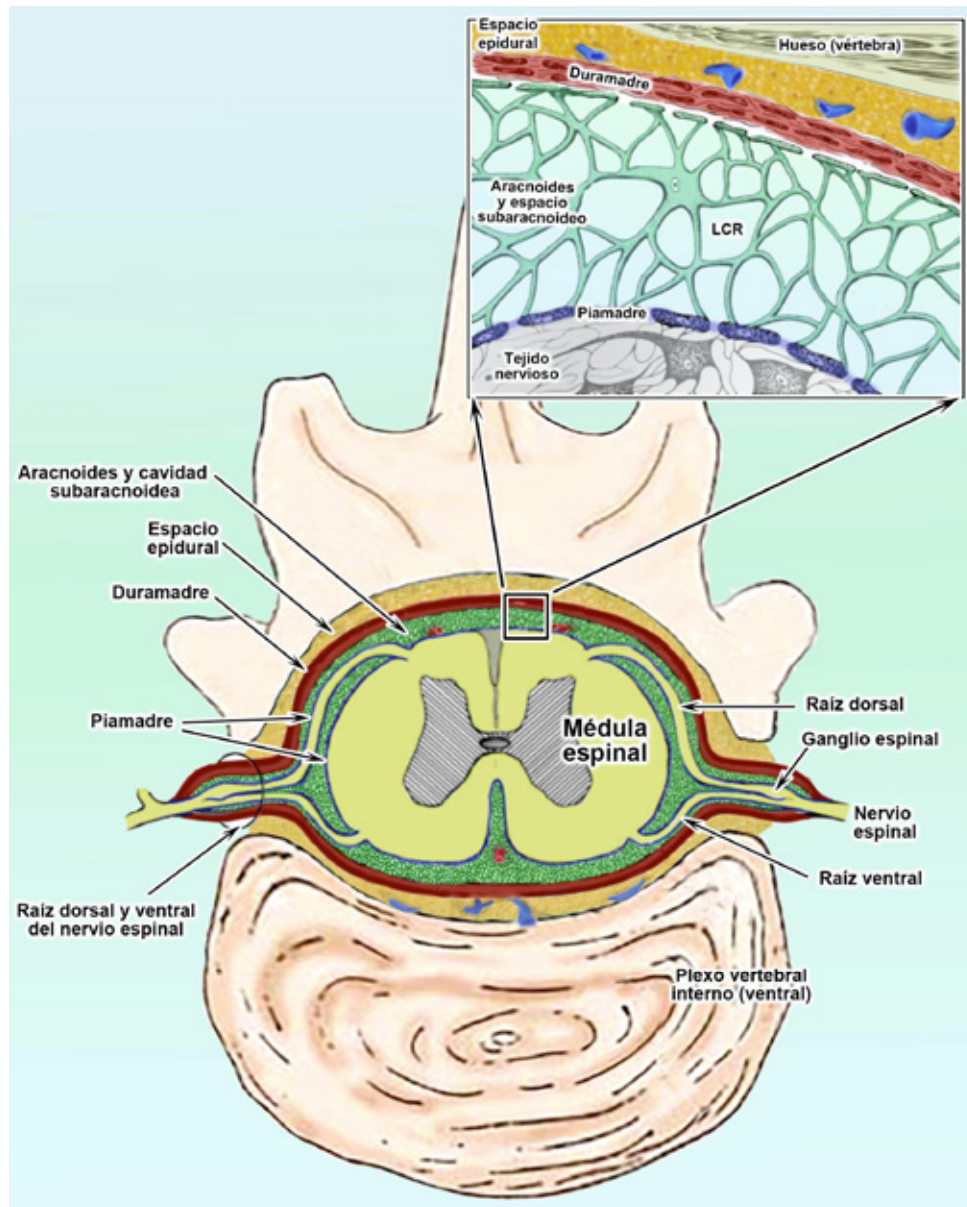


Figura 8.29. Esquema de la sección transversal de la columna vertebral de un canino. La médula espinal y el origen de los nervios espinales se encuentra recubierto por las meninges.

La piamadre y la aracnoides están unidas por una delicada red de trabéculas que permiten la formación de un espacio, la cavidad subaracnoidea (espacio leptomeníngeo) ocupado por el líquido cerebroespinal (Figura 8.29). Este espacio subaracnoideo se encuentra en comunicación con el sistema de cavidades internas del encéfalo a través de las aberturas laterales (orificios de Luschka) del cuarto ventrículo. De manera que el líquido cerebroespinal formado en los plexos

coroideos de los ventrículos circula hacia el espacio leptomeníngeo donde finalmente será reabsorbido (Figuras 8.30).

De esta disposición anatómica resulta que el encéfalo y la médula espinal se encuentran flotando en un medio líquido que los protege de las fuerzas mecánicas externas, de los efectos de la gravedad y en los casos de aumento de la presión local permite la recomposición inmediata del equilibrio hidrodinámico. El líquido cerebroespinal o cefalorraquídeo posee un valor diagnóstico importante cuando se trata de enfermedades que afectan al SNC. La extracción de este líquido se realiza por punción en una dilatación del espacio conocida como cisterna cerebelomedular o magna, que se encuentra ubicada entre el cerebelo y la médula oblongada (Figura 8.30).

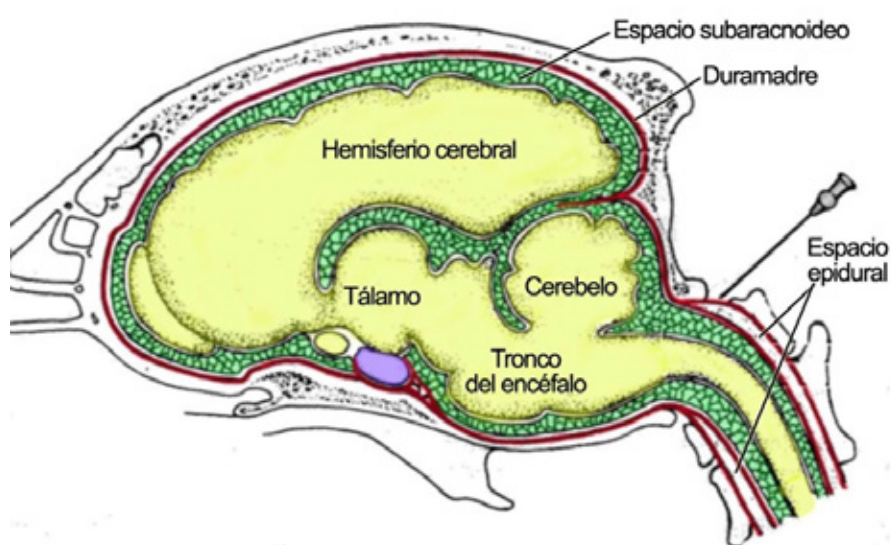


Figura 8.30. El espacio subaracnoideo rodea todos los órganos del SNC y contiene el líquido cerebroespinal: esta particular disposición reduce el peso de los órganos nerviosos y los protege contra los traumatismos. La aguja indica el sitio donde se realiza la punción para la extracción de este líquido con finalidad diagnóstica.

Después de la muerte la aracnoides aparece separada de la duramadre por un pequeño espacio, la cavidad subdural. Sin embargo, en los animales vivos este espacio es inexistente ya que ambas membranas meníngeas se encuentran unidas.

La duramadre espinal se encuentra separada del periostio interno del canal vertebral (endórquis) por un espacio de tamaño variable según la especie animal considerada. La cavidad epidural o peridural contiene los vasos y plexos venosos epidurales y en su mayor parte está ocupada por tejido conjuntivo infiltrado con grasa fluida que aparece de aspecto sólido en los cadáveres. Por el contrario, la duramadre en el interior de la cavidad craneal se adhiere íntimamente al periostio (endocráneo) en toda su extensión. Solamente en algunos sectores las láminas externa e interna de la ectomeninge permanecen separadas para alojar los senos venosos de la duramadre (Figura 8.30).

Paquimeninge: Duramadre encefálica y espinal

Los términos paquimeninge (del griego: membrana gruesa, espesa) y duramadre (del latín: membrana dura, espesa) se utilizan indistintamente para denominar la capa más externa de la envoltura meníngea. De consistencia fibrosa, color blanco grisáceo, ricamente vascularizada, y con abundantes receptores para el dolor, esta lámina forma un verdadero estuche, muy resistente, que protege los órganos nerviosos. Es importante distinguir que su disposición anatómica difiere en la porción encefálica y en la porción espinal.

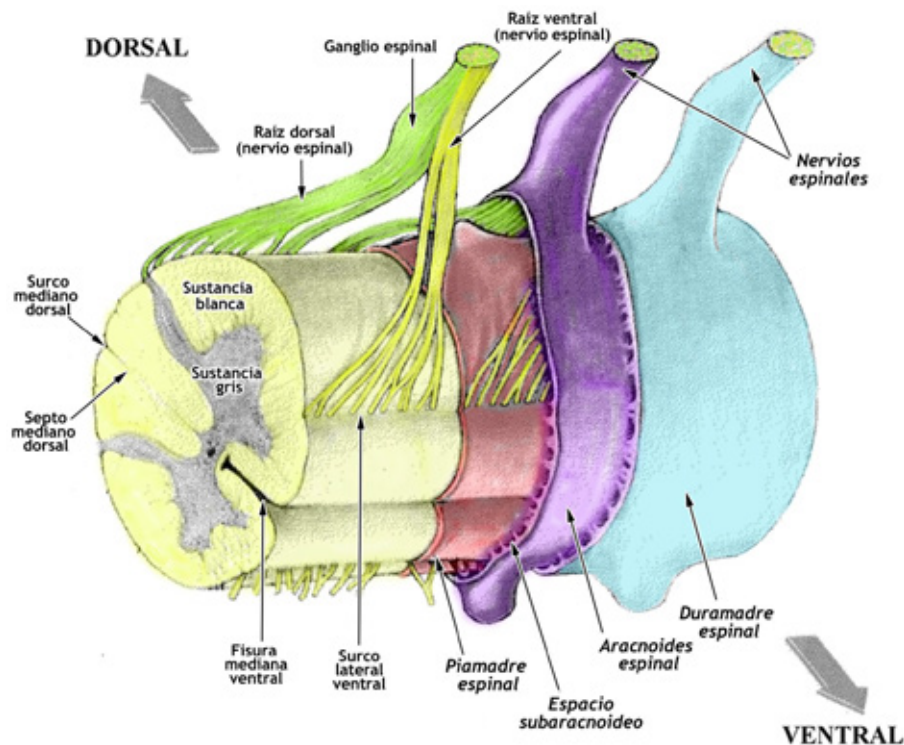


Figura 8.31. Esquema de las meninges y su relación con la médula y los nervios espinales. Aproximadamente en el nivel de los agujeros intervertebrales las meninges que rodean los nervios se transforman en tejido conjuntivo perineural.

La paquimeninge espinal está separada del periostio interno del canal vertebral (endoráquis) por la cavidad epidural (peridural), donde se alojan las arterias y los plexos venosos que acompañan a la médula espinal. En otras palabras, en el interior del canal vertebral la duramadre forma un tubo semirrígido (tubo dural) que contiene en su interior a la médula espinal recubierta por las otras dos capas meníngeas (Figura 8.31). En las últimas dos vértebras lumbares el tubo dural contiene el cono terminal de la médula espinal y disminuye gradualmente de diámetro para transformarse en el ligamento terminal. Este ligamento tiene la apariencia de un cordón fibroso y se une al periostio de las primeras vértebras caudales.

La duramadre también acompaña la emergencia de los nervios espinales hasta aproximadamente los agujeros intervertebrales, donde se adelgaza abruptamente y se continúa como perineuro. La disposición de la duramadre espinal permite que la médula espinal se encuentre separada de las vértebras por una cavidad (espacio epidural) variable en tamaño según la especie animal y ocupada principalmente por un tipo de grasa fluida. Esta disposición anatómica colabora para que la médula espinal no se lesione durante los movimientos de la columna vertebral. El espacio epidural puede ser utilizado en la práctica para realizar el bloqueo farmacológico de los últimos nervios espinales. La anestesia epi o peridural consiste en depositar un anestésico local en el espacio epidural de la región lumbosacra (caninos) o sacrococcígea (bovinos) para poder realizar maniobras en el ano y los genitales de la región perineal del macho y de la hembra.

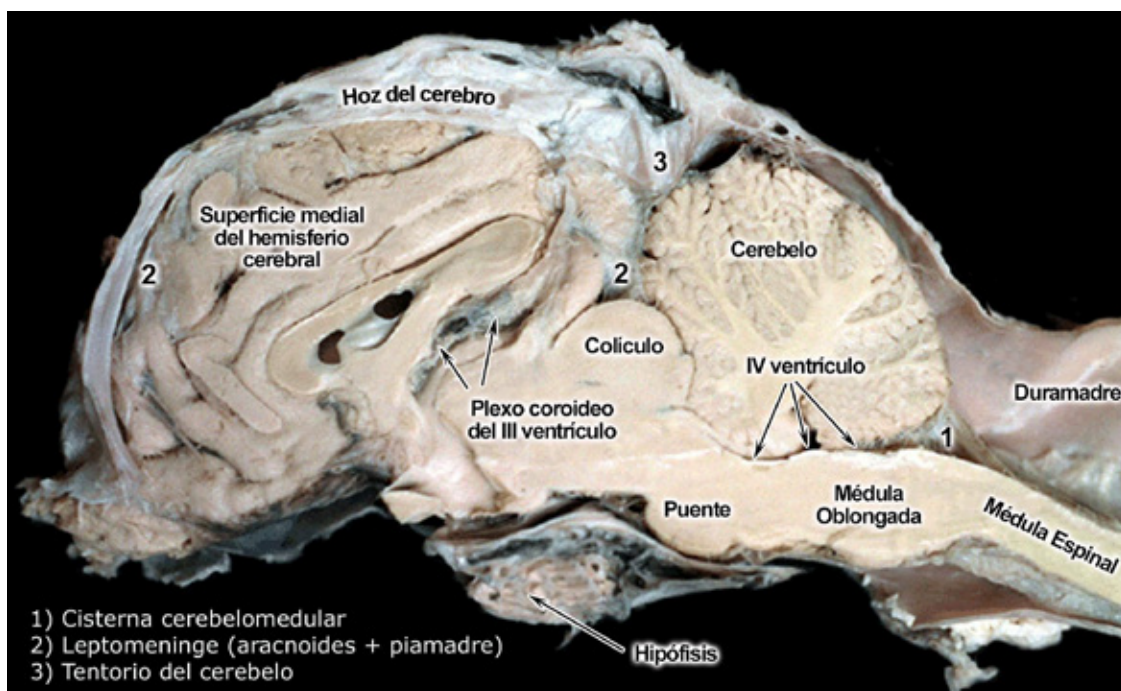


Figura 8.32. Fotografía de una sección mediana del encéfalo de un bovino. La disposición anatómica de la duramadre encefálica forma la hoz del cerebro que separa los hemisferios cerebrales y la tienda del cerebelo que completa la división entre la cavidad cerebral y cerebelosa.

La duramadre encefálica por el contrario adhiere íntimamente al periostio de los huesos que forman la cavidad craneal (endocráneo), en especial en los sectores de eminencias como son: la cresta sagital, la protuberancia occipital interna, las crestas petrosas, la cresta galli, etc. De forma que entre los huesos y la paquimeninge no aparece espacio alguno. Desde algunos sectores de la cavidad, la duramadre se proyecta hacia el interior formando pliegues de extensión variable, cada uno de estos pliegues está formado por dos capas de duramadre que limitan una cavidad donde se alojan senos venosos (8.32).

Un pliegue mediano con forma de medialuna, la hoz del cerebro se proyecta desde la cresta

longitudinal interna para introducirse en la cisura interhemisférica y separar los hemisferios cerebrales. Un segundo pliegue perpendicular al primero se fija a la tienda ósea del cerebelo y completa la separación entre los hemisferios cerebrales y cerebelosos, ya que sólo permite el pasaje del tronco del encéfalo (8.32). Este tentorio membranoso del cerebelo en definitiva completa la separación entre la gran cavidad cerebral y la pequeña cavidad cerebelosa. Otros pliegues de la duramadre se encuentran en el piso de la cavidad y forman un verdadero diafragma que separa la glándula hipófisis del piso del diencefalo.

Leptomeninges: Aracnoides y piamadre

La leptomeninge (del griego: membrana blanda, delicada, delgada) representa el verdadero recubrimiento conectivo del SNC y se divide en dos capas bien diferenciadas.

La aracnoides (del griego araña) es una membrana avascular, delgada y aplicada firmemente por medio de un epitelio plano a la duramadre (Figura 8.33). La parte profunda de esta membrana adhiere íntimamente a la piamadre por medio de delicadas y largas trabéculas conjuntivas que le dan el aspecto de una delicadísima red y han determinado su nominación anatómica. Esta disposición trabecular genera un espacio entre el epitelio de la aracnoides y la superficie pial conocido como cavidad o espacio subaracnoideo por donde circula el líquido cerebroespinal. Es justamente la presión hidrostática del líquido el factor determinante para mantener la cavidad subaracnoidea dentro de las dimensiones normales.

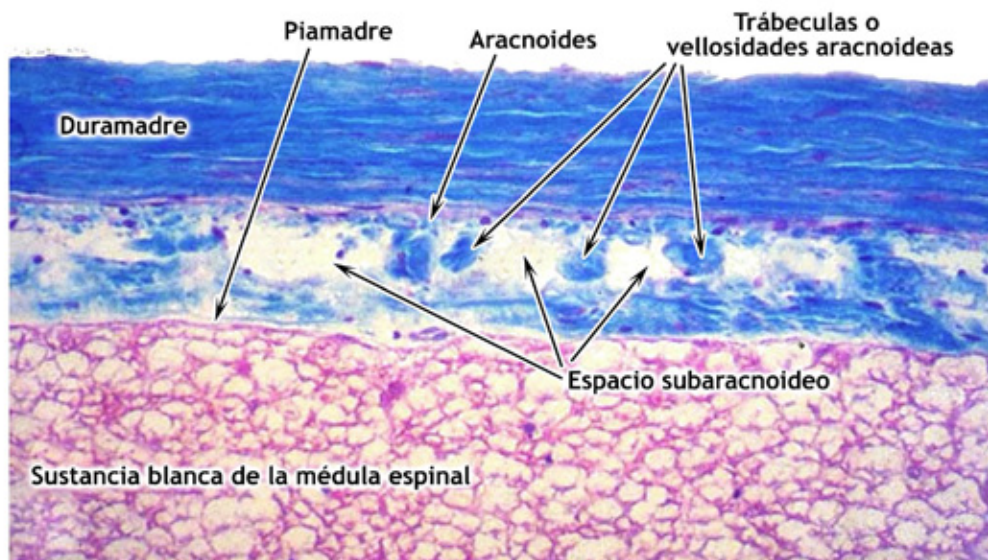


Figura 8.33. Microfotografía de una sección de la médula espinal y las meninges coloreada con hematoxilina y eosina. Las tres capas de la meninge aparecen de superficial a profundo. La aracnoides muestra la división en dos partes. La parte trabecular posee pequeños espacios intercomunicados que en conjunto forman la cavidad subaracnoidea. La piamadre es una delgada capa adherida al tejido nervioso.

A diferencia de la piamadre la aracnoides no acompaña las irregularidades de la superficie

encefálica, de manera que aparecen zonas donde la cavidad subaracnoidea forma cisternas (cerebelomedular, del quiasma óptico, interpeduncular y otras de menor importancia).

La aracnoides espinal acompaña al tubo dural en toda su extensión y en conjunto con la piamadre contribuye a formar los ligamentos que sostienen a la médula espinal en posición. Este sistema de fijación se encuentra complementado con la emergencia de las raíces de los nervios espinales (Figura 8.34). El espacio subaracnoideo a nivel espinal es de dimensiones constantes a todo lo largo del canal vertebral ocupado por la médula espinal. Sin embargo, el sector donde la médula espinal se continúa con la médula oblongada y en el cono medular interno ubicado en las últimas vértebras lumbares el espacio subaracnoideo muestra evidentes dilataciones.

Adherida a la superficie de los órganos del sistema nervioso central se encuentra la piamadre (del latín membrana delicada, delgada). Esta capa es sólo visible con microscopio, está extensamente vascularizada y adhiere firmemente a la membrana limitante glial superficial de los órganos nerviosos. La piamadre penetra en todos los surcos y anfractuosidades del encéfalo y de la médula espinal. Acompaña como envoltura a los nervios espinales y craneales durante un corto trayecto.

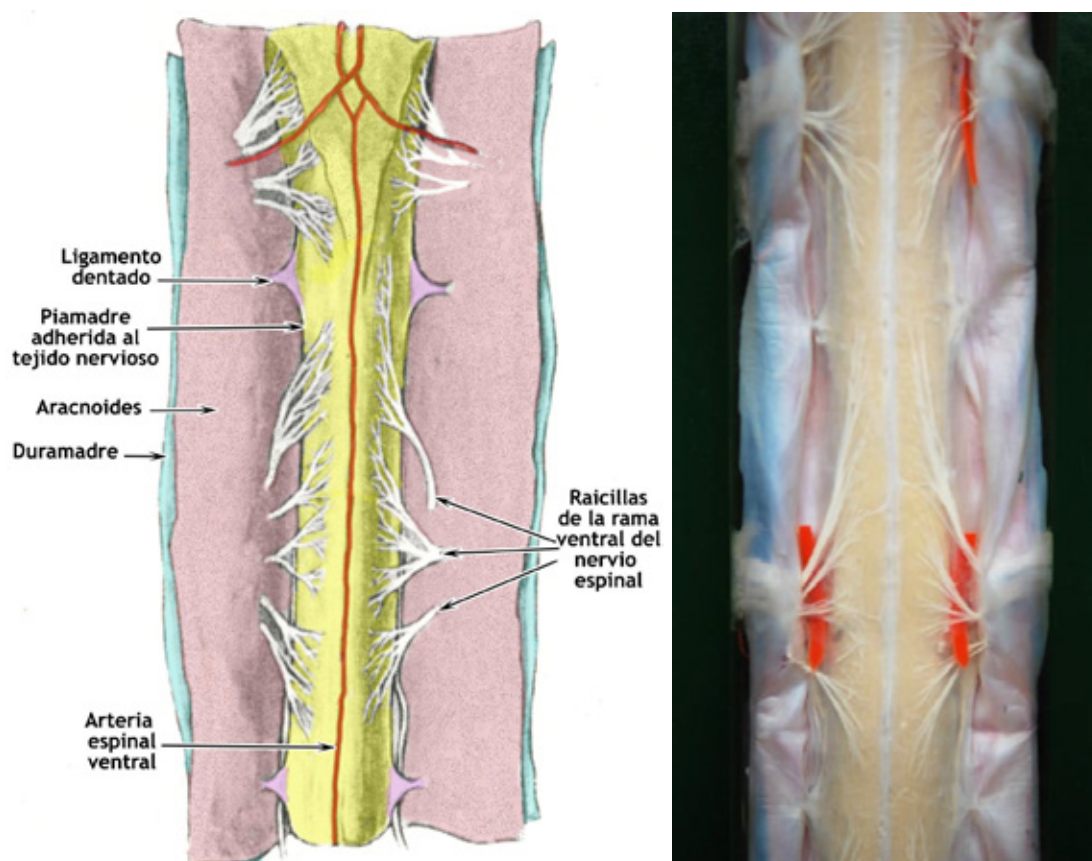


Figura 8.34. A la derecha se muestra la superficie ventral de la médula espinal de un equino, donde se han marcado (señaladores naranjas) las raicillas de origen de la raíz ventral de los nervios espinales. La duramadre se ha seccionado y volcado hacia afuera. En el esquema de la izquierda se observan los mismos elementos en los primeros segmentos de la médula cervical. Los ligamentos dentados son delicadas condensaciones de la leptomeninge.

Esta capa de la leptomeninge forma una delicada vaina alrededor de los vasos sanguíneos

que penetran al tejido nervioso, de forma que entre el vaso y la piamadre existe un espacio capilar perivascular (espacio de Vichow-Robin) con líquido cerebrospinal.

La disposición de la piamadre espinal determina la formación de un sistema de fijación con tres ligamentos reforzados por la aracnoides. Los dos ligamentos laterales (derecho e izquierdo) originan los ligamentos denticulados ubicados entre las raíces de dos nervios espinales adyacentes. El ligamento medio ventral parte de la fisura ventral de la médula y se fija a la parte ventral del tubo dural como una formación de color blanco y en algunos sectores de consistencia fibrosa.

La piamadre encefálica como se mencionó previamente recubre el encéfalo penetrando en cada surco y fisura del cerebro y cerebelo, sin embargo, también se invagina para tapizar los plexos vasculares de la lámina coroidea contenidos en los ventrículos encefálicos. Este conjunto (plexos vasculares de la lámina coroidea + recubrimiento de piamadre) forman los plexos coroideos de los ventrículos laterales, tercero y cuarto.

F) Los ventrículos encefálicos y la circulación del líquido cefalorraquídeo

Con el nombre de sistema ventricular se designa una serie de cavidades ubicadas en el interior de los órganos encefálicos y que se encuentran conectadas entre sí, con el canal central de la médula espinal y con el espacio subaracnoideo (Figura 8.35 y 8.36). Estas cavidades están ocupadas por el líquido cefalorraquídeo. Las cavidades conocidas como ventrículos son el remanente de la cavidad original del tubo neural y de las vesículas encefálicas del embrión.

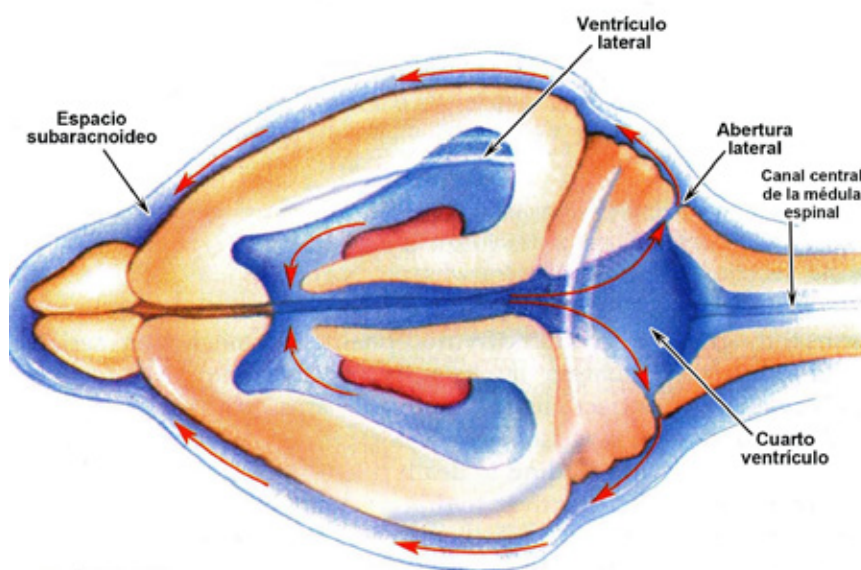


Figura 8.35. En el esquema del encéfalo de una rata se puede observar el sistema ventricular y el sentido de circulación del líquido cefalorraquídeo. El paso del líquido por las aberturas laterales del IV ventrículo permite el ingreso del fluido al interior del espacio subaracnoideo.

De manera que se forma un ventrículo lateral en cada vesícula telencefálica, los cuales comunican con el tercer ventrículo que queda formado en el diencéfalo. A través del acueducto mesencefálico, el tercer ventrículo comunica con el cuarto ventrículo que se ubica entre los órganos derivados del rombencéfalo. Desde aquí el líquido cefalorraquídeo pasa al espacio subaracnoideo a través de las aberturas laterales del cuarto ventrículo. Además, un estrecho canal central de la médula espinal posibilita una lenta circulación de mínimas cantidades del líquido.

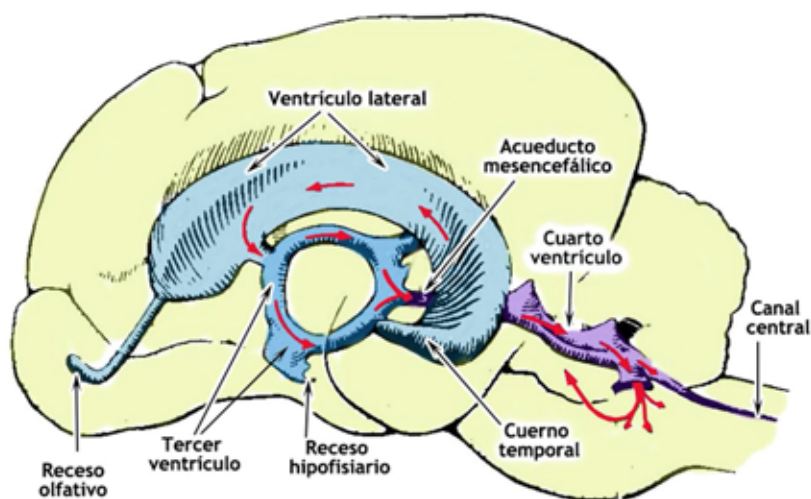


Figura 8.36. Esquema del encéfalo de un canino. La imagen muestra el sistema ventricular y el sentido de circulación del líquido cefalorraquídeo, así como el pasaje desde IV ventrículo hacia al interior del espacio subaracnoideo.

Los ventrículos laterales son cavidades irregulares en el interior del hemisferio cerebral ubicadas por debajo del cuerpo calloso y por arriba del fórnix que se encuentran separados uno del otro por un septum conjuntivo llamado septo interventricular (pellucido). El tercer ventrículo tiene la forma de un anillo que rodea la adhesión intertalámica y comunica por medio del acueducto mesencefálico con el cuarto ventrículo. Morfológicamente es complejo y posee distintos recesos de diferente tamaño. El cuarto ventrículo es una cavidad irregular que posee un techo formado principalmente por el cerebelo y un piso romboidal formado por el puente y la médula oblongada. Contiene dos grandes plexos coroideos y hacia caudal se adelgaza progresivamente para dar origen al estrecho canal central de la médula espinal. A ambos lados posee las aberturas laterales, a través de las cuales el líquido circula por diferencia de presión hacia la cavidad subaracnoidea (Figura 8.36).

El LCE posee un circuito y sentido de circulación muy definido. Parte se forma en los ventrículos laterales de los hemisferios cerebrales que comunican con el tercer ventrículo por el agujero interventricular. En este ventrículo se secreta más líquido que discurre por el acueducto mesencefálico hacia el cuarto ventrículo que también posee plexos coroideos para formar más líquido aún (Figura 8.37). Desde aquí la circulación se divide, una mínima cantidad recorre el conducto central (ependimario) de la médula espinal, mientras que la mayor parte sale del

sistema ventricular por las aberturas laterales (agujeros de Luschka) hacia el espacio subaracnoideo, donde se reabsorbe.

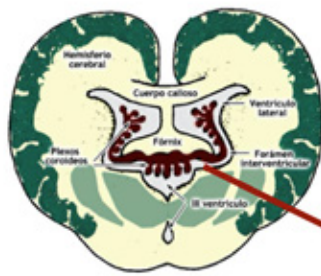
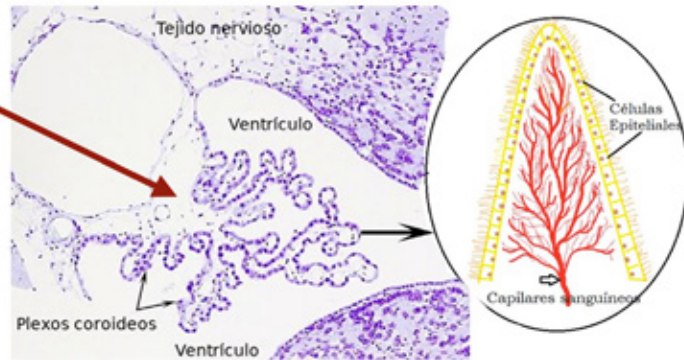


Figura 8.37. Microfotografía de un plexo coroideo y esquema básico de su estructura celular.



La reabsorción del líquido cerebroespinal se realiza a través de unas evaginaciones de la aracnoides (granulaciones aracnoideas) hacia la sangre contenida en los senos venosos de la cavidad craneal (ver capítulo de histofisiología). Sólo una pequeña parte del líquido es eliminado a nivel de las salidas de los nervios craneales y raquídeos a través de la duramadre, de una forma similar al mecanismo que opera en el espacio de Virchow del globo ocular.

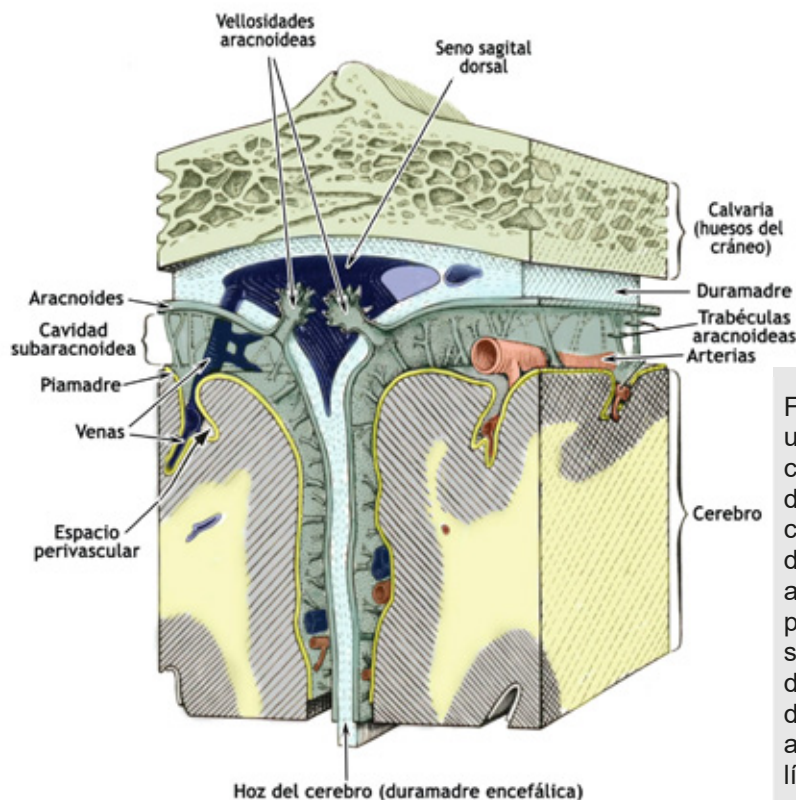


Figura 8.38. Esquema de una sección de la cavidad craneal. El sistema de drenaje del líquido cefalorraquídeo es a través de pequeñas vellosidades aracnoideas que se proyectan al interior de los senos venosos de la duramadre. Por una simple diferencia de presiones entre ambos compartimientos el líquido pasa a la sangre.

Los plexos coroides de los ventrículos están formados por ovillos de capilares fenestrados cubiertos por un epitelio endotelial cúbico, cuyas células se unen por complejos de uniones estrechas y forman una barrera que separa la sangre del líquido cerebroespinal (Figura 7.43). Existen distintos mecanismos químicos para mantener constante la composición de este líquido que posee una concentración de cationes y aniones similar al plasma pero que carece de proteínas. La producción del líquido es un proceso constante y se han calculado para el perro de 0,05 ml/min y de 0,02 ml/min para el gato.

Después de haber circulado por el sistema ventricular, el líquido pasa al espacio subaracnoideo y es drenado por medio de unas vellosidades aracnoideas que se proyectan hacia los senos venosos de la duramadre (Figura 8.38). De manera que existe un perfecto balance entre la producción constante y el drenaje hacia la sangre venosa. Este equilibrio es importante para mantener en un equilibrio muy estrecho la presión intracraneana. Cualquier trastorno que altere la circulación o el drenaje del líquido cefalorraquídeo conduce a una enfermedad llamada hidrocefalia que literalmente significa agua en el cerebro. En la mayoría de los animales afectados la causa es de origen congénito y se presenta con deformación de los huesos del cráneo, permanencia de las fontanelas y un variado espectro de signos neurológicos.

G) Bibliografía

- Bear, M.K.; Connors, B.W. and Paradiso, M.A. (2006). Neuroscience: Exploring the brain. (Ed) Lippincott Williams & Wilkins, third edition ISBN: 0-7817-6003-8.
- Brody, T.M.; Iarner, J. and Minnerman, K.P. (2010). Sites of actions: Receptors. In Human Pharmacology: Molecular to Clinical. 4th Edition. Authors: Kenneth P. Minneman and Lynn Wecker. (Ed) Mosby. ISBN: 978-0-323-05374-7.
- Conn, Michael. (2008). Neurociencias in medicine. (Ed) Conn, Michael. ISBN: 978-1-60327-454-8.
- Cooper, J.R.; Floyd, E.B. and Roth, R.H. (2002). The biochemical basis of neuropharmacology. (Ed) Oxford University Press, fifth edition. Online ISBN: 9780197705773.
- De LaHunta, A. (2009). Veterinary neuroanatomy and clinical neurology. (Ed) Saunders, third edition. ISBN: 978-0-7216-6706-5.
- Dyce K.M., Sack W.O., Wensing C.J.G. (2007). Anatomía Veterinaria. Tercera edición. Ed. McGraw-Hill Interamericana. México. ISBN: 970-729-253-9.
- Evans, H.E. and De Lahunta, A. (2002). Disección del perro de Miller (5ª ed.). Ed McGraw-Hill Interamericana. México. ISBN 970-10-3533-X.
- Evans, H.E. (1993). Miller's anatomy of the dog. Text and veterinary consult package, 3rd ed. Elsevier. ISBN: 978-14-1606-4527.
- García Sacristán y col. (1995). Fisiología Veterinaria. (Ed) Interamericana McGraw-Hill, primera edición. ISBN: 978-84-486-0126-3.
- Kandel, E.R.; Schwartz, J.H. and Jesell, T.M. (2001). Principios de Neurociencia. (Ed) McGraw-

- Hill Interamericana, cuarta edición. ISBN: 84-486-0311-7.
- Köning H.E., Liebich H-G (2005). Anatomía de los animales domésticos, tomo I y II: órganos, sistema circulatorio y sistema nervioso. Ed. McGraw-Hill Interamericana. México. ISBN Obra completa 84-7903-748-2.
- Krebs, C., Weinberg, J., Akesson, E. And Dilli, E. (2018). Lippincott Illustrated Reviews: Neuroscience. Second edition (Ed) Philadelphia Wolters Kluwer Health. ISBN 9781496367891.
- Purves, Dale. et al. (2009). Neurociencia. (Ed) Médica panamericana, tercera edition ISBN: 9788491107620.
- Uemura, E. (2015). Fundamentals of Canine Neuroanatomy and Neurophysiology. (Ed) John Wiley & Sons, Inc. ISBN 978-1-118-77176-1.
- Zuccolilli, G. (2001). Neurobiología básica en medicina veterinaria. (Ed) Editorial de la Universidad de La Plata. ISBN N° 987-43-6152-2.

CAPÍTULO 9

Sistema nervioso autónomo. Sistema simpático, parasimpático y sistema nervioso entérico

Vanina Cambiaggi y Jonatan Damián Terminiello Correa

Contenidos del capítulo

- A) Introducción*
- B) Generalidades del sistema nervioso autónomo (SNA)*
- C) Características anatómicas del sistema nervioso autónomo*
- D) Neurotransmisores y receptores del SNA*
- E) Sistema Parasimpático (cráneo-sacro)*
- F) Sistema Simpático (toraco-lumbar)*
- G) Sistema nervioso entérico (SNE)*
- H) Centros autónomos centrales*
- I) Bibliografía*

A) Introducción

Desde un enfoque funcional, en todos los organismos del reino animal es posible distinguir una división primaria de las funciones. Por un lado, aparecen las funciones somáticas o de la vida de relación responsables de la interacción del animal con el medio circundante que están representadas por los distintos movimientos asociados a la estación, la marcha, la expresión facial, entre otros. Por otro lado, se reconocen los mecanismos que le permiten al individuo obtener un correcto funcionamiento de los órganos que mantienen las funciones vitales (respiración, circulación, digestión, etc.), también denominadas actividades vegetativas o autónomas. *El sistema nervioso autónomo (SNA), visceral o vegetativo se describe clásicamente como una de las divisiones del sistema nervioso encargado de gobernar las funciones vegetativas o involuntarias del organismo animal.* Se utiliza el término autónomo porque su actividad no depende directamente de la corteza cerebral, de forma que en general son consideradas actividades involuntarias. Sin embargo, estas funciones vegetativas pueden ser modificadas desde distintos centros corticales cuando éstos son activados por estímulos olfativos, auditivos y visuales que permiten modificar la actividad cardíaca, respiratoria, reproductiva, entre muchas otras (Figura 9.1).

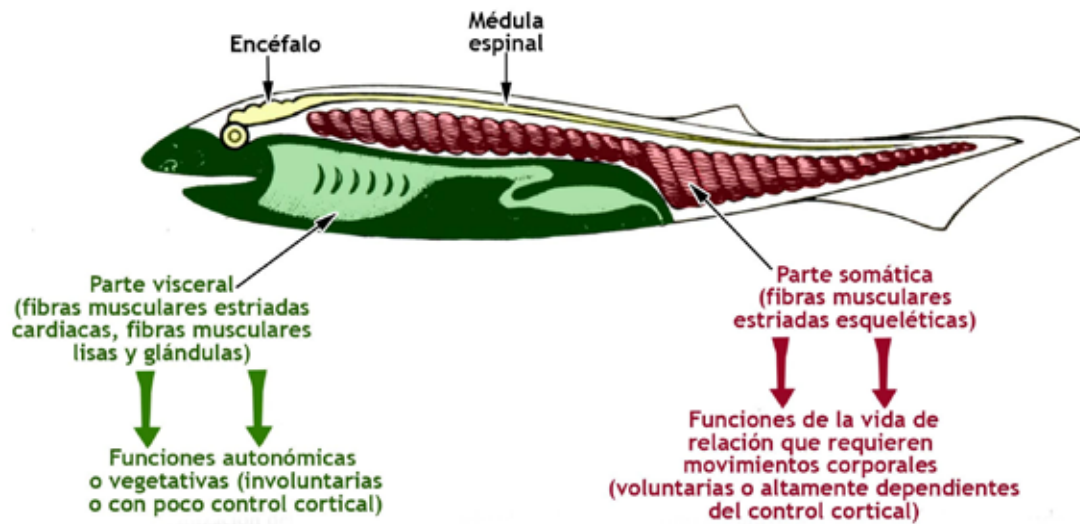


Figura 9.1. Esquema de la organización anatómica básica de un vertebrado. Las funciones de la vida de relación requieren la interacción del individuo con el medio a través de distintos movimientos que se realizan por la contracción de las fibras musculares estriadas esqueléticas. Las funciones vegetativas, en general autónomas, se realizan por la contracción del músculo cardíaco, el músculo liso asociado a distintas vísceras y a los vasos sanguíneos, así como a la actividad glandular.

Los tejidos efectores del SNA son el músculo estriado cardíaco ubicado exclusivamente en el

corazón y en el inicio de las grandes arterias (aorta y pulmonar), el músculo liso que se encuentra en las paredes de numerosas vísceras y en la capa media de las arterias de mediano calibre, y el tejido glandular que puede estar representado por una glándula simple unicelular, como por un órgano endocrino específico. Las fibras motoras y los ganglios nerviosos que controlan estos tejidos efectores son las estructuras que usualmente se describen en el capítulo del SNA, divididas en un sistema simpático y otro parasimpático.

Esta concepción morfofuncional del SNA fue utilizada durante más de 100 años y, de alguna forma, actualmente restringe la comprensión de los mecanismos íntimos que regulan las funciones vegetativas. Numerosas investigaciones de la segunda mitad del siglo pasado han demostrado que las serosas y las vísceras contenidas en las cavidades corporales, así como los vasos sanguíneos poseen receptores que recogen una variada información sobre el estado del medio interno (ver sensibilidad en el capítulo 1). Esta información conocida como interocepción o viscerocepción también llamada aferente visceral general (AVG) es conducida por fibras nerviosas hacia los órganos del SNC. De esta forma, en cada momento, el SNC monitorea el estado del organismo y en el caso que deba modificar estas funciones utiliza las fibras motoras viscerales o eferente visceral general (EVG) del sistema simpático y/o del parasimpático.

Se han identificado varias áreas encefálicas relacionadas con el control autónomo de las funciones vegetativas. El hipotálamo y algunos núcleos ubicados en la formación reticular de la médula oblongada y del puente al ser estimulados desencadenan una respuesta autonómica específica. Como es lógico pensar, la mayor parte de la actividad vegetativa es controlada en forma refleja por medio de arcos reflejos. Sin embargo, algunos reflejos son coordinados en conjunto para producir conductas complejas como la alimentación, la actividad reproductiva, la conducta materna, entre varias conductas que necesitan de la participación activa de algunas áreas de la corteza cerebral y de núcleos específicos del tronco del encéfalo.

Otra propiedad importante de ciertos órganos asociados a funciones vegetativas es el automatismo, definido como la capacidad de generar una actividad espontánea propia en forma rítmica. Por ejemplo, el corazón y el tubo gastrointestinal son órganos capaces de producir espontánea y rítmicamente estímulos que inician y mantienen un ciclo de funcionamiento. Si bien la actividad de estas estructuras puede ser modificada por las fibras del SNA, en la organización anatómica de estos órganos se encuentran elementos celulares capaces de establecer un ritmo de funcionamiento básico. En consecuencia, para comprender en detalle el control de las funciones vegetativas es recomendable integrar el concepto clásico de SNA con la actividad de las glándulas y de los tejidos endocrinos, así como con los mecanismos de contracción del músculo liso y del músculo estriado cardíaco, pues a partir de la correcta coordinación de estos elementos se mantiene la homeostasis corporal.

B) Generalidades del Sistema Nervioso Autónomo

El SNA para la anatomía tradicional es la parte del SNP que comanda la acción del músculo estriado cardíaco, del músculo liso de distintos órganos y de los vasos sanguíneos, así como la secreción del tejido glandular. Se reconocen dos sistemas con funciones y distribución anatómica diferente: el sistema simpático y el sistema parasimpático.

Los cuerpos de las neuronas autónomas están ubicados en la sustancia gris (columna motora visceral del asta ventral) de la médula espinal y en algunos de los núcleos de los nervios craneales en el tronco del encéfalo. Los axones de estas neuronas motoras forman el eferente visceral general (EVG) representado por las fibras nerviosas que terminan innervando el músculo liso, las glándulas y el tejido muscular estriado cardíaco (Figura 9.2) previa sinapsis en un ganglio autónomo. Sin embargo, tal como se mencionó previamente, los nervios autónomos no sólo están formados por fibras nerviosas motoras para los distintos órganos, sino que en ellos también se identifican muchas fibras sensitivas provenientes de las vísceras.

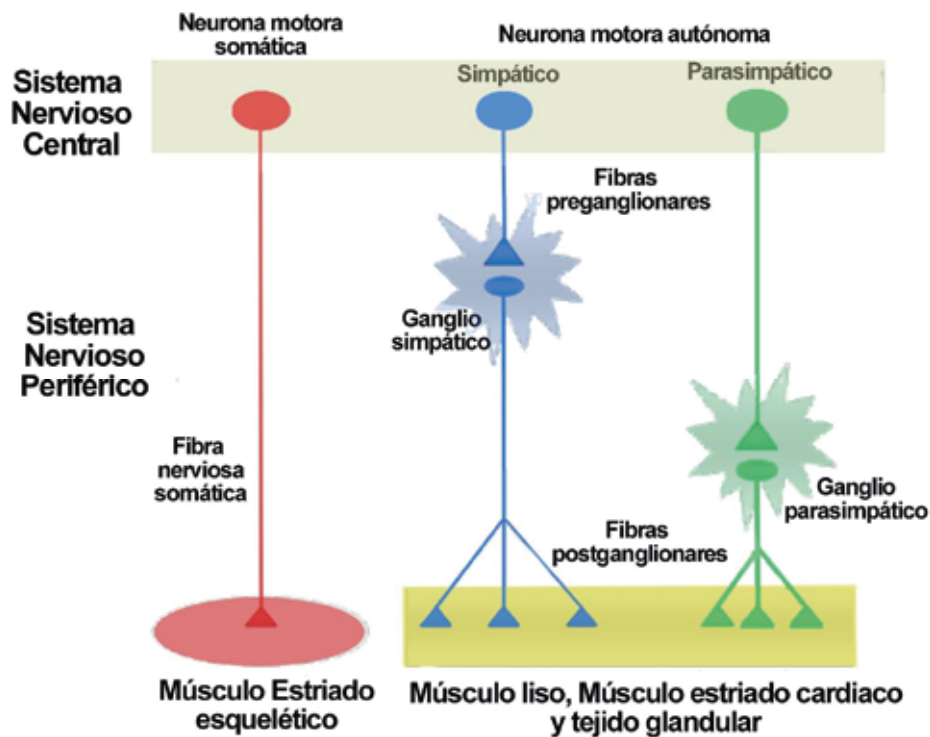


Figura 9.2. Esquema de la organización anatómica básica del sistema nervioso somático y del sistema nervioso autónomo. La presencia de dos neuronas conectadas por una sinapsis es la característica distintiva del sistema vegetativo. El cuerpo de la primera neurona (preganglionar) se encuentra en sectores específicos de la sustancia gris del SNC, mientras que el soma de la segunda neurona (postganglionar) está en un ganglio autónomo. Los ganglios simpáticos se encuentran próximos a la columna vertebral, mientras que los ganglios parasimpáticos pueden estar muy cerca o en el interior del órgano diana.

El aferente visceral general (AVG) recoge una amplia variedad de información desde los distintos órganos que forman el aparato digestivo, respiratorio, urogenital y el sistema circulatorio. Las modalidades sensitivas involucradas incluyen, distensión de órganos huecos (mecanorreceptores), dolor visceral (nociceptores), tensión arterial (barorreceptores), frecuencia

cardíaca e información bioquímica del organismo (osmorreceptores) como pH sanguíneo, pH gástrico e intestinal, presiones parciales de gases en sangre, entre otros de gran importancia fisiológica. La mayor parte de estas fibras (80%) encargadas del transporte de la información sensitiva visceral se incorporan al nervio vago para dirigirse directamente a la médula oblongada. Estas fibras forman la parte sensitiva de arcos reflejos como el del vómito, la distensión pulmonar, la secreción salival y gástrica, entre otros. Un número menor de fibras sensitivas vegetativas (20%) se incorporan a diferentes nervios espinales y alcanzan la médula espinal por la raíz dorsal. Estas fibras sensitivas explican el dolor reflejo que aparece en algunos tipos de cólicos cuando se estimula un sector definido de piel (Figura 9.3).

El eferente visceral general (EVG) es un sistema motor que está representado por dos sistemas con distribución anatómica y funciones diferentes: el sistema simpático y el sistema parasimpático. A diferencia del sistema somático, el EVG está organizado como un circuito con dos neuronas ubicadas entre el SNC y el órgano efector. Estas neuronas reciben el nombre de: neurona preganglionar cuyo cuerpo está en la sustancia gris del SNC y neurona postganglionar con el soma ubicado en un ganglio autónomo del SNP (Figura 9.2 y 9.3).

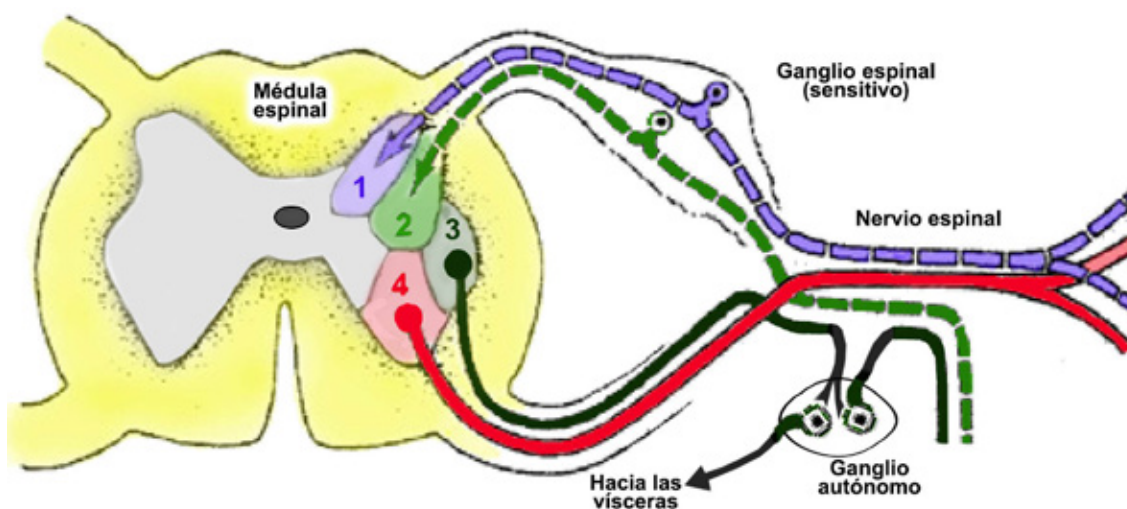


Figura 9.3. Esquema de una sección transversal de la médula espinal. En la sustancia gris interna se ubican cuatro columnas grises que alojan los cuerpos de neuronas funcionalmente diferentes. Las columnas grises 1 y 2 son sensitivas y reciben estímulos provenientes de diversas partes del animal. Con el número 3 se indica la columna motora vegetativa (EVG) que en los segmentos torácicos y lumbares contiene neuronas simpáticas, mientras que en los segmentos sacros posee neuronas parasimpáticas. La columna motora somática (ESG) que contiene los cuerpos de las neuronas motoras inferiores se identifica con el número 4.

A estos dos sistemas de fibras nerviosas que representan el EVG se le agrega el sistema nervioso entérico (SNE) que se encuentra distribuido en las paredes del tubo gastrointestinal. Este último está formado por un conjunto de neuronas y células gliales derivadas de las crestas neurales del embrión que se localizan entre las capas estructurales del tubo gastrointestinal y son responsables de la motilidad rítmica y automática (peristaltismo) del tracto gastrointestinal.

Tanto las funciones, como la organización y distribución anatómica del sistema simpático y

parasimpático son claramente diferentes. Y es justamente a partir de la localización de los cuerpos de las neuronas preganglionares que se puede diferenciar el origen de ambos sistemas. El sistema simpático posee los cuerpos de la primera neurona (preganglionar) ubicados en la parte dorsolateral del asta ventral (columna motora visceral) de la sustancia gris de los segmentos torácicos y lumbares de la médula espinal (de T1 a L5 aproximadamente). Por lo tanto, el sistema simpático tiene un *origen toraco-lumbar* (Figura 9.4). La segunda neurona (postganglionar) simpática se encuentra en los ganglios simpáticos que se localizan próximos a la columna vertebral del animal (ganglios paravertebrales) y en relación con los grandes vasos (ganglios prevertebrales).

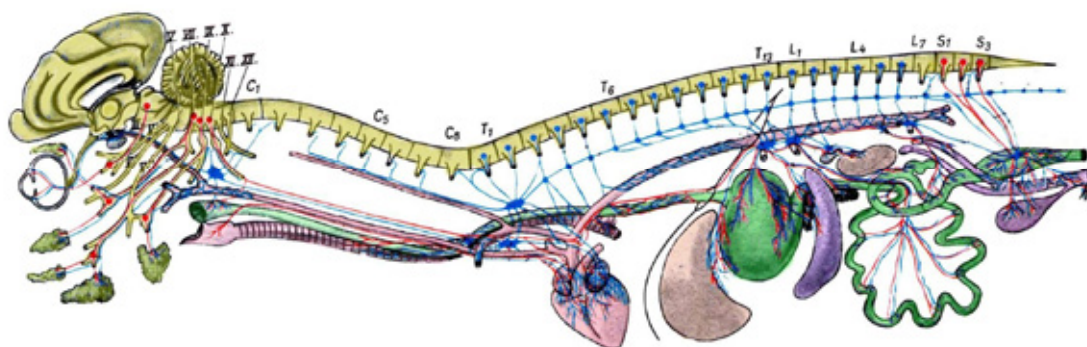


Figura 9.4. Esquema de la distribución anatómica del SNA. El sistema simpático (indicado en celeste) posee un origen toraco-lumbar por la localización de los somas de las neuronas preganglionares en los segmentos torácicos y lumbares de la médula espinal. Por el contrario, el sistema parasimpático (indicado en rojo) posee un origen cráneo-sacro con los cuerpos de la neurona preganglionar en el tronco del encéfalo y en los segmentos sacros de la médula espinal.

Por su lado, el sistema parasimpático posee un *origen cráneo-sacro*, ya que los cuerpos neuronales de la primera neurona se ubican en los núcleos del tronco del encéfalo correspondientes a los nervios craneales, oculomotor (par III), facial (par VII), glosofaríngeo (par IX) y vago (par X), y en la parte dorsolateral del asta ventral (columna motora visceral) de la sustancia gris de los segmentos sacros de la médula espinal. La segunda neurona (postganglionar) parasimpática está ubicada en ganglios parasimpáticos en la proximidad o dentro del órgano a inervar (Figura 9.4).

El sistema simpático está destinado a preservar al animal de los cambios súbitos del medio ambiente que pueden poner en peligro la vida. Responde inmediatamente a los estímulos estresantes desencadenando una respuesta general que le permite al animal proteger su vida a través de la lucha o la huida. Este sistema también se activa durante el ejercicio y la actividad sexual. Por el contrario, el sistema parasimpático posee la función opuesta, siendo el responsable de estimular todos los procesos que favorecen la asimilación de los nutrientes y excreción de desechos, posibilitando que el organismo reemplace o repare sus distintos componentes, acumule fuentes de energía y elimine todas las sustancias potencialmente

nocivas. El sistema parasimpático es dominante durante los espacios de tiempo en los cuales el animal se alimenta, rumia, descansa o amamanta a sus crías.

Durante muchas décadas se sostuvo la idea de que todos los órganos con funciones autónomas recibían fibras de ambos sistemas, pero este concepto no aplica a varias estructuras anatómicas. Por ejemplo, la piel solo recibe fibras del sistema simpático, y lo mismo sucede con la mayoría de las arterias donde la activación simpática produce vasoconstricción por contracción del músculo liso de las paredes vasculares. En las últimas décadas del siglo XX se descubrió que la vasodilatación arterial es un fenómeno local producido por la liberación de óxido nítrico sintetizado por las células endoteliales de las arterias y no se encuentra mediado por fibras nerviosas. De hecho, los nervios espinales cervicales, torácicos y lumbares carecen de fibras parasimpáticas.

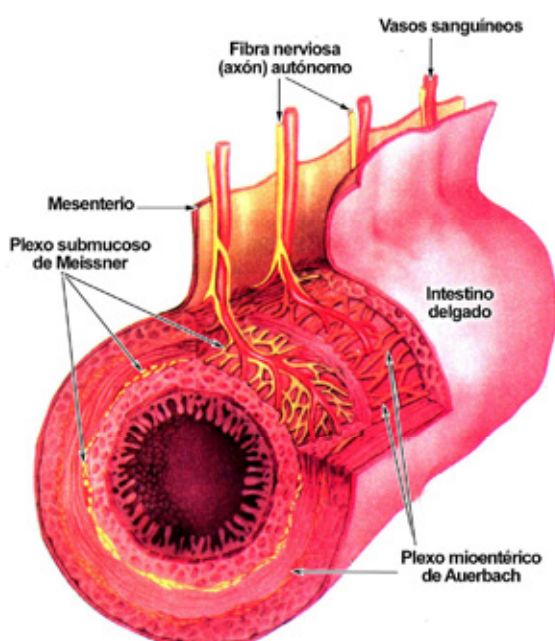


Figura 9.5. Esquema de los componentes básicos del SNE. Diferentes tipos celulares de la estirpe nerviosa (células de la glía y neuronas) han sido identificados en los plexos que se encuentran en las paredes del tubo gastrointestinal. Entre estos tipos se encuentran células marcapasos con capacidad de producir estímulos espontáneos y son las responsables de la actividad peristáltica rítmica del tubo gastrointestinal.

El sistema nervioso entérico (SNE) solo es visible por microscopía y está formado por un conjunto de neuronas y células de la glía que se ubican en las paredes de la parte terminal del esófago, el estómago y el intestino (Figura 9.5). Su actividad está relacionada con los complejos fenómenos fisiológicos de absorción, secreción y motilidad automática de los órganos mencionados. Estos componentes nerviosos están organizados en dos plexos nerviosos: el plexo submucoso o de Meissner y el plexo mioentérico o de Auerbach. Las fibras del sistema simpático y parasimpático alcanzan a las neuronas de estos plexos donde establecen sinapsis para estimular o inhibir distintos componentes del SNE.

C) Características anatómicas del sistema nervioso autónomo

El sistema SNA posee una organización más simple y primitiva que el sistema somático y en

general su distribución anatómica está guiada por el desarrollo del intestino primitivo y los grandes vasos del embrión. Está compuesto por neuronas con axones amielínicos o pobremente mielinizados por lo cual la velocidad de transmisión del impulso nervioso es más lenta que en las fibras somáticas. Por otro lado, la organización anatómica contrasta con aquella del sistema nervioso somático metamérico ya que las fibras nerviosas del SNA se distribuyen siguiendo al intestino y otros órganos, de manera que cruzan ampliamente los segmentos corporales y presentan abundantes ramificaciones. Las delgadas fibras terminales frecuentemente forman delicados plexos nerviosos que acompañan a los vasos sanguíneos y con ellos ingresan a través del hilio en las distintas vísceras, de forma que su distribución es marcadamente difusa.

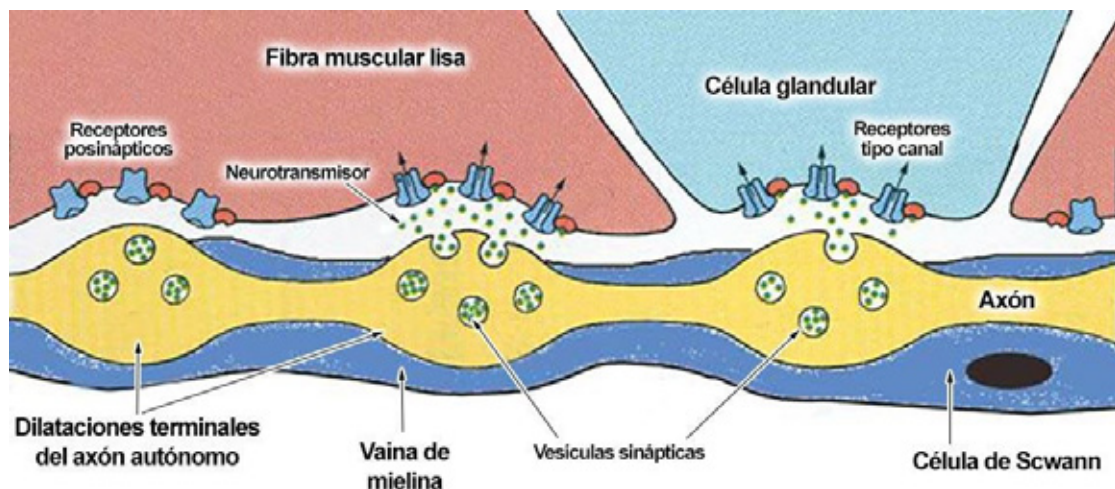


Figura 9.6. Esquema de las fibras nerviosas y las sinapsis del sistema autónomo. La liberación del neurotransmisor a una hendidura sináptica amplia requiere la utilización de grandes cantidades del neurotransmisor, particularidad funcional que agota el sistema.

El SNA es de activación y respuesta lenta e incluso puede entenderse como un sistema algo ineficiente cuando se lo compara con el sistema somático. Por esta característica una vez que se activa se desencadena una respuesta completa y tarda algunos minutos en volver al estado de reposo. Los elementos anatómicos y funcionales que determinan estas características son las que se enumeran a continuación (Figura 9.6).

- 1) La escasa mielina que poseen los axones del SNA y su distribución formando plexos alrededor de los vasos sanguíneos.
- 2) La característica electrofisiológica de las neuronas autónomas que descargan sus potenciales de acción (impulsos eléctricos) en frecuencias de repetición lenta.
- 3) Las fibras autónomas que en su recorrido poseen dilataciones donde se produce la sinapsis, y este contacto sináptico que se establece con el efector posee un amplio espacio sináptico donde se vuelca el neurotransmisor (Figura 9.6). Por lo tanto, se liberan grandes cantidades de moléculas neurotransmisoras que llevan a un agotamiento precoz del sistema.
- 4) El mecanismo de inactivación de los neurotransmisores es mucho más lento que en el sistema nervioso somático.

D) Neurotransmisores y receptores del SNA

Las neuronas del SNA liberan en sus sinapsis distintos neurotransmisores, los cuales se almacenan en vesículas dentro de la terminal axónica para ser liberados en respuesta a un potencial de acción (ver capítulo de neurotransmisión). Algunos de estos neurotransmisores son comunes para el sistema simpático y el sistema parasimpático, mientras que otros solo son liberados por el sistema simpático. Existen fibras autónomas que liberan acetilcolina (fibras colinérgicas) y fibras que liberan noradrenalina (fibras adrenérgicas).

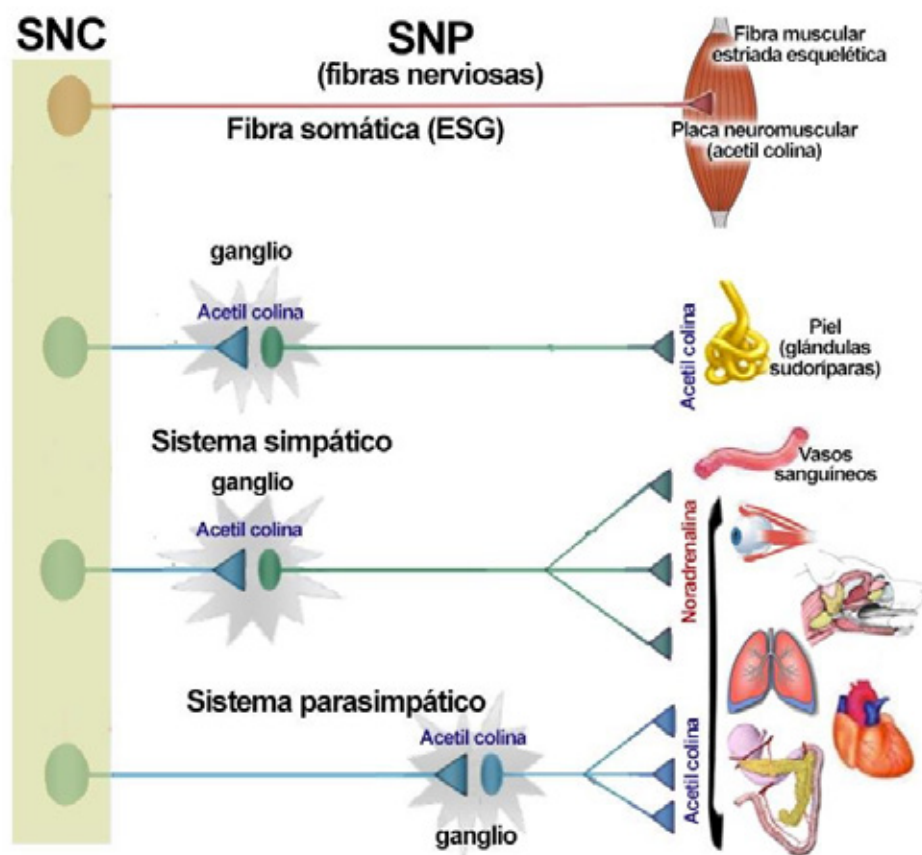


Figura 9.7. Esquema de los neurotransmisores liberados por el SNA. En líneas generales las fibras posganglionares simpáticas son adrenérgicas, mientras que las del parasimpático son colinérgicas. En el esquema se observa que la piel y los vasos sanguíneos reciben sólo inervación simpática.

La acetilcolina es el neurotransmisor identificado en los ganglios autónomos y por lo tanto las fibras preganglionares de ambos sistemas son fibras colinérgicas. Además, las fibras posganglionares parasimpáticas también liberan acetilcolina en sus sinapsis con el tejido efector. Sin embargo, las fibras posganglionares del sistema simpático liberan noradrenalina

(norepinefrina) y por lo tanto son fibras adrenérgicas, con excepción de las fibras simpáticas que llegan a la piel para inervar las glándulas sudoríparas. Estas delicadas fibras cutáneas son colinérgicas y su activación estimula la secreción de sudor (Figura 9.7).

Los neurotransmisores que se liberan en la hendidura sináptica poseen en la membrana postsináptica receptores específicos a los cuales se unen para modificar el estado de las células efectoras. Este cambio de estado se traduce como estimulación o inhibición de la secreción glandular, relajación o contracción del músculo liso y modificación de las propiedades de las fibras miocárdicas. Es sencillo comprender que el sistema simpático, el cual se activa para preservar la vida del individuo, actúa por medio de la noradrenalina que prepara todos los sistemas corporales para la huida o la pelea. Por lo tanto, se incrementa la frecuencia de contracción y la conductividad eléctrica en las fibras miocárdicas, se contraen las fibras musculares de los vasos sanguíneos para incrementar la tensión arterial, el ojo se acomoda para una visión lejana (midriasis y acomodación del cristalino), se cierran los plexos vasculares de la piel y del tracto gastrointestinal, se incrementa la perfusión sanguínea hacia el encéfalo y los músculos estriados esqueléticos, entre otras acciones.

Distintas investigaciones han demostrado que existen distintos tipos de receptores adrenérgicos (alfa1, alfa2, beta1, beta2 y beta3) y todos ellos son complejos proteicos transmembrana que están acoplados a proteínas G integradas a la membrana plasmática (ver capítulo de neurotransmisión y figura 9.8). La unión del neurotransmisor al receptor produce la activación de la proteína G y la formación de un segundo mensajero (molécula intracelular) encargado de modificar las propiedades de las células postsinápticas, de modo que en conjunto se desencadena una respuesta celular en el tejido efector (Figura 9.8).

Acoplado al sistema simpático noradrenérgico se encuentra la médula adrenal que posee células que sintetizan y liberan adrenalina (epinefrina) al torrente sanguíneo. Fibras simpáticas preganglionares penetran en la glándula adrenal y terminan haciendo sinapsis con las células de la médula adrenal que estimulan la producción y liberación de adrenalina. Por esta razón, la activación del sistema simpático ante cualquier estímulo potencialmente dañino desencadena también la liberación de adrenalina a la sangre para reforzar la respuesta simpática sobre los tejidos efectores. Los receptores para la adrenalina y la noradrenalina son los mismos y su activación produce los efectos que se reconocen en la respuesta de alarma que representa la primera etapa del estrés agudo.

La acetilcolina también posee distintos tipos de receptores (nicotínicos y muscarínicos tipo 1, 2, 3, 4 y 5) y a través de ellos se median respuestas específicas en distintos tejidos (Figura 9.9). Los receptores nicotínicos son un simple canal iónico para el Na^+ y representan el receptor de la placa neuromuscular del sistema somático, pero también se encuentran en los cuerpos celulares de todas las neuronas postganglionares de los ganglios autónomos, tanto simpáticas como parasimpáticas. La acetilcolina liberada por las neuronas preganglionares se une a estos receptores generando un aumento de la permeabilidad al Na^+ y al Ca^{++} y con esta modificación

se produce la despolarización y excitación de las neuronas postganglionares.

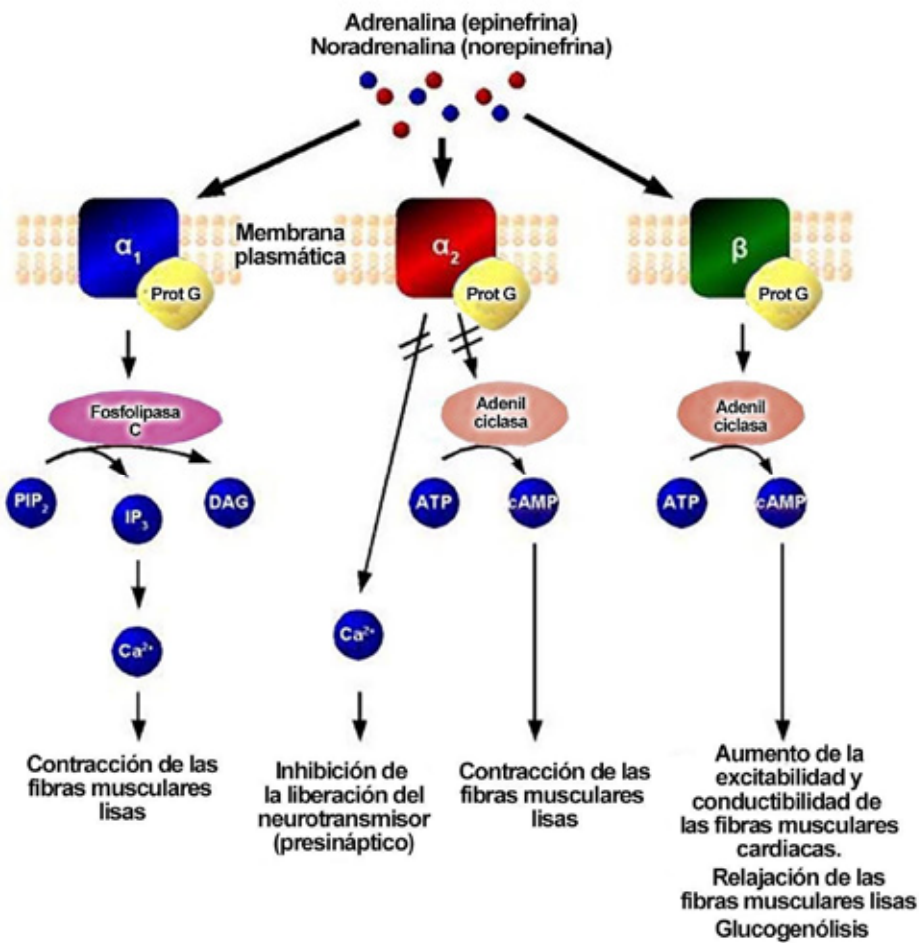


Figura 9.8. Los distintos receptores adrenérgicos actúan a través de proteínas G con efecto estimulador, sea a través de una fosfolipasa C que induce la formación de inositol trifosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG) que favorece el aumento del calcio citosólico, o a través del incremento del AMPc por estimulación de la adenil ciclase. El receptor alfa2 en la membrana presináptica bloquea el ingreso de calcio y de esta manera detiene la liberación del neurotransmisor.

Por su parte, los receptores muscarínicos (Figura 9.9) que se encuentran en las membranas celulares de los tejidos efectores también son proteínas transmembrana asociadas a proteína G y a un sistema de segundo mensajero. La acetilcolina liberada por las neuronas posganglionares del sistema parasimpático se une a estos receptores muscarínicos y genera una respuesta inhibitoria o excitatoria dependiendo del receptor y del tipo de tejido. Por ejemplo, la acetilcolina unida a los receptores muscarínicos del miocardio causa una disminución de la excitabilidad y de la conductividad en las fibras musculares miocárdicas y consecuentemente disminuirá la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción del corazón. Sin embargo, la estimulación de los receptores muscarínicos del músculo liso bronquial causa aumento de la excitabilidad y en consecuencia el músculo liso sufrirá espasmo (broncoconstricción). En general, el parasimpático incrementa la secreción de las glándulas asociadas al sistema digestivo y respiratorio. Esta acción es producida por la activación de receptores muscarínicos que incrementan el calcio

intracelular y permiten la liberación de la secreción correspondiente, tanto de las células glandulares como del sistema de conductos de la glándula. Este aumento de la salivación es un hecho indeseable durante la anestesia y puede bloquearse con la administración de un antagonista muscarínico de la acetilcolina como la atropina.

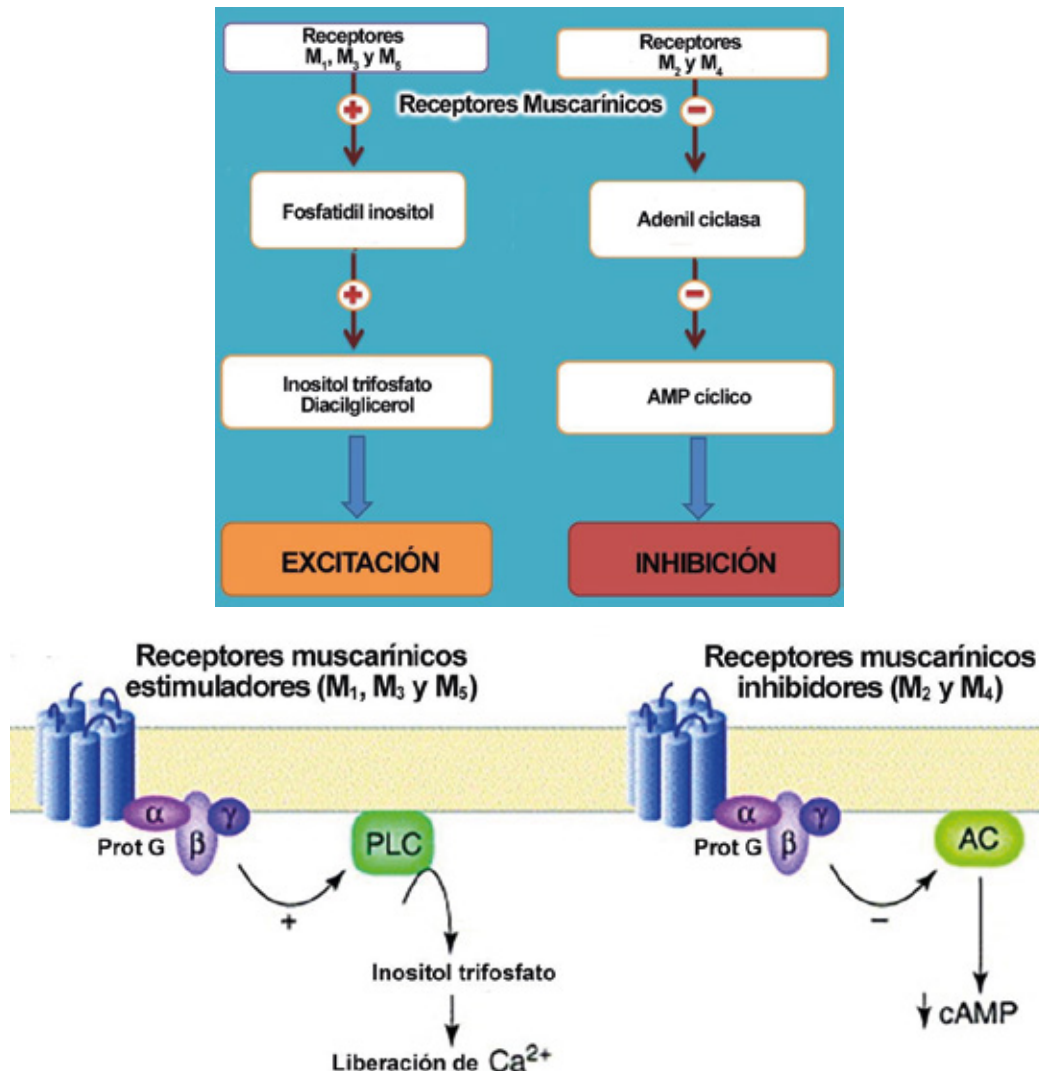


Figura 9.9 Los distintos receptores muscarínicos actúan como estimuladores o inhibidores de los tejidos efector a través de segundos mensajeros intracelulares. Acoplados a una proteína G activan la fosfolipasa C (PLC) para incrementar el calcio citosólico para excitar el tejido efector, o disminuyen la concentración de AMPc por inactivación de la enzima adenil ciclasa (AC) para inhibir el tejido efector.

El capítulo de neurotransmisores, sus receptores y la farmacología de estos es de suma importancia en la medicina debido a que comúnmente se utilizan una gran variedad de drogas y medicamentos, tanto para bloquear determinados receptores, como para estimular la respuesta de otros. Por ejemplo, para bloquear un broncoespasmo se utilizan generalmente drogas agonistas de los receptores adrenérgicos beta2 que tiene el músculo bronquial y de esta forma inducir la relajación del músculo liso. De forma similar, ante un cólico se suelen utilizar drogas

antiespasmódicas que bloquean directa o indirectamente los receptores colinérgicos del músculo liso del intestino.

E) Sistema Parasimpático (cráneo-sacro)

Como se mencionó previamente, el sistema parasimpático se activa principalmente en los momentos en los cuales el individuo se alimenta, descansa, amamanta a sus crías, etc. y posee una distribución anatómica cráneo-sacra. En otras palabras, *los cuerpos de las neuronas preganglionares parasimpáticas se encuentran en núcleos grises ubicados en el tronco del encéfalo y en la columna gris motora visceral de los segmentos sacros de la médula espinal.* (Figura 9.10 y 9.11). En el tronco del encéfalo las fibras parasimpáticas (EVG) salen acompañando a los nervios craneales oculomotor (par III), facial (par VII), glossofaríngeo (par IX) y vago (par X).

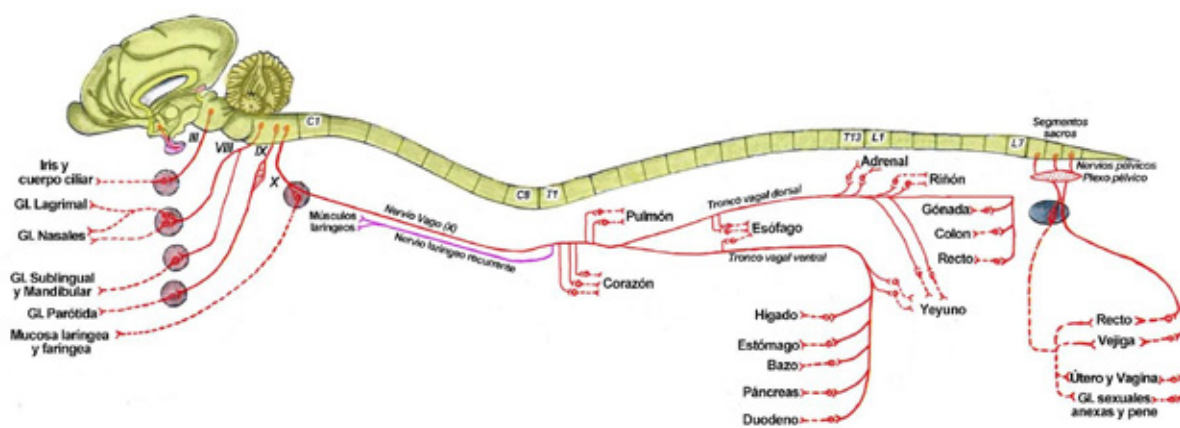


Figura 9.10. La distribución anatómica del sistema parasimpático (fibras indicadas en color rojo) es claramente cráneo-sacra. Las neuronas preganglionares se encuentran en el tronco del encéfalo y en los segmentos sacros de la médula. El esquema muestra la ausencia de neuronas parasimpáticas en los segmentos cervicales, torácicos y lumbares de la médula, de forma que las fibras parasimpáticas para las vísceras del cuello, tórax y abdomen son ramas del nervio vago. Solo los órganos intrapélvicos y parte de los genitales externos reciben fibras de los segmentos sacros de la médula a través de los nervios pélvicos.

El núcleo parasimpático del nervio oculomotor (núcleo iridoconstrictor o de Edinger-Westphal) está situado en el mesencéfalo, inmediatamente ventral al núcleo motor de este. El tercer par craneal es enteramente motor y posee las fibras motoras para los músculos extrínsecos del ojo que representan el eferente somático general (ESG) y las fibras parasimpáticas que representan el eferente visceral general (EVG) para el músculo liso del iris y de los procesos ciliares. El nervio oculomotor abandona la cavidad craneal a través de la fisura orbital y dentro de la órbita las fibras parasimpáticas se separan de los otros componentes y se dirigen al ganglio ciliar donde hacen sinapsis (Figura 9.10). Los axones posganglionares que salen del ganglio forman los nervios

ciliares cortos que acompañan a los vasos sanguíneos para inervan el músculo ciliar y el músculo constrictor de la pupila. La estimulación de las fibras parasimpáticas del nervio oculomotor relaja las fibras musculares lisas que sostienen al cristalino para favorecer la visión cercana, mientras que las fibras lisas del iris (músculo esfínter de la pupila) se contraen para reducir el diámetro de la pupila (miosis).

El nervio facial es complejo y está formado por distintos tipos de axones, tanto motores como sensitivos. Las fibras parasimpáticas preganglionares provienen de cuerpos neuronales ubicados en dos núcleos grises de la médula oblongada. El núcleo parasimpático rostral del nervio facial (núcleo lacrimo-muco-nasal) contiene los somas de neuronas con axones que después de hacer sinapsis en los pequeños ganglios pterigopalatinos inervan la glándula lagrimal y las glándulas nasales encargadas de mantener húmeda la mucosa respiratoria.

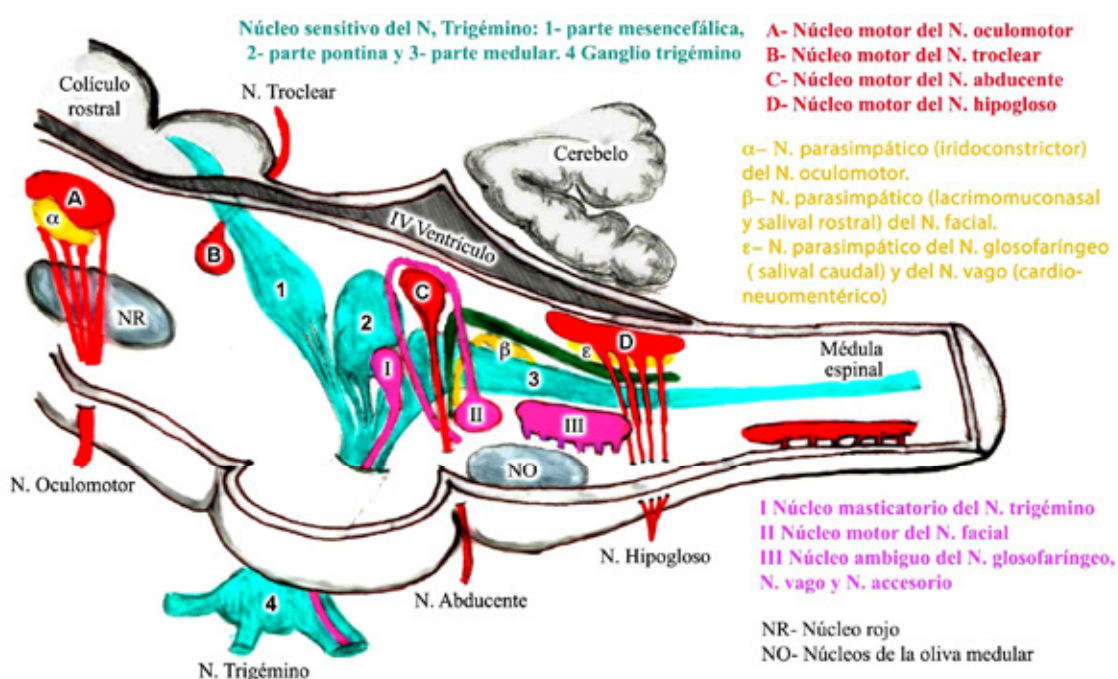


Figura 9.11. Esquema de la organización de las columnas grises del tronco del encéfalo. Los núcleos parasimpáticos asociados a los nervios III, VII, IX y X aparecen en color amarillo y muestran la relación con los otros núcleos (motores y sensitivos) de los nervios craneales, y la localización aproximada que tienen dentro de los órganos que forman el tronco encefálico.

El núcleo parasimpático caudal del nervio facial (núcleo salivar rostral) contiene los cuerpos de las neuronas que después de hacer sinapsis en el ganglio mandibular se distribuyen en las glándulas bucales menores, glándula mandibular, sublingual y las glándulas ubicadas en la mucosa bucal y en la lengua. El nervio facial posee un recorrido en el interior de la porción petrotimpánica del hueso temporal atravesando el canal facial y las fibras parasimpáticas se desprenden del tronco principal en este trayecto intraóseo. Las fibras preganglionares del núcleo rostral forman el nervio petroso mayor que acompaña a la arteria maxilar en su recorrido por la fosa pterigopalatina donde se encuentran los ganglios homónimos. Las fibras posganglionares que emergen de los ganglios pterigopalatinos acompañan a las distintas ramas de la arteria

maxilar para su distribución final. Las fibras preganglionares del núcleo salivatorio craneal junto con las fibras sensitivas del gusto forman la cuerda del tímpano que se une a la rama lingual del trigémino para hacer sinapsis en el ganglio mandibular y distribuirse en la lengua y glándulas salivares mayores. La lesión unilateral del nervio facial dentro del canal facial produce además de los signos típicos de pérdida de actividad motora de los músculos faciales (asimetría, ptosis palpebral, caída de la oreja, etc.), sequedad de la córnea y disminución de la producción de saliva.

El nervio glosofaríngeo también es un nervio complejo con distintos tipos de fibras sensitivas y motoras. Las fibras parasimpáticas preganglionares tienen origen en las neuronas del núcleo parasimpático del nervio glosofaríngeo (núcleo salivatorio caudal) ubicado en la médula oblongada inmediatamente ventral al IV ventrículo. Los axones parasimpáticos preganglionares se separan del nervio luego de atravesar el foramen yugular e intervienen en la formación del plexo timpánico. A partir de este plexo se forma el nervio petroso menor que hará finalmente sinapsis en el ganglio ótico del cual surgen fibras posganglionares encargadas de inervar a la glándula parótida y a las glándulas bucales mayores (cigomática en los carnívoros).

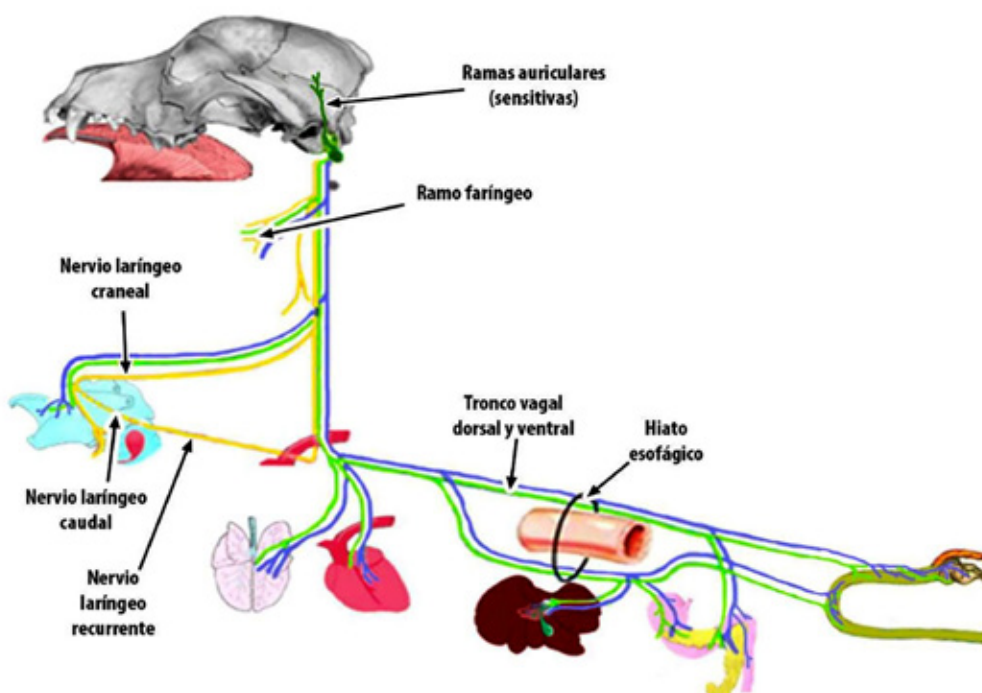


Figura 9.12. Esquema del nervio vago y sus principales ramos colaterales. Después de emitir el nervio laríngeo recurrente, el vago está formado principalmente por fibras sensitivas viscerales provenientes de los distintos órganos torácicos y abdominales, y fibras parasimpáticas para estos mismos órganos.

El nervio vago es el nervio más largo del cuerpo y el par craneal con el mayor territorio de inervación de todo el organismo (Figura 9.12 y 9.13). Posee distintos tipos de fibras motoras y sensitivas con una distribución anatómica bien conocida. Es importante recordar que el nervio vago recoge la mayor parte de la información sensitiva de las vísceras abdominales y torácicas.

Estas fibras representan el aferente visceral general (AVG) que permite la formación de arcos reflejos muy importantes (reflejo del vómito, de llenado gástrico, de distensión pulmonar, entre muchos otros). Las fibras parasimpáticas (EVG) del nervio son las encargadas de inervar las vísceras del cuello, del tórax y del abdomen.

El soma de las neuronas preganglionares está ubicado en el núcleo parasimpático del nervio vago (núcleo cardio-neumo-entérico) situado en la médula oblongada (Figura 9.11). El nervio vago sale de la cavidad craneal por el agujero yugular e inmediatamente se pone en relación con la arteria carótida interna primero y luego con la carótida común. El pequeño ganglio distal se encuentra en esta parte de su recorrido y contiene las neuronas postganglionares cuyos axones se distribuyen en la faringe, laringe y primera parte del esófago. En su recorrido cervical, el nervio vago desciende en la misma vaina conjuntiva con la cadena simpático cervical, para formar el tronco vago-simpático. Este tronco se encuentra en relación con la arteria carótida común ubicada en dorsolateral de la tráquea y aporta fibras parasimpáticas a la tráquea y el esófago cervical.

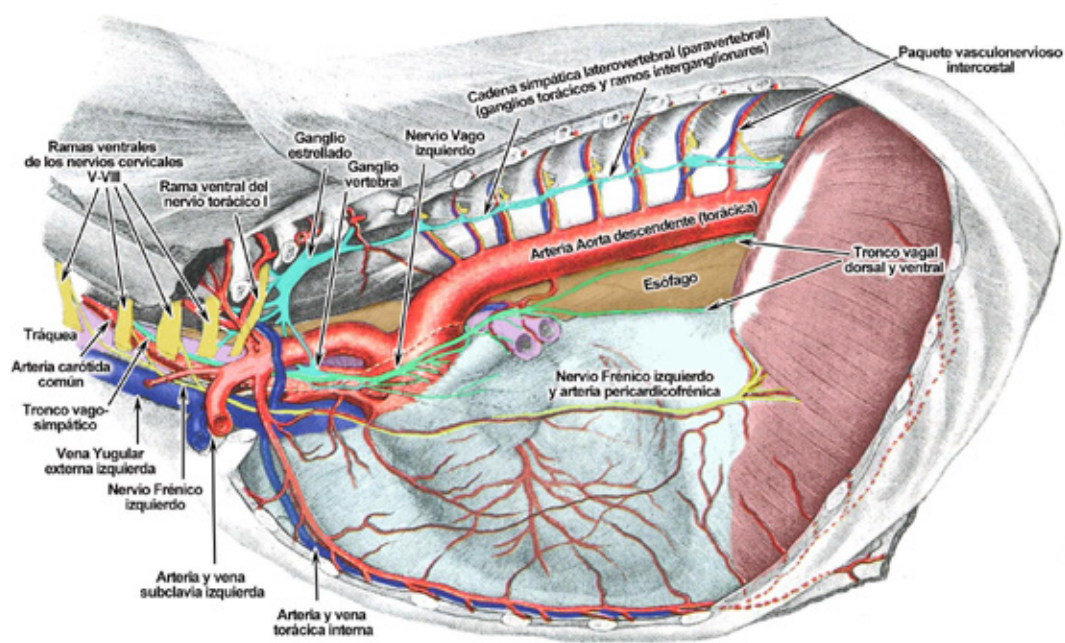


Figura 9.13. Esquema de la cavidad torácica de un perro vista desde lateral izquierdo. Se observa parte del recorrido del nervio vago izquierdo y la formación del tronco vagal dorsal y ventral que acompañan al esófago en el mediastino caudal.

En el interior del tórax, dentro del mediastino craneal, la distribución del nervio varía según se considere derecho o izquierdo. El nervio vago derecho da origen al nervio laríngeo recurrente en relación con la arteria subclavia del mismo lado. De este nervio sale una rama de importante tamaño denominada nervio cardíaco cervical y que, junto con fibras provenientes del ganglio simpático cervicotorácico y del nervio laríngeo recurrente izquierdo, se distribuye en el corazón siguiendo el recorrido de los vasos coronarios y llegando a los nodos sinoauricular y atrioventricular. El nervio vago derecho continúa su recorrido hacia caudal en relación con la

superficie lateral de la tráquea y emite ramas que ingresan por el hilio pulmonar. En este punto el nervio vago derecho se divide en ramas dorsal y ventral.

El nervio vago izquierdo (Figura 9.13), en el mediastino medio y en relación con el arco aórtico, da origen al nervio laríngeo recurrente izquierdo. También emite delicadas ramas para el pulmón correspondiente y se divide en rama dorsal y ventral. Ambos nervios laríngeos recurrentes se dirigen hacia craneal por el espacio visceral del cuello hasta alcanzar la laringe. Después de emitir el nervio laríngeo recurrente, el nervio vago (derecho e izquierdo) está exclusivamente formado por fibras viscerales, tanto sensitivas (AVG) como parasimpáticas (EVG). Las ramas vagales dorsales de ambos nervios vagos se unen entre sí y lo mismo sucede con las ramas ventrales. De esta forma, en el mediastino caudal se observa un tronco vagal dorsal y otro ventral que acompañan al esófago (Figura 9.13 y 9.14). Estos troncos atraviesan el hiato esofágico junto con el esófago, a quien le proporcionan inervación.

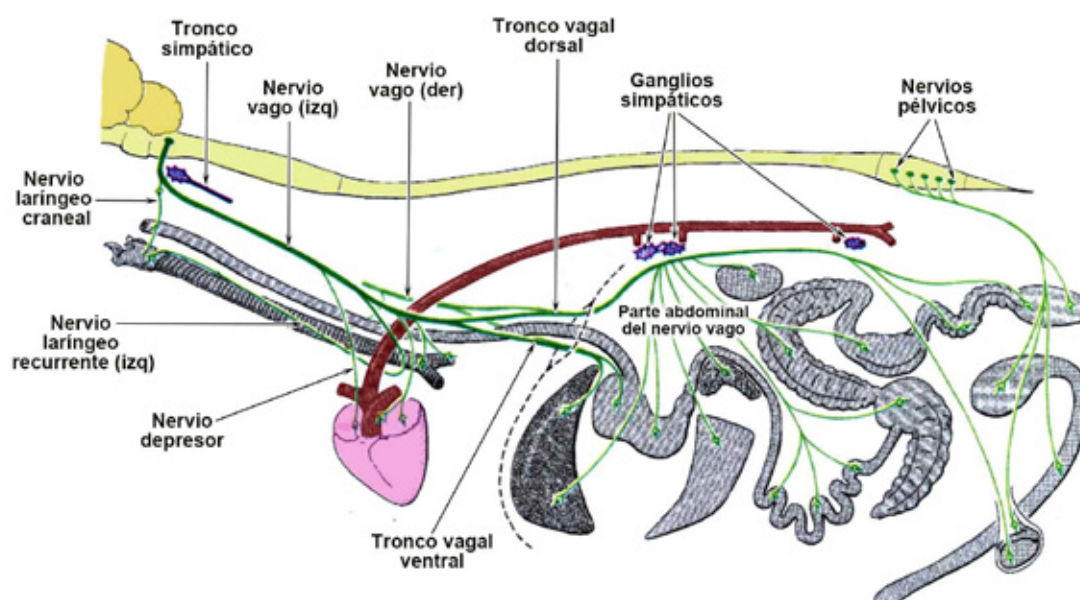


Figura 9.14. El esquema permite mostrar la amplia distribución del nervio vago y los distintos ramos a los cuales da origen en las distintas porciones de su recorrido.

En la cavidad abdominal, el tronco vagal ventral forma un plexo nervioso que se distribuye en los órganos ubicados en la región más craneal del abdomen o epigastrio (hígado, vesícula biliar, estómago, páncreas y parte craneal del duodeno). Por su parte, el tronco vagal dorsal también proporciona inervación a la parte pilórica y cardias del estómago, y se distribuye caudalmente enviando ramas a los plexos celíaco, gástrico izquierdo, hepático y mesentérico craneal, en relación con las arterias correspondientes (Figura 9.14). Las fibras más caudales del tronco vagal dorsal llegan hasta el colon descendente. Las delicadas fibras parasimpáticas que se desprenden de ambos troncos vagales forman plexos alrededor de los vasos sanguíneos y con ellos penetran a través del hilio de los órganos. Estos plexos también reciben fibras postganglionares de los ganglios simpáticos, de forma que la inervación autónoma de las vísceras se ubica rodeando a los grandes vasos sanguíneos del abdomen.

Los segmentos cervicales, torácicos y lumbares de la médula espinal no contienen neuronas parasimpáticas. Sin embargo, la columna motora visceral de los segmentos sacros (S1-S2-S3) contienen cuerpos neuronales parasimpáticos cuyos axones preganglionares se incorporan a los nervios sacros. Estos axones abandonan la médula espinal acompañando a las raíces ventrales de los nervios sacros, y luego de atravesar los agujeros sacros ventrales, las fibras parasimpáticas se separan para formar los nervios pélvicos. Estos nervios se ubican en la cavidad pelviana entre el peritoneo y la fascia pélvica. Delicadas fibras nerviosas se desprenden de los nervios pélvicos para formar un plexo que recibe fibras simpáticas provenientes de los nervios hipogástricos. El plexo pélvico así formado contiene una serie de pequeños ganglios parasimpáticos que dan origen a las fibras postganglionares que se distribuirán finalmente en los órganos contenidos en la cavidad pelviana. El recto, la vejiga y los órganos genitales internos reciben fibras simpáticas y parasimpáticas provenientes del plexo pélvico. El ano y los genitales externos son inervados por el nervio pudendo que también recibe fibras simpáticas del plexo pélvico y fibras parasimpáticas provenientes de las raíces ventrales de los nervios sacros.

Es interesante señalar que la información sensitiva visceral (AVG) de la uretra, del recto y de los órganos genitales internos asciende por los nervios pélvicos hacia la médula espinal, donde a través de distintas vías sensitivas se proyecta hacia los centros del cerebro. Sin embargo, la sensibilidad proveniente de la vejiga no solo asciende por los nervios pélvicos, sino que también asciende por los nervios hipogástricos simpáticos. De hecho, se describen centros reflejos para la erección del pene y para la micción en los segmentos medulares sacros y lumbares.

E) Sistema Simpático

Los cuerpos de las neuronas simpáticas preganglionares se encuentran en los segmentos torácicos y lumbares de la médula espinal (desde el segmento C8 o T1 hasta L4-L5). En el asta ventral de la sustancia gris de la médula existe una columna motora visceral, antes conocida como columna intermediolateral donde se agrupan los somas de las neuronas simpáticas (Figura 9.15 y 9.16). Las fibras simpáticas preganglionares abandonan la médula espinal por la raíz ventral de los nervios espinales, en compañía con las fibras motoras somáticas (ESG) para el músculo esquelético. Inmediatamente después que el nervio espinal sale por el agujero intervertebral, las fibras simpáticas se separan del nervio espinal para dirigirse a una cadena de ganglios simpáticos ubicada en posición paravertebral (Figura 9.15 y 9.16). Esta larga cadena de ganglios paravertebrales (torácicos, lumbares y sacros) están unidos entre sí por fibras nerviosas y es visible en el techo del tórax, del abdomen y de la parte craneal de la pelvis.

El tronco simpático (cadena ganglionar paravertebral o laterovertebral) es una cadena de pequeños ganglios simpáticos de 2 a 5 mm de diámetro que se extiende desde el nivel de la primera vértebra torácica hasta la tercera vértebra caudal. Está situada en posición ventrolateral a la columna vertebral, aunque en la región cervical acompaña al nervio vago y a la arteria

carótida común. En la región torácica, lumbar y sacra los pequeños ganglios se ubican en la parte dorsal de los espacios intercostales e interlumbares, están en relación con los cuerpos vertebrales a ambos lados de los grandes vasos (arteria aorta y vena cava caudal). Las fibras simpáticas que se desprenden de los nervios espinales, ingresan en estos ganglios para distribuirse de distinta manera (Figura 9.15) y si bien muchas de ellas hacen sinapsis en las neuronas postganglionares del ganglio, otras tantas atraviesan el ganglio sin hacer sinapsis.

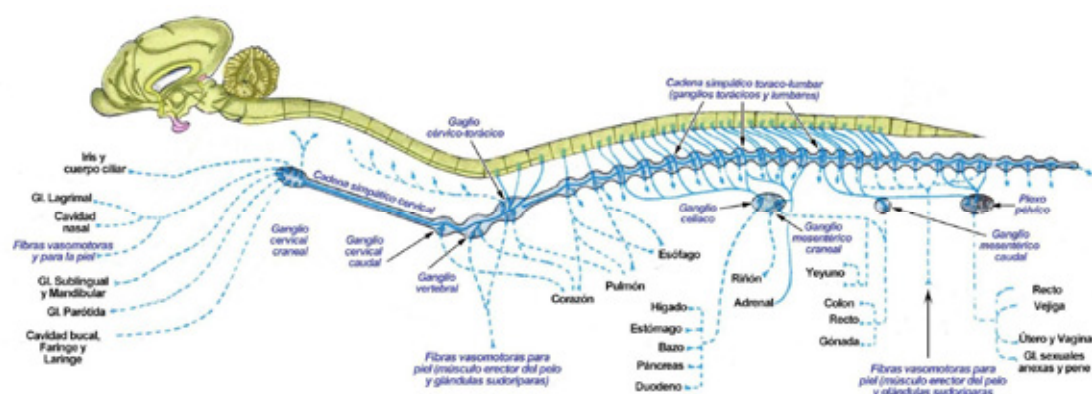


Figura 9.15. La distribución anatómica del sistema simpático se encuentra asociada a las grandes arterias del cuello, tórax y abdomen. La cadena toracolumbar formada por pequeños ganglios (torácicos, lumbares y sacros) conectados entre sí representa el primer sitio donde las fibras preganglionares llegan. Las fibras simpáticas para el cuello y la cabeza provienen de neuronas de los primeros segmentos medulares torácicos y a partir de una cadena simpática cervical alcanzan el ganglio cervical craneal para distribuirse en los tejidos efectores de las regiones cefálicas. En el abdomen ganglios simpáticos son visibles en el origen de las arterias celíaca, mesentérica craneal y caudal. Los ganglios homónimos son los centros de donde nacen las fibras posganglionares para las vísceras abdominales. Los órganos intrapélvicos y genitales externos reciben fibras simpáticas principalmente del nervio hipogástrico proveniente del ganglio mesentérico caudal.

Algunas fibras postganglionares simpáticas que emergen de cada ganglio del tronco simpático vuelven a incorporarse al nervio espinal correspondiente y por medio de ellos inervan los vasos sanguíneos y la piel de amplios territorios corporales (Figura 9.16). Un pequeño grupo de fibras postganglionares se incorpora a los ramos meníngeos para inervar las arterias del interior del canal vertebral que irrigan la médula espinal y las meninges. También existen fibras postganglionares que forman ramos viscerales que acompañan a los vasos sanguíneos viscerales hacia los órganos intratorácicos. Sin embargo, muchas de las fibras simpáticas que atraviesan los ganglios sin hacer sinapsis forman nervios (esplácnico mayor y menor) que se dirigen a otro grupo de ganglios simpáticos ubicados en el abdomen. Por otro lado, hacia craneal del tórax las fibras preganglionares se organizan de una manera particular para inervar las estructuras del cuello y la cabeza.

La inervación de los órganos torácicos, del cuello y de la cabeza proviene de las neuronas simpáticas ubicadas en la médula espinal en los segmentos T1 a T5. Estas fibras preganglionares se dirigen hacia ventrocraneal para alcanzar el ganglio cervicotorácico o

estrellado ubicado sobre la superficie medial del extremo vertebral de las dos primeras costillas. Desde este ganglio las fibras simpáticas toman distintas direcciones (Figura 9.17).

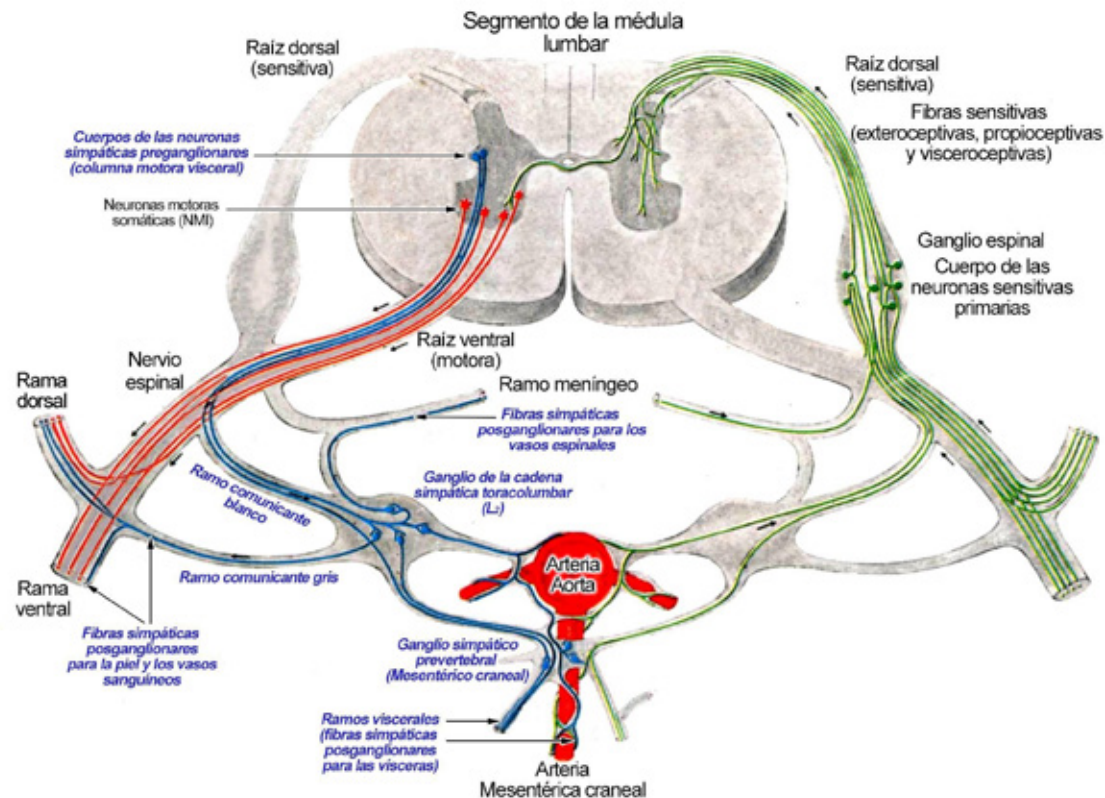


Figura 9.16. El origen y la organización anatómica del sistema simpático comienza con neuronas cuyos cuerpos se encuentran en la columna motora visceral del asta ventral de los segmentos torácicos y lumbares de la médula espinal. Los axones de estas neuronas salen formando parte de la raíz ventral del nervio espinal correspondiente y luego se separan (ramo comunicante blanco) para ingresar a uno de los ganglios de la cadena simpática toracolumbar. Desde aquí las fibras postganglionares vuelven para incorporarse al nervio espinal (ramo comunicante gris) y de esta forma inervar la piel y los vasos sanguíneos. Otras fibras postganglionares se incorporan al ramo meníngeo para inervar las meninges y los vasos del canal vertebral. Finalmente, un grupo importante de fibras pasa sin hacer sinapsis y forma ramos viscerales que se reúnen para formar nervios simpáticos que llegan a los ganglios simpáticos prevertebrales.

- 1) Un grupo de fibras postganglionares forman varios nervios cardíacos (cardíacos cervicales y torácicos) que se distribuyen en el corazón.
- 2) Otro grupo de fibras postganglionares forma el nervio vertebral que acompaña a los vasos homónimos en un recorrido cervical en dirección hacia la cabeza por los planos profundos del cuello y aporta fibras postganglionares a los nervios espinales cervicales.
- 3) Un grupo importante de fibras preganglionares y postganglionares que pasaron por el ganglio estrellado forma la parte cervical del tronco simpático que recorre en forma ascendente el cuello, en una vaina conjuntiva común con el nervio vago correspondiente (tronco vago-simpático) y forman con la arteria carótida común y la vena yugular interna el paquete vasculonervioso del cuello que acompaña a la tráquea y al esófago. En su recorrido se

encuentran uno o dos ganglios nerviosos (ganglio intermedio y el ganglio vertebral), pero la mayor parte de las fibras llegan hasta el ganglio cervical craneal ubicado ventral de la bulla timpánica y en íntima relación con la arteria carótida interna.

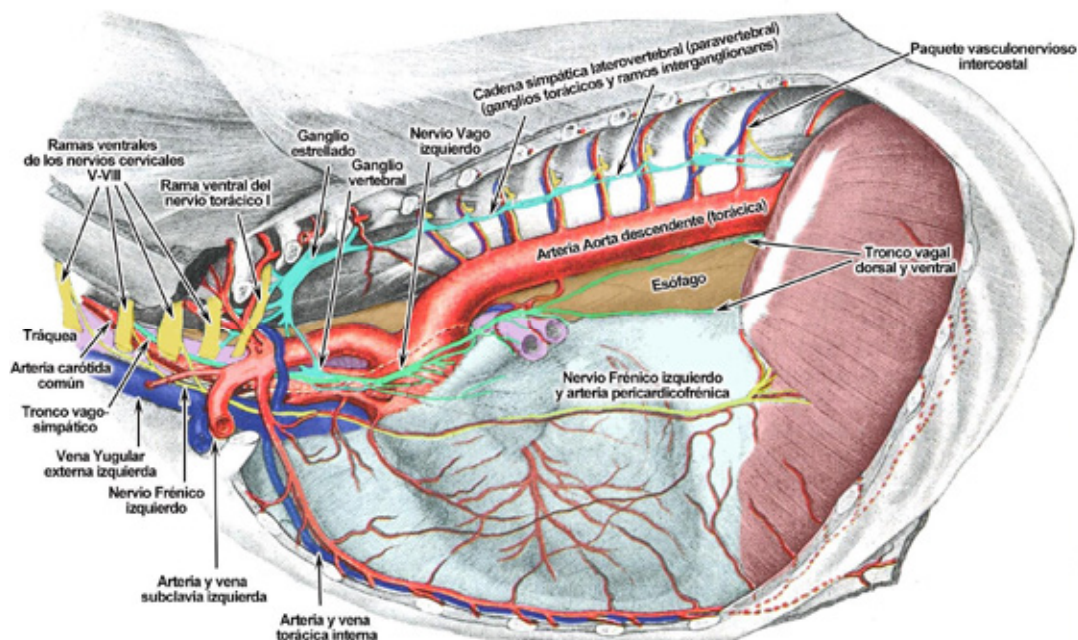


Figura 9.17. Esquema de la distribución anatómica del sistema autónomo en el tórax y parte caudal del cuello del perro. El tronco simpático (parte torácica) es visible en la parte dorsal de la cavidad, mientras que en el mediastino craneal aparece el ganglio estrellado y el comienzo de la porción cervical del tronco simpático. El nervio vago y sus ramas intratorácicas se encuentran esquematizadas en color verde claro.

El *ganglio cervicotorácico o estrellado* (Figura 9.17 y 9.18) se encuentra proyectado a la altura del primer y segundo espacio intercostal del perro, en relación con el músculo largo del cuello. Este ganglio surge de la fusión del ganglio cervical caudal y los primeros dos ganglios torácicos y recibe axones preganglionares de los primeros cinco segmentos torácicos de la médula espinal. El ganglio estrellado es el origen de la cadena cervical del simpático y, por otro lado, de él se desprenden fibras que forman los nervios cardíacos cervicales (craneales y caudales) que se distribuyen en el corazón siguiendo el recorrido de los vasos coronarios y sus colaterales.

El *ganglio vertebral* (Figura 9.17) es una pequeña estructura ubicada medial al origen de la arteria vertebral, que recibe fibras del ganglio cervicotorácico y en el perro las fibras postganglionares que salen de él forman los principales nervios cardíacos. Otras fibras emergentes del ganglio vertebral se distribuyen en tráquea, esófago, pulmones y grandes vasos torácicos.

El *ganglio cervical craneal* (Figura 9.18) es el punto de partida de las fibras posganglionares simpáticas para todos los órganos de la cabeza. Las ramas nerviosas originadas de este ganglio acompañan principalmente a las ramas de la arteria carótida interna (nervios y plexo carotídeo interno), mientras que otras acompañan el recorrido de la arteria carótida externa (nervios y plexo

carotídeo externo) para distribuirse en las estructuras nasales, orbitales, glándulas salivales, músculo liso vascular, piel y músculo dilatador de la pupila. Otras fibras se distribuyen acompañando el recorrido de los nervios vago, glosofaríngeo (formación del plexo faríngeo), accesorio e hipogloso. También se identificaron fibras simpáticas que salen del ganglio cervical craneal y acompañan al primer par de nervios cervicales y a la arteria carótida común. Estas finas fibras postganglionares aportan inervación al esófago, la tráquea y la glándula tiroides.

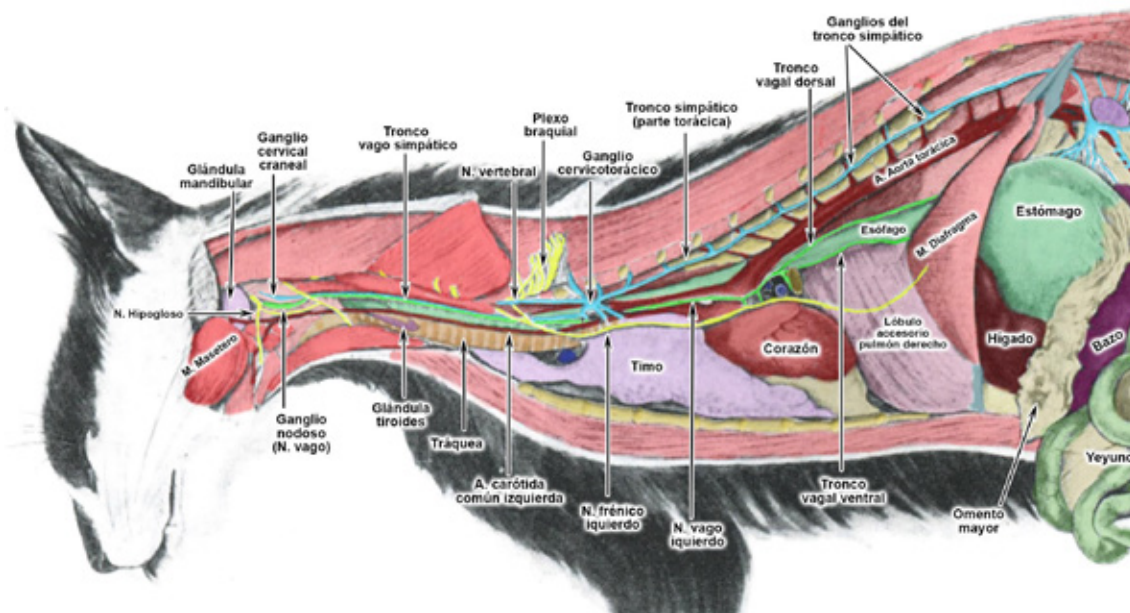


Figura 9.18. Esquema de la distribución anatómica del sistema autónomo en el tórax y el cuello de un gato. El tronco simpático toraco-lumbar es visible en la parte dorsal de la cavidad. A partir del ganglio cervicotorácico se forma el tronco cervical del simpático que se encuentra en la misma vaina conjuntiva con el nervio vago (tronco vago-simpático) y el nervio vertebral. El nervio vago y sus ramas intratorácicas se encuentran esquematizadas en color verde claro.

Los *pequeños ganglios simpáticos torácicos del tronco simpático a partir del T5* (Figura 9.17 y 9.18) están ubicados en forma segmentaria a la altura de cada espacio intercostal, en relación con los cuerpos vertebrales y conectados entre sí por fibras nerviosas interganglionares. Algunas de las fibras postganglionares que salen de ellos se incorporan a los nervios espinales (ramas comunicantes grises), y un importante conjunto de fibras algunas preganglionares y otras postganglionares se desprenden para formar los nervios espláncnicos (torácicos) mayor y menor.

Los *nervios espláncnicos torácicos mayor y menor* se forman por la reunión de fibras que salen de los ganglios torácicos y se dirigen al abdomen acompañando al músculo psoas menor por el arco lumbocostal del músculo diafragma (Figura 9.19). La mayoría de sus fibras terminan haciendo sinapsis en los ganglios celíacos y mesentérico craneal ubicados en el origen de las arterias homónimas. Un grupo de fibras continúa alrededor de la arteria aorta abdominal en forma de plexo del cual salen fibras para los riñones y las glándulas adrenales (plexo renal).

pelviana (Figura 9.19).

Usualmente se describe *un plexo intermesentérico* formado por fibras simpáticas postganglionares y preganglionares delgadas que rodea la arteria aorta abdominal y que puede presentar algunos pequeños ganglios aórticorreñales. De este plexo surge la inervación simpática para los riñones (plexo renal) y las gónadas (plexo testicular u ovárico).

Los órganos del interior de la cavidad pelviana y los genitales externos (vulva y pene) reciben fibras postganglionares desde los nervios hipogástricos y ramas que se desprenden de tres pequeños ganglios sacros. Las fibras simpáticas junto con las parasimpáticas forman el plexo pélvico para los órganos mencionados y muchas de ellas se incorporan al nervio pudendo. Ambos sistemas poseen una relevante función en la micción, defecación, erección y eyaculación y si bien se conoce mucho de su anatomía y fisiología, algunas lesiones de los nervios espinales sacros (síndrome de cauda equina) o de los segmentos sacros de la médula espinal no responden a los signos que deberían esperarse.

F) Sistema nervioso entérico

El sistema nervioso entérico (SNE) es responsable del control nervioso del tracto digestivo y actúa para la regulación de: (1) los movimientos de las paredes del tubo para el progreso y la mezcla del contenido, (2) los cambios en la secreción de jugo gástrico, (3) el movimiento de fluidos desde la luz intestinal a los compartimentos hídricos del organismo, (4) los cambios de flujo sanguíneo hacia las vísceras, (5) la liberación de hormonas intestinales, (6) las modificaciones en el procesamiento de nutrientes y (7) la interacción con el sistema inmune local.

El tubo digestivo recibe inervación del SNC a través de fibras simpáticas y parasimpáticas, pero además posee en su estructura íntima elementos nerviosos que comandan en forma refleja la mayor parte de las funciones mencionadas. La organización del SNE, así como su funcionamiento son relevantes para comprender la fisiología de la alimentación y las distintas afecciones gastrointestinales.

El SNE (Figura 9.20) funciona en armonía con los centros reflejos y de comando ubicados en el SNC con los cuales se encuentra conectado a través de fibras nerviosas. Existe en forma permanente un flujo bidireccional de información (sensitiva y motora) entre los componentes centrales y el SNE. Las fibras motoras viscerales que representan el eferente visceral general (EVG) provienen, en la porción parasimpática, de los nervios vagos y de los nervios pélvicos, mientras que la parte simpática son fibras procedentes de los plexos simpáticos del tórax y del abdomen. Sin embargo, cuando se retiran o remueven las conexiones simpáticas y parasimpáticas del tubo gastrointestinal, poco se afectan las funciones de este, hecho que pone en evidencia la importancia del SNE para el normal funcionamiento digestivo.

El SNE contiene millones de neuronas (200-600 millones en el humano) distribuidas en numerosos ganglios microscópicos (Figura 9.20). La gran mayoría de estos ganglios están

ubicados en dos plexos nerviosos entre las capas estructurales del tubo digestivo. El plexo mioentérico forma una red continua que se extiende desde el primer tercio del esófago hasta el esfínter anal. El plexo submucoso está formado por pequeños ganglios y fibras de conexión con una clara organización plexiforme en todo el intestino, pero está ausente en el esófago y está representado por elementos aislados en el estómago.

Se han identificado más de 20 tipos de células de estirpe nerviosa en las paredes de los órganos del tubo digestivo, muchas de ellas sensitivas y otras tantas motoras organizadas en pequeños ganglios interconectados entre sí (Figura 9.21). Algunas de estas neuronas motoras se asocian con la relajación y la contracción de las capas de músculo liso, mientras que otras tienen efecto sobre los componentes secretorios y vasculares. También se han identificado fibras del SNE en relación con la innervación de las tonsilas intestinales.

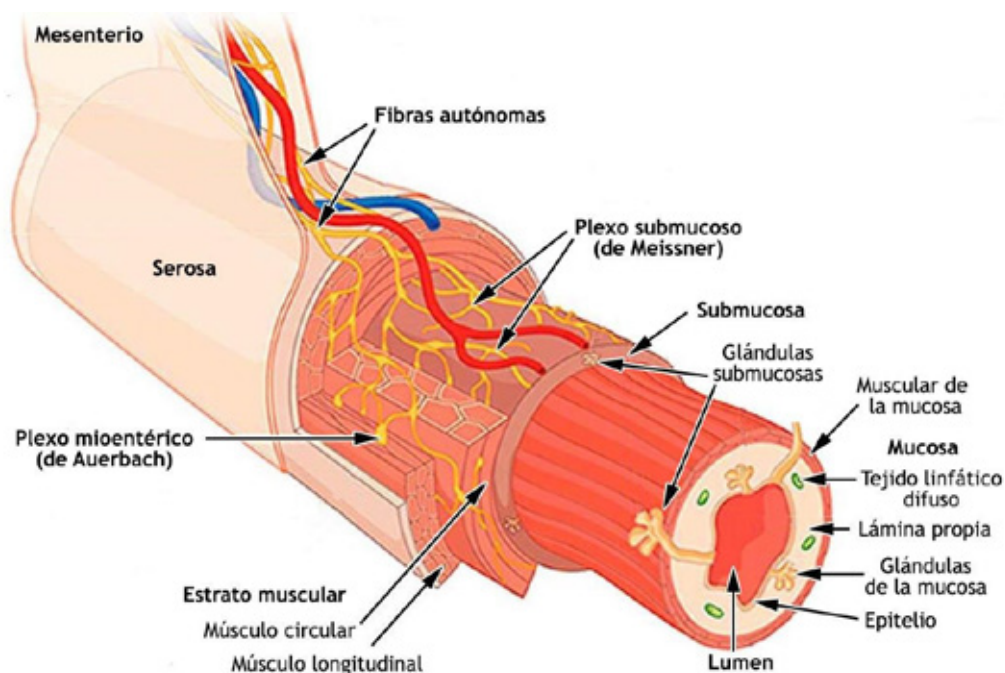


Figura 9.20. Esquema de la estructura del intestino de un mamífero donde se observan las distintas capas estructurales y la disposición de los plexos submucoso y mioentérico en relación con los elementos vecinos. Las fibras autónomas del sistema simpático y parasimpático ingresan acompañando a los vasos sanguíneos por el borde mesentérico del órgano.

Muchas de las funciones del tubo gastrointestinal se encuentran gobernadas por reflejos locales, en los cuales la parte sensitiva y motora se encuentra en la pared del tubo. Así, por ejemplo, el inicio de las ondas peristálticas depende de neuronas marcapasos (células intersticiales de Cajal) que poseen la propiedad de generar potenciales de acción espontáneos y rítmicos, en forma similar a las células de los nodos sinoauricular y atrioventricular del corazón. Las modificaciones de tensión que se ejercen en la pared del intestino estimulan las neuronas sensitivas intrínsecas (IPANs) que por interneuronas descendentes gobiernan la relajación distal de la pared para recibir el contenido intestinal, mientras al mismo tiempo producen la contracción

de las fibras musculares lisas del sector estimulado a través de interneuronas conectadas a neuronas motoras (Figura 9.21). De esta forma se produce una onda de contracción y relajación que permite el progreso del contenido intestinal hacia caudal, comúnmente conocida como onda o movimiento peristáltico.

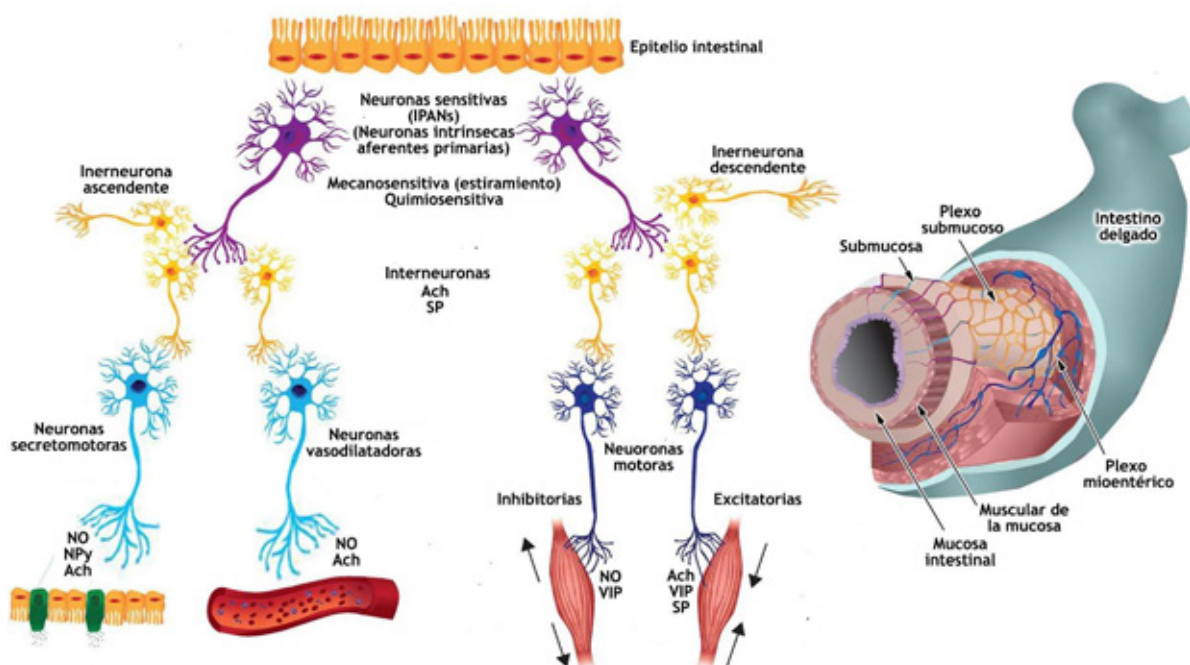


Figura 9.21. El esquema muestra algunos de los tipos de neuronas y neurotransmisores involucrados en el control del tubo gastrointestinal. Las neuronas sensitivas intrínsecas (IPANs) detectan distintos cambios químicos o mecánicos que permiten formar arcos reflejos locales con neuronas motoras que actúan sobre el músculo liso intestinal, los vasos sanguíneos y/o los tejidos glandulares. Algunos de los neurotransmisores identificados en el SNE son la acetilcolina (ACh), la sustancia P (SP), el óxido nítrico (NO), el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el neuropéptido Y (NPY).

La acetilcolina ha sido identificada como el principal neurotransmisor en interneuronas y neuronas motoras excitatorias del músculo liso, por lo cual el uso de drogas que bloquean este neurotransmisor como la atropina desencadenan constipación por falta de contracción de la musculatura intestinal. En forma opuesta, la relajación de las fibras musculares es principalmente mediada por el óxido nítrico, aunque otros neurotransmisores también tienen un importante rol en este mecanismo (Figura 9.21). Por esta razón, las drogas que potencian la acción del óxido nítrico como el sildenafil (viagra) se asocian con un tránsito intestinal más rápido y diarreas.

Muchos reflejos poseen su centro en el tronco del encéfalo y los impulsos nerviosos son conducidos por fibras sensitivas y motoras del nervio vago (reflejos vago-vagales). La fisiología del tubo gastrointestinal es compleja y en muchos reflejos son secretadas hormonas locales con funciones específicas, de manera que no sólo los componentes nerviosos del SNE son importantes para comprender la fisiología de la alimentación, sino también la regulación endocrina de algunos mecanismos.

H) Centros autónomos centrales

El control de las funciones autónomas del organismo está coordinado por diferentes centros nerviosos ubicados en el encéfalo y en la médula espinal. La conexión de estos centros con las distintas áreas de la corteza cerebral posibilita que muchas de las acciones consideradas involuntarias se modifiquen por estímulos que llegan a las distintas áreas sensoriales corticales provenientes de los sentidos más evolucionados. De esta forma, la vista, el oído y principalmente el olfato en los animales domésticos pueden ser utilizados para detectar potenciales peligros y activar el sistema simpático.

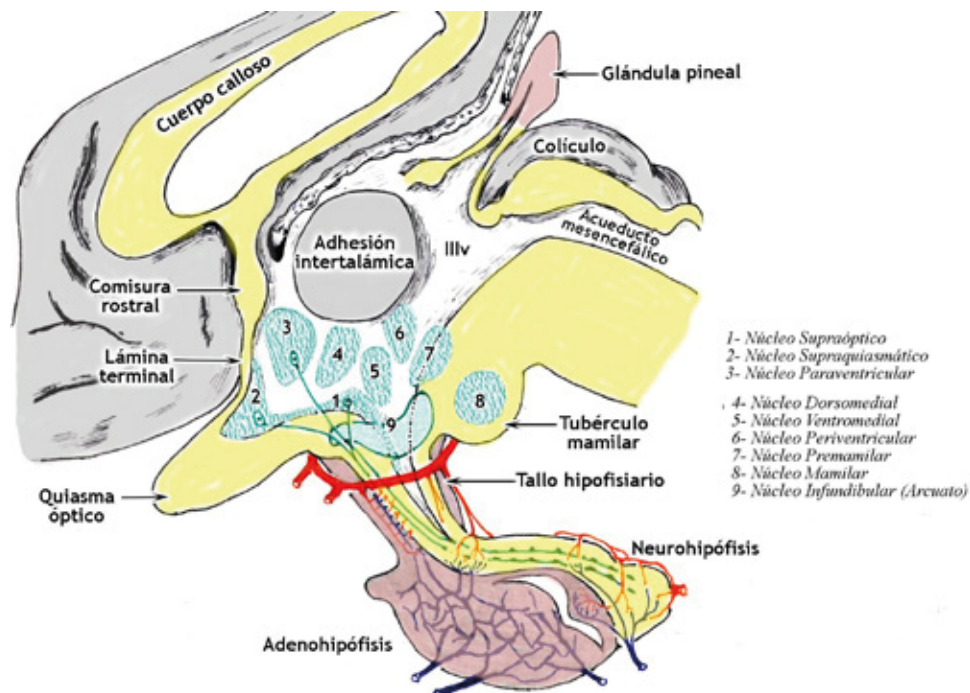


Figura 9.22. Esquema de una sección mediana del diencéfalo de un bovino que permite observar algunos de los núcleos del hipotálamo y su conexión con la glándula hipofísis.

El centro autónomo mejor conocido es el hipotálamo (Figura 9.22) y muchas investigaciones han demostrado que la estimulación de ciertos sectores hipotalámicos produce una respuesta simpática, mientras otros coordinan respuestas mediadas por el parasimpático. El hipotálamo se encuentra íntimamente conectado con la glándula hipofísis y de esta forma también gobierna muchas funciones endocrinas a través de neurohormonas que estimulan o inhiben la secreción de las células glandulares de la adenohipófisis (ver capítulo del cerebro).

Otras áreas hipotalámicas se encuentran involucradas en la termorregulación y algunos núcleos son importantes en la regulación del hambre y la saciedad. Se podrían seguir

enumerando funciones autónomas importantes bajo el control directo del hipotálamo, pero en el tronco del encéfalo también aparecen centros autónomos de vital importancia para mantener la homeostasis, como el centro inspiratorio, espiratorio, cardioacelerador, cardioinhibidor, del vómito, entre muchos otros. Las vías que conectan el hipotálamo con distintos núcleos del tronco del encéfalo permiten una rápida y eficaz transmisión de las señales para producir una determinada respuesta sea a través del sistema simpático, como del parasimpático.

Por esta compleja interacción entre distintos centros autónomos, la investigación de cada una de las actividades vegetativas se debe considerar dependiente de reflejos y a su vez, mediada por conductas más complejas que están gobernadas por centros encefálicos específicos.

I) Bibliografía

Dyce, K.M., Sack, W.O., Wensing, C.J.G. (2012). Anatomía veterinaria. Cuarta edición. Editorial Manual Moderno S.A. ISBN 978-607-448-120-4.

Getty, Robert; Sisson, S.; Grossman J. D. (1999). Anatomía de los animales domésticos. Tomo 1, Quinta edición. Editorial Masson. ISBN 968-6099-43-3

Jakob et al. (2021). An integrated view on neuronal subsets in the Peripheral Nervous System and their Role in immunoregulation. Front. Immunol., 12 July 2021. Sec. Multiple Sclerosis and Neuroimmunology Volume 12.

Konig H.E., Liebich H-G. (2005). Anatomía de los animales domésticos, tomo II. Ed. McGraw-Hill Interamericana. México. ISBN Obra completa 84-7903-748-2.

Miller's, Evans, de Lahunta. (2013). Anatomy of the dog. Cuarta edición. Editorial Elsevier Saunders. ISBN 978-143770812-7.

Navarro, X. (2002). Fisiología del sistema nervioso autónomo. Revista de Neurología 2002, 35 (6): 553-562.

Saper, Clifford B. (2002). The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. Annu Rev Neurosci. 2002.25:433-469.

Schaller. O. (1992). Nomenclatura anatómica veterinaria ilustrada. Editorial Acriba S.A, Zaragoza, España. ISBN 84-200-0811-7.

Los autores

La Dra. Med. Vet. Vanina Laura Cambiaggi es graduada de la Universidad Nacional de La Plata con el título de Médica Veterinaria y obtuvo su doctorado en Ciencias Veterinarias en la misma institución. Actualmente es profesora asociada en la cátedra de Anatomía Descriptiva y Topográfica y profesora adjunta en la cátedra de Anatomía Comparada de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la UNLP. Coordina el curso de embriología y anatomía sistemática y es docente investigador categoría III. Posee suficiencia investigadora obtenida en la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla, España, y acredita numerosas publicaciones en el área de la docencia universitaria y en la anatomía de los animales domésticos. Ha integrado el jurado de numerosas tesis de posgrado y cumple funciones como evaluador externo de proyectos de investigación en otras universidades nacionales.

La Dra. Med. Vet. Julieta de Iraola es graduada de la Universidad Nacional de La Plata con el título de Médica Veterinaria y obtuvo su doctorado en Ciencias Veterinarias en la misma institución. Actualmente es profesora adjunta en la cátedra de Anatomía Descriptiva y Topográfica e integra el cuerpo docente del curso de embriología y anatomía sistemática de la carrera de Medicina Veterinaria, así como el curso de anatomía e histología básica de la carrera de Microbiología. Es docente investigador categoría V y acredita numerosas publicaciones en el área de la docencia universitaria y sobre la anatomía de los animales domésticos.

El Med. Vet. Jonatan Terminiello Correa es graduado de la Universidad Nacional de La Plata con el título de Médico Veterinario y se encuentra realizando la maestría en anatomía y fisiología animal de la Universidad Nacional de Río Cuarto. Actualmente es profesor adjunto en la cátedra de Anatomía Descriptiva y Topográfica e integra el cuerpo docente del curso de embriología y anatomía sistemática. También se desempeña como jefe de trabajos prácticos de la cátedra y servicio de Cirugía la Facultad de Ciencias Veterinarias de la UNLP. Se ha incorporado recientemente al sistema de incentivos del docente investigador universitario. Acredita numerosas publicaciones en el área de la docencia universitaria y sobre la anatomía de los animales domésticos.

El Med. Vet. Federico Álvarez es graduado de la Universidad Nacional de La Plata con el título de Médico Veterinario y se encuentra realizando la carrera del doctorado en la misma institución. Actualmente es ayudante diplomado en la cátedra de Anatomía Descriptiva y Topográfica e integra el cuerpo docente del curso de embriología y anatomía sistemática. También desarrolla la profesión en forma independiente en la zona de la Ciudad de La Plata. Acredita varias publicaciones en el área de la docencia universitaria y sobre la anatomía de los animales domésticos.

La Med. Vet. Mariángeles Vita es graduada de la Universidad Nacional de La Plata con el título de Médica Veterinaria y actualmente es la secretaria académica de la Facultad de Ciencias Veterinarias. Se encuentra realizando la maestría en anatomía y fisiología animal de la Universidad Nacional de Río Cuarto. Es profesora adjunta de la cátedra de Anatomía Comparada e integra el cuerpo docente del curso de anatomía veterinaria de la carrera de Medicina Veterinaria, así como del curso de anatomía e histología básica de la carrera de Microbiología. Acredita numerosas publicaciones en el área de la docencia universitaria y sobre la anatomía de los animales domésticos.

El Med. Vet. y Ph. D. Gustavo Zuccolilli es graduado de la Universidad Nacional de La Plata con título de Médico Veterinario y obtuvo su doctorado en la Universidad de Tokio, Japón. Actualmente es profesor titular en la cátedra de Anatomía Descriptiva y Topográfica y cátedra de Anatomía Comparada de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la UNLP. Coordina el curso de grado de anatomía veterinaria de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la UNLP y el curso de posgrado de Neurofisiología en la Universidad Nacional de Río cuarto. Es docente investigador categoría II, posee suficiencia investigadora obtenida en la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla, España y la especialidad en docencia universitaria de la UNLP. Acredita numerosas publicaciones en el área de la docencia universitaria y sobre la anatomía de los animales domésticos. Ha dirigido y codirigido trabajos de tesis doctorales, de maestría y pasantías de posgrado.

Cambiaggi, Vanina

Neuroanatomía y neurofisiología animal : conceptos para medicina veterinaria / Vanina Cambiaggi ; Gustavo Zuccolilli; Coordinación general de Gustavo Zuccolilli. - 1a ed. - La Plata : Universidad Nacional de La Plata ; La Plata : EDULP, 2026.

Libro digital, PDF - (Libros de cátedra)

Archivo Digital: descarga

ISBN 978-950-34-2720-0

1. Neurociencias. 2. Sistema Nervioso Central. 3. Neuroanatomía. I. Zuccolilli, Gustavo II. Zuccolilli, Gustavo, coord. III. Título.

CDD 636.089

Diseño de tapa: Dirección de Comunicación Visual de la UNLP

Universidad Nacional de La Plata – Editorial de la Universidad de La Plata

48 N.º 551-599 / La Plata B1900AMX / Buenos Aires, Argentina

+54 221 644 7150

edulp.editorial@gmail.com

www.editorial.unlp.edu.ar

Edulp integra la Red de Editoriales Universitarias Nacionales (REUN)

Primera edición, 2025

ISBN 978-950-34-2720-0

© 2026 - Edulp

n
naturales


EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA