

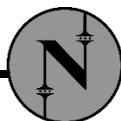
NEUROFISIOLOGÍA

CAT. 2

PROF. DR. ALBERTO IORIO

Segundo Parcial

Bibliografía Obligatoria



CONTENIDOS

- Bear M.F., et al. (1998). Neurociencia. Explorando el Cerebro. Barcelona. Masson Wilkins & Wilkins. Cap. 21: Pp: 601-614.
- Purves, D.; et al. (2001). Invitación a la Neurociencia. Cap. 27: Sueño y Vigilia
- Carlson, N. *Fisiología de la conducta*. Cap. 15: “Comunicación humana”.
- Carlson, N. *Fisiología de la conducta*. Cap. 8: “Control del movimiento.
- Sacks, O. El hombre que confundió a su mujer con un Sombrero: Cap. “El Hombre que confundió a su Mujer con un Sombrero”.
- Carlson, N. R. (1996). Comunicación humana. En Carlson, N.R. Fundamentos de Psicología Fisiológica. México: Prentice Hall.
- Bear M.F., et al. (1998). Neurociencia. Explorando el Cerebro. Barcelona. Masson Wilkins & Wilkins. Cap. 20
- Carlson, N. *Fisiología de la conducta*. Cap. 13: “Aprendizaje y memoria: mecanismos básicos”
- Carlson, N. *Fisiología de la conducta*.14: “Aprendizaje relacional y amnesia”.

- Sacks, O. El hombre que confundió a su mujer con un Sombrero: Cap. “El marinero perdido”.
- Carlson, N. *Fisiología de la conducta*. Cap. 11 : “Emoción”
- Curtis, H. *Biología*. Cap. 46: “Integración y control I: El sistema endocrino”.
- Bear. *Neurociencias. Explorando el cerebro*. Cap. 16: “Mecanismos cerebrales de las emociones” (pág. 432 – 455).
- LeDoux. Emoción, memoria y cerebro. Investigación y ciencia. Pp: 38-45.
- Purves, D. Invitación a la Neurociencia. Cap. 28: “Las emociones”
- Ficha de Cátedra: La respuesta de estrés. Sánchez Negrete
- Carlson, N. *Fisiología de la conducta*. Cap. 9: “Sueños y ritmos biológicos”.
- Carlson, N. *Fisiología de la conducta*. Cap. 10: “Conducta reproductora”.
- Carlson, N. *Fisiología de la conducta*. Cap.12: “Conducta de ingesta”.
- Carlson, N. *Fisiología de la conducta*. Cap. 4: “Psicofarmacología”.
- Carlson, N. *Fisiología de la conducta*. Cap. 16: “Esquizofrenia y trastornos afectivos”.

Imagínese en una fiesta atestada de gente, rodeado por música a todo volumen y el parloteo de cientos de personas. A pesar de que está bombardeado por ruidos procedentes de todas direcciones, es capaz de concentrarse en la conversación que está manteniendo e ignorar la mayor parte del resto del ruido y hablar. Está usted *prestando atención* a una conversación. A sus espaldas, oye que alguien menciona su nombre y decide escuchar disimuladamente. Sin darse la vuelta, centra su atención en esa otra conversación para saber de lo que están diciendo sobre usted.

El estado de procesar selectivamente fuentes simultáneas de información es lo que se conoce como atención. En el sistema visual la atención permite que nos concentremos en un objeto entre otros muchos de nuestro campo visual. También se producen interacciones entre modalidades. Por ejemplo, si está realizando una tarea visual que requiere atención, como la lectura, será menos sensible a los ruidos que le lleguen. Claramente, la atención tiene que ver con el procesamiento preferente de la información sensitiva. Entre las imágenes, los sonidos y los sabores que llegan a nuestro cerebro, somos capaces de prestar atención selectivamente a una parte de la información y de ignorar el resto.

La energía mental adicional que se necesita para prestar atención tiene importantes efectos beneficiosos en la ejecución de varias tareas funcionales. Aunque no se trate simplemente de un problema de atención, su importancia se pone de manifiesto en la afección conocida como trastorno por déficit de atención con hiperactividad (cuadro 21-1). ¿Qué sucede en el cerebro cuando se presta atención a algo? Los estudios sobre el cerebro humano realizados con técnicas de diagnóstico por la imagen y los registros de neuronas concretas muestran que la actividad cortical se ve alterada significativamente por la atención que prestamos. Pero antes de observar las repercusiones neurales de la atención, examinemos algunos datos clave sobre las manifestaciones de la atención relativas al comportamiento. Para ello, nos centraremos en la atención visual, en la que los estudios conductistas están más estrechamente relacionados con la investigación fisiológica.

Cuadro 21-1

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

Es la última lectura del año escolar. Es incapaz de concentrarse en el profesor, ya que mira con anhelo la hierba y los árboles que se encuentran al otro lado de la ventana. A veces todos tenemos dificultades para concentrarnos en nuestro trabajo, permanecer sentados y resistir la necesidad de movernos. Sin embargo, para millones de personas, el síndrome que se ha denominado *trastorno por déficit de atención con hiperactividad* (TDAH) interfiere, de forma habitual y grave, en su capacidad para realizar las cosas.

Las tres características relativas al comportamiento que se asocian habitualmente al TDAH son la falta de atención, la hiperactividad y la impulsividad. Los niños suelen mostrar estos comportamientos más que los adultos, pero, si son significativamente intensos, se podría diagnosticar un TDAH. Según algunos cálculos, el 5-10% de todos los niños del mundo en edad escolar sufriría TDAH, un trastorno que interfiere con el trabajo escolar e influye en los compañeros de clase. Los estudios de seguimiento muestran que muchas personas diagnosticadas de TDAH siguen mostrando algunos síntomas en la edad adulta.

Aunque se desconoce la causa de este trastorno, se cuenta con algunas pistas. Por ejemplo, los investigadores han descrito que en las imágenes obtenidas por resonancia magnética hay varias estructuras cerebrales, entre ellas la corteza prefrontal y los ganglios basales, que son más pequeñas en los niños con TDAH. No está claro si estas diferencias tienen importancia en el comportamiento, y no son lo suficientemente fiables como para diagnosticar el trastorno. Sin embargo, la posible afectación de estas estructuras es curiosa, porque han intervenido en la regulación y la planificación de la conducta. Recuérdese a Phineas Gage, quien presentó una gran dificultad para elaborar y llevar a cabo proyectos tras una grave lesión en la corteza prefrontal (v. cuadro 18-1).

Son diversos los datos que sugieren que la herencia desempeña un importante papel en el TDAH. Los hijos de padres con este trastorno tienen mayor probabilidad de sufrirlo, y un niño tendrá una probabilidad mucho mayor de presentarlo si un gemelo idéntico lo sufre. También pueden intervenir factores no genéticos, como la lesión cerebral y el parto prematuro. Se ha descrito que varios genes relacionados con la función de las neuronas dopaminérgicas son anormales en las personas con TDAH. Entre ellos se encuentran el gen del receptor dopaminérgico D4, el gen del receptor dopaminérgico D2 y el gen del transportador de dopamina. En capítulos anteriores se ha descrito lo importante que es la transmisión dopaminérgica en diversos comportamientos, por lo que será un reto poder aclarar la participación de la dopamina en el TDAH.

Actualmente, el tratamiento más habitual para este trastorno, además de la terapia conductista, lo constituyen sustancias como el metilfenidato, un estimulante leve del sistema nervioso central similar a las anfetaminas. También inhibe el transportador de dopamina, aumentando el efecto postsináptico de ésta. El metilfenidato disminuye eficazmente la impulsividad y la falta de atención, aunque siguen

existiendo dudas sobre su uso a largo plazo.

Volver al principio

▼ CONSECUENCIAS DE LA ATENCIÓN SOBRE EL COMPORTAMIENTO

En la mayoría de las situaciones, si deseamos visualizar algo bien, movemos los ojos de forma que la imagen del objeto que nos interesa se forme sobre la fovea de cada uno de ellos. Esta conducta lleva implícito que la mayor parte del tiempo estamos prestando atención a algo cuya imagen se forma en nuestra fovea. Sin embargo, es posible desviar la atención hacia objetos cuyas imágenes se proyectan en zonas de la retina situadas por fuera de la fovea. Desviar la atención hacia algún punto de la retina mejora el procesamiento visual de diversas formas, dos de las cuales son el aumento de la detección y los tiempos de reacción más rápidos.

Aumento de la detección

La figura 21-1 ilustra un experimento para estudiar los efectos de dirigir la atención visual hacia diferentes puntos. El observador se fijaba en un punto central y debía decir si un estímulo objetivo brillaba en un punto situado a la izquierda del punto de fijación, a la derecha o en ningún sitio. La tarea era difícil, porque el estímulo era pequeño y breve. El experimento contaba con varios procedimientos especiales para identificar los efectos de la atención. Cada intento empezaba con la presentación de un estímulo de referencia en el punto de fijación. Este estímulo era un signo más, una flecha que apuntaba hacia la izquierda o una flecha que apuntaba hacia la derecha. Tras la extinción de este estímulo de referencia, seguía un intervalo variable durante el cual se veía el punto de fijación. En la mitad de los intentos no había más estímulos; en la otra mitad se hacía destellar un pequeño círculo durante 15 ms, en el lado izquierdo o en el derecho.

Un elemento clave del experimento es que el estímulo de referencia se utilizaba para dirigir la atención. Si el estímulo central era un signo más, la probabilidad de que un pequeño círculo apareciera a la izquierda o la derecha era la misma: el signo más era un «estímulo neutro». Si ese primer estímulo era una flecha dirigida hacia la izquierda, la probabilidad de que apareciera un estímulo en ese lado era cuatro veces mayor que la probabilidad de que lo hiciera a la derecha. Si el estímulo inicial era una flecha que apuntaba hacia la derecha, la probabilidad de que apareciera otro estímulo a la derecha era cuatro veces mayor que la probabilidad de que lo hiciera a la izquierda. Si el estímulo objetivo aparecía en el lado hacia el que apuntaba el de referencia, éste era considerado «válido»; se le consideraba «no válido» si apuntaba hacia el lado contrario del lado en que aparecía el estímulo objetivo. El observador debía mantener los ojos dirigidos hacia el frente, pero, para dar las respuestas más correctas en la difícil tarea de detectar los círculos que han aparecido, sería conveniente hacer uso del estímulo de referencia. Por ejemplo, si el primer estímulo fue una flecha hacia la izquierda, sería más conveniente prestar atención a la localización izquierda del siguiente estímulo.

En cada una de las personas que realizaron este experimento los datos obtenidos consistían en el porcentaje de veces en que se detectaba correctamente un círculo. Puesto que no existía un círculo objetivo en la mitad de los intentos, el observador no podía lograr un porcentaje elevado de aciertos «haciendo trampa» (diciendo que siempre había un estímulo en el lado hacia el que apuntaba la flecha). Cuando la referencia era un signo más, los observadores detectaron un estímulo objetivo en el 60% de los intentos en los que se presentó uno. Cuando el primer estímulo era una flecha hacia la derecha, los observadores detectaron un estímulo objetivo en ese lado en el 80% de las veces en las que se presentó ahí el estímulo. Sin embargo, cuando la referencia apuntaba hacia la derecha, los observadores detectaron un segundo estímulo a la izquierda en sólo el 50% de las veces en las que se presentó allí. Con la adecuada inversión de izquierda a derecha, los resultados fueron aproximadamente los mismos con las flechas señalando hacia la izquierda. En la figura 21-2 se resumen los resultados.

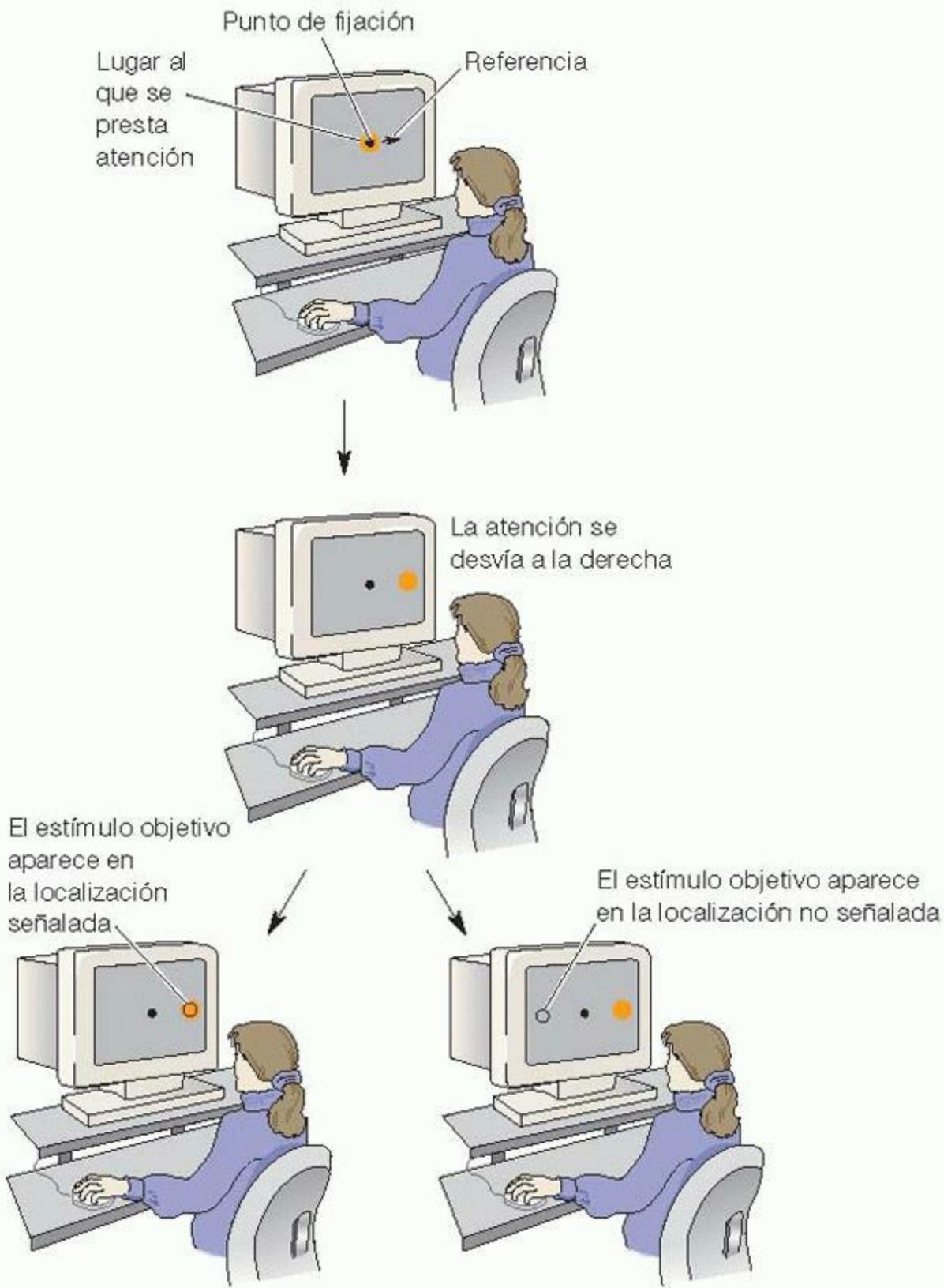


FIGURA 21-1 Medición del efecto de la atención sobre la detección visual. Mientras un observador mantiene una fijación constante, se le dirige una señal para desviar su atención hacia un lado de la pantalla del ordenador. En cada prueba el observador indica si se ve un estímulo objetivo circular a uno u otro lado de la pantalla.

Herramientas de imágenes

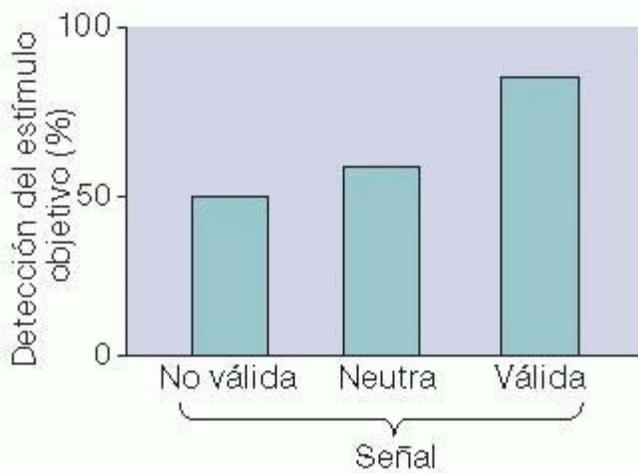


FIGURA 21-2 Efecto de la señalización sobre la detección del estímulo objetivo. Las personas indicaban si se detectaba un pequeño círculo a la izquierda o a la derecha del punto de fijación. En algunos intentos la señal era neutra, sin proporcionar indicación alguna del lado en el que aparecería el círculo. Los observadores detectaron el círculo en un mayor porcentaje de intentos cuando una pequeña flecha en el punto de fijación indicaba correctamente el lado en el que aparecería el estímulo objetivo (es decir, la señal válida). Si la señal no era válida, apuntando hacia el otro lado del círculo, éste tenía menos probabilidad de ser detectado.

Herramientas de imágenes

¿Qué es lo que indican estos datos? Para responder, debemos imaginar lo que hacía uno de los observadores. Es evidente que la expectativa del observador basada en los estímulos de referencia influía en la capacidad para detectar los estímulos siguientes. Parece que los indicadores en forma de flecha hacían que el observador desviara la atención hacia el lado en que apuntaba la flecha, aunque sus ojos no se movieran. Probablemente esta *desviación encubierta de la atención* hacía que fuera más fácil detectar los siguientes estímulos, en comparación con los intentos en los que el estímulo central era un signo más. Por el contrario, el observador era menos sensible a los objetivos presentados en el lado de fijación opuesto al lado hacia el que la flecha apuntaba. Según estos resultados y los obtenidos en otros muchos experimentos similares, nuestra primera conclusión sobre los efectos que la atención ejerce sobre el comportamiento es que facilita la detección de las cosas. Esto es posiblemente una de las razones por las que podemos escuchar una conversación entre muchas cuando le prestamos nuestra atención.

Tiempos de reacción más rápidos

Usando una técnica experimental similar a la anterior, los investigadores han demostrado que la atención aumenta la velocidad de las reacciones en los estudios de percepción. En un experimento típico un observador se fijaba en un punto central de la pantalla de un ordenador, y se le presentaban estímulos objetivo a la izquierda o a la derecha del punto de fijación. Sin embargo, en este experimento, se pedía al observador que esperara a percibir un estímulo en cualquier localización para presionar un botón. Se midió el tiempo que el observador tardaba en reaccionar a la presentación de un estímulo, independientemente de si se trataba de un signo más o de una flecha que apuntaba a la izquierda o a la derecha. Antes del estímulo objetivo se presentaba uno de referencia, ya fuera un signo más o una flecha hacia la izquierda o hacia la derecha. Las flechas indicaban el lado en que era más probable que apareciera un estímulo, mientras que el signo más significaba que había la misma probabilidad para ambos lados.

Los resultados obtenidos de este experimento demostraron que los tiempos de reacción de un observador estaban influidos por el lugar hacia donde el primer estímulo indicaba al observador que debía dirigir su atención. Cuando la señal central era un signo más, tardaba unos 250-300 ms en presionar el botón. Cuando una flecha inicial indicaba correctamente hacia dónde aparecería el estímulo (p. ej., flecha hacia la derecha y estímulo objetivo a la derecha), los tiempos de reacción eran 20-30 ms más rápidos. Por el contrario, cuando la flecha apuntaba en una dirección y el estímulo aparecía en el lado contrario, el observador tardaba 20-30 ms más en reaccionar y presionar el botón. En el tiempo de reacción se incluía el tiempo de transducción en el sistema visual, el tiempo para el procesamiento visual, el tiempo para tomar una decisión, el tiempo para codificar el movimiento del dedo de la mano y el tiempo para presionar el botón. Sin embargo, existía un efecto, pequeño pero fiable, que se basaba en la dirección hacia la que las flechas dirigían la atención del observador (fig. 21-3). Si suponemos que la atención hacia los objetos visuales no tiene un efecto directo sobre la transducción visual o la codificación motora, nos quedamos con la hipótesis de que la atención puede alterar la velocidad de procesamiento visual o el tiempo que se tarda en tomar una decisión para presionar el botón.

Síndrome de negligencia unilateral como un trastorno de la atención

En el capítulo 12 se expuso brevemente el síndrome de negligencia unilateral, en el que la persona parece ignorar objetos, otras personas y a veces las partes de su propio cuerpo situados a un lado del centro de su mirada. Algunos opinan que este síndrome es un déficit

unilateral de atención. Las manifestaciones de esta afección son tan extrañas que resultan difíciles de creer si no se contemplan directamente. En los casos leves el comportamiento puede no ser evidente con la observación casual. En los casos graves, sin embargo, el paciente actúa como si la mitad del universo ya no existiera. Puede afeitarse sólo un lado del rostro, lavarse los dientes de un solo lado de la boca, vestir únicamente un lado de su cuerpo o tomar alimentos de sólo un lado del plato.

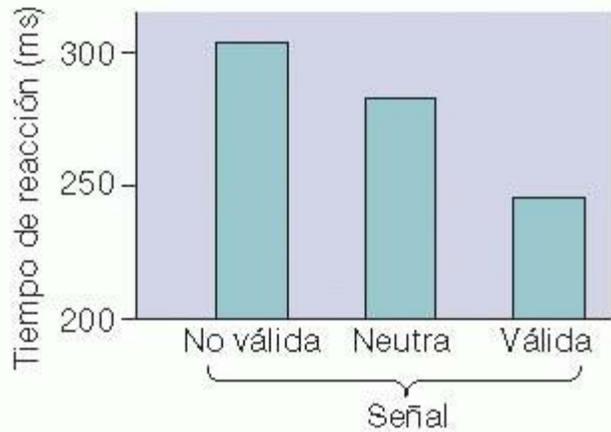


FIGURA 21-3 Efecto de la señalización sobre el tiempo de reacción. En las pruebas con indicación neutra ésta era un signo más, lo que no proporcionaba indicación alguna de la probable localización del siguiente estímulo objetivo. En las pruebas con referencias válidas, la indicación en forma de flecha señalaba hacia la localización en la que aparecía el estímulo objetivo, acelerando las reacciones a éste. Cuando la indicación no era válida, señalando en dirección opuesta a donde aparecía después el estímulo, los tiempos de reacción eran más lentos. (Adaptado de Posner, Snyder y Davidson, 1980, fig. 1.)

Herramientas de imágenes



FIGURA 21-4 Síndrome de negligencia unilateral. Dos meses después de sufrir un AVC que afectó a la corteza parietal del lado derecho, el artista realizó el autorretrato superior izquierdo, en el que prácticamente no existe el lado izquierdo. Unos 3,5 meses después del AVC, el lado izquierdo presenta algún detalle, pero no tanto como el lado derecho (arriba a la derecha). A los 6 meses (abajo a la izquierda) y a los 9 meses (abajo a la derecha) de sufrir el AVC, el lado izquierdo del retrato ha ido ganando detalles. (De Posner y Raichle, 1994, pág. 152.)

Herramientas de imágenes

Como la aparición de este síndrome es menos frecuente tras la lesión del hemisferio izquierdo, se ha estudiado fundamentalmente en relación con el descuido del lado izquierdo del espacio como consecuencia de la lesión del lado derecho de la corteza cerebral. Además de no prestar atención a los objetos del lado izquierdo, algunos pacientes lo niegan. Por ejemplo, pueden decir que su mano izquierda no está realmente paralizada o, en casos extremos, negarse a creer que una extremidad de su lado izquierdo forma parte de su cuerpo. La figura 12-23 es un ejemplo típico de la sensación distorsionada del espacio que tienen estos pacientes. Si se les pide que realicen un dibujo, pueden sobrecargar todas las características del lado derecho, dejando la mitad izquierda en blanco. Un ejemplo particularmente llamativo son los dibujos que se muestran en la figura 21-4, realizados por un artista mientras se recuperaba de un accidente vascular cerebral (AVC).

Si se pide a una persona con síndrome de negligencia unilateral que cierre los ojos y que apunte hacia la línea media de su cuerpo, lo hará típicamente señalando demasiado a la derecha, como si su lado izquierdo hubiera encogido. Si se les vendan los ojos y se les pide que exploren los objetos colocados frente a ellos en la mesa, los pacientes se comportan normalmente al explorar los objetos situados al lado derecho, pero de manera dispersa al probar en el lado izquierdo. Todos estos ejemplos indican un problema en la relación con el espacio que los rodea.

Este síndrome se asocia con mayor frecuencia a lesiones de la zona posterior de la corteza parietal del hemisferio derecho. Se ha documentado que se produce también tras la lesión de la corteza prefrontal del mismo hemisferio, la corteza cingular y otras zonas. Los investigadores han propuesto que la corteza parietal posterior interviene en la atención que se presta a los objetos situados en diferentes localizaciones del espacio extrapersonal. Si esto es así, el síndrome de negligencia unilateral se podría deber a una interrupción de la capacidad para desviar la atención. Un dato que apoya esta hipótesis es que los objetos del campo visual derecho de los pacientes con este síndrome presentan en ocasiones una eficacia anormal para atraer la atención, y los pacientes pueden tener dificultades para apartar su atención de un objeto situado en ese lado.

No están claros los motivos por los que el síndrome de negligencia unilateral acompaña con mayor frecuencia a la lesión del hemisferio derecho que a la del izquierdo. El hemisferio derecho parece ser dominante en la comprensión de las relaciones espaciales y, en estudios sobre la escisión o división cerebral, se ha mostrado superior en la resolución de rompecabezas complicados. Este hallazgo parece compatible con la mayor pérdida de sentido espacial que se observa tras las lesiones del hemisferio derecho. Una de las hipótesis apunta a que el hemisferio izquierdo interviene en la atención hacia los objetos del campo visual derecho, mientras que el hemisferio derecho lo hace con los objetos situados en ambos campos visuales. Aunque esto explicaría los efectos asimétricos de las lesiones en uno u otro hemisferio, actualmente sólo existen datos sugerentes en apoyo de una hipótesis de este tipo.

Volver al principio

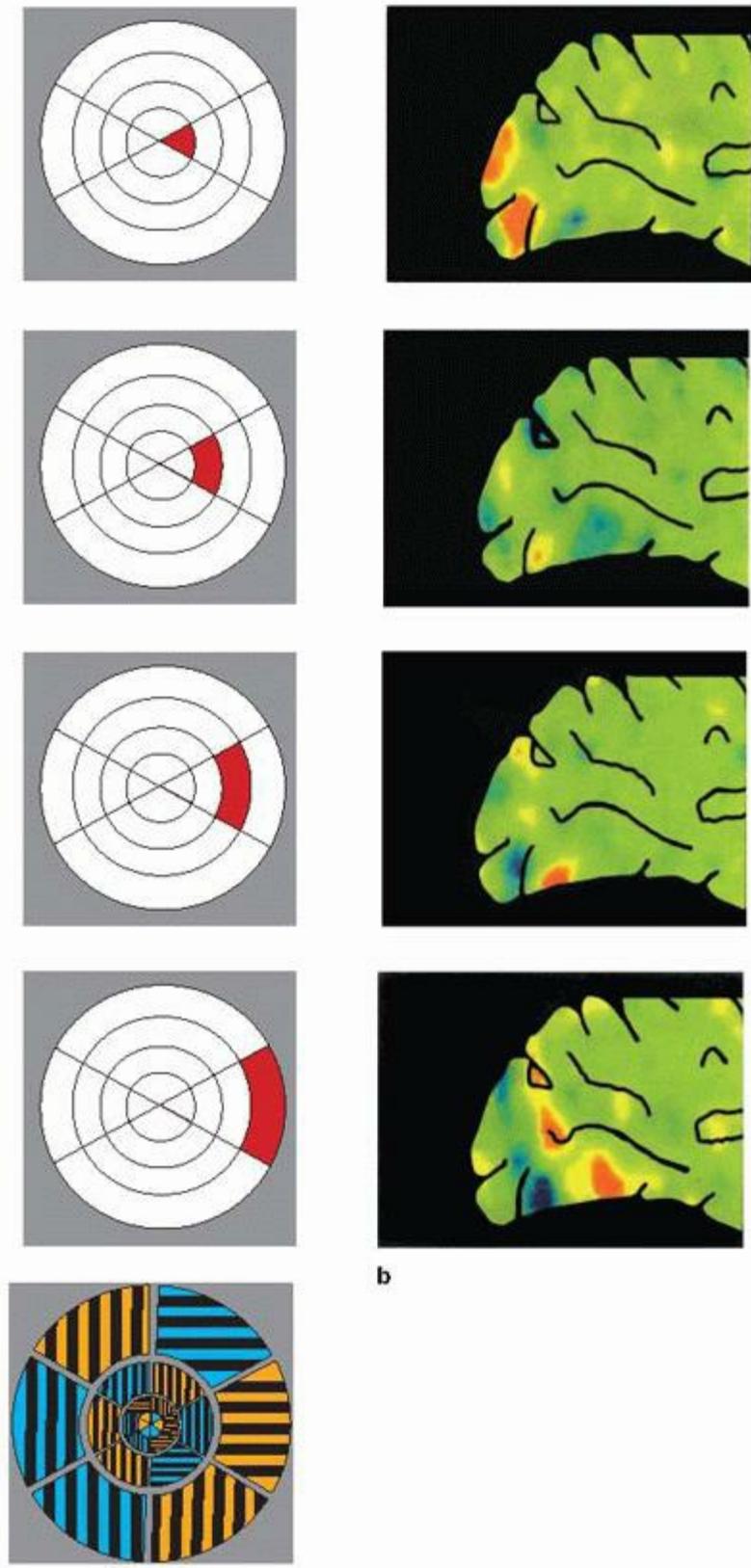
▼ EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA ATENCIÓN

¿Qué sucede en el cerebro cuando desviamos la atención hacia algo? Por ejemplo, en los estudios que se han comentado, ¿aumenta el rendimiento de una persona porque la actividad neurológica de una determinada parte del cerebro sea algo «mejor»? Aunque es concebible que la atención sea estrictamente un proceso cognitivo de alto nivel, los experimentos demuestran que pueden observarse sus efectos en numerosas áreas sensitivas que se extienden desde el área IV hasta las áreas corticales visuales en los lóbulos temporal y parietal. Observaremos primero los estudios de diagnóstico por la imagen del cerebro humano que muestran cambios de actividad asociados a la localización de la atención, y regresaremos luego a estudios realizados con animales que revelan los efectos de la atención sobre neuronas concretas. Estos experimentos muestran las consecuencias de dirigir la atención hacia un punto o hacia una característica. Sólo algunos experimentos recientes han explorado áreas cerebrales que podrían intervenir en la dirección de la atención.

Resonancia magnética funcional de la atención a la localización

Una observación clave realizada en estudios conductistas sobre la atención es que las mejoras en la detección y en el tiempo de reacción son selectivos para la localización espacial. Cuando sabemos dónde es más probable que aparezca un estímulo, desplazamos hacia allí nuestra atención y procesamos la información sensitiva con mayor sensibilidad y rapidez. Una analogía común es que la atención actúa como un foco, que se desplaza para iluminar objetos de interés o importancia particulares. Experimentos recientes con imágenes del cerebro humano obtenidas mediante resonancia magnética funcional (RMf) sugieren que pueden existir cambios selectivos en la actividad cerebral asociados a desplazamientos espaciales de la atención.

En uno de los experimentos las personas colocadas en la máquina de resonancia magnética contemplaban un estímulo, que consistía en segmentos lineales coloreados, dispuestos en sectores circulares a varias distancias con respecto al punto de fijación central (fig. 21-5 a). Se indicaba a la persona el sector al que debía prestar atención, y esta localización variaba cada 10 s. Durante el período de 10 s el color y la orientación de los segmentos lineales cambiaban cada 2 s. Cada vez que los segmentos lineales cambiaban, se pedía a la persona que presionara un botón, si las líneas eran azules y horizontales o de color naranja y verticales, y un segundo botón si las líneas eran azules y verticales o de color naranja y horizontales. La razón para que las personas lo hicieran así era forzarles a prestar atención sobre un determinado sector del estímulo. Recuérdese que las personas siempre mantienen su mirada fija en el centro del estímulo de la diana.



b

a

FIGURA 21-5 Enfoque de la atención. a) Estímulo visual. El estímulo (*estructura inferior*) consta de segmentos lineales de color azul y naranja, dispuestos en sectores que irradian desde el punto de fijación central. La orientación y el color de cada sector variaban cada 2 s. Los cuatro patrones diana indican en rojo el sector al que se pedía que el observador prestara atención. b) Aumento de la actividad en la corteza visual. Los estímulos visuales producen actividad en múltiples áreas visuales corticales, pero se asociaron zonas de actividad aumentada al sector al que se prestaba atención. En estas imágenes, el aumento de actividad lo indican los colores amarillo y rojo. (Cortesía de J.A. Brefczynski y E.A. DeYoe.)

Herramientas de imágenes

El aspecto fascinante de este experimento es lo que sucede cuando varía la localización del sector al que se presta atención. La figura 21-5 b muestra la actividad cerebral registrada con el sector en cuatro localizaciones a distancias cada vez mayores del punto de fijación. Obsérvese cómo las áreas de mayor actividad cerebral se alejan del polo occipital a medida que el sector al que se presta atención se

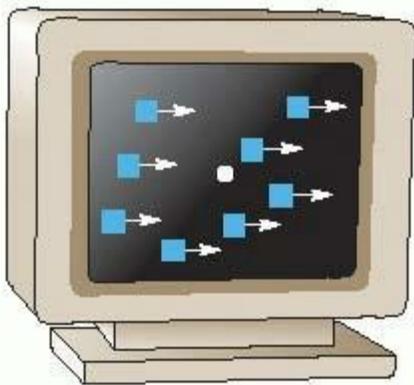
aleja de la fovea. El patrón de actividad cerebral se desplaza de forma retinotópica, incluso con los mismos estímulos visuales, independientemente del sector al que se presta atención. La hipótesis propone que estas imágenes muestran el efecto neurológico del foco de atención desplazándose a diferentes localizaciones.

Tomografía por emisión de positrones de la atención a las características

Los resultados anteriores de la RMf parecen compatibles con la observación comportamental de que la atención visual se puede desplazar independientemente de la posición ocular. Sin embargo, la atención supone algo más que sólo una localización. Imagínese en una ciudad, en invierno, andando por una acera llena de gente y buscando a alguien. Todo el mundo lleva gruesos abrigos, pero usted sabe que su amigo lleva un sombrero rojo. «Concentrándose» mentalmente en el rojo, le será mucho más sencillo encontrar a su amigo. Evidentemente, somos capaces de prestar una particular atención a características visuales como el color para aumentar nuestro rendimiento. Esta atención hacia las características ¿se refleja en la actividad cerebral? La respuesta llegó procedente de estudios realizados con tomografía por emisión de positrones (TEP) en seres humanos.

Steven Petersen y cols., de la University of Washington, utilizaron imágenes de TEP mientras las personas realizaban una labor de discriminación entre «igual» y «diferente» (fig. 21-6). Se hizo brillar una imagen en la pantalla de un ordenador durante 0,5 s; tras un intervalo de tiempo, se hizo brillar otra. Cada una de las imágenes estaba compuesta por pequeños elementos, cuya forma, color y velocidad de movimiento podían variar. El observador debía indicar si las dos imágenes sucesivas eran iguales o diferentes. Aunque la velocidad, la forma y el color de los elementos podían variar todos entre las dos imágenes, se pidió al observador que basara su discriminación entre igual y diferente en una o en todas las características. Según esto, podría medirse la actividad cerebral en respuesta a estímulos idénticos cuando la persona estaba prestando atención a diferentes características. Por supuesto, la actividad cerebral simplemente indicaría dónde eran activadas las neuronas por los patrones visuales, salvo que se añadiera algo al experimento.

Estructura 1



Estructura 2

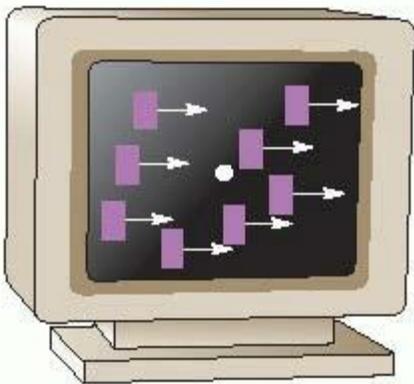


FIGURA 21-6 Estímulos usados para medir la atención a las características. El observador ve dos estructuras, cada una de ellas compuesta por elementos en movimiento que pueden cambiar de forma, color y velocidad de desplazamiento. El observador responde indicando si los estímulos son iguales o diferentes. (Adaptado de Corbetta y et al., 1990, fig. 1.)

Herramientas de imágenes

Para aislar el efecto de la atención, se realizaron dos versiones diferentes del experimento. En los experimentos de *atención selectiva* las personas contemplaban los estímulos y discriminaban entre igual y diferente tras pedirles que se fijaran en una de las características (forma, color o velocidad). En los experimentos de *atención dividida* las personas controlaban al mismo tiempo todas las características

y basaban sus discriminaciones entre igual y diferente en los cambios de cualquiera de ellas. Los investigadores sustrajeron las respuestas de atención dividida de las respuestas de atención selectiva para obtener una imagen de cambios de la actividad cerebral asociada a la atención prestada a una característica.

La figura 21-7 ilustra los resultados. Diferentes áreas de la corteza cerebral tenían mayor actividad cuando se estaban discriminando diferentes atributos de los estímulos. Por ejemplo, mientras la corteza occipital ventromedial era afectada por las tareas de discriminación de color y forma, no lo era cuando se discriminaba la velocidad. Por el contrario, las áreas de la corteza parietal se afectaban al prestar atención al movimiento, pero no cuando las personas se fijaban en el color o la forma. Aunque no es posible saber con seguridad qué áreas corticales se destacaban en estos experimentos, las áreas con actividad aumentada en las diferenciaciones de color y forma pueden corresponder a las áreas V4 e IT, y otras áreas visuales corticales del lóbulo temporal. El área más afectada al realizar la discriminación del movimiento estaba próxima al área MT. Estos efectos de la atención prestada a diferentes características son aproximadamente compatibles con las propiedades de sintonización de las neuronas en las áreas visuales extraextriadas comentadas en el capítulo 10.

Lo que es importante aprender de estos y otros estudios con TEP es que la atención parece afectar a numerosas áreas corticales y que sus mayores efectos se observan más en áreas «tardías» que en áreas «tempranas» del sistema visual. La atención aumenta selectivamente la actividad cerebral, pero las áreas concretas que se afectan dependen de la naturaleza de la labor funcional ejecutada. Estudiaremos ahora con detalle dos de estas áreas y veremos cómo los estudios realizados con monos han aclarado los efectos neurales de la atención.

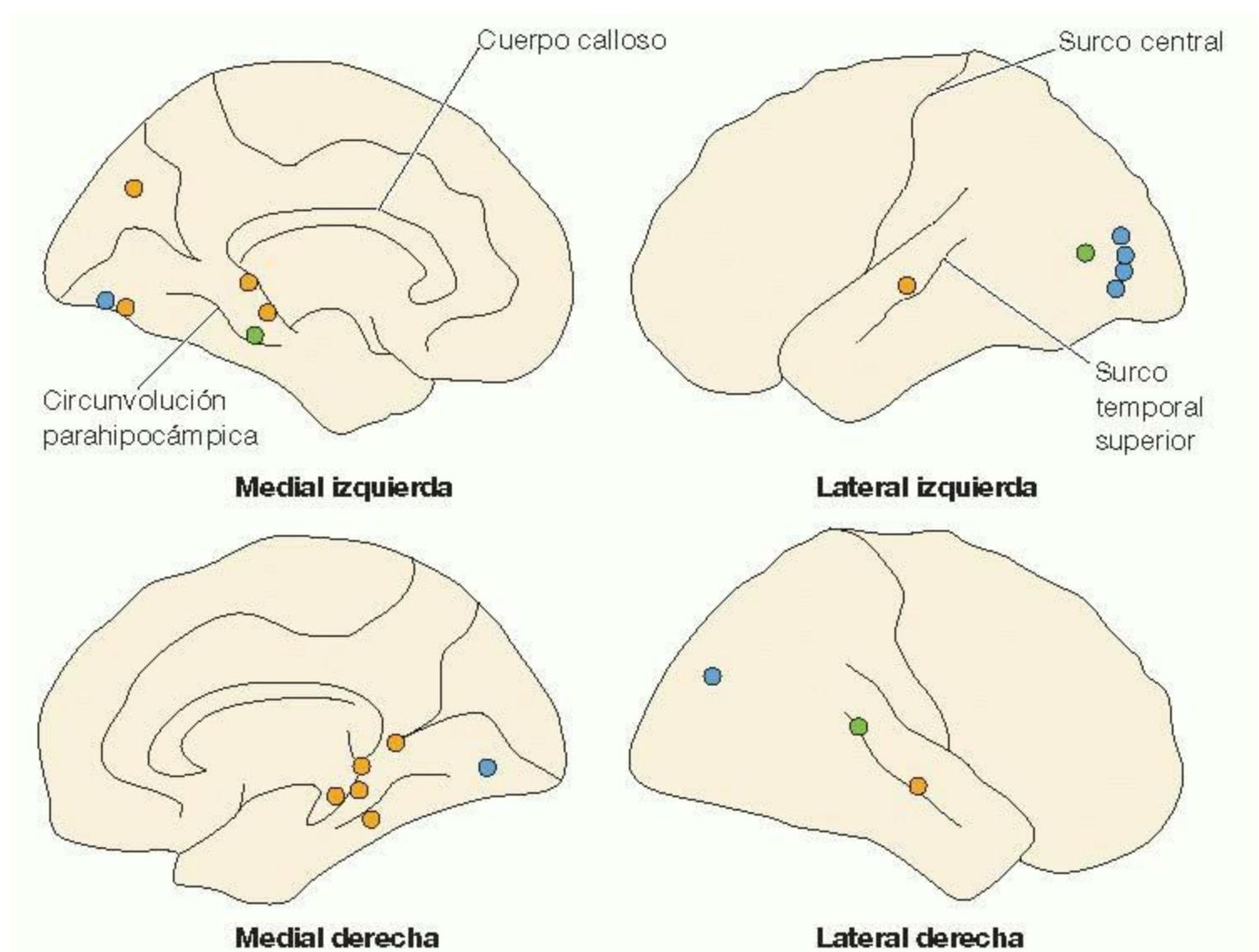


FIGURA 21-7 Efectos de la atención visual específicos de las características. Los símbolos indican dónde era mayor la actividad cerebral en las imágenes de TEP, en experimentos de atención selectiva con respecto a experimentos de atención dividida. En los primeros, las discriminaciones entre igual y diferente se basaban en la velocidad (*verde*), el color (*azul*) o la forma (*naranja*). (Adaptado de Corbetta y et al., 1990, fig. 2.)

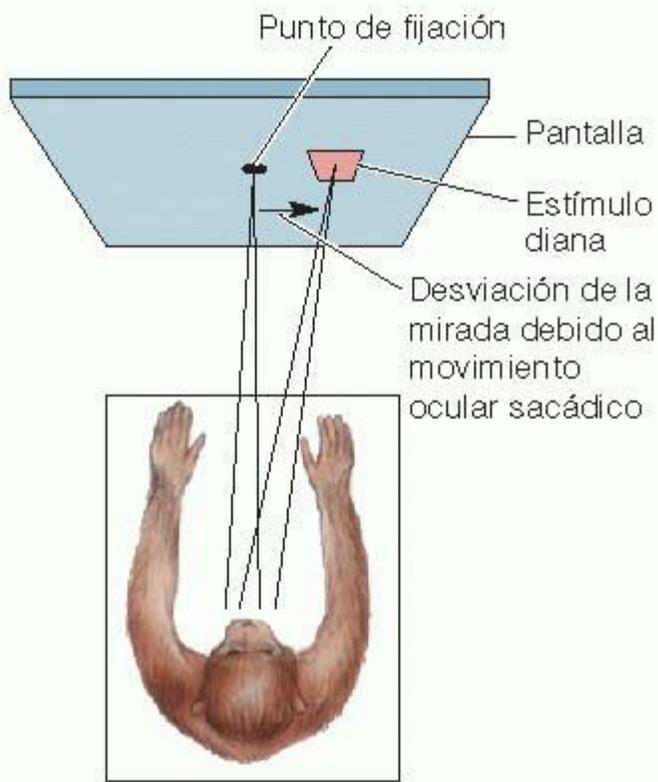


FIGURA 21-8 Tarea condicionada para dirigir la atención de un mono. Mientras se obtienen registros de la corteza parietal posterior, el mono se fija en un punto de la pantalla del ordenador. Cuando aparece un estímulo objetivo periférico (generalmente, en el campo receptor de una neurona), el animal presenta un movimiento sacádico ocular hacia el estímulo. (Adaptado de Wurtz, Goldberg y Robinson, 1982, pág. 128.)

Herramientas de imágenes

Aumento de las respuestas neuronales en la corteza parietal

Los estudios de percepción que se han expuesto antes muestran que en experimentos elaborados cuidadosamente la atención se puede desplazar independientemente de la posición de los ojos. Pero ¿qué suele suceder cuando se mueven éstos? Supongamos que, cuando observamos un objeto enfocado en la fovea, también dirigimos la atención a ésta. Si apareciera un destello de luz brillante en la periferia de su campo visual, se produciría automáticamente un movimiento sacádico o sacudida ocular hacia el destello repentino, de modo que podríamos verlo con la fovea. ¿Qué sucedería con nuestra atención? ¿Se desplazaría antes, durante o después del movimiento ocular? Estudios relativos al comportamiento han demostrado que las desviaciones de la atención pueden producirse en 50 ms, mientras que los movimientos sacádicos tardan 200 ms. Por lo tanto, es bastante probable que la atención se dirija hacia el destello antes de que se muevan los ojos.

La suposición de que la atención cambia de localización antes que un movimiento ocular sirve de fundamento para un experimento realizado por los neurofisiólogos Robert Wurtz, Michael Goldberg y David Robinson, de los National Institutes of Health (cuadro 21-2). Registraron la actividad neural en varios puntos de cerebros de monos para determinar si había un aumento de actividad que pudiera relacionar con la atención, antes de los movimientos oculares. Suponiendo que existe una relación entre las desviaciones de la atención y los movimientos oculares, los investigadores examinaron lógicamente las zonas cerebrales que intervienen en la generación de movimientos sacádicos oculares.

Obtuvieron registros de neuronas de la zona posterior de la corteza parietal de los monos mientras los animales realizaban una sencilla tarea (fig. 21-8). Se cree que esta zona cortical interviene en la dirección de los movimientos oculares, en parte porque la estimulación eléctrica de la zona provocará movimientos sacádicos. Las neuronas parietales tienen campos de recepción visual más bien grandes, que abarcan alrededor del 25% de todo el campo visual. En el experimento un mono se fijaba en un punto de la pantalla de un ordenador; cuando aparecía un estímulo en una localización diferente, se producía una sacudida ocular hacia esa localización. En cada prueba se ubicaba el campo receptor de una neurona cortical, y el estímulo objetivo usado en el experimento se colocaba de forma que apareciera dentro del campo receptor. Como se esperaba, la neurona era excitada cuando el estímulo brillaba en su campo receptor (fig. 21-9 a). Sin embargo, la observación clave que realizaron Wurtz y cols. fue que la respuesta de muchas neuronas de la corteza parietal aumentaba de manera significativa (una ráfaga rápida de potenciales de acción) cuando se producía posteriormente un movimiento sacádico hacia el estímulo (fig. 21-9 b). Este efecto presentaba selectividad espacial, porque el aumento no se observaba si se producía un movimiento sacádico hacia una localización situada por fuera del campo receptor (fig. 21-9 c). El punto es importante porque indica

que el cerebro no era tan sólo más excitable en general.

Cuadro 21-2

Búsqueda de correlatos neuronales de la atención



por Robert Wurtz

Herramientas de imágenes

Como estudiante de doctorado en psicología con Jim Olds en la University of Michigan, reconocí que determinar la actividad neuronal subyacente a funciones cognitivas de nivel elevado, como la atención, necesita tanto el registro de la actividad en el lugar adecuado del cerebro, como contar con el animal de experimentación que realice la tarea funcional adecuada. Tras escuchar una conferencia de David Hubel, en 1961, pensé que el sistema visual sería el lugar adecuado para estudiar. El orden y la especificidad del procesamiento en la corteza visual primaria parecía un lugar ideal para la búsqueda de modulaciones producidas por factores como la atención. Sin embargo, la conducta era un problema, porque los magníficos estudios de Hubel y Wiesel sobre los campos receptores de las neuronas se realizaron con gatos paralizados anestesiados, y si esos animales estuvieran despiertos, moverían los ojos a su antojo y harían imposible el estudio del procesamiento visual que hacía atractivo el sistema. Sin embargo, si pudiera estudiar la respuesta visual de las neuronas durante períodos de fijación normales cuando el animal no estuviera moviendo los ojos, podría conocer el procesamiento junto con el comportamiento.

Tuve la oportunidad de intentarlo tras incorporarme al laboratorio de Ichiji Tasaki en los National Institutes of Health (NIH) en julio de 1966. Empecé recompensando a un mono con zumo de naranja cuando éste detectaba un cambio en un punto luminoso de una pantalla colocada frente a él, un cambio tan pequeño que esperaba que tuviera que mirar justo hacia el frente para verlo. El mono aprendió fácilmente la tarea y, cuando reuní el equipo para registrarlo, estaba preparado para probar mi corazonada. Había tenido la suerte suficiente para poder ver una sesión de registro de Hubel y Wiesel en Harvard unos años antes, y Ed Evarts, del NIH, me ayudó a adaptar el sistema de registro neuronal que había perfeccionado para los monos. Para el registro de los movimientos oculares tuve que idear mi propia técnica para pegar los electrodos sobre la piel junto a los ojos. La técnica funcionó, pero los electrodos se desprendían repetidamente y no podía detectar movimientos pequeños. No obstante, los resultados fueron lo suficientemente buenos como para mostrar que el mono se fijaba realmente y realicé mi primer registro de la corteza visual el día siguiente al Día de Acción de Gracias de 1966. Fue uno de los días más emocionantes de mi vida. Fui capaz de representar un campo receptor de una neurona de VI que respondía mejor a una hendidura de luz, ligeramente inclinada con respecto a la vertical. Supe que mi técnica funcionaba y mi Día de Acción de Gracias fue muy feliz.

Dediqué gran parte de los 2 años siguientes a desarrollar mis métodos, que dependían fundamentalmente de tarjetas digitales lógicas, como en la era anterior a los ordenadores. Elaboré un sistema algo torpe, pero trabajé mucho para determinar las respuestas a preguntas del tipo de si las neuronas de la corteza visual se comportaban de forma sustancialmente diferente en el animal despierto y en el anestesiado, y si se «apagaban» activamente durante los movimientos oculares. Las respuestas fueron negativas. Mi euforia posterior al Día de Acción de Gracias fue prematura. No estaba en el lugar correcto para las preguntas que formulaba.

Decidí entonces mirar hacia el otro lado del sistema visual, el colículo superior en el techo del mesencéfalo, y se me unió Mickey Goldberg. En los primeros experimentos no sabíamos muy bien dónde estábamos en el colículo y el tronco del encéfalo, y tras un día particularmente desesperante Mickey opinó que el colículo había sido puesto en el encéfalo como una zona de práctica para los fisiólogos, porque aparentemente contenía una neurona de cada uno de los tipos de neuronas encefálicas. Pero fue una observación incidental que no es relevante aquí. Observamos que cuando el mono realizaba un movimiento ocular rápido o sacádico hacia un punto de luz que disminuía en el campo receptor de una neurona del colículo la respuesta visual parecía aumentar. Diseñamos entonces una tarea para probar nuestra corazonada: manteníamos siempre igual el punto de luz, pero variábamos si el mono realizaba un movimiento

sacádico hacia él o hacia cualquier otro punto del campo. La respuesta aumentaba sólo con los movimientos sacádicos hacia el punto de luz, y dedujimos que el aumento se relacionaba con la atención del mono hacia el punto. En experimentos posteriores exploramos la relación entre el aumento y la generación del movimiento, y si el efecto aparecía o no en la corteza cerebral.

Muchos laboratorios usan actualmente paradigmas de la atención mucho mejores, y han observado estas respuestas aumentadas en muchas áreas corticales. Aunque mi laboratorio y otros muchos han desarrollado las técnicas que hacen del sistema visual del mono una piedra angular de la neurociencia cognitiva, todo sigue llevando hacia el lugar adecuado en el encéfalo y la pregunta adecuada con respecto al comportamiento.

El aumento que se producía antes de los movimientos sacádicos sería curioso si las neuronas parietales estuvieran simplemente respondiendo a los estímulos visuales. ¿Por qué la respuesta a un estímulo objetivo depende de un movimiento ocular que se produce mucho *después* de que se produzca el estímulo? Una explicación es que la mayor actividad antes de los movimientos sacádicos oculares era una consecuencia de la desviación de la atención hacia la localización dentro del campo receptor de la neurona. Otra posibilidad es que la respuesta aumentada era una señal premotora relacionada con la codificación del posterior movimiento ocular, igual que las neuronas de la corteza motora producen impulsos antes de los movimientos de la mano. Para orientar esta posibilidad, los investigadores realizaron una variación en el experimento en la que la respuesta comportamental variaba de un movimiento sacádico al movimiento de la mano (fig. 21-9 d). De nuevo, existía un aumento de la respuesta al estímulo objetivo en el campo receptor. Esto muestra que el aumento de la respuesta no era una señal premotora para un movimiento sacádico, sino que más bien estaba relacionada con la atención.

No es difícil ver cómo el aumento de la respuesta del tipo observado en la corteza parietal posterior podría intervenir en los efectos que la atención tiene sobre el comportamiento que se comentaban anteriormente. Si la atención dirigida hacia una localización del campo visual por un estímulo de referencia aumenta la respuesta a otros estímulos próximos a esa localización, esto podría explicar el aumento espacialmente selectivo de la capacidad para detectar un estímulo objetivo. Del mismo modo, es posible que un aumento de la respuesta pueda dar lugar a un procesamiento visual más rápido y finalmente a unos tiempos de reacción más rápidos, como se ve en los experimentos de percepción.

Cambios del campo receptor en el área V4

En una serie fascinante de experimentos Robert Desimone y cols., del National Institute of Mental Health, han demostrado efectos sorprendentemente específicos de la atención sobre las propiedades de respuesta de neuronas del área cortical visual V4. En un experimento los monos realizaron una discriminación entre igual y diferente con parejas de estímulos dentro de los campos receptores de neuronas de V4. Como ejemplo, supongamos que una determinada célula de V4 respondía intensamente a barras de luz roja verticales y horizontales en su campo receptor, pero no respondía a barras verdes verticales u horizontales. Las barras rojas eran estímulos «efectivos» y las barras verdes eran estímulos «inefectivos». Mientras el mono se fijaba, se presentaban brevemente dos estímulos (cada uno de ellos efectivo o no efectivo) en diferentes puntos del campo receptor y, tras un intervalo, se presentaban otros dos estímulos en las mismas localizaciones.

En una sesión experimental se enseñó al animal a basar su discriminación entre igual y diferente en los estímulos sucesivos de una de las dos localizaciones dentro del campo receptor. En otras palabras, el animal debía prestar atención a un punto del campo receptor, pero no al otro, para realizar la tarea. El animal empujaba con la mano una palanca en una dirección si los estímulos sucesivos del punto en el que se fijaba eran iguales, y en la dirección opuesta si eran diferentes.

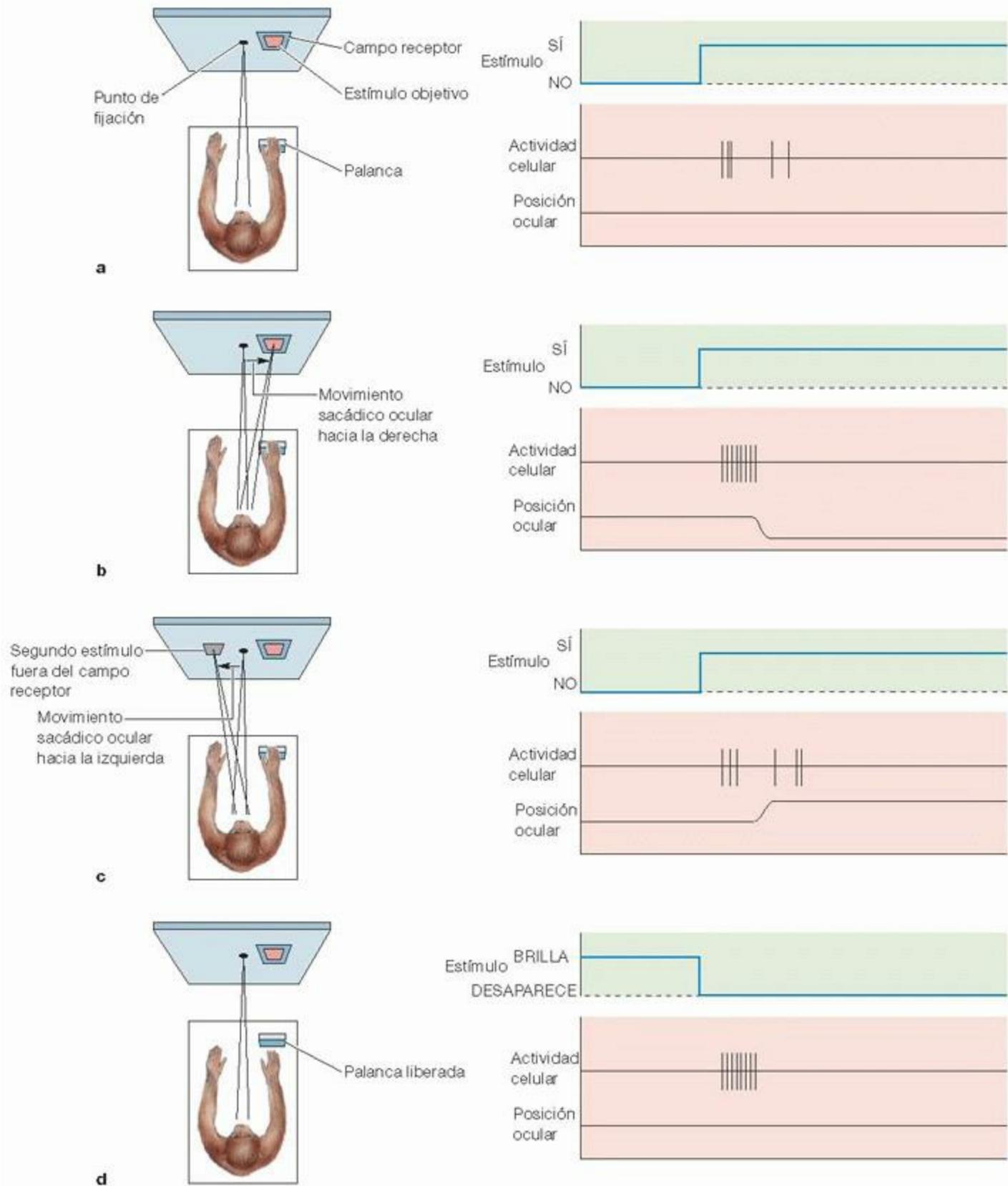


FIGURA 21-9 Efecto de la atención sobre la respuesta de una neurona de la corteza parietal posterior. a) Una neurona de la corteza parietal posterior responde a un estímulo objetivo en su campo receptor. b) La respuesta aumenta si la presentación del estímulo va seguida por un movimiento sacádico ocular hacia éste. c) El aumento del efecto es espacialmente selectivo, porque no se ve si se produce un movimiento sacádico en respuesta a un estímulo que no está en el campo receptor. d) También se observa un aumento cuando la tarea exige que el animal libere una palanca al amortiguarse el punto periférico. (Adaptado de Wurtz, Goldberg y Robinson, 1982, pág. 128.)

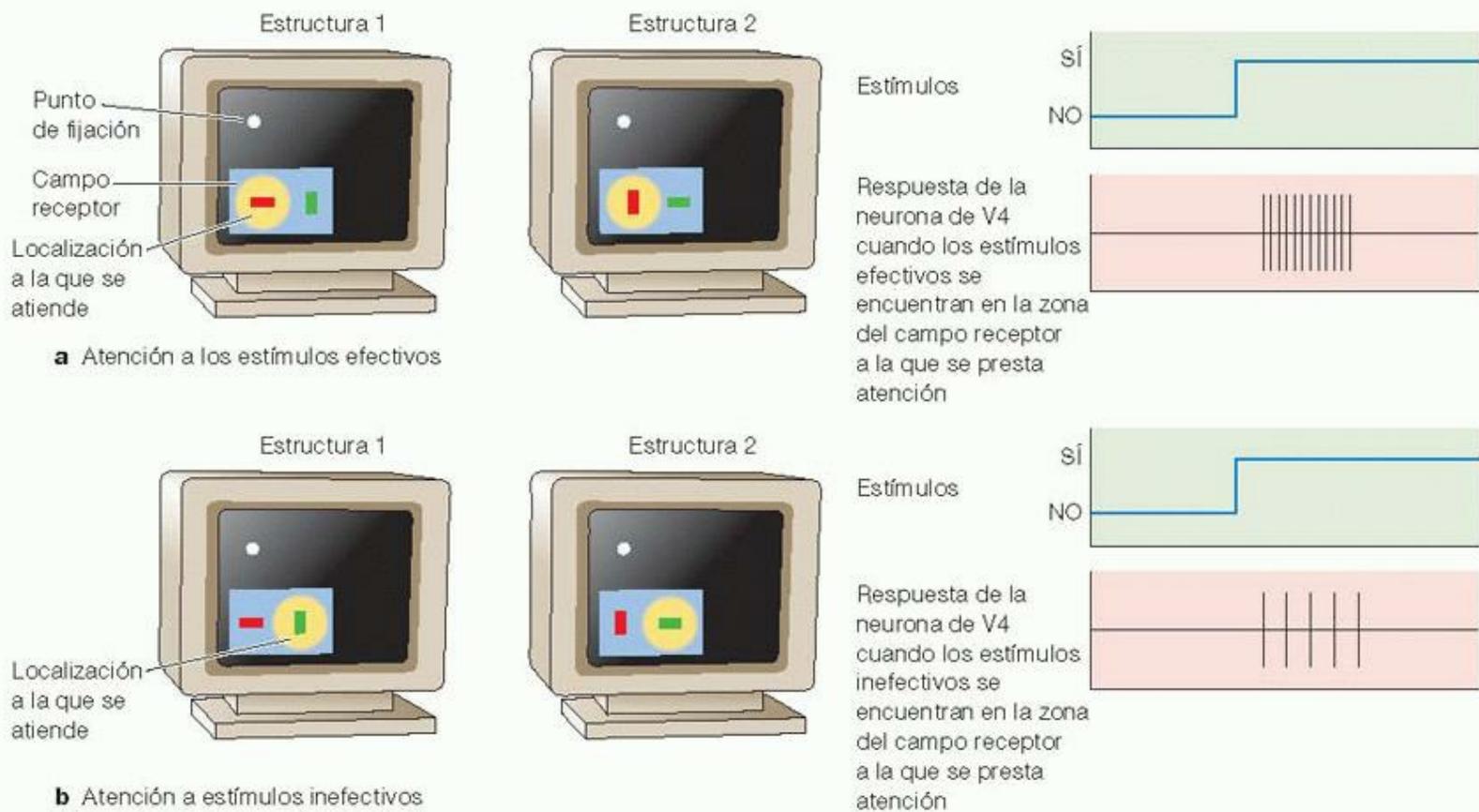


FIGURA 21-10 Efecto de la atención sobre neuronas del área visual cortical V4. El círculo amarillo indica si el mono está prestando atención a a) la localización izquierda o b) la localización derecha del campo receptor. Para esta neurona, las barras luminosas de color rojo producen eficazmente una respuesta y las barras de color verde no la producen. (Adaptado de Moran y Desimone, 1985, pág. 782.) Herramientas de imágenes

Consideremos qué sucedía en un intento cuando aparecían estímulos efectivos en la localización en la que se fijaba la atención y estímulos inefectivos en la otra (fig. 21-10 a). No es sorprendente que la neurona de V4 respondiera intensamente en esta situación, porque había estímulos «efectivos» perfectamente válidos en el campo receptor. Supongamos que después se enseña al mono a basar sus discriminaciones entre igual y diferente en los estímulos de la otra localización del campo receptor (fig. 21-10 b). En esta localización sólo se presentaron estímulos verdes inefectivos.

La respuesta de la neurona debiera haber sido la misma que antes, porque en el campo receptor había exactamente los mismos estímulos ¿no? ¡Incorrecto! Aunque los estímulos eran idénticos, las respuestas de las neuronas de V4 fueron en promedio de una magnitud inferior a la mitad cuando el animal prestaba atención a la zona del campo receptor que contenía los estímulos inefectivos. Es como si el campo receptivo se contrajera alrededor del área receptora de la atención, disminuyendo la respuesta a los estímulos efectivos de la localización a la que no se prestaba atención.

La especificidad de localización de la atención observada en este experimento puede estar directamente relacionada con lo expuesto anteriormente en los experimentos de percepción realizados en seres humanos. Desde el punto de vista de la percepción, la detección aumenta en las localizaciones que reciben atención en comparación con las que no la reciben. No es un salto conceptual excesivamente grande imaginar que la diferencia en la facilidad de la detección en localizaciones a las que se presta atención y a las que no se basa en la mayor actividad provocada por estímulos efectivos en la localización receptora de la atención.

Volver al principio

▼ ¿CÓMO SE DIRIGE LA ATENCIÓN?

Hemos explicado la modulación de la actividad neuronal de varias localizaciones corticales por la atención, y se han documentado efectos similares en otras áreas. Sin embargo, ¿qué es prestar atención? ¿Existen impulsos de «estructuras superiores» que aumentan las respuestas en la corteza parietal, el área V4 y otras áreas cuando se distribuye la atención? Actualmente no hay respuestas claras a estas preguntas. Sin embargo, hay datos que indican que existen tanto estructuras corticales como subcorticales que pueden intervenir en la modulación de la actividad de neuronas de áreas de la corteza sensitiva. A continuación veremos dos de las estructuras candidatas que han sido estudiadas.

Núcleo pulvinar

Una de las estructuras que ha sido estudiada por su posible intervención en la dirección o gobierno de la atención es el núcleo pulvinar del tálamo. Son varias las propiedades que lo hacen una estructura interesante. Por ejemplo, tiene conexiones recíprocas con la mayor parte de las áreas corticales visuales de los lóbulos occipital, parietal y temporal, lo que le proporciona la posibilidad de modular una extensa actividad cortical (fig. 21-11). Además, las personas con lesiones pulvinares responden con lentitud anormal a los estímulos sobre el lado contralateral, fundamentalmente cuando hay estímulos que compiten en el lado homolateral. Esta deficiencia podría reflejar una disminución de la actividad para centrar la atención en objetos del campo visual contralateral.

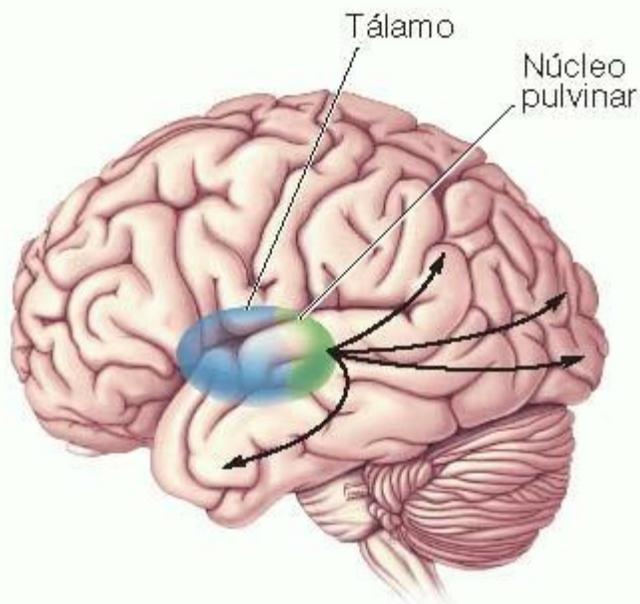


FIGURA 21-11 Proyecciones pulvinares hacia la corteza cerebral. El núcleo pulvinar se encuentra en el tálamo posterior. Envía eferentes diseminados a zonas de la corteza cerebral, entre ellas las áreas V1, V2, MT, corteza parietal y corteza temporal inferior. Herramientas de imágenes

Se ha observado un fenómeno similar en los monos. Cuando se inyecta muscimol, un agonista del neurotransmisor inhibitorio GABA, unilateralmente en el núcleo pulvinar, se suprime la actividad de las neuronas. Desde el punto de vista funcional, la inyección produce una dificultad para desviar la atención hacia estímulos contralaterales, algo que parece similar al efecto de las lesiones pulvinares en los seres humanos. Curiosamente, la inyección de bicuculina, antagonista del GABA, parece facilitar la desviación de la atención hacia el lado contralateral.

La hipótesis de que el núcleo pulvinar desempeña un papel especial en la orientación de la atención plantea varios problemas. Los investigadores han observado que la desactivación unilateral del colículo (tubérculo cuadrigémino) superior o de la corteza parietal posterior tiene efectos sobre el comportamiento similares a la desactivación del pulvinar. Además, las lesiones bilaterales de este núcleo no tienen un gran efecto sobre la atención, como cabría esperar si se tratara de una parte esencial de un sistema de atención.

Atención y movimientos oculares

Cuando algo capta nuestra atención, desplazamos los ojos de forma refleja hacia el objeto de interés. Hemos observado que un estímulo provoca una mayor respuesta en la corteza parietal y otras áreas de la corteza si se produce un movimiento sacádico ocular. Por lo tanto, parece que existe una estrecha asociación entre los movimientos oculares y la atención. Experimentos recientes sugieren que el circuito cerebral responsable de dirigir los ojos hacia objetos de interés podría desempeñar también un papel esencial en la orientación de la atención.

Tirin Moore y cols., de la Princeton University, estudiaron un área cortical conocida como campos oculares frontales (FEF *frontal eye fields*) (fig. 21-12). Existen conexiones directas entre los FEF y numerosas áreas que se sabe que están influidas por la atención, entre ellas las áreas V2, V3, V4, MT y la corteza parietal. Las neuronas de los FEF tienen *campos motores*, pequeñas áreas en el campo visual. Si a los FEF llega suficiente corriente eléctrica, los ojos realizan rápidamente un movimiento sacádico hacia el campo motor de las neuronas estimuladas.

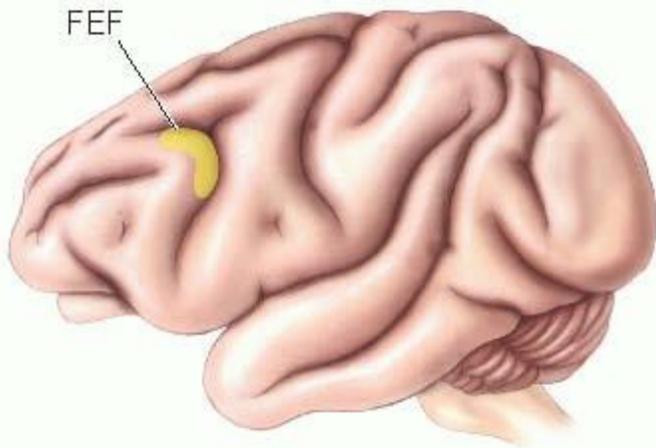


FIGURA 21-12 Localización de los campos oculares frontales en el cerebro del macaco. Los campos oculares frontales (FEF) intervienen en la producción de movimientos oculares sacádicos, y pueden desempeñar un papel en la dirección de la atención. Herramientas de imágenes

En un experimento, Moore y cols. enseñaron a monos a observar un dispositivo visualizador que contenía muchos puntos luminosos pequeños (fig. 21-13 a). Colocaron un electrodo en los FEF y determinaron el campo motor de las neuronas en la punta del electrodo. El animal tenía que fijarse en el centro del dispositivo visual, pero prestando atención a uno de los puntos, el punto «objetivo», especificado por el experimentador. En una de las pruebas, si el punto objetivo se amortiguaba, el mono movía una palanca con la mano; si el punto no se amortiguaba, el mono no la movía. Variando el nivel de luz, los investigadores midieron la diferencia mínima de luz o umbral que era necesaria para que el mono detectara la disminución. Se dificultó la tarea al mono mediante puntos «de distracción» que parpadeaban a intervalos de tiempo aleatorios.

Sin que el mono fuera consciente, en algunos intentos se pasó una pequeña corriente eléctrica al electrodo de los FEF. Hay que señalar que la corriente no era suficiente para dirigir los ojos hacia el campo motor y que el animal continuaba mirando hacia el punto de fijación central. El experimento pretendía determinar si la pequeña estimulación eléctrica aumentaba la capacidad del animal para detectar la disminución de intensidad del punto objetivo: algo así como un «impulso» de atención artificial. En la figura 21-13 b se resumen los resultados.

El histograma muestra que, cuando el estímulo objetivo se localizaba en el interior del campo motor, la diferencia de luz umbral necesaria para detectar la disminución del estímulo era aproximadamente un 10% menos con estimulación eléctrica que sin ella. El lado derecho del histograma de la figura 21-13 b muestra que no aumentó el rendimiento, y que realmente puede que haya empeorado, con la estimulación eléctrica si el estímulo objetivo estaba por fuera del campo motor. Como se previó, la estimulación eléctrica de los FEF mejoró el rendimiento de modo similar a la atención añadida. Además, el efecto de la estimulación eléctrica era específico de la localización, al igual que lo es normalmente la modulación de la atención.

Si estos resultados indican que los FEF forman parte de un sistema para dirigir la atención y mejorar el rendimiento visual de un modo específico para la localización, ¿cómo funcionaría esto? Una de las posibilidades es que la actividad de los FEF que indica la localización de un posible futuro movimiento sacádico ocular retroalimente las áreas corticales a las que está conectado, aumentando allí la actividad. El equipo investigador de Moore probó esta hipótesis obteniendo registros del área V4 durante la estimulación eléctrica de los FEF. Localizaron los electrodos en las dos áreas, de modo que el campo motor de las neuronas de los FEF se superponía a los campos receptores visuales de las neuronas de V4. La figura 21-14 muestra que, cuando se estimulaban los FEF (con una corriente insuficiente para provocar un movimiento sacádico), aumentaba la actividad en V4.

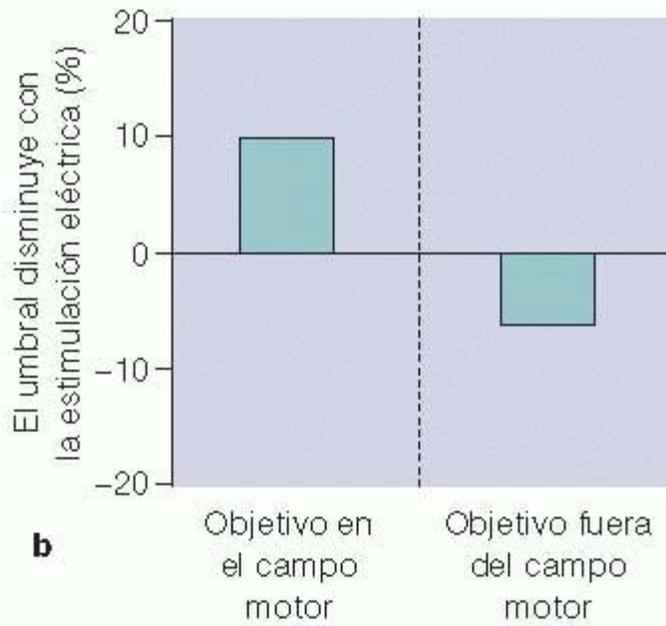
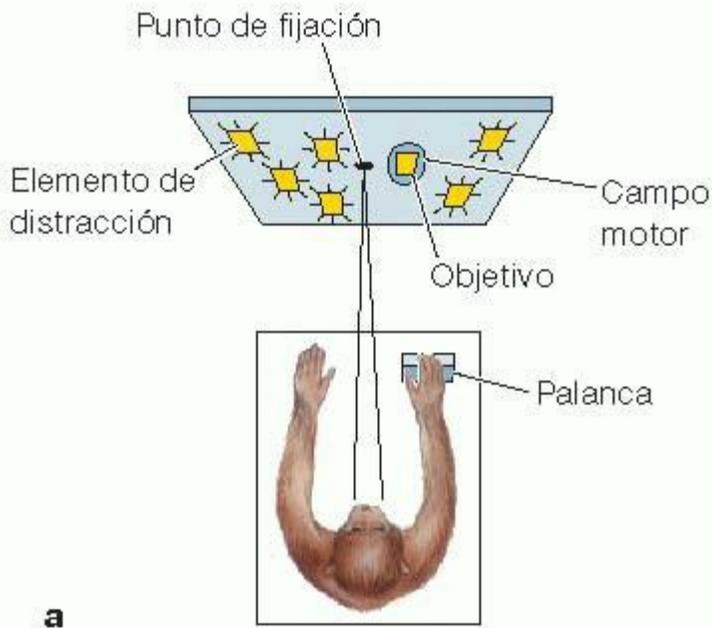


FIGURA 21-13 Efecto de la estimulación de los FEF sobre los umbrales de percepción. a) Un mono contempla puntos en un dispositivo de visualización; todos los puntos parpadean excepto el punto objetivo. El mono suelta una palanca si el punto diana se desvanece. b) Si el punto objetivo se encuentra en el campo motor de neuronas en estudio, la estimulación eléctrica en los FEF disminuye la diferencia de luz umbral necesaria para detectar que el punto objetivo se desvanece. Si el objetivo está por fuera del campo motor, la estimulación eléctrica aumenta ligeramente el umbral. (Adaptado de Moore y Fallah, 2001, fig. 1.)
Herramientas de imágenes

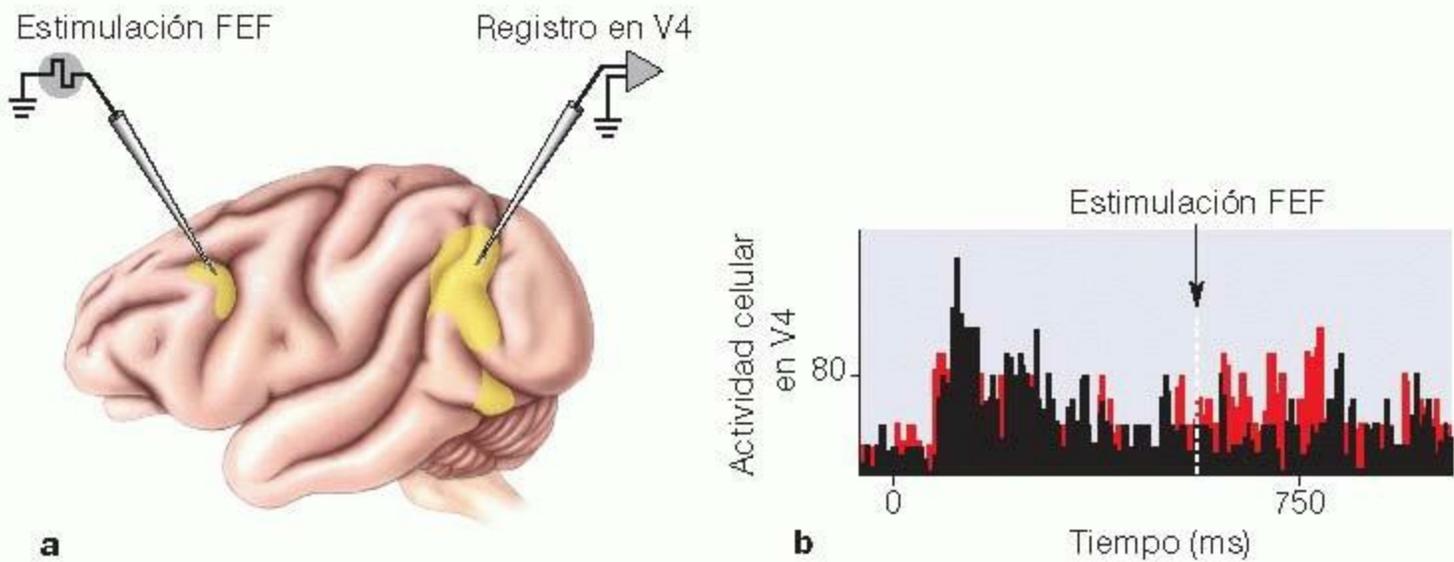


FIGURA 21-14 Efecto de la estimulación de los campos oculares frontales (FEF) sobre la actividad neuronal en el área V4. a) Se pasa una pequeña corriente eléctrica por los FEF mientras se obtiene un registro de la actividad de una neurona en V4. Se presenta un estímulo en el campo receptor de V4 en tiempo cero y se produce la estimulación de FEF tras un intervalo. b) La respuesta en V4 fue mayor en los intentos con estimulación del FEF (*rojo*) que en los que no hubo estimulación (*negro*). (Adaptado de Moore y Armstrong, 2003, pág. 371.)

Herramientas de imágenes

En conjunto, los experimentos de Moore sugieren que la estimulación de los FEF imita tanto los efectos psicológicos de la atención como los relativos al comportamiento. Otros científicos han encontrado resultados similares con la estimulación eléctrica del colículo (tubérculo cuadrigémino) superior, otra estructura que interviene en la generación de movimientos sacádicos oculares. Estos hallazgos constituyen un caso concreto de que la orientación de la atención está integrada con un sistema usado para mover los ojos.

Volver al principio

▼ COMENTARIOS FINALES

Los estudios sobre la atención nos recuerdan la flexibilidad del cerebro humano. Al destinar más energía mental a una localización o característica, podemos aumentar nuestra sensibilidad o el tiempo de reacción. Al mismo tiempo, ignoramos estímulos rivales que tienen menos interés. En los estudios de diagnóstico por la imagen es posible ver claramente los reflejos de nuestro sesgo de atención. Quizá lo más sorprendente sea el hallazgo de que los cambios de la atención se reflejen en las propiedades del campo receptor de neuronas individuales dispersas por el cerebro.

Quizás incluso nos preguntemos por qué necesitamos la atención. Después de todo, si la información sensitiva discurre perfectamente por su camino en el cerebro, ¿por qué no procesarla toda? Una de las posibilidades es que el cerebro no pueda, sencillamente, manejar toda la información sensitiva entrante al mismo tiempo. Por ejemplo, la corteza estriada de un macaco ocupa alrededor del 10% de toda la corteza cerebral. Según cálculos actuales, hay más de otras 20 áreas visuales, aunque muchas son mucho más pequeñas que la corteza estriada. Es probable que estas otras áreas no puedan procesar toda la información detallada representada en el área V1. Si esto es así, la atención desempeña un papel esencial para seleccionar qué información deben recibir los limitados recursos de procesamiento del cerebro. Por este motivo, algunos científicos creen que puede existir una estrecha relación entre la atención y los mecanismos cerebrales de conciencia consciente.

PALABRAS CLAVE

Introducción

atención (pág. 644)

Consecuencias de la atención sobre el comportamiento

síndrome de negligencia unilateral (pág. 647)

¿Cómo se dirige la atención?

núcleo pulvinar (pág. 657)

campo ocular frontal (FEF) (pág. 657)

PREGUNTAS DE REVISIÓN

1. ¿Qué diferencias hay entre los estados conscientes de una persona con síndrome de negligencia unilateral y una persona con división cerebral, que sólo puede describir cosas de su campo visual derecho?
2. ¿En qué se diferencia la negligencia espacial unilateral de la ceguera de la mitad del campo visual?
3. ¿Cómo usaría la RMf o la TEP para buscar áreas que intervienen en dirigir la atención selectiva en los seres humanos?
4. ¿Qué mecanismo(s) neural(es) podrían ser los responsables de los cambios del campo receptor observados en el área V4 en respuesta a las desviaciones de la atención?
5. ¿Cómo se relacionan las desviaciones de la atención y los movimientos oculares?
6. ¿De qué forma la reatención desde los campos oculares frontales modularía las respuestas de las neuronas de la corteza visual?
7. ¿Cómo se diferenciaría un sistema para dirigir la atención hacia características de un sistema que dirige la atención hacia localizaciones diferentes?

Volver al principio

LECTURAS RECOMENDADAS

- Behrmann M, Geng JJ, Shomstein S. 2004. Parietal cortex and attention. *Current Opinion in Neurobiology* 14:212-217.
- Mesulam MM. 1999. Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences (London)* 1387:1325-1346.
- Olfson M. 2004. New options in the pharmacological management of attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Managed Care* 10(4 Suppl):S117-S124.
- Pessoa L, Ungerleider LG. 2004. Neuroimaging studies of attention and the processing of emotion-laden stimuli. *Progress in Brain Research* 144:171-182.
- Shipp S. 2004. The brain circuitry of attention. *Trends in Cognitive Science* 8:223-230.
- Treue S. 2003. Visual attention: the where, what, how and why of saliency. *Current Opinion in Neurobiology* 13:428-432.

Capítulo 27



Sueño y vigilia

Aspectos generales

El sueño –definido en el plano de la conducta por la suspensión normal de la conciencia y desde el punto de vista electrofisiológico por criterios de ondas encefálicas específicas– insume un tercio de nuestra vida. Se desarrolla en todos los mamíferos, y probablemente en todos los vertebrados. Deseamos dormir cuando tenemos sueño, y según algunos estudios realizados en animales la privación continua de sueño finalmente puede ser fatal. Sin embargo, es sorprendente observar que este estado peculiar no es resultado de una simple disminución de la actividad encefálica; por ejemplo, en el sueño REM (movimiento oculars rápidos), el encéfalo se encuentra casi tan activo como cuando la persona está despierta. Más bien, el sueño es una serie de estados encefálicos controlados con precisión, cuya secuencia está gobernada por un grupo de núcleos del tronco del encéfalo que se proyectan ampliamente en todo el encéfalo y la médula espinal. La razón por la que se producen estos niveles elevados de actividad encefálica durante el sueño REM, la importancia de la actividad onírica y la base para el efecto restaurador del sueño son todos temas que aún no se conocen bien. La importancia clínica del sueño es evidente a partir de la prevalencia de los trastornos del sueño (insomnio). En un solo año unos 40 millones de estadounidenses sufren de trastornos crónicos del sueño y otros 30 millones experimentan problemas ocasionales (al menos algunos días al mes) que tienen la gravedad suficiente como para interferir con las actividades cotidianas.

¿Por qué los seres humanos (y muchos otros animales) duermen?

Para sentirse descansado y recuperado al despertarse, la mayoría de los adultos necesita 7-8 horas de sueño, aunque esta cantidad varía entre los individuos (fig. 27-1A). En consecuencia, pasamos una fracción considerable de nuestra vida en este estado misterioso. En los lactantes el requerimiento es mucho mayor (17 horas al día o más) y los adolescentes necesitan en promedio unas 9 horas de sueño. A medida que las personas envejecen suelen tener un sueño más liviano y más breve por la noche, aunque es probable que su necesidad no sea mucho menor que en el adulto joven (fig. 27-1B). Por lo tanto, los adultos ancianos a menudo “se preparan” para períodos de sueño nocturno más cortos y más livianos tomando siestas durante el día. Dormir muy poco genera una “deuda de sueño” que se puede recuperar en los días siguientes. Mientras tanto, se afectan en grado variado el juicio, el tiempo de reacción y otras funciones. Por lo tanto, el sueño escaso tiene un precio, a veces con consecuencias trágicas. En los Estados Unidos solamente, se estima que la fatiga contribuye a más de 100.000 accidentes por año en carreteras, lo que conduce a unas 70.000 lesiones y unas 1.500 muertes.

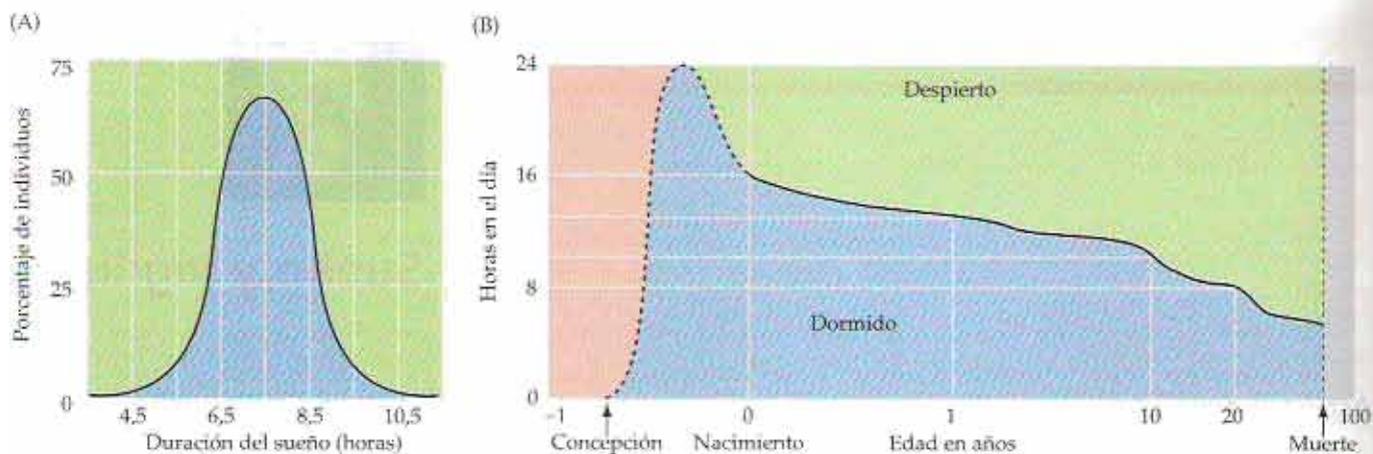
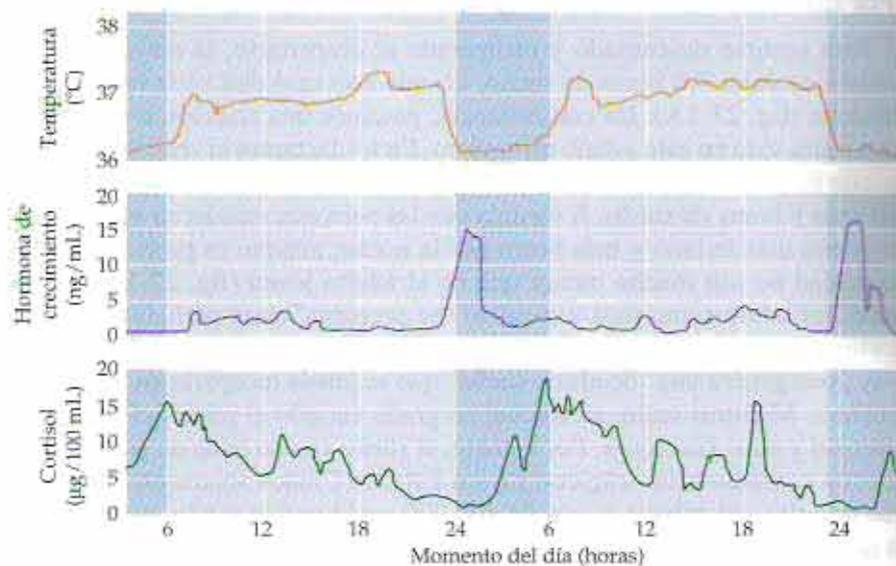


Fig. 27-1. Duración del sueño. **A.** La duración del sueño cada noche en los adultos normalmente se distribuye con una media de 7,5 horas y una desviación estándar de unas 1,25 horas. Por lo tanto, cada noche alrededor de dos tercios de la población duerme entre 6,25 y 8,75 horas. **B.** Duración del sueño diurno en función de la edad. (Tomado de Hobson, 1989.)

El sueño (o al menos un período fisiológico de quiescencia) es un comportamiento altamente conservado que se desarrolla en animales que varían desde las moscas de la fruta hasta los seres humanos (recuadro A). A pesar de esta prevalencia, no se sabe bien *por qué* dormimos. Dado que un animal es particularmente vulnerable cuando está dormido, debe tener ventajas evolutivas que superan a esta desventaja considerable. Shakespeare llamó al sueño la “suave enfermera de la naturaleza”, destacando (como lo han hecho muchos otros) la cualidad reparadora del sueño. Desde una perspectiva de la conservación de energía, una función del sueño es recuperar los niveles encefálicos de glucógeno, que caen durante las horas de vigilia. Además, dado que generalmente hace más frío por la noche, deberíamos consumir más energía para mantenernos calientes si estuviéramos activos durante ese período. La temperatura corporal tiene un ciclo de 24 horas (al igual que muchos otros índices de actividad y de estrés), y alcanza un nivel mínimo por la noche, lo que reduce así la pérdida de calor (fig. 27-2). Como podría esperarse, el metabolismo medido por el consumo de oxígeno disminuye durante el sueño. Otro motivo convincente es que los seres humanos y muchos otros animales que duermen por la noche son muy dependientes de la información visual para encontrar alimentos y evitar predadores.

Fig. 27-2. Ritmo circadiano de la temperatura corporal central y de los niveles de la hormona de crecimiento y cortisol en sangre. En las primeras horas de la noche la temperatura central comienza a disminuir mientras que la hormona de crecimiento empieza a aumentar. El nivel de cortisol, que refleja el estrés, comienza a incrementarse en la mañana y se mantiene elevado durante varias horas.



Recuadro A

Estilos de sueño en las diferentes especies

Una amplia variedad de animales tiene un ciclo descanso-actividad que a menudo (pero no siempre) se desarrolla en un ritmo diario (circadiano). Sin embargo, aun entre los mamíferos, la organización del sueño depende mucho de la especie en cuestión. Como regla general, los animales predadores pueden entregarse, como nosotros lo hacemos, a períodos largos e ininterrumpidos de sueño que pueden ser nocturnos o diurnos, según el momento del día en que el animal adquiere el alimento, se aparea, cuida a sus cachorros y maneja otras necesidades vitales. Sin embargo, la supervivencia de los animales que son presas depende mucho más críticamente de la vigilancia nocturna. Estas especies—tan diversas como conejos y jirafas—duermen durante intervalos cortos que no suelen durar más que algunos minutos. Las musarañas, los mamíferos más pequeños, apenas duermen.

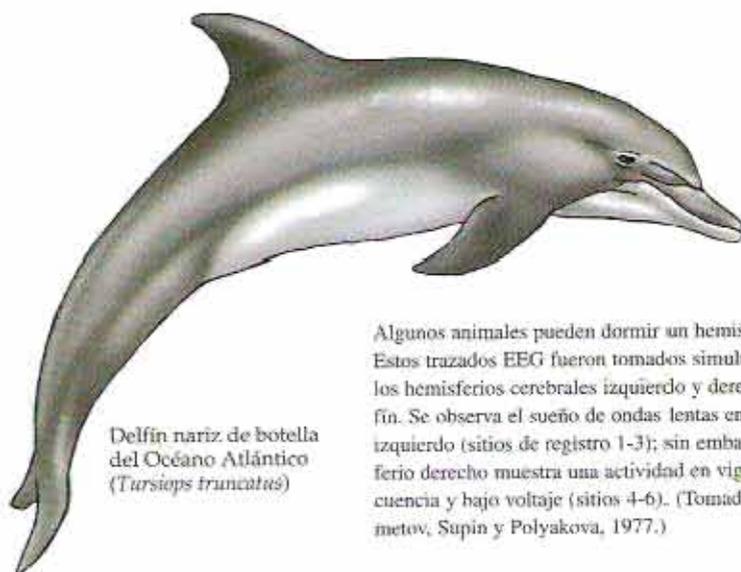
Una solución especialmente notable al problema del mantenimiento de la vigilancia durante el sueño se observa en los delfines y las focas, en los que el sueño alterna entre los dos hemisferios cerebrales (véase fig.). Así, un hemisferio puede mostrar los signos electroencefalográficos de la vigilia, mientras que el otro exhibe las características del sueño (véanse recuadro C y fig. 27-5). En resumen, si bien los períodos de descanso son evidentemente esenciales para el funcionamiento correcto del cerebro, y sobre todo para la homeostasis normal, la forma de obtener el reposo depende de las necesidades particulares de cada especie.

Bibliografía

ALLISON, T. Y D. V. CICCHETTI (1976) Sleep in mammals: Ecological and constitutional correlates. *Science* 194: 732-734.

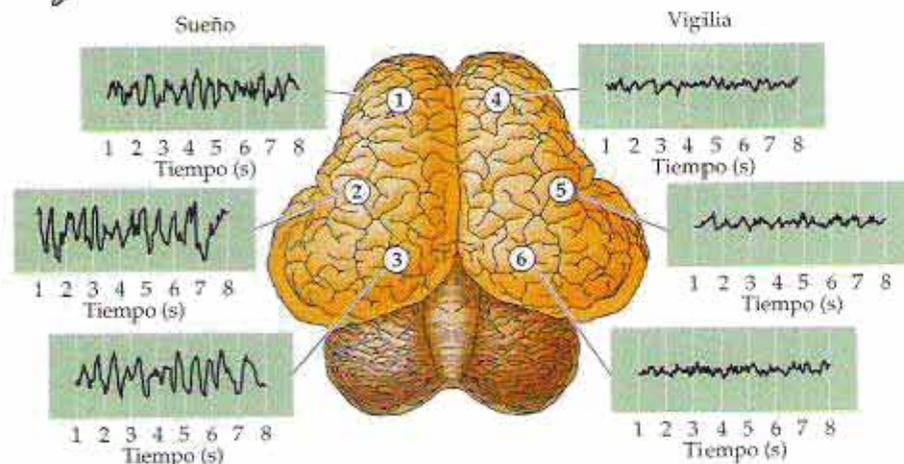
ALLISON, T. H. Y H. VAN TWYVER (1970) The evolution of sleep. *Natural History* 79: 56-65.

ALLISON, T., H. VAN TWYVER Y W. R. GOFF (1972) Electrophysiological studies of the echidna, *Tachyglossus aculeatus*. *Arch. Ital. Biol.* 110: 145-184.



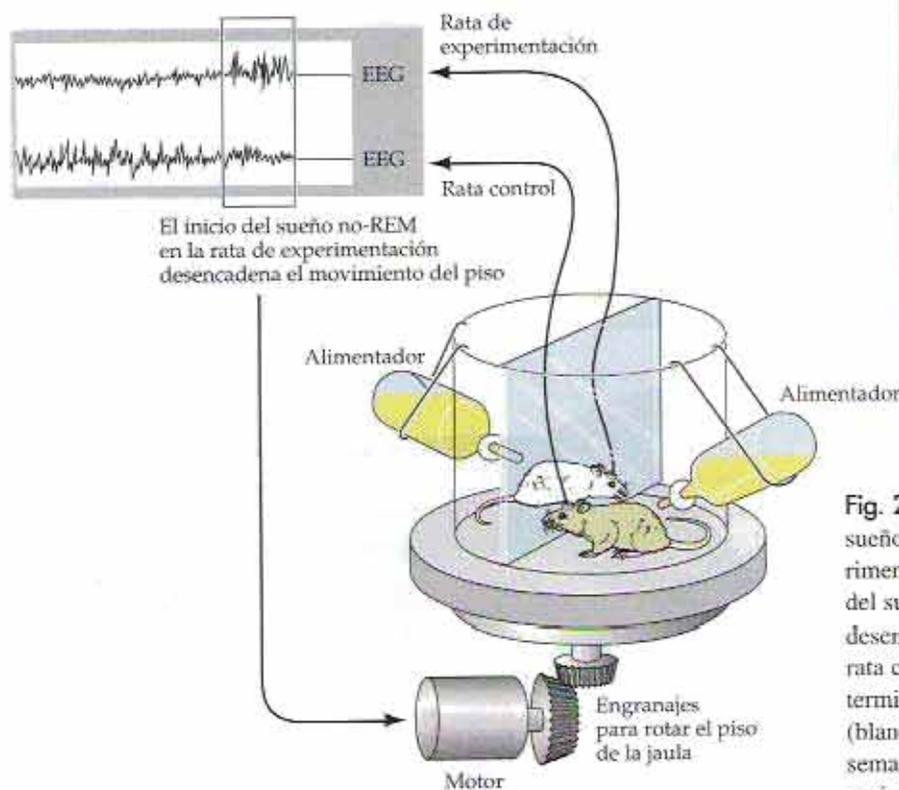
Delfín nariz de botella del Océano Atlántico (*Tursiops truncatus*)

Algunos animales pueden dormir un hemisferio a la vez. Estos trazados EEG fueron tomados simultáneamente de los hemisferios cerebrales izquierdo y derecho de un delfín. Se observa el sueño de ondas lentas en el hemisferio izquierdo (sitios de registro 1-3); sin embargo, el hemisferio derecho muestra una actividad en vigilia de alta frecuencia y bajo voltaje (sitios 4-6). (Tomado de Mukhametov, Supin y Polyakova, 1977.)



Cualquiera sean las razones para dormir, en los mamíferos el sueño es evidentemente necesario para la supervivencia. Las ratas privadas de sueño pierden peso a pesar de una ingestión creciente de alimento y progresivamente dejan de regular la temperatura corporal a medida que su temperatura central aumenta varios grados. También desarrollan infecciones, lo que sugiere cier-

(A) Preparación experimental



(B) Animales de experimentación

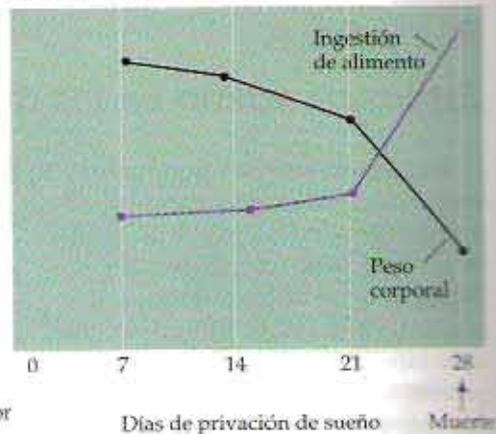


Fig. 27-3. Consecuencias de la privación total de sueño en ratas. **A.** En este aparato, la rata de experimentación se mantiene despierta porque el inicio del sueño (detectado electroencefalográficamente) desencadena el movimiento del piso de la jaula. La rata control (parda) puede dormir así en forma intermitente, mientras que la rata de experimentación (blanca) no puede hacerlo. **B.** Después de dos a tres semanas de privación de sueño, los animales de experimentación comienzan a perder peso, pierden el control de su temperatura corporal y finalmente mueren. (Tomado de Bergmann y col., 1989.)

to compromiso del sistema inmune. Las ratas con privación completa de sueño mueren en algunas semanas (fig. 27-3A, B). En los seres humanos la falta de sueño conduce a un deterioro de la memoria y a una reducción de las capacidades cognitivas y, si la privación persiste, a oscilaciones del estado de ánimo y a menudo alucinaciones. Los pacientes con la enfermedad genética denominada *insomnio familiar fatal*—como el nombre lo indica— mueren luego de varias semanas después del inicio. Esta enfermedad, que aparece en la edad media, se caracteriza por alucinaciones, crisis comiciales, pérdida del control motor e incapacidad para entrar en un estado de sueño profundo (véase la sección “Estadios del sueño”).

El período documentado más largo de insomnio voluntario en un ser humano es de 453 horas, 40 minutos (aproximadamente 19 días): un registro logrado sin estimulación farmacológica alguna. El hombre joven involucrado se recuperó luego de algunos días, durante los cuales durmió más de lo normal, pero por otra parte no parecía desmejorado.

El ciclo circadiano de sueño y vigilia

El sueño humano se desarrolla con periodicidad circadiana (*circa* = alrededor; *dia* = día) y los biólogos interesados en los ritmos circadianos exploraron algunas cuestiones relacionadas con este ciclo diario. Por ejemplo, ¿qué sucede cuando se impide que los individuos sensen las señales que utilizan

normalmente para distinguir la noche del día? Este interrogante se evaluó colocando voluntarios en un entorno como una cueva o un búnker que carece de señales externas del tiempo (fig. 27-4). En un experimento típico de este tipo, los individuos se sometieron a un período de 5 a 8 días que incluyó interacciones sociales, comidas a horarios normales y señales temporales (radio, televisión). Durante este período de aclimatación, los individuos se levantaron y se fueron a dormir a los horarios habituales y mantuvieron un ciclo sueño-vigilia de 24 horas. Sin embargo, luego de eliminadas las señales normales, los individuos se despertaron más tarde cada día, y el ciclo de sueño y vigilia se prolongó gradualmente hasta unas 26 horas. Cuando los voluntarios retornaron a un entorno normal, se restableció rápidamente el ciclo de 24 horas. Por lo tanto, los seres humanos (y muchos otros animales; véase recuadro B) tienen un "reloj" interno que opera incluso en ausencia de información externa acerca de la hora del día; bajo estas condiciones, se afirma que el reloj es de "libre corrida".

Se presume que los ritmos circadianos se desarrollaron para mantener períodos apropiados de sueño y vigilia y para controlar otros ritmos diarios a pesar de la cantidad variable de luz diurna y oscuridad en diferentes estaciones y en distintos lugares del planeta. Para sincronizar los procesos fisiológicos con el ciclo día-noche (denominado *fototrenamiento*), el reloj biológico debe detectar las disminuciones en la cantidad de luz a medida que se aproxima la noche. No es sorprendente que los receptores que sensan estos cambios de

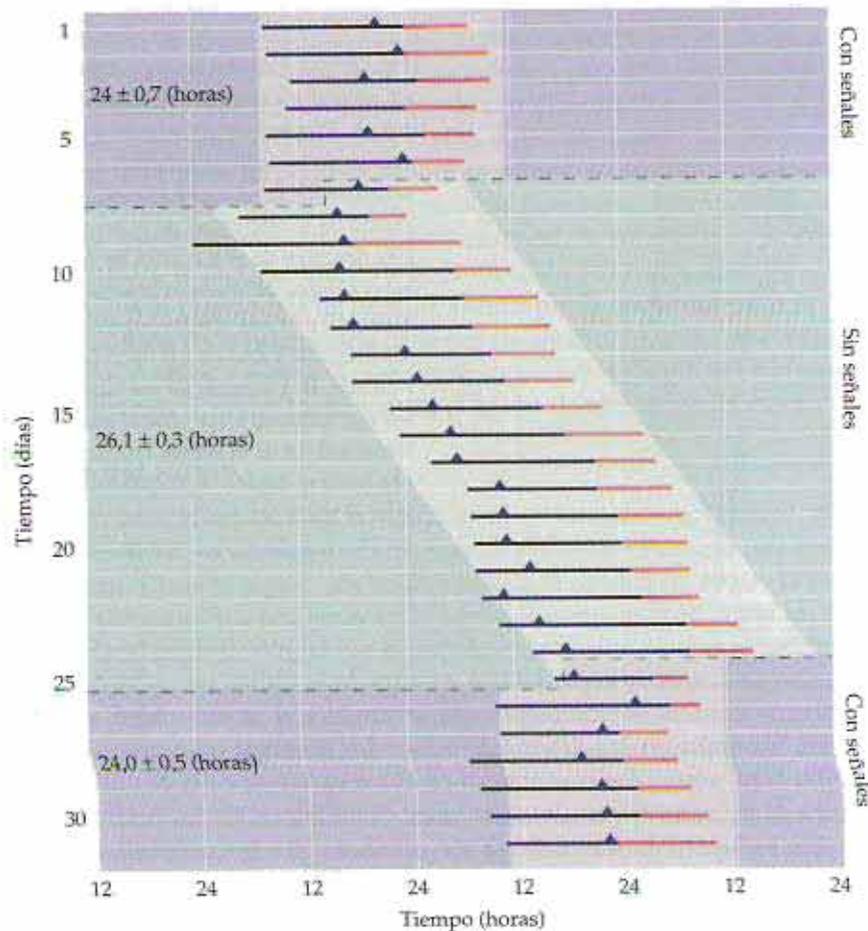


Fig. 27-4. Ritmo de vigilia (líneas azules) y sueño (líneas rojas) de un voluntario en una cámara de aislamiento con señales del ciclo día-noche y sin ellas. Los números representan la media \pm desviación estándar de un ciclo completo vigilia-sueño en cada estadio. Los triángulos representan las horas cuando la temperatura rectal era máxima. (Tomado de Aschoff, 1965, según se reproduce en Schmidt y col., 1983.)

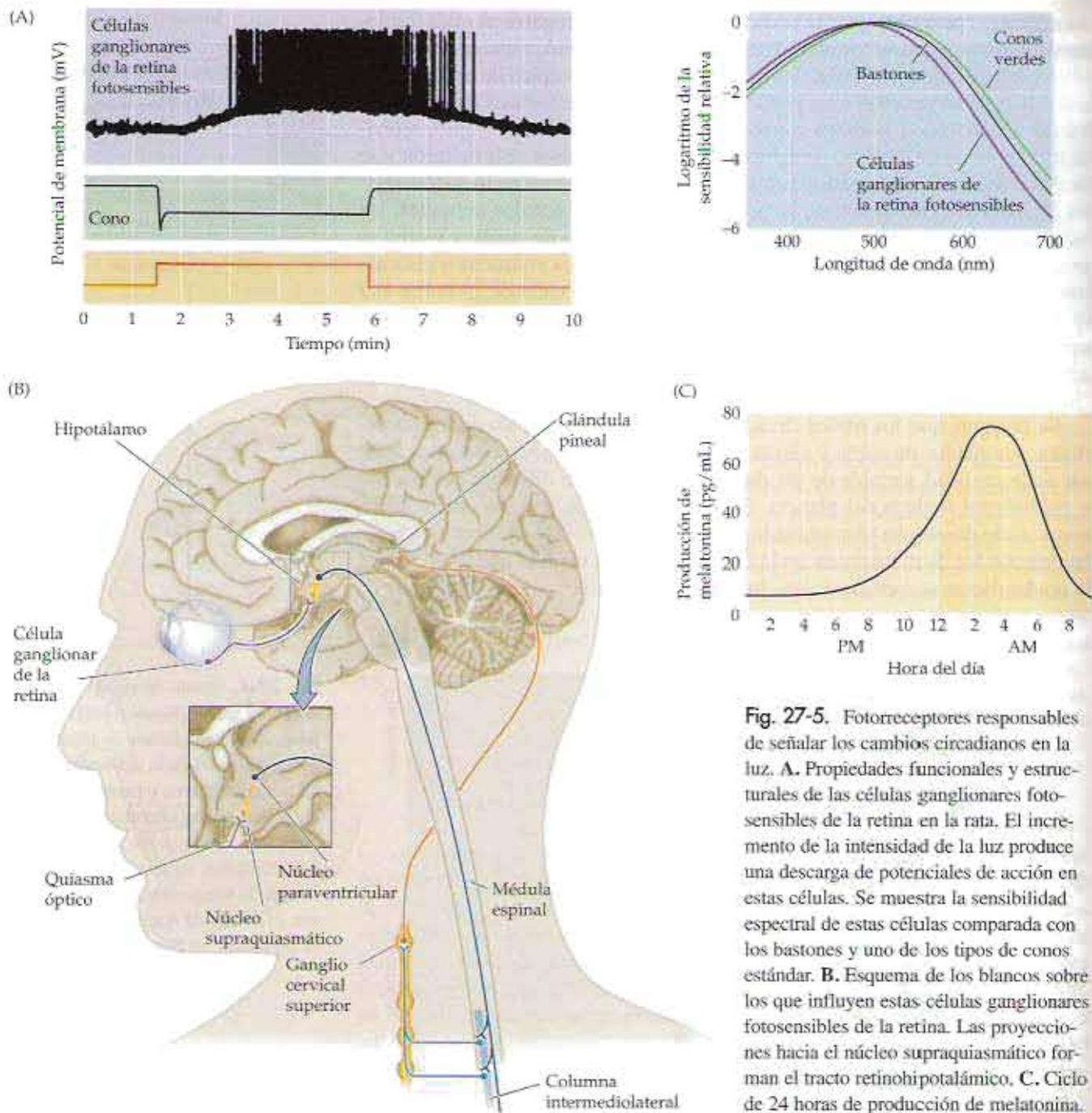


Fig. 27-5. Fotorreceptores responsables de señalar los cambios circadianos en la luz. **A.** Propiedades funcionales y estructurales de las células ganglionares fotosensibles de la retina en la rata. El incremento de la intensidad de la luz produce una descarga de potenciales de acción en estas células. Se muestra la sensibilidad espectral de estas células comparada con los bastones y uno de los tipos de conos estándar. **B.** Esquema de los blancos sobre los que influyen estas células ganglionares fotosensibles de la retina. Las proyecciones hacia el núcleo supraquiasmático forman el tracto retinohipotalámico. **C.** Ciclo de 24 horas de producción de melatonina.

luz se encuentran en la capa nuclear externa de la retina, como lo demuestra la abolición del fotoentrenamiento que se produce si se extirpan o se cubren los ojos. Sin embargo, los detectores no son los bastones o los conos (fig. 27-5A). Más bien, estas células se ubican en el interior de la capa de células ganglionares de la retina de primates y ratones. A diferencia de los bastones y los conos que se hiperpolarizan cuando son activados por la luz (véase cap. 11), esta clase especial de células ganglionares contiene un fotorreceptor nuevo

llamado melanopsina, que la luz despolariza. Evidentemente la función de estos fotorreceptores distintivos es codificar la iluminación del ambiente y regular el reloj biológico. Esta regulación se logra por medio de axones que se encuentran en el tracto retinohipotalámico (fig. 27-5B), que se proyecta hacia el **núcleo supraquiasmático** (NSC) del hipotálamo anterior, sitio del control circadiano de las funciones homeostáticas.

La activación del NSC evoca respuestas en las neuronas cuyos axones hacen sinapsis primero en el núcleo paraventricular del hipotálamo y descienden hasta las neuronas simpáticas preganglionares en la zona intermediolateral en las astas laterales de la médula espinal torácica. Como se describió en el capítulo 20, estas neuronas preganglionares modulan las neuronas de los ganglios cervicales superiores cuyos axones posganglionares se proyectan hacia la **glándula pineal** (*pineal* significa "con forma de piña") en la línea media cerca del tálamo dorsal (fig. 27-5B). La glándula pineal sintetiza la neurohormona promotora del sueño melatonina (*N*-acetil-5-metoxitriptamina) a partir del triptófano, y secreta melatonina en el torrente sanguíneo donde modula los circuitos del tronco del encéfalo que terminan por gobernar el ciclo sueño-vigilia. La síntesis de melatonina aumenta a medida que disminuye la luz en el medio ambiente y alcanza un nivel máximo entre las 2 y las 4 de la mañana (fig. 27-5C). En los ancianos la glándula pineal produce menos melatonina, lo que tal vez explica por qué los ancianos duermen menos por la noche y más a menudo están afectados por insomnio. La melatonina se utilizó para promover el sueño en los ancianos insomnes y para reducir la alteración del reloj biológico que se produce con el "jet lag" (o desajuste horario) pero aún no está claro si estos tratamientos son realmente eficaces.

La mayoría de los investigadores del sueño considera que el núcleo quiasmático superior es el "reloj maestro". La evidencia para esta conclusión es que su eliminación del NSC en los animales de experimentación produce la abolición del ritmo circadiano de sueño y vigilia. Además, cuando se colocan células del NSC en cultivo de órganos, muestran ritmos circadianos característicos (recuadro B). El NSC también gobierna otras funciones sincronizadas con el ciclo sueño-vigilia, como la temperatura corporal, la secreción de hormonas (p. ej., cortisol), la presión arterial y la producción de orina (véase fig. 27-2). En los adultos la producción de orina se reduce por la noche debido a la regulación circadiana de la producción de hormona antidiurética (ADH o vasopresina). Algunos niños y ancianos carecen de este control circadiano (si bien por razones diferentes), como lo demuestra el hecho de que mojen la cama.

Estadios del sueño

El ciclo normal del sueño y la vigilia en el ser humano implica que, en horarios específicos, se activen distintos sistemas neurales mientras que otros se desconectan. Durante siglos –en realidad hasta la década de 1950– la mayoría de las personas que pensaron en el sueño lo consideraron como un fenómeno unitario cuya fisiología era esencialmente pasiva y cuyo propósito era simplemente reparador. Sin embargo, en 1953 Nathaniel Kleitman y Eugene Aserinsky demostraron, por medio de los registros electroencefalográficos (EEG) de individuos normales, que en realidad el sueño comprende diferentes estadios que se desarrollan en una secuencia característica.

Durante la primera hora después de acostarse los seres humanos descienden en los estadios sucesivos del sueño (fig. 27-6). Éstos están definidos fundamentalmente por criterios electroencefalográficos (EEG) (recuadro C). Al inicio,

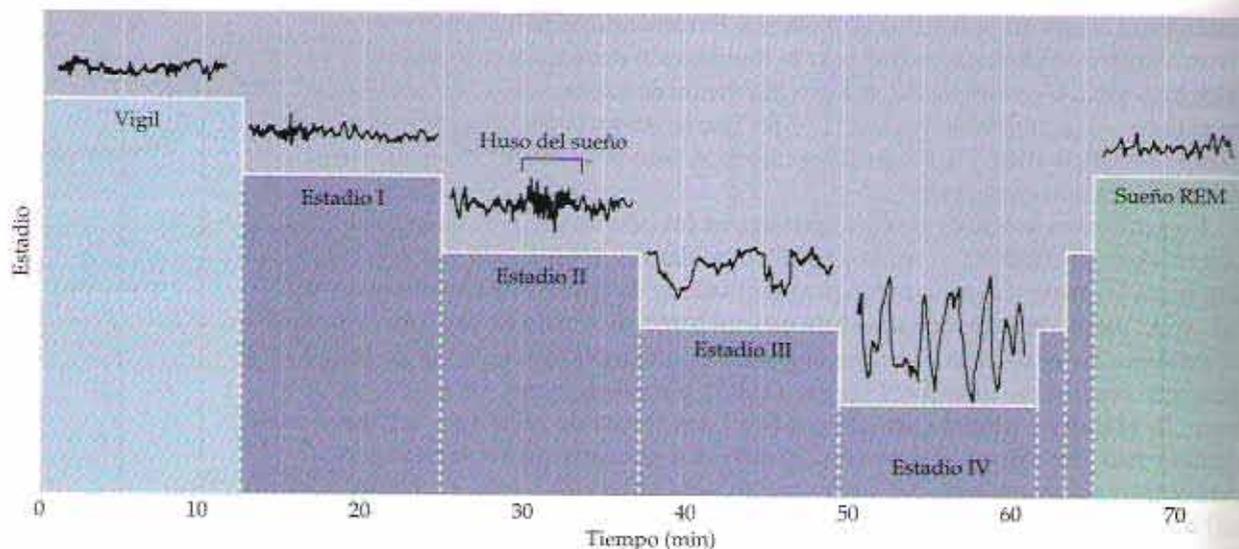


Fig. 27-6. Registros EEG durante la primera hora de sueño. El estado de vigilia con los ojos abiertos se caracteriza por actividad de alta frecuencia (15-60 Hz) y baja amplitud ($\sim 30 \mu\text{V}$). Este patrón se denomina actividad beta. El descenso al sueño no-REM estadio I se caracteriza por la frecuencia decreciente (4-8 Hz) y una amplitud creciente (50-100 μV) del EEG denominadas ondas theta. El descenso hasta el sueño no-REM estadio II se caracteriza por oscilaciones de 10-12 Hz (50-150 μV) denominadas husos, que se desarrollan periódicamente y duran algunos segundos. El sueño no-REM estadio III se caracteriza por ondas más lentas de 2-4 Hz (100-150 μV). El sueño estadio IV está definido por ondas lentas (también llamadas delta) a 0,5-2 Hz (100-200 μV). Después de alcanzar este nivel de sueño profundo, la secuencia se invierte y se presenta un período de sueño con movimientos oculares rápidos o sueño REM. Este último se caracteriza por una actividad de bajo voltaje y alta frecuencia similar a la actividad del EEG de los individuos despiertos. (Adaptado de Hobson, 1989.)

durante la "somnolencia", el espectro de frecuencias del electroencefalograma se desplaza hacia los valores más bajos y la amplitud de las ondas corticales aumenta ligeramente. Este período de somnolencia, denominado **sueño estadio I**, finalmente da lugar al sueño leve o **sueño estadio II**, que se caracteriza por una disminución mayor de la frecuencia de las ondas del EEG y un aumento de su amplitud, junto con grupos de puntas intermitentes de alta frecuencia denominados **husos del sueño**. Los husos del sueño son descargas periódicas de actividad aproximadamente a 10-12 Hz que por lo general duran 1-2 segundos y surgen como resultado de las interacciones entre las neuronas talámicas y corticales. En el **sueño en estadio III**, que representa el sueño moderado a profundo, la cantidad de husos disminuye, mientras que la amplitud de la actividad del EEG aumenta aún más y la frecuencia sigue cayendo. En el nivel más profundo de sueño, el **sueño estadio IV**, también conocido como **sueño de ondas lentas**, la actividad EEG predominante consiste en fluctuaciones de alta amplitud y frecuencia muy baja (0,5-2 Hz) denominadas **ondas delta**, las ondas lentas características en virtud de las cuales esta fase recibe su nombre. (Obsérvese que también se puede considerar que reflejan una actividad eléctrica sincronizada de las neuronas corticales.) Toda la secuencia desde la somnolencia hasta el sueño en estadio IV profundo suele tardar una hora.

Estos cuatro estadios del sueño se denominan **sueño sin movimientos oculares rápidos (no-REM)** y su característica más sobresaliente es el sueño de ondas lentas (estadio IV). Es más difícil despertar a una persona del sueño de ondas lentas y por lo tanto se lo considera el estadio más profundo del sueño. Sin embargo, luego de un período de sueño de ondas lentas, los registros EEG muestran que los estadios del sueño se invierten, y se ingresa en un estadio muy diferente denominado **sueño con movimientos oculares rápidos (REM)**. En el sueño REM, los registros del EEG son notablemente similares a los del estadio de vigilia (véase fig. 27-6). Después de unos 10 minutos en sueño REM el encéfalo atraviesa de nuevo los estadios del sueño no-REM. En general, el sueño de ondas lentas se desarrolla otra vez en la segunda ronda de este ciclo continuo, pero habitualmente no se produce durante el resto de la noche (véase fig. 27-7). En promedio, se desarrollan otros cuatro períodos de sueño REM, y cada uno de ellos tiene una duración mayor.

En resumen, las 8 horas típicas de sueño que se experimentan cada noche comprenden en realidad varios ciclos que alternan entre sueño no-REM y sueño REM, y el encéfalo se encuentra muy activo durante gran parte de este período de supuesto letargo y descanso. La cantidad de sueño REM diario disminuye desde unas 8 horas al nacimiento hasta 2 horas a los 20 años sólo unos 45 minutos a los 70 años (véase fig. 27-1B). No se conocen las razones para este cambio en el transcurso de la vida.

Cambios fisiológicos en los estadios del sueño

Una variedad de cambios fisiológicos adicionales tienen lugar durante los diferentes estadios del sueño (fig. 27-7). Los períodos de sueño no-REM se caracterizan por movimientos oculares lentos de rotación y por disminución de tono muscular, los movimientos corporales, la frecuencia cardíaca, la respiración, la presión arterial, el índice metabólico y la temperatura. Todos estos parámetros alcanzan sus valores mínimos durante el sueño estadio IV. Por el contrario, los períodos de sueño REM se acompañan por aumento de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el metabolismo hasta niveles casi tan altos como los observados en el estado de vigilia. El sueño REM, como su nombre lo indica, también se caracteriza por movimientos oculares rápidos y balísticos, constricción pupilar, parálisis de muchos grupos musculares grandes (aunque obviamente no del diafragma) y por la contracción de los músculos más pequeños en los dedos de manos y pies, y el oído medio. También se desarrolla una erección peniana espontánea durante el sueño REM; esto tiene importancia clínica para determinar si un síntoma de impotencia tiene una base fisiológica o psicológica. Se observó sueño REM en todos los mamíferos y al menos en algunas aves.

A pesar de la similitud de los registros EEG obtenidos en el sueño REM y en la vigilia, los dos estados encefálicos claramente no son equivalentes. El sueño REM se caracteriza por actividad onírica, que implica un tipo de alucinaciones visuales, caracterizada a menudo por un aumento de la emoción y la falta de autorreflexión y control volitivo. Como la mayoría de los músculos está inactivo durante el sueño REM, las respuestas motoras a los sueños son relativamente menores. (Caminar dormido, que es más frecuente en los niños de 4-12 años, y hablar en sueños en realidad se desarrollan durante el sueño no-REM y no suelen acompañarse por sueños ni ser motivados por ellos.) La parálisis física relativa que se produce durante el sueño REM surge de un aumento de la actividad en las neuronas GABAérgicas de la formación reticular pontina que se proyectan hacia las neuronas inhibitorias que hacen sinapsis por su parte con las neuronas motoras inferiores de la médula espinal (fig. 27-8). El aumento de actividad de las neuronas inhibitorias descendentes desde la protuberancia hasta los núcleos de la columna dorsal también produce una respuesta disminuida a los estímulos somatosensitivos. En conjunto, estas observaciones condujeron al aforismo de que el sueño no-REM se caracteriza por un encéfalo inactivo en un cuerpo activo, mientras que el sueño REM se caracteriza por un encéfalo activo en un cuerpo inactivo. Sin embargo es indudable que varios sistemas sensitivos y motores se activan secuencialmente durante los diferentes estadios del sueño.

Posibles funciones del sueño REM y la actividad onírica

A pesar de la riqueza de información descriptiva acerca de los estadios del sueño y de un esfuerzo de investigación intenso, los propósitos funcionales

Recuadro B

Mecanismos moleculares del reloj biológico

Casi todas las plantas y los animales adaptan su fisiología y su comportamiento al ciclo día-noche de 24 horas bajo el gobierno del reloj biológico. En la actualidad en algunos estudios de biología molecular se informó mucho acerca de los genes y las proteínas que constituyen la maquinaria de este reloj, historia que comenzó hace unos 30 años.

A comienzos de la década de 1970, Ron Konopka y Seymour Benzer, que trabajaban en el California Institute of Technology, descubrieron tres cepas mutantes de moscas de la fruta cuyos ritmos circadianos eran anormales. En otro análisis se observó que los mutantes eran alelos de un locus único, al que Konopka y Benzer denominaron el gen *período* o *per*. En ausencia de las señales ambientales normales (esto es, en la luz o la oscuridad constante), las moscas de tipo salvaje tienen períodos de actividad dirigidos a un ciclo de 24 horas; los mutantes *per^s* tienen ritmos de 19 horas, los mutantes *per^l* ritmos de 29 horas y los mutantes *per⁰* no tienen ritmo alguno aparente.

Aproximadamente 10 años después, Michael Young en la Rockefeller University y Jeffrey Hall y Michael Rosbash en la Brandeis University clonaron de manera independiente el primero de los tres genes *per*. Sin embargo, la clonación de un gen no pone necesariamente en evidencia su función. No obstante, el producto del gen *Per*, una proteína nuclear se encuentra en muchas células de *Drosophila* relacionadas con la producción de los ritmos circadianos de la mosca. Más aun, las moscas normales muestran una variación circadiana en la cantidad de mRNA de *per* y proteína *Per*, mientras que las moscas *per⁰* que carecen de ritmo circadiano no muestran este ritmo de la expresión de los genes.

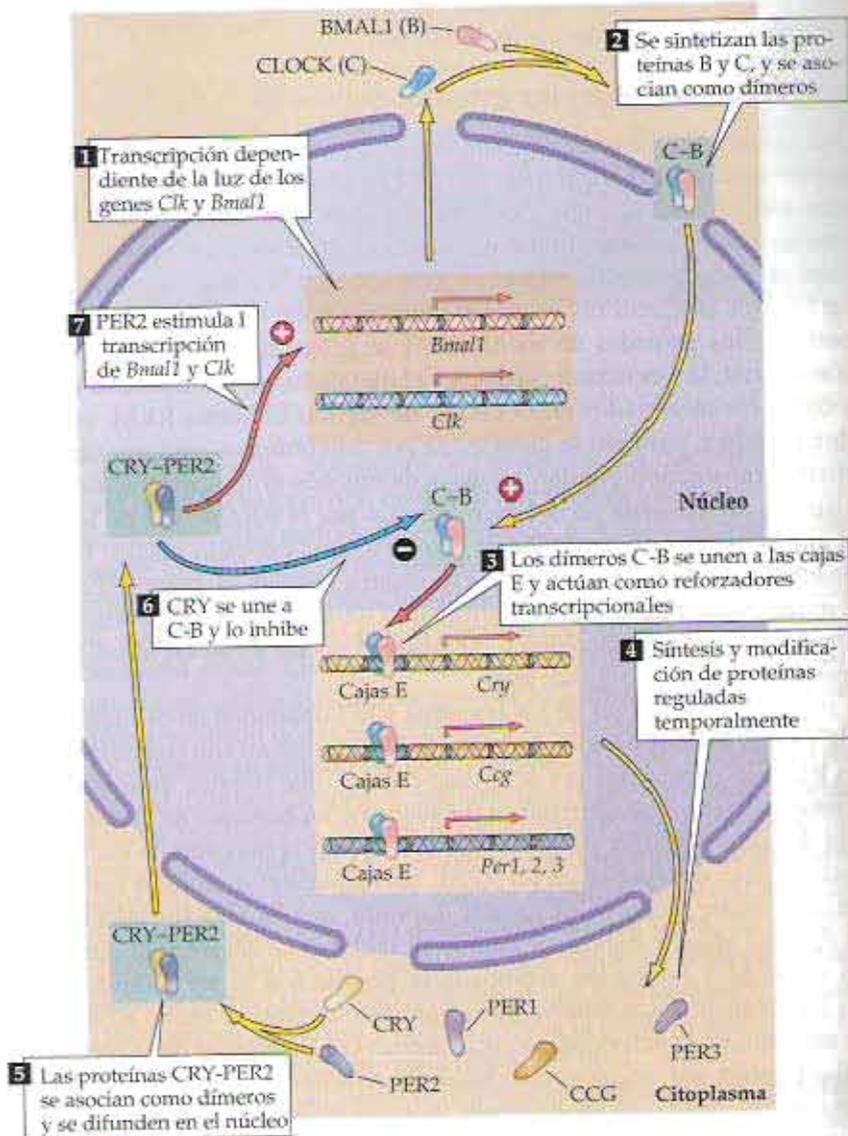


Diagrama que muestra el asa de retroalimentación molecular que gobierna el reloj circadiano. (Tomado de Okamura y col., 1999.)

En la actualidad se han descubierto en los mamíferos muchos de los genes y las proteínas responsables de los ritmos circadianos en las moscas de la fruta. En los ratones el reloj circadiano

se origina en la actividad de las proteínas (en letras mayúsculas) y los genes (en bastardilla) regulada temporalmente, incluidos CRY (*cryptochrome*), CLOCK (C) (*circadian locomotor out-*

put cycles kaput), BMAL1 (B) (*brain and muscle, ARNT-like*), PER1 (*Period1*), PER2 (*Period2*), PER3 (*Period3*) y vasopresina preproresosina (VP) (*clock-controlled genes; ccg*). Estos genes y sus proteínas dan origen a asas de retroalimentación autorreguladoras de la transcripción/traducción con componentes excitadores e inhibidores (véase fig.). Los puntos clave para comprender este sistema son: 1) las concentraciones de BMAL1 (B) y las tres proteínas PER oscilan en contrapunto; 2) PER2 es un regulador positivo del asa Bmal1 y 3) CRY es un regulador negativo de las asas de período y de citocromo. Los dos componentes positivos de esta asa son influidos, si bien en forma indirecta, por la luz o la temperatura.

Al comienzo del día empieza la transcripción de *Cik* y *Bmal1*, y las proteínas CLOCK (C) y BMAL1 (B) se sintetizan el tándem. Cuando las concentraciones de C y B aumentan lo suficiente, se asocian como dímeros y

se unen a secuencias de DNA reguladoras (cajas E) que actúan como reforzadores transcripcionales circadianos de los genes *Cry*, *Per1*, *Per2*, *Per3* y *CCG*. En consecuencia, se producen las proteínas PER1, 2 y 3, CRY y proteínas como VP. Estas proteínas luego se difunden desde el núcleo hacia el citoplasma, donde se modifican.

Si bien las funciones de PER1 y PER3 aún no dilucidaron, cuando aumentan las concentraciones citoplasmáticas de PER2 y CRY, se asocian como CRY-PER2, y se difunden de nuevo hacia el núcleo. Aquí, PER2 estimula la síntesis de C y B, y CRY se une a dímeros C-B, para inhibir su capacidad para estimular la síntesis de los otros genes. El curso temporal completo de estas asas de retroalimentación es de 24 horas.

Bibliografía

CASHMIRE, A. R. (2003) Cryptochromes: Enabling plants and animals to determine circadian time. *Cell* 114: 537-543.

DUNLAP, J. C. (1993) Genetic analysis of circadian clocks. *Annu. Rev. Physiol.* 55: 683-727.

KING, D. P. y J. S. TAKAHASHI (2009) Molecular mechanism of circadian rhythms in mammals. *Annu. Rev. Neurosci.* 23: 713-742.

HARDIN, P. E., J. C. HALL y M. ROSEBASH (1990) Feedback of the *Drosophila period* gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature* 348: 536-540.

OKAMURA, H. y OTROS 8 (1999) Photic induction of *mPer1* and *mPer2* in *Cry*-deficient mice lacking a biological clock. *Science* 286: 2531-2534.

REN, D. y J. D. MILLER (2003) Primary cell culture of suprachiasmatic nucleus. *Brain Res. Bull.* 61: 547-553.

SHEARMAN, L. P. y OTROS 10 (2000) Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock. *Science* 288: 1013-1019.

TAKAHASHI, J. S. (1992) Circadian clock genes are ticking. *Science* 258: 238-240.

VITATERNA, M. H. y OTROS 9 (1994) Mutagenesis and mapping of a mouse gene, clock, essential for circadian behavior. *Science* 264: 719-725.

de los distintos estadios del sueño aún se conocen poco. Mientras la mayor parte de los investigadores dedicados al estudio del sueño acepta la idea de que el propósito del sueño no-REM es al menos en parte reparador, la función del sueño REM aún es una cuestión de controversia considerable.

Un indicio posible acerca de los propósitos del sueño REM es la prevalencia de los sueños durante estos períodos. Se determinó el momento de desarrollo de la actividad onírica despertando a un grupo de voluntarios en el sueño no-REM o el sueño REM y preguntándoles si estaban soñando. Los individuos que se despiertan durante el sueño REM habitualmente recuerdan sueños elaborados, vívidos y emocionales; los que lo hacen en el sueño no-REM comunicaron menos sueños, que cuando se produjeron, eran más conceptuales, menos vívidos y menos cargados de emoción. Por lo tanto, la actividad onírica también se puede desarrollar durante el sueño no-REM liviano, cerca del inicio del sueño y antes del despertar.

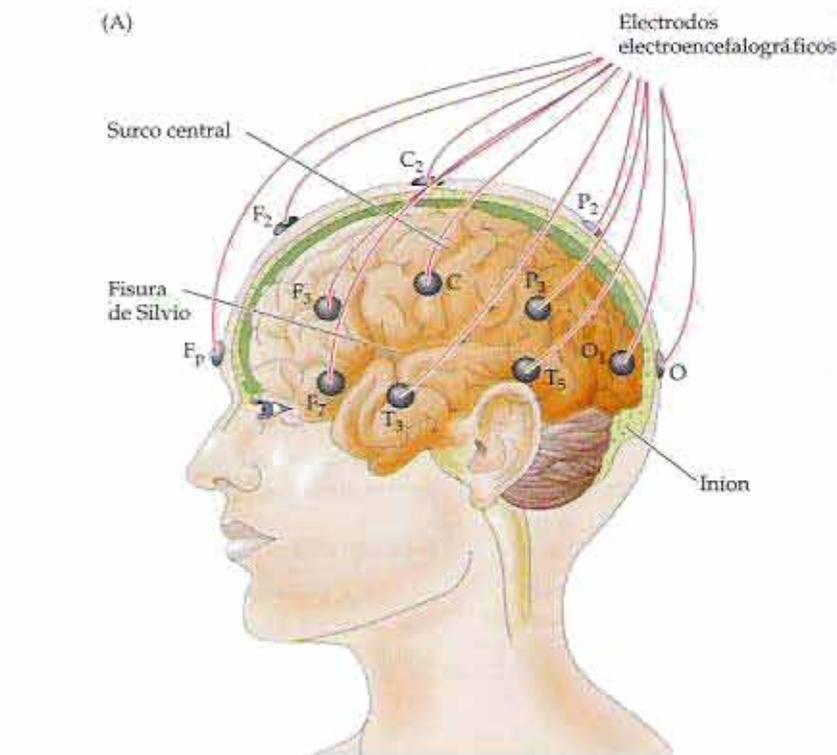
La actividad onírica se estudió de distintas formas, tal vez principalmente en el interior del marco de trabajo psicoanalítico dirigido a poner en evidencia los procesos inconscientes del pensamiento como raíz de las neurosis. *La interpretación de los sueños* de Sigmund Freud, publicada en 1900, indica de manera elocuente la relación compleja entre la ideación consciente e inconsciente. Específicamente, Freud pensaba que durante la actividad onírica el

Recuadro C

Electroencefalografía

Si bien la actividad eléctrica registrada desde la corteza cerebral expuesta de un mono se comunicó en 1875, recién en 1929 Hans Berger, psiquiatra de la University of Jena, realizó por primera vez registros en el cuero cabelludo de esta actividad en los seres humanos. Desde entonces, el electroencefalograma, o EEG, ha recibido opiniones encontradas; para algunos es la única oportunidad para conocer el pensamiento humano y fue denigrado por otros por ser demasiado complejo, o porque resuelve poco y sólo permite una mirada superficial de lo que en realidad hace el encéfalo. Es probable que la verdad se ubique en algún punto intermedio. Por cierto, nadie discute que la electroencefalografía proporcionó una herramienta útil tanto a los investigadores como a los médicos, sobre todo en los campos de la fisiología del sueño y la epilepsia.

La ventaja principal de la electroencefalografía, que comprende la aplicación de un conjunto de electrodos en posiciones estándar sobre el cuero cabelludo (fig. A), es que es muy sencilla. Su limitación más grave es la escasa resolución espacial, que permite la localización de un sitio activo sólo dentro de unos pocos centímetros. Se definieron, aunque algo arbitrariamente, cuatro fenómenos EEG básicos en los seres humanos. En los casos típicos, el ritmo alfa se registra en individuos despiertos con los ojos cerrados. Por definición, la frecuencia del ritmo alfa es de 8-13 Hz, con una amplitud de 10-50 mV. La actividad beta de menor amplitud está definida por frecuencias de 14-60 e indica actividad mental y atención. Las ondas theta y delta, que se caracterizan por frecuencias de 4-7 Hz y menos de 4Hz, respectivamente, implican somnolencia, sueño o alguno de



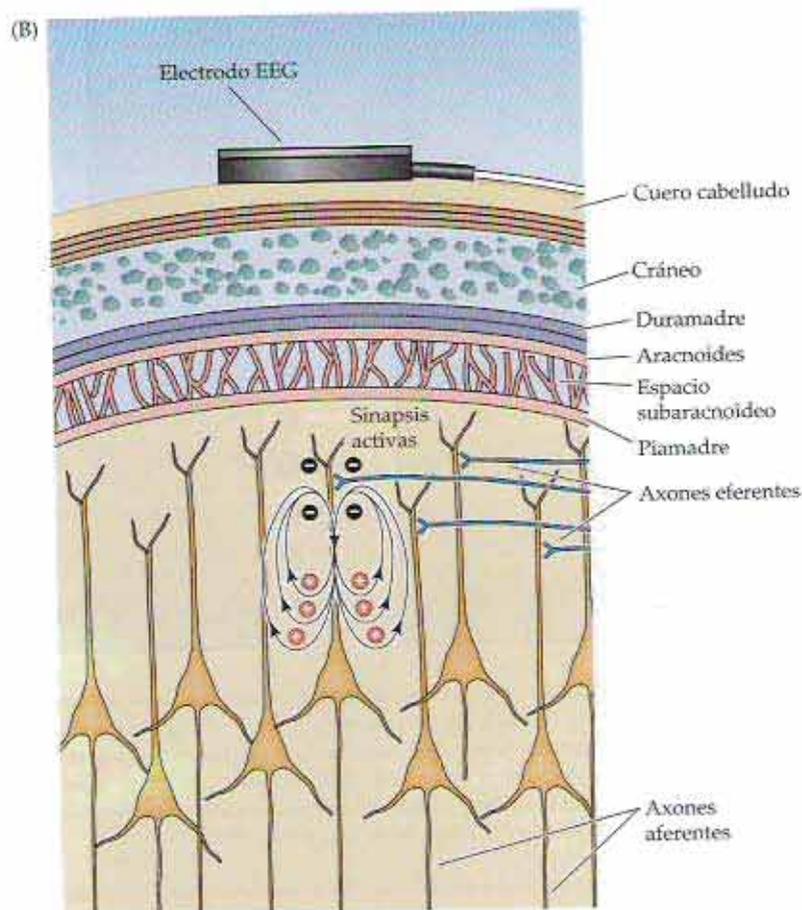
A. El electroencefalograma representa el voltaje registrado entre dos electrodos aplicados en el cuero cabelludo. En los casos típicos se colocan pares de electrodos en 19 posiciones estándares distribuidas sobre la cabeza. Las letras indican la posición (F = frontal, P = parietal, T = temporal, O = occipital, C = central). El registro obtenido de cada par de electrodos es algo diferente porque cada par toma una muestra de la actividad de una población de neuronas en una región encefálica diferente.

los tantos trastornos patológicos; estas ondas lentas en los individuos normales constituyen el sello del sueño no-REM estadio IV. En las figuras B y C se indica la forma en que se generan estos fenómenos.

Con mucho, el componente más evidente de estas distintas oscilaciones es el ritmo alfa. Su importancia en la región occipital —y su modulación por la apertura y el cierre ocular— implica que está conectada de algún modo con el procesamiento visual, como lo indicó por primera vez en 1935 el fisiólogo

británico E. D. Adrian. De hecho, las pruebas obtenidas de una gran cantidad de individuos indican que al menos varias regiones diferentes del encéfalo tienen sus propios ritmos característicos; por ejemplo, dentro de la banda alfa (8-13 Hz), un ritmo, el ritmo alfa clásico, se asocia con la corteza visual, otro (el ritmo mu) con la corteza sensitivomotora alrededor del surco central y otro (el ritmo kappa) con la corteza auditiva.

En la década de 1940, Edward W. Dempsey y Robert Morrison mostraron



B. Un electrodo sobre el cuero cabelludo mide la actividad de una cantidad muy grande de neuronas en las regiones subyacentes del encéfalo, cada una de las cuales genera un campo eléctrico pequeño que cambia con el tiempo. Esta actividad (que en su mayor parte se considera sináptica) torna al espacio extracelular más superficial negativo en relación con las regiones corticales más profundas. El electrodo del EEG mide una señal sincrónica porque muchos miles de células responden de la misma forma más o menos al mismo tiempo. (Adaptado de Bear y col., 2001.)

que estos ritmos EEG dependen en parte de la actividad del tálamo, dado que las lesiones talámicas pueden reducir o abolir la descarga cortical oscilatoria (aunque persiste cierta actividad oscilatoria aun después de que se inactivó el tálamo). Aproximadamente al mismo tiempo, H. W. Magoun y G. Moruzzi mostraron que el sistema activador reticular en el tronco del encéfalo también es importante para modular la actividad en el EEG. Por ejemplo, la activación de la formación reticular cambia el rit-

mo cortical alfa a la actividad beta, en asociación con un grado mayor de alerta conductual. En la década de 1960, Per Andersen y col. en Suecia avanzaron más estos estudios al mostrar que casi todas las áreas de la corteza participan en estos ritmos oscilatorios, que reflejan un circuito de retroalimentación entre las neuronas en el tálamo y la corteza (véase el texto).

Los estudios realizados en animales aclararon el origen cortical de la actividad EEG, y mostraron que la fuente de

la corriente que produce el potencial fluctuante del cuero cabelludo son las neuronas y sus conexiones sinápticas en las capas más profundas de la corteza (figs. B y C). (Esta conclusión se alcanzó al observar la localización de la inversión del campo eléctrico al pasar un electrodo verticalmente a través de la corteza desde la superficie hasta la sustancia blanca.) En general, las oscilaciones se desarrollan porque el voltaje de membrana de las células talamo-corticales fluctúa en forma espontánea o como resultado de la interacción recíproca de neuronas excitadoras e inhibitoras en las asas de los circuitos. Se considera que las oscilaciones del EEG surgen por el último mecanismo.

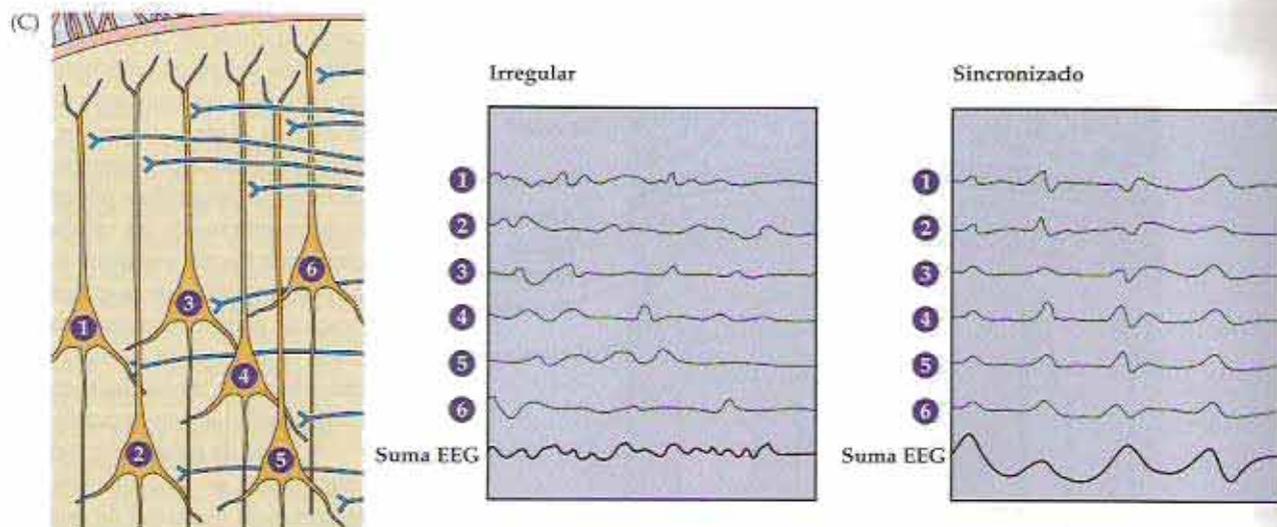
A pesar de estas observaciones interesantes, no se conoce todavía la importancia funcional de estos ritmos corticales. El objetivo de la notable actividad oscilatoria del encéfalo es un enigma que intrigó a los electroencefalografistas y los neurobiólogos durante más de 60 años.

Bibliografía

- ADIGAN, E. D. y K. YAMAGIWA (1935) The origin of the Berger rhythm. *Brain* 58: 323-351.
- ANDERSEN, P. y S. A. ANDERSON (1968) *Psychological Basis of the Alpha Rhythm*. New York, Appleton-Century Crofts.
- CATON, R. (1875) The electrical currents of the brain. *Brit. Med. J.* 2: 278.
- DA SILVA, F. H. y W. S. VAN LIEUWEN (1977) The cortical source of the alpha rhythm. *Neurosci. Letters* 6: 237-241.
- DEMPSLEY, E. W. y R. S. MORRISON (1943) The electrical activity of a thalamocortical relay system. *Amer. J. Physiol.* 138: 283-296.
- NIEDERMEYER, E. y F. L. DA SILVA (1993) *Electroencephalography, Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins.
- NUÑEZ, P. L. (1981) *Electric Fields of the Brain. The neurophysics of EEG*. New York: Oxford University Press.

Recuadro C (cont.)

Electroencefalografía



C. Generación de la actividad sincrónica que caracteriza al sueño profundo. En la capa de células piramidales por debajo del electrodo del EEG cada neurona recibe miles de aferencias sinápticas. Si las aferencias son irregulares o se encuentran fuera de fase, su suma algebraica tendrá una amplitud pequeña, como en el estado de vigilia. Por otra parte, si las neuronas se activan aproximadamente al mismo tiempo, entonces las ondas del EEG estarán en fase y la amplitud será mucho mayor, como ocurre en las ondas delta que caracterizan al sueño estadio IV. (Adaptado de Bear y col., 2001.)

“yo” relaja su sostén sobre el “ello” o subconsciente. En su mayor parte, estas ideas ya no están en boga, pero para reconocer el mérito de Freud, en el momento en que formuló sus especulaciones poco se sabía acerca de la neurobiología del encéfalo en general y del sueño en particular.

Desde la época de Freud se han propuesto distintas explicaciones de los sueños. Una idea es que la actividad onírica libera comportamientos menos entrenados en el estado de vigilia (p. ej., agresión franca). En algunos estudios se observó que alrededor del 60% del contenido onírico se asocia con tristeza, aprehensión o enojo; el 20% con felicidad o interés y (lo que es algo sorprendente) sólo el 10% con sentimientos o actos sexuales. Otra sugerencia es que la actividad onírica se desarrolló para eliminar los recuerdos no deseados que se acumulan durante el día. Otra idea convincente acerca de la función de los sueños es que ayudan a consolidar las tareas aprendidas, tal vez al fortalecer la actividad sináptica asociada con experiencias recientes. Esta hipótesis se apoya en estudios de la localización espacial recordada en los roedores, y en algunos experimentos realizados con seres humanos que muestran una mejoría dependiente del sueño en el aprendizaje. Sin embargo, algunos expertos, como Allan Hobson, adoptan un punto de vista más escéptico y afirman que el contenido de los sueños puede ser “tanto escoria como oro, tanto basura como tesoro cognitivo, tanto ruido informacional como una señal de algo”. No obstante, la mayoría de las personas, incluidas la mayor

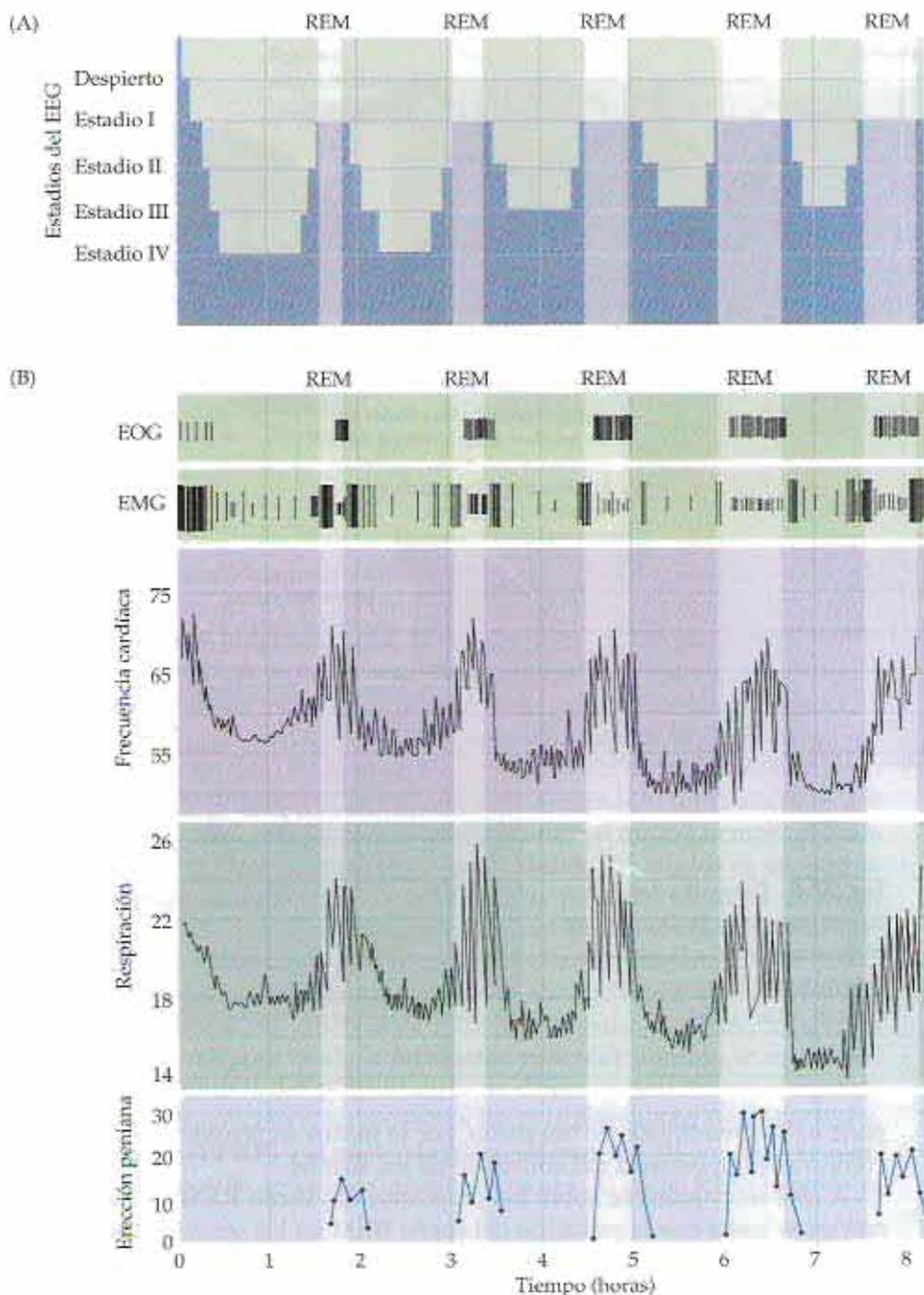


Fig. 27-7. Cambios fisiológicos en un voluntario durante los distintos estadios del sueño en un período de sueño típico de 8 horas. **A.** La duración del sueño REM aumenta desde 10 minutos en el primer ciclo hasta 50 minutos en el ciclo final; obsérvese que el sueño de ondas lentas (estadio IV) sólo se alcanza en los dos primeros ciclos. **B.** Los paneles superiores muestran el electrooculograma (EOG) y los paneles inferiores exhiben cambios en varias funciones musculares y autónomas. Se midió el movimiento de los músculos del cuello utilizando un electromiograma (EMG). Fuera de los pocos movimientos oculares lentos que se aproximan al sueño estadio I, todos los otros movimientos oculares evidentes en el EOG se desarrollan en el sueño REM. La máxima actividad EMG se produce durante el inicio del sueño e inmediatamente antes del despertar. La frecuencia cardíaca (latidos por minuto) y la respiración (respiraciones por minuto) se hacen más lentos en el sueño no-REM, pero aumentan casi hasta los niveles de la vigilia en el sueño REM. Por último, sólo se desarrolla una erección peniana (unidades de medición de contracción) durante el sueño REM. (Tomado de Foulkes y Schmidt, 1983.)

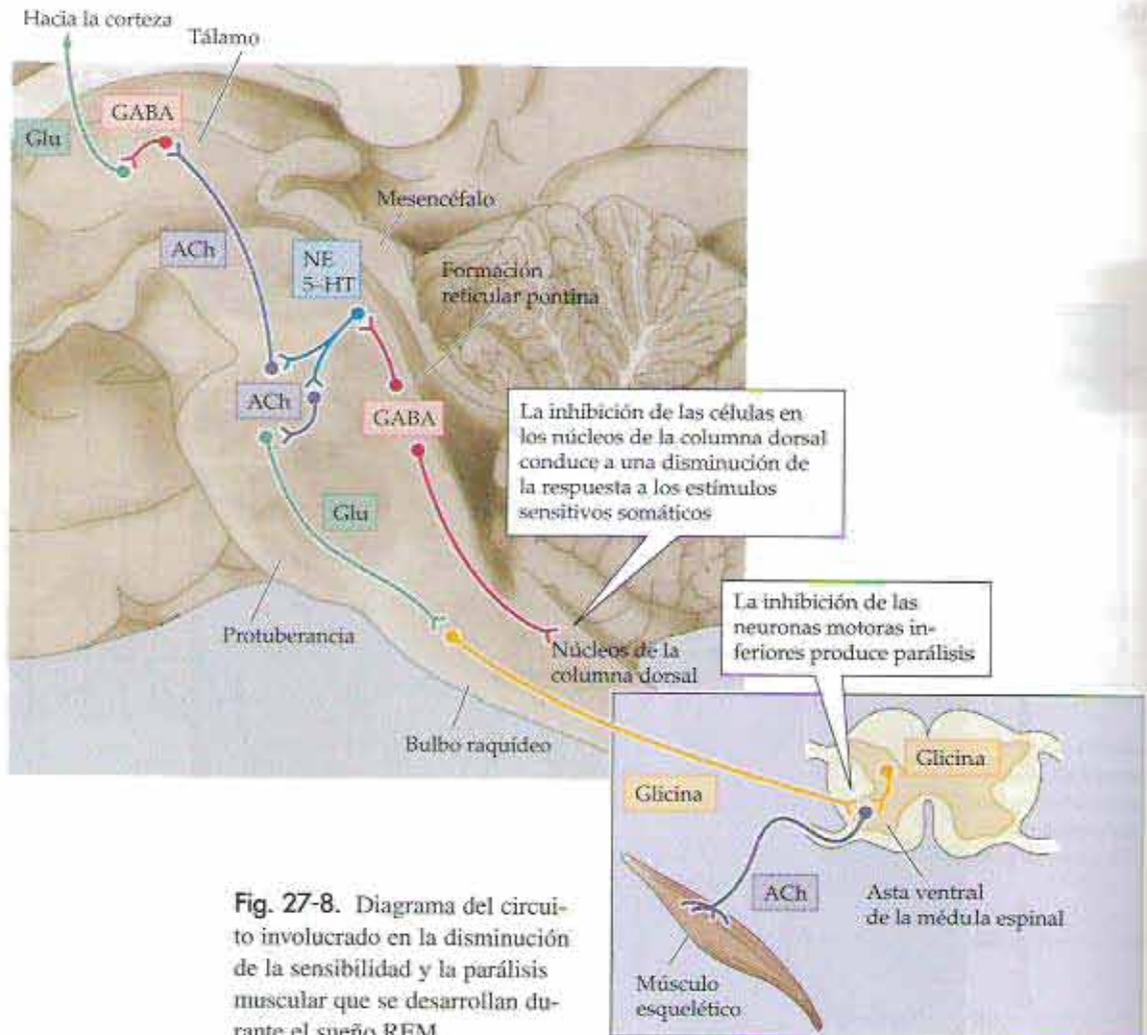


Fig. 27-8. Diagrama del circuito involucrado en la disminución de la sensibilidad y la parálisis muscular que se desarrollan durante el sueño REM.

parte de los investigadores del sueño, por lo menos en privado brindan cierto crédito a la importancia del contenido de los sueños.

A esta incertidumbre sobre los propósitos del sueño REM y la actividad onírica se suma que la privación del sueño REM en los seres humanos hasta un lapso de dos semanas tiene poco efecto o ninguno sobre su comportamiento. La aparente inocuidad de la privación del sueño REM contrasta mucho con los efectos devastadores de la privación total de sueño mencionada antes. La consecuencia de estos hallazgos es que podemos pasar sin el sueño REM pero necesitamos sueño no-REM para sobrevivir. En resumen, las preguntas de por qué tenemos sueño REM y por qué soñamos básicamente se mantienen sin respuesta.

Circuitos neurales que gobiernan el sueño

A partir de las descripciones de los distintos estadios fisiológicos que se desarrollan durante el sueño, está claro que deben producirse cargas periódicas en el equilibrio de excitación e inhibición en muchos circuitos neurales. Damos una reseña breve de estos circuitos mal conocidos y de las interacciones entre ellos que gobiernan el sueño y la vigilia.

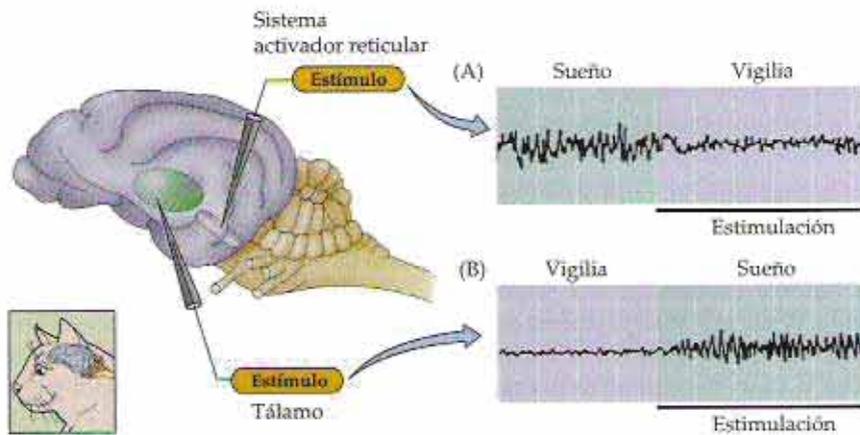
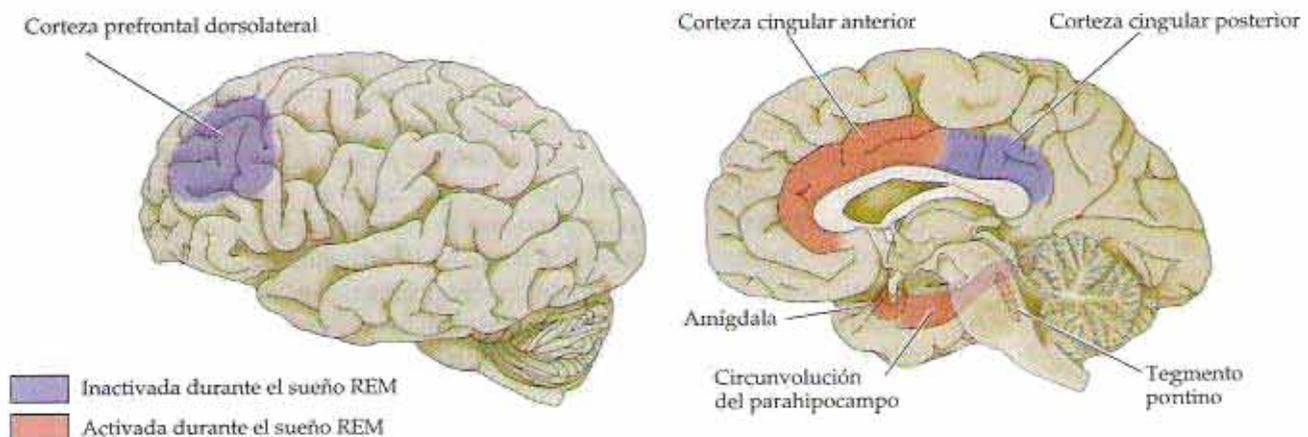


Fig. 27-9. La activación de circuitos neurales específicos desencadena el sueño y la vigilia. **A.** La estimulación eléctrica de las neuronas colinérgicas cerca de la unión de la protuberancia y el mesencéfalo (sistema activador reticular) hace que un gato dormido se despierte. **B.** La estimulación eléctrica lenta del tálamo hace que un gato despierto se duerma. Los gráficos muestran los registros EEG antes de la estimulación y durante su transcurso.

En 1949, Horace Magoun y Giuseppe Moruzzi proporcionaron uno de los primeros indicios acerca de los circuitos involucrados en el ciclo sueño-vigilia. Estos autores observaron que la estimulación eléctrica de un grupo de neuronas colinérgicas cerca de la unión de la protuberancia y el mesencéfalo produce un estado de vigilia y despertar. Esta región del tronco del encéfalo recibió el nombre de **sistema activador reticular** (fig. 27-9A; véase también recuadro B en cap. 16). Su investigación implicó que la vigilia requiere circuitos activadores especiales; es decir, la vigilia no es sólo la presencia de una experiencia sensitiva suficiente. Aproximadamente al mismo tiempo, el fisiólogo suizo Walter Hess observó que la estimulación del tálamo en un gato en estado de vigilia con pulsos de baja frecuencia producía un sueño de ondas lentas (fig. 27-9B). Estos experimentos fundamentales mostraron que el sueño implica una interacción en patrón entre el tálamo y la corteza.

Los movimientos oculares similares a los sacádicos que definen el sueño REM surgen porque, en ausencia de estímulos visuales externos, las señales de generación endógena desde la **formación reticular pontina** se transmiten hasta la región motora del colículo superior. Como se describe en el capítulo 19, las neuronas coliculares se proyectan hacia la **formación reticular paramedialpontina (PPRF)** y el **núcleo intersticial rostral**, que coordina la oportunidad y la dirección de los movimientos oculares. El sueño REM también se

Fig. 27-10. Diagrama que muestra las regiones corticales cuya actividad está aumentada o disminuida durante el sueño REM. (Tomado de Hobson y col., 1989.)



Recuadro D

La conciencia

Como se explica en el texto, los mecanismos del sueño y la vigilia determinan el estado del sensorio en cualquier momento en una serie continua que normalmente varía desde el sueño estadio IV hasta un estado de alerta máxima. Sin embargo, hay otra forma en que se consideró la "vigilia", desde la perspectiva de la *conciencia* como tal. Si bien comienzan a conocerse los circuitos y las proyecciones del tronco del encéfalo que sustentan la conciencia, no es sorprendente que estos aspectos neurológicos sean insuficientes para satisfacer a filósofos, teólogos y científicos en neurociencias interesados en las cuestiones más amplias que plantea el fenómeno de la conciencia.

La preocupación común de estos diversos grupos es la base más general de la autoconciencia, en particular si otros animales tienen esta propiedad mental y si las máquinas podrán ser en algún momento autoconscientes de la misma forma en que lo son los seres humanos. En relación con la primera cuestión, a pesar de un largo debate so-

bre la conciencia en otros animales, sería tonto afirmar que los seres humanos son los únicos que poseen este atributo biológico evidentemente útil. Sin embargo, desde una ventaja puramente lógica, en términos estrictos es imposible saber si algún ser distinto de nuestras personas es consciente; como lo señalaron desde hace mucho los filósofos, inevitablemente debemos tomar la conciencia de los otros sobre la fe (o sobre la base del sentido común).

No obstante, es razonable aceptar que los animales que tienen el encéfalo estructurado en forma muy similar a la nuestra (otros primates y, en un grado considerable, los mamíferos en general) en cierta medida tienen la capacidad de ser autoconscientes como nosotros lo somos. Por cierto, la capacidad para reflexionar sobre el pasado y planificar el futuro que es posible debido a la autoconciencia es una ventaja que la evolución habría inculcado en cierta medida en los encéfalos muy similares de los primates superiores. Por supuesto, no está claro en qué nivel filogené-

tico cae esta presunción acerca de la autoconciencia por debajo de la definición de conciencia, como nosotros la conocemos. Pero una suposición razonable sería que la conciencia está presente en los animales en proporción a la complejidad de sus encéfalos y comportamientos, en particular los comportamientos que son lo suficientemente complejos como para beneficiarse de la reflexión sobre los resultados pasados y las eventualidades futuras.

La cuestión acerca de si las máquinas en algún momento podrán tener conciencia es mucho más debatida, pero también depende del sentido común que se basa en el conocimiento del modo en que funciona el encéfalo. Si rechazamos el dualismo (la propuesta cartesiana de que la conciencia o la "mente" es una entidad más allá del conocimiento de la física, la química y la biología y, por lo tanto, no está sometida a las reglas de estas disciplinas), surge que una estructura podría ser construida por agentes tan sabios como para imitar a nuestra propia con-

caracteriza por ondas EEG que se originan en la formación reticular pontina y se propagan a través del núcleo geniculado lateral del tálamo hasta la corteza occipital. Estas **ondas pontinogeniculooccipitales** proporcionan un marcador útil para el comienzo del sueño REM; también indican otra red neural por la que los núcleos del tronco del encéfalo pueden activar la corteza.

Se utilizaron estudios de RMf y TEP en seres humanos (véase recuadro A en cap. 1) para comparar la actividad encefálica en el estado de vigilia y en el sueño REM, así como el fenómeno de la conciencia de modo más general (recuadro D). En el sueño REM aumenta la actividad de amígdala, parahipocampo, tegmento pontino y corteza cingular anterior, mientras disminuye la actividad en las cortezas prefrontal dorsolateral y cingular posterior (fig. 27-10). El incremento de la actividad en el sistema límbico, acoplado con una disminución pronunciada en la influencia de la corteza frontal durante el sue-

ciencia al ser eficazmente isomorfos con los encéfalos o lograr la conciencia utilizando elementos físicamente diferentes (p. ej., elementos computarizados) en formas con la adaptación biológica suficiente como para permitir la autoconciencia.

Por supuesto, hay algunos inconvenientes (sin mencionar las objeciones de las personas que consideran que este pensamiento es inaceptable según ciertas bases "morales"). Un argumento interesante a este respecto fue emitido por el filósofo John Searle para refutar a los que se imaginan que se puede considerar que los ordenadores actuales, debido a sus operaciones que de alguna forma se asemejan a los procesos mentales, tienen los rudimentos de la conciencia. Su famosa analogía de la "Sala china" describe un cubículo en el que los trabajadores manipulan letras en inglés que luego traducen a caracteres chinos. Los propios trabajadores no tienen conocimiento alguno del inglés ni del chino, sino simplemente cuentan con un conjunto de reglas que les permiten traducir eficientemente los caracteres. La producción de la sala son afirmaciones razonables en chino. Sin embargo, los trabajadores no tienen co-

nocimiento del significado de la información que manejan o del propósito último de la sala. Searle utiliza esta imagen para destacar que la producción significativa de un ordenador, no importa su grado de sofisticación, no puede proporcionar indicios de conciencia ni de autoconciencia dentro de él. A pesar de este argumento inteligente que desalienta las afirmaciones simplistas de que las máquinas muestran una forma rudimentaria de conciencia, Searle no discute la idea de que nada en principio obstruye el camino de construir entidades conscientes.

A pesar de la gran cantidad de literatura sobre el tema, estas fascinantes cuestiones sobre la conciencia no se someten fácilmente a la investigación neurobiológica. Si bien algunos científicos contemporáneos defendieron la idea de que la neurobiología pronto descubrirá la "base" de la conciencia (algunos ganadores de premios Nobel parecen especialmente propensos a este tipo de pontificación; entre ellos se incluyen individuos tan francos como John Eccles, Francis Crick y Gerald Edelman), estos descubrimientos son poco probables. Un escenario más plausible es que a medida que aumente

la información sobre la naturaleza de otros animales, acerca de los ordenadores y, por cierto sobre el encéfalo, la pregunta "¿qué es la conciencia?" simplemente puede desaparecer del centro de la escena de manera similar a como la pregunta "¿qué es la vida?" (que generó un debate similar a comienzos del siglo XX) se formuló cada vez con menor frecuencia, a medida que los biólogos y otros investigadores la reconocieron como una cuestión mal planteada que no admitía una respuesta definitiva.

Bibliografía

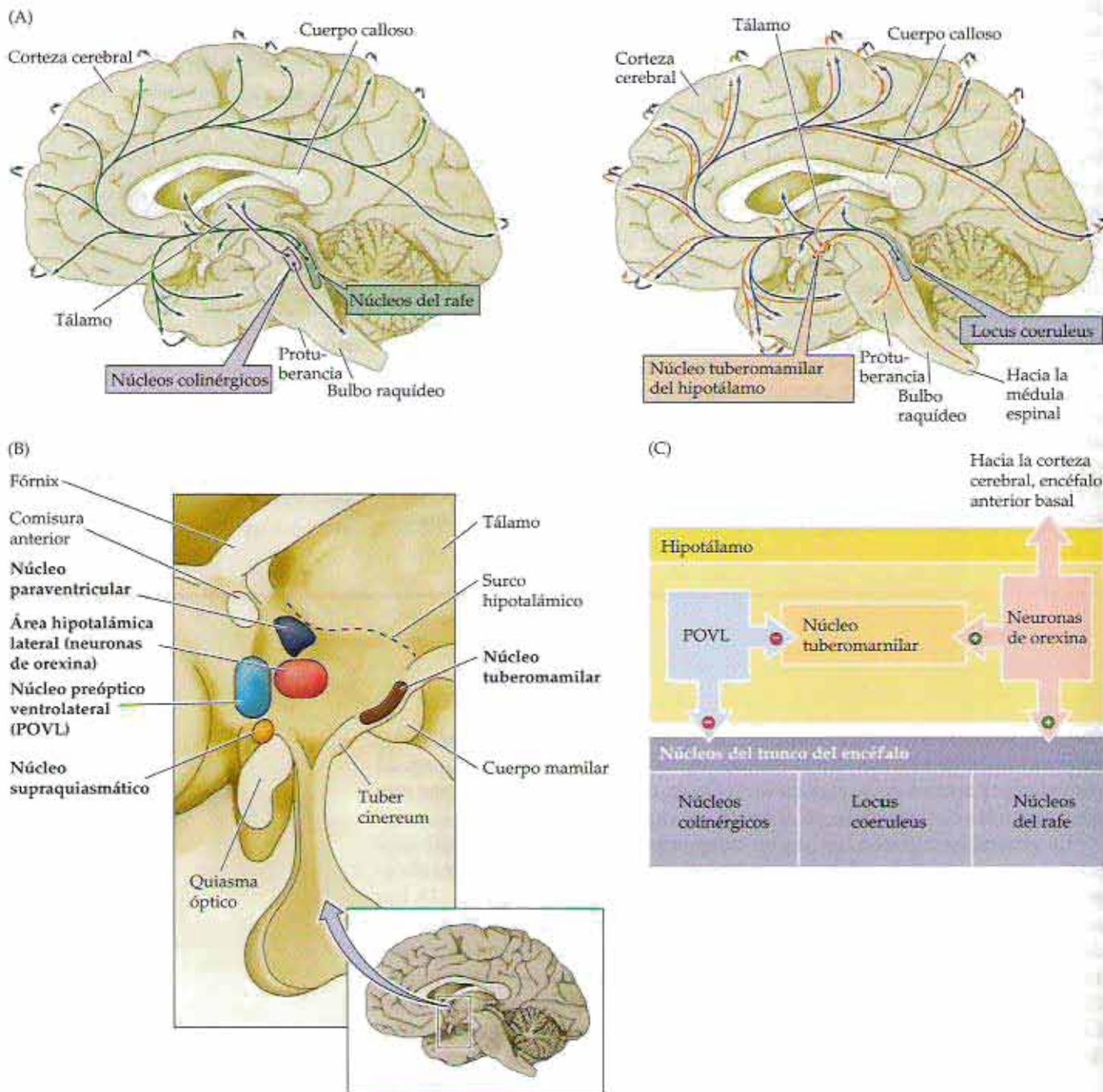
- CHURCHLAND, P. M. Y P. S. CHURCHLAND (1990) Could a machine think? *Sci. Am.* 262 (Enero): 32-37.
- CRICK, F. (1995) *The Astonishing Hypothesis: The Scientific Search for the Soul*. New York: Touchstone.
- CRICK, F. Y C. KOCH (1998) Consciousness and neuroscience. *Cerebral Cortex* 8: 97-107.
- PENROSE, R. (1996) *Shadows of the Mind: a Search for the Missing Science of Consciousness*. Oxford: Oxford University Press.
- SEARLE, J. R. (1992) *The Rediscovery of the Mind*. Cambridge, MA: MIT Press.
- TONONI, G. Y G. EDELMAN (1998) Consciousness and complexity. *Science* 282: 1846-1851.

ño REM, presumiblemente explica algunas características de los sueños (p. ej., su emocionalidad y su contenido social a menudo inapropiado; véase cap. 25 para el papel normal de la corteza frontal para determinar el comportamiento adecuado a las circunstancias en el estado de vigilia).

En general hay acuerdo en que un componente clave del sistema activador reticular es un grupo de **núcleos colinérgicos** cerca de la **unión mesencefalo-pontina** que se proyectan hacia las neuronas talamocorticales (fig. 27-11). Las neuronas relevantes de los núcleos se caracterizan por tasas altas de descarga durante la vigilia y en el sueño REM, así como por la quiescencia durante el sueño no-REM. Cuando estos núcleos se estimulan producen "desincronización" del electroencefalograma (esto es, un desplazamiento de la actividad del EEG desde ondas sincronizadas de alta amplitud hasta otras desincronizadas de menor amplitud y mayor frecuencia; véase recuadro C). Estas característi-

cas implican que la actividad de las neuronas colinérgicas en el sistema activador reticular es la causa principal de la vigilia y el sueño REM, y que la inactividad relativa es importante para producir sueño no-REM.

Sin embargo, la actividad de estas neuronas no es la única base neuronal de la vigilia; también participan las **neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus**; las **neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe** y las **neuronas histaminérgicas del núcleo tuberomamilar del hipotálamo** (fig. 27-11). La activación de estas redes colinérgica, monoaminérgica e histaminérgica produce el estado de vigilia. El locus coeruleus y los núcleos del rafe están modulados por las neuronas del núcleo tuberomamilar localizadas cerca de la región



CUADRO 27-1.**Resumen de los mecanismos celulares que regulan el sueño y la vigilia**

<i>Núcleos del tronco del encéfalo responsables</i>	<i>Neurotransmisor involucrado</i>	<i>Estado de actividad de las neuronas relevantes del tronco del encéfalo</i>
VIGILIA		
Núcleos colinérgicos de la unión mesencefalopontina	Acetilcolina	Activo
Locus coeruleus	Noradrenalina	Activo
Núcleos del rafe	Serotonina	Activo
Núcleos tuberomamilares	Orexina	Activo
SUEÑO NO-REM		
Núcleos colinérgicos de la unión mesencefalopontina	Acetilcolina	Disminuido
Locus coeruleus	Noradrenalina	Disminuido
Núcleos del rafe	Serotonina	Disminuido
SUEÑO REM CONECTADO		
Núcleos colinérgicos de la unión mesencefalopontina	Acetilcolina	Activo (ondas pontogeniculadooccipitales)
Núcleos del rafe	Serotonina	Inactivo
SUEÑO REM DESCONECTADO		
Locus coeruleus	Noradrenalina	Activo

tuberal que sintetizan el péptido **orexina** (también denominado **hipercretina**). La orexina promueve la vigilia y por lo tanto puede tener aplicaciones útiles en los trabajos en los que los operadores deben permanecer en estado de alerta. Por otra parte, los antihistamínicos inhiben la red de las neuronas del núcleo tuberomamilar histaminérgicas y, por lo tanto, tienden a producir somnolencia.

Los tres circuitos responsables del estado de vigilia son inhibidos periódicamente por las neuronas del **núcleo preóptico ventrolateral (POVL)** del hipotálamo (véase fig. 27-11). Por lo tanto, la activación de las neuronas del POVL contribuye al inicio del sueño, y las lesiones de las neuronas de este núcleo tienden a producir insomnio.

En el cuadro 27-1 se resumen estas interacciones y estos efectos complejos. Tanto los sistemas monoaminérgicos como los colinérgicos están activos durante el estado de vigilia y se suprimen en el sueño REM. Por lo tanto, la

◀ **Fig. 27-11.** Núcleos importantes en la regulación del ciclo sueño-vigilia. **A.** Distintos núcleos del tronco del encéfalo que utilizan varios neurotransmisores diferentes determinan el nivel de conciencia en una serie continua que varía desde el sueño profundo hasta un estado de alerta máxima. Entre estos núcleos se incluyen: (izquierda) los núcleos colinérgicos de la unión mesencefalopontina y los núcleos del rafe; y (derecha) el locus coeruleus y el núcleo tuberomamilar. Todos tienen conexiones ascendentes y descendentes difusas hacia otras regiones (*flechas*), lo que explica sus muchos efectos. Las flechas curvas a lo largo del perímetro de la corteza indican la inervación de las regiones corticales laterales que no se muestran en este plano de corte. **B.** Localización de los núcleos hipotalámicos involucrados en el sueño. **C.** La activación del POVL induce sueño. Las neuronas que contienen orexina se proyectan hacia núcleos diferentes y producen el despertar.

disminución de la actividad de los sistemas monoaminérgico y colinérgico conduce al inicio del sueño no-REM. En el sueño REM, los niveles de los neurotransmisores monoaminérgicos y serotoninérgicos disminuyen mucho, mientras que los colinérgicos aumentan aproximadamente hasta los niveles hallados en el estado de vigilia.

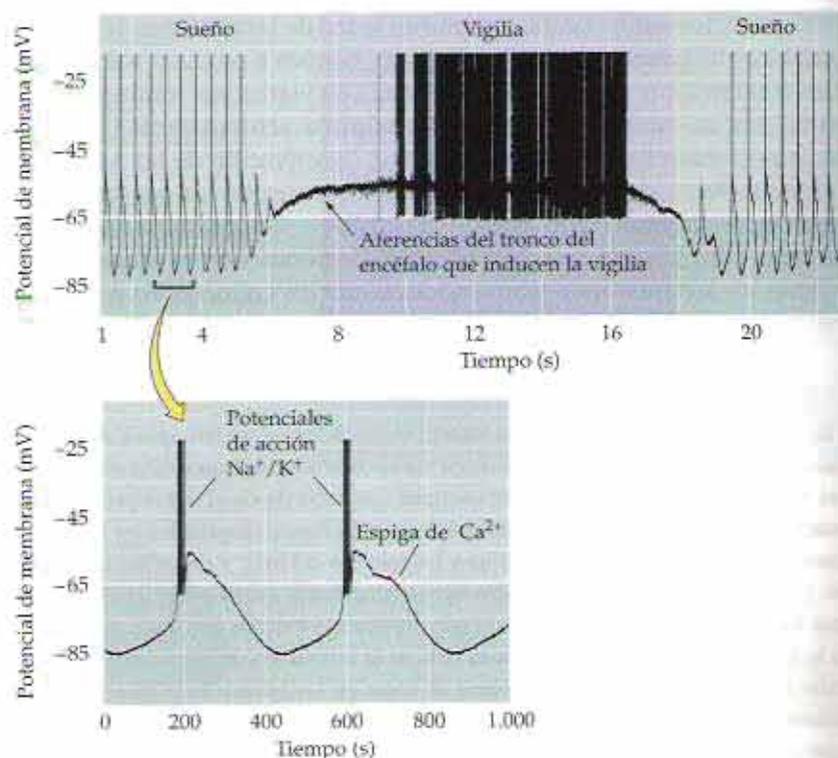
Con tantos sistemas y transmisores que participan en las diferentes fases del sueño, no es sorprendente que una amplia gama de fármacos pueda influir en el ciclo del sueño (recuadro E).

Interacciones talamocorticales

Los efectos de los núcleos del tronco del encéfalo sobre el sensorio se logran al modular el ritmo de las interacciones entre el tálamo y la corteza. Por lo tanto, la actividad de varios sistemas ascendentes desde el tronco del encéfalo disminuye tanto la descarga rítmica de las neuronas talamocorticales como la actividad sincronizada relacionada de las neuronas corticales (de ahí la reducción y la desaparición final de las ondas lentas de baja frecuencia y alto voltaje durante la vigilia y el sueño REM; véase recuadro C).

Para apreciar el modo en que los diferentes estados de sueño reflejan la modulación de la actividad talamocortical, es útil considerar las respuestas electrofisiológicas de las neuronas relevantes. Las neuronas talamocorticales reciben proyecciones ascendentes desde el locus coeruleus (noradrenérgicas), los núcleos del rafe (serotoninérgicas), el sistema activador reticular (acetilcolinérgicas), el núcleo tuberomamilar (histaminérgico), y, como su nombre lo indica, se proyectan hacia células piramidales corticales. La característica principal primaria de las neuronas talamocorticales es que pueden estar en uno de dos estados electrofisiológicos estables (fig. 27-12): un **estado oscilador** o **de descarga** y un **estado tónicamente activo** o **de disparo** que se genera cuando las neuronas se despolarizan como se observa cuando el sistema

Fig. 27-12. Registros desde una neurona talamocortical, que muestran el modo oscilatorio que corresponde a un estado de sueño, y el modo tónicamente activo que corresponde a un estado de vigilia. Se muestra abajo una vista ampliada de la fase oscilatoria. Sólo se evocan descargas de potenciales de acción cuando la neurona talamocortical se hiperpolariza lo suficiente como para activar los canales del calcio de umbral bajo. Estas descargas explican la actividad de husos observada en los registros EEG en el sueño estadio II (véanse figs. 27-6 y 27-13). La despolarización de la célula mediante la inyección de una corriente o la estimulación del sistema activador reticular transforma esta actividad oscilatoria en un modo tónicamente activo. (Tomado de McCormick y Pape, 1990.)



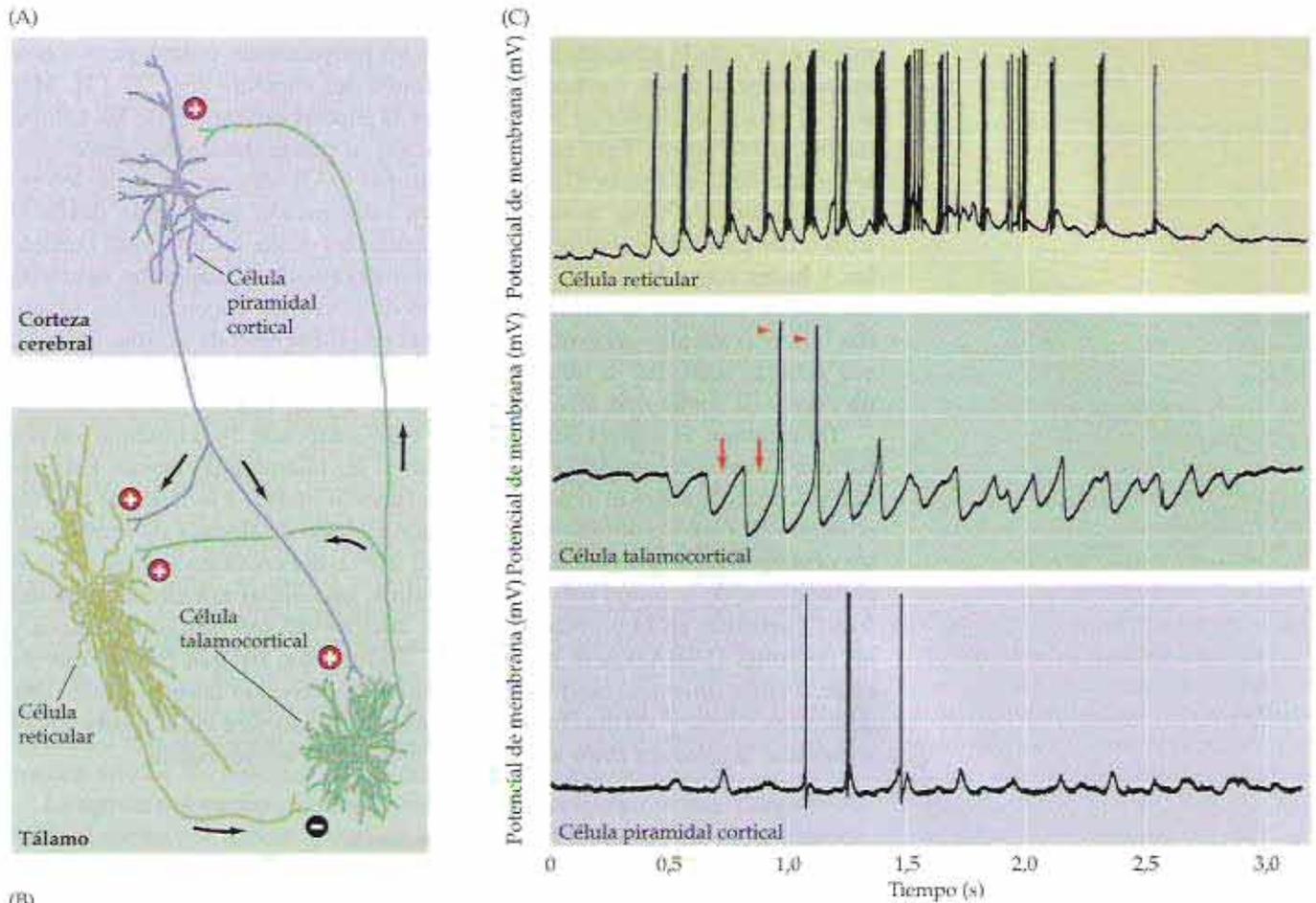


Fig. 27-13. Asa de retroalimentación talamocortical y generación de los husos del sueño. **A.** Diagrama que muestra las conexiones excitadoras (+) e inhibitoras (-) entre las células talamocorticales, las células piramidales de la corteza y las células reticulares talámicas, que proporcionan la base para la generación de los husos del sueño. No se muestran las aferencias hacia las células talamocorticales y reticulares talámicas. **B.** Registros EEG que muestran los husos del sueño (el trazado inferior está filtrado para acentuar los husos). **C.** Respuestas de las células reticulares talámicas individuales, las células talamocorticales y las células corticales durante la generación del huso medio (recuadrado en el panel B). El comportamiento de descarga de las neuronas talamocorticales produce las puntas en las células corticales, que luego se aprecian como husos en los registros EEG. (Tomado de Steriade y col., 1993.)

activador reticular genera la vigilia (véase fig. 27-11). En el estado de disparo tónico, las neuronas talamocorticales transmiten información hacia la corteza que se correlaciona con los trenes de puntas que codifican diferentes estímulos. Por el contrario, cuando las neuronas talamocorticales se encuentran en modo oscilador/descarga, las neuronas del tálamo se sincronizan con las de la corteza, y esencialmente “desconectan” la corteza desde el mundo exterior. Durante el sueño de ondas lentas, cuando los registros EEG muestran la frecuencia mínima y la amplitud máxima, esta desconexión es máxima.

El estado de oscilación de las neuronas talamocorticales puede transformarse en el estado tónicamente activo en las proyecciones colinérgicas o monoaminérgicas desde los núcleos del tronco del encéfalo (fig. 27-13). Más aun, el estado oscilador se estabiliza por la hiperpolarización de las células talámicas relevantes. Esta hiperpolarización se puede desarrollar como consecuencia de la estimulación por las neuronas GABAérgicas en el núcleo reticular talámico. Estas neuronas reciben información ascendente desde el tronco del encéfalo y proyecciones descendentes desde las neuronas corticales, y hacen contacto con las neuronas talamocorticales. Cuando las neuronas del núcleo reticular sufren una explosión de actividad, hacen que las neuronas talamocorticales generen salvas cortas de potenciales de acción, que a su vez generan actividad de husos en los registros EEG corticales (lo que indica un estado de sueño más leve; véanse figs. 27-5 y 27-13).

En resumen, el control del sueño y la vigilia depende de la modulación por parte del tronco del encéfalo y el hipotálamo del tálamo y la corteza. Esta asa talamocortical genera el sello EEG de la función mental a lo largo de la serie continua de sueño profundo hasta el estado elevado de alerta. Los componentes principales del sistema modulador del tronco del encéfalo son los núcleos colinérgicos de la unión mesencefalopontina; las células noradrenérgicas del locus coeruleus en la protuberancia; los núcleos del rafe serotoninérgicos y las neuronas GABAérgicas en el POVL. Todos estos núcleos pueden ejercer efectos tanto directos como indirectos sobre la actividad cortical global que determina sueño y vigilia. En el esquema que se muestra en la figura 27-14 se resume la relación entre los distintos estados de sueño-vigilia.

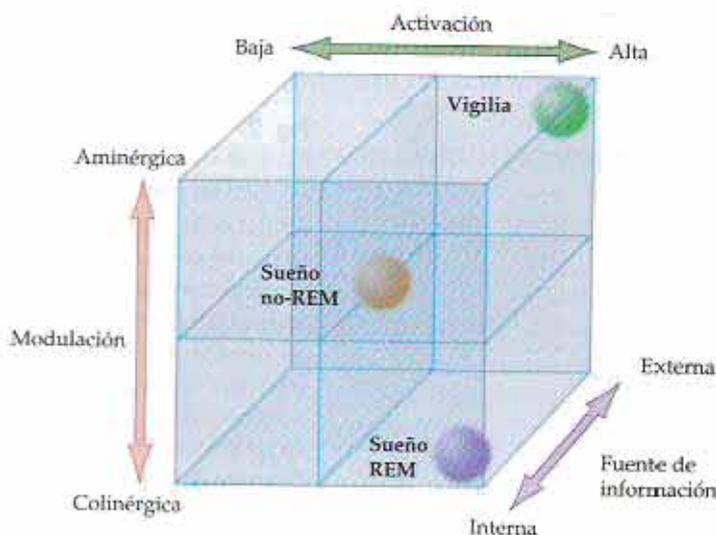


Fig. 27-14. Diagrama sumario de los estados de sueño-vigilia. En el estado de vigilia la activación es alta, la modulación es aminérgica y la fuente de información es externa. En el sueño REM la activación también es elevada, la modulación es colinérgica y la fuente de información es interna. Asimismo, es posible recordar los otros estados en términos de este diagrama general. (Tomado de Hobson, 1989.)

Trastornos del sueño

Como señalamos antes, se calcula que el 40% de la población de los Estados Unidos experimenta algún tipo de trastorno del sueño durante su vida. Las alteraciones del sueño se desarrollan más a menudo a medida que se avanza en edad y son más prevalentes en las mujeres que en los hombres. Estos problemas varían desde una simple molestia hasta una afección que puede ser fatal. Los problemas más frecuentes son el insomnio, la apnea del sueño, el síndrome de las "piernas inquietas" y la narcolepsia.

El **insomnio** es la incapacidad para dormir durante el tiempo suficiente (o con la profundidad apropiada) como para sentirse recuperado. Este problema muy frecuente tiene muchas causas. El insomnio de corta duración puede surgir por estrés, debido al desajuste horario producido por un vuelo o simplemente por haber bebido demasiado café. Una causa frecuente es la alteración de los ritmos circadianos asociada con los turnos de trabajo nocturnos. Estos problemas habitualmente pueden prevenirse si se mejoran los hábitos del sueño, y se evitan los estimulantes como la cafeína por la noche y en algunos casos mediante la ingestión de medicamentos que promueven el sueño. El insomnio más grave se asocia con trastornos psiquiátricos como depresión (véase cap. 28), que presumiblemente afectan el equilibrio entre los sistemas colinérgico, adrenérgico y serotoninérgico que controlan el inicio y la duración de los ciclos de sueño. El insomnio prolongado es un problema particular en los ancianos, tanto porque los individuos de edad avanzada están sometidos a más depresión como porque a menudo ingieren medicamentos que pueden afectar los sistemas de los neurotransmisores relevantes.

La **apnea del sueño** consiste en un patrón de respiración interrumpida durante el sueño que afecta aproximadamente a 18 millones de norteamericanos, más a menudo hombres obesos de edad media. Una persona que sufre de apnea del sueño puede despertarse docenas o incluso cientos de veces durante la noche, con el resultado de que experimentan poco sueño de ondas lentas o ninguno, y pasan menos tiempo en sueño REM (fig. 27-15). Estos individuos se encuentran continuamente cansados y a menudo sufren depresión, lo que exacerba el problema. En algunos individuos de alto riesgo la apnea del sueño puede conducir incluso a la muerte por paro respiratorio. El problema subyacente es que la vía aérea en los individuos susceptibles colapsa durante la respiración, lo que bloquea así el flujo de aire. En el sueño normal la respiración se hace más lenta y el tono muscular disminuye en todo el cuerpo, incluido el tono de la faringe. Si se reducen lo suficiente las eferencias de

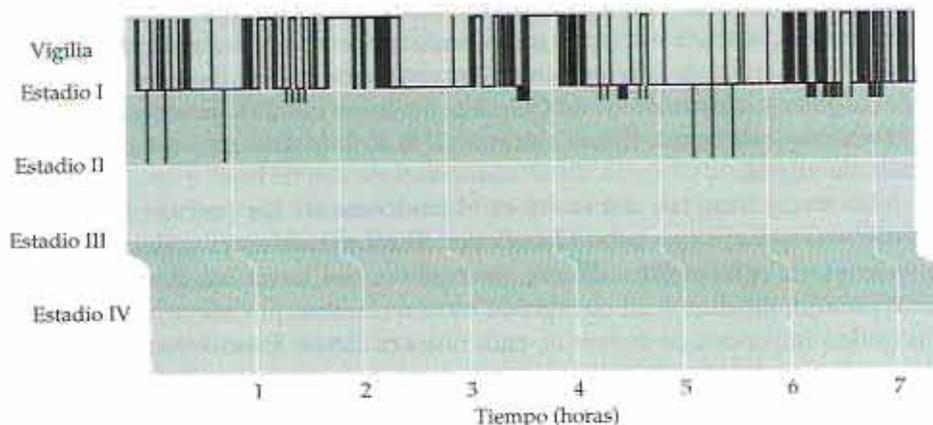
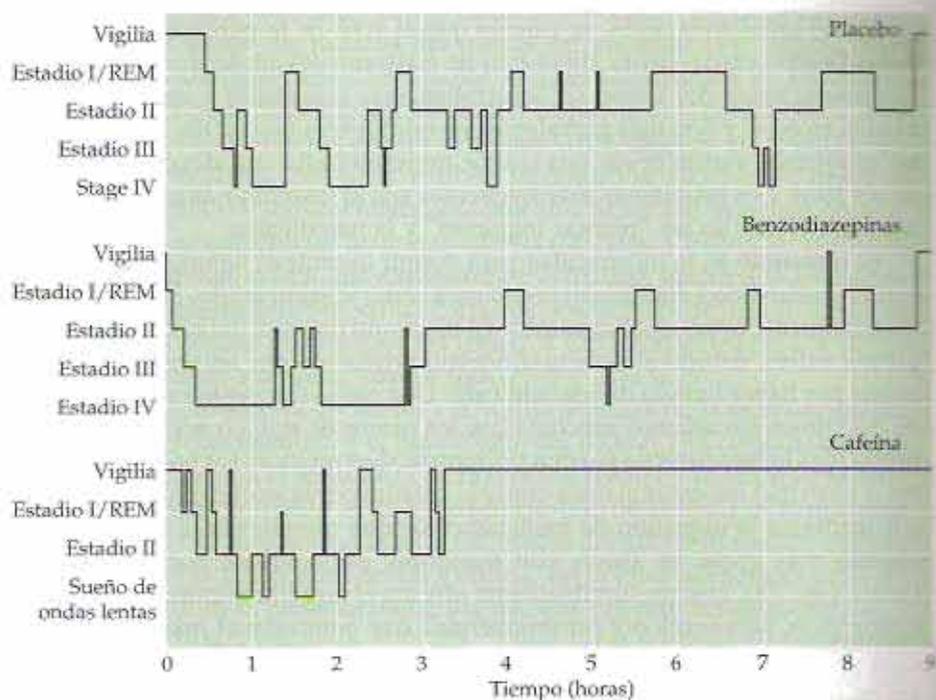


Fig. 27-15. Apnea del sueño. Patrón de sueño de un paciente con apnea del sueño obstructiva. En este trastorno, los pacientes se despiertan a menudo y nunca descienden al sueño estadios III o IV. Los descensos breves por debajo del estadio I en el registro representan períodos cortos de sueño REM. (Tomado de Carskadon y Dement, 1989, sobre la base de datos de G. Nino-Murcia.)

Recuadro E

Fármacos y sueño

No es sorprendente que muchos fármacos puedan afectar los patrones de sueño; la razón es que numerosos neurotransmisores (p. ej., acetilcolina, serotonina, noradrenalina e histamina) participan en la regulación de distintos estados de sueño (véase cuadro 27-1). Una forma simple pero útil de mirar estos efectos es que en el estado de vigilia el sistema aminérgico es especialmente activo (véase fig. 27-14). Durante el sueño no-REM disminuyen las aferencias tanto aminérgicas como colinérgicas, pero la actividad aminérgica se reduce más, de modo que las aferencias colinérgicas se vuelven dominantes. Por lo tanto, hay dos formas principales en que los fármacos alteran el patrón de sueño: al modificar la actividad relativa de las aferencias en cualquiera de los tres estados o al cambiar el momento en que comienzan los diferentes estados de sueño. Por ejemplo, se produce insomnio si durante el estado de vigilia, aumentan las aferencias aminérgicas en relación con las aferencias colinérgicas; por el contrario, se desarrolla hipersomnia cuando hay un incremento de la actividad colinérgica en relación con las aferencias aminérgicas.



Comparadas con un placebo, las benzodiazepinas aceleran el inicio y la profundidad del sueño, mientras que la cafeína tiene el efecto opuesto.

Debido a la gran cantidad de personas que sufren de trastornos del sueño, hay fármacos para tratar estos problemas. Una clase de fármaco de uso frecuente son las benzodiazepinas. Como se muestra en la figura, estos fármacos aumentan el tiempo hasta el inicio de

los estadios más profundos del sueño. También son de uso frecuente los agentes estimulantes que impiden el sueño, en especial la cafeína, que es un antagonista de los receptores de la adenosina (la adenosina induce sueño).

los circuitos del tronco del encéfalo que regulan las órdenes hacia la pared torácica o los músculos faríngeos o si la vía aérea se comprime debido a obesidad, la faringe tiende a colapsarse a medida que se relajan los músculos durante el ciclo normal de la respiración. En consecuencia, disminuyen los niveles de oxígeno y aumentan los de CO_2 . La elevación del CO_2 produce en forma refleja inspiración, que tiende a desviar al individuo del sueño estadio I al estado de vigilia.

Un tercer trastorno del sueño es el **síndrome de las piernas inquietas**, problema que afecta a unos 12 millones de estadounidenses (principalmente ancianos). La característica de este síndrome es una sensación desagradable de reptación, pinchazos u hormigueos en una o ambas piernas o pies, y una necesidad imperiosa de moverlos para obtener alivio. Estas sensaciones se desarrollan cuando la persona se recuesta o se sienta durante períodos prolongados. El resultado es el movimiento constante de las piernas durante el día

y el sueño fragmentado por la noche. No se conoce la neurobiología de este problema. En los casos leves, un baño caliente, masajes en las piernas o la eliminación del café pueden aliviar el problema. En los casos más graves, pueden ayudar algunos medicamentos como las benzodiazepinas.

La alteración del sueño mejor conocida es la **narcolepsia**, un trastorno crónico que afecta a unas 250.000 personas (principalmente hombres) en los Estados Unidos. Es la segunda causa de somnolencia diurna, y se ubica inmediatamente por detrás de la apnea del sueño. Los individuos con narcolepsia tienen "ataques de sueño REM" frecuentes durante el día, en los que entran en sueño REM desde la vigilia sin atravesar el sueño no-REM. Estos "ataques de sueño" pueden durar desde 30 segundos hasta 30 minutos o más. El inicio del sueño en estos individuos puede ser tan brusco que pueden caerse, con consecuencias que pueden ser desastrosas; este fenómeno se denomina *cataplejía*, y se refiere a una pérdida transitoria de control muscular. Las ideas acerca de las causas de la narcolepsia provinieron de estudios realizados en perros que padecen un trastorno genético similar a la enfermedad humana. En estos animales, la narcolepsia es consecuencia de una mutación del gen del receptor de orexina-2 (*Orex2*). Como ya describimos, las orexinas son neuropéptidos homólogos a la secretina y se encuentran exclusivamente en las células de la región tuberal del hipotálamo, donde se proyectan hacia los núcleos blancos responsables de la vigilia (véase fig. 27-11). Los indicios provenientes de perros y ratones sugieren que la mutación de *Orex2* produce la hiperexcitabilidad de las neuronas que generan el sueño REM o el deterioro de los circuitos que inhiben el sueño REM, o ambos. Desde el punto de vista clínico, los narcolépticos se tratan con estimulantes como metilfenidato (Ritalin™), anfetaminas o modafanil (Provigil™) para aumentar su nivel global de estado de alerta.

Resumen

Todos los animales muestran un ciclo reparador de descanso luego de la actividad, pero sólo los mamíferos dividen el período de reposo en distintas fases de sueño no-REM y sueño REM. No se sabe por qué los seres humanos (y muchos otros animales) necesitan una fase reparadora de conciencia suspendida acompañada por una disminución del metabolismo y una reducción de la temperatura corporal. Aun más misterioso es por qué el encéfalo humano está periódicamente activo durante el sueño en niveles que no son apreciablemente diferentes del estado de vigilia (esto es, la actividad neural durante el sueño REM). A pesar de las similitudes electroencefalográficas, los estados psicológicos de vigilia y sueño REM son evidentemente diferentes. La secuencia altamente organizada de los estados del sueño en el ser humano es generada activamente por los núcleos en el tronco del encéfalo, principalmente los núcleos colinérgicos de la unión mesencefalopontina, las células noradrenérgicas del locus coeruleus y las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe. La actividad de los grupos de células relevantes controla el grado de alerta mental en una serie continua desde el sueño profundo hasta la atención vigil. Por su parte, estos sistemas del tronco del encéfalo están influidos por relojes circadianos localizados en el núcleo supraquiasmático y el POVL del hipotálamo. El reloj adapta los períodos de sueño y de vigilia a la duración apropiada durante el ciclo de 24 horas de luz y oscuridad que es fundamental para la vida en la Tierra.

Lecturas adicionales

Revisiones

COLWELL, C. S. Y S. MICHEL (2003) Sleep and circadian rhythms: Do sleep centers talk back to the clock? *Nature Neurosci.* 10:1005-1006.

DAVIDSON, A. J. Y M. MENAKER (2003) Birds of a feather clock together—sometimes: Social synchronization of circadian rhythms. *Curr Opin. Neurobiol.* 13: 765-769.

HOBSON, J. A. (1990) Sleep and dreaming. *J Neurosci.* 10: 371-382.

HOBSON, J. A., R. STRICKGOLD Y E. F. PACISCHOTT (1998) The neuropsychology of REM sleep and dreaming. *NeuroReport* 9: R1-R14.

LU, J., M. A. GRECO, P. SHROMANI Y C. B. SAPER (2000) Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. *J. Neurosci.* 20: 3830-3842.

MCCARLEY, R. W. (1995) Sleep, dreams and states of consciousness. En *Neuroscience in Medicine*, P. M. Conn (ed.), Philadelphia: J. B. Lippincott, pp. 535-554.

MCCORMICK, D. A. (1989) Cholinergic and norenergic modulation of thalamocortical processing. *Trends Neurosci.* 12: 215-220.

MCCORMICK, D. A. (1992) Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex. *J. Clin. Neurophysiol.* 9: 212-223.

POSNER, M. I. Y S. DEHAENE (1994) Attentional networks. *Trends Neurosci.* 17: 75-79.

PROVENCIO, I. Y OTROS 5 (2000) A novel human

opsin in the inner retina. *J. Neurosci.* 20:600-605.

SAPER, C. B. Y F. PLUM (1985) Disorders of consciousness. En *Handbook of Clinical Neurology*, volumen 1 (45): *Clinical Neuropsychology*, J. A. M. Frederiks (ed.). Amsterdam: Elsevier Science Publishers, pp. 107-127.

SIEGEL, J. M. (2000) Brainstem mechanisms generating REM sleep. En *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3ª ed. M. H. Kryger, T. Roth and W. C. Dement (eds.), New York: W. B. Saunders.

STERIADE, M. (1992) Basic mechanisms of sleep generation. *Neurol.* 42: 9-18.

STERIADE, M. (1999) Coherent oscillations and short-term plasticity in corticothalamic networks. *TINS* 22: 337-345.

STERIADE, M., D. A. MCCORMICK Y T. J. SEJNOWSKI (1993) Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 262: 679-685.

WILLIE, J. T. Y OTROS 13 (2003) Distinct narcolepsy syndromes in orexin receptor-2 and orexin null mice: Molecular genetic dissection of non REM and REM sleep regulatory processes. *Neuron* 38: 715-730

WILSON, M. A. (2002) Hippocampal memory formation, plasticity, and the role of sleep. *Neurobiol. Learn. Mem.* 3: 565-569.

Artículos originales importantes

ASCHOFF, J. (1965) Circadian rhythms in man. *Science* 148: 1427-1432.

ASERINSKY, E. Y N. KLEITMAN (1953) Regularly occurring periods of eye motility, and concomi-

tant phenomena, during sleep. *Science* 118: 273-274.

COLWELL, C. S. Y S. MICHEL (2003) Sleep and circadian rhythms: Do sleep centers talk back to the clock? *Nature Neurosci.* 6: 1005-1006.

DEMENT, W. C. Y N. KLEITMAN (1957) Cyclic variation in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 9: 673-690.

MORUZZI, G. Y H. W. MAGOUN (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1: 454-473.

RIBEIRO, S. Y OTROS 7 (2004) Long-lasting novelty-induced neuronal reverberation during slow-wave sleep in multiple forebrain areas. *PLoS Biology* January 20: E24.

ROFFWARG, H. P., J. N. MUZZO Y W. C. DEMENT (1966) Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science* 152: 604-619.

VON SCHANTZ, M. Y S. N. ARCHER (2003) Clocks, genes, and sleep. *J. Roy. Soc. Med.* 96: 486-489.

Libros

FOULKES, D. (1999) *Children's Dreaming and the Development of Consciousness*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

HOBSON, J. A. (2002) *Dreaming*. New York: Oxford University Press.

HOBSON, J. A. (1989) *Sleep*. New York: Scientific American Library.

LAVIE, P. (1996). *The Enchanted World of Sleep*. (Transl. by A. Barris.) New Haven: Yale University Press.

El hombre que confundió a su mujer con un sombrero

1

El doctor P. era un músico distinguido, había sido famoso como cantante, y luego había pasado a ser profesor de la Escuela de Música local. Fue en ella, en relación con sus alumnos, donde empezaron a producirse ciertos extraños problemas. A veces un estudiante se presentaba al doctor P. y el doctor P. no lo reconocía; o, mejor, no identificaba su cara. En cuanto el estudiante hablaba, lo reconocía por la voz. Estos incidentes se multiplicaron, provocando situaciones embarazosas, perplejidad, miedo... y, a veces, situaciones cómicas. Porque el doctor P. no sólo fracasaba cada vez más en la tarea de identificar caras, sino que veía caras donde no las había: podía ponerse, afablemente, a lo Magoo, a dar palmaditas en la cabeza a las bocas de incendios y a los parquímetros, creyéndolos cabezas de niños; podía dirigirse cordialmente a las prominencias talladas del mobiliario y quedarse asombrado de que no contestasen. Al principio todos se habían tomado estos extraños errores como gracias o bromas, incluido el propio doctor P. ¿Acaso no había tenido siempre un sentido del humor un poco raro y cierta tendencia a bromas y paradojas tipo Zen? Sus facultades musicales seguían siendo tan asombrosas como siempre; no se sentía mal... nunca en su vida se había sentido mejor; y los errores eran tan ridículos (y tan ingeniosos) que difícilmente podían considerarse serios o presagio de algo serio. La idea de que hubiese «algo raro» no afloró hasta unos tres años después, cuando se le diagnosticó diabetes. Sabiendo muy bien que la diabetes le podía afectar a la vista, el doctor P. consultó a un oftalmólogo, que le hizo un cuidadoso historial clínico y un meticuloso examen de los ojos. «No tiene usted nada en la vista», le dijo. «Pero tiene usted problemas

en las zonas visuales del cerebro. Yo no puedo ayudarle, ha de ver usted a un neurólogo. » Y así, como consecuencia de este consejo, el doctor P. acudió a mí.

Se hizo evidente a los pocos segundos de iniciar mi entrevista con él que no había rastro de demencia en el sentido ordinario del término. Era un hombre muy culto, simpático, hablaba bien, con fluidez, tenía imaginación, sentido del humor. Yo no acababa de entender por qué lo habían mandado a nuestra clínica.

Y sin embargo había algo raro. Me miraba mientras le hablaba, estaba orientado hacia mí, y, no obstante, había algo que no encajaba del todo... era difícil de concretar. Llegué a la conclusión de que me abordaba con los oídos, pero no con los ojos. Éstos, en vez de mirar, de observar, hacia mí, «de fijarse en mí», del modo normal, efectuaban fijaciones súbitas y extrañas (en mi nariz, en mi oreja derecha, bajaban después a la barbilla, luego subían a mi ojo derecho) como si captasen, como si estudiaran incluso, esos elementos individuales, pero sin verme la cara por entero, sus expresiones variables, «a mí», como totalidad. No estoy seguro de que llegase entonces a entender esto plenamente, sólo tenía una sensación inquietante de algo raro, cierto fallo en la relación normal de la mirada y la expresión. Me veía, me registraba, y sin embargo...

—¿Y qué le pasa a usted? —le pregunté por fin.

—A mí me parece que nada —me contestó con una sonrisa— pero todos me dicen que me pasa algo raro en la vista.

—Pero *usted* no nota ningún problema en la vista.

—No, directamente no, pero a veces cometo errores.

Salí un momento del despacho para hablar con su esposa. Cuando volví, él estaba sentado junto a la ventana muy tranquilo, atento, escuchando más que mirando afuera.

—Tráfico —dijo— ruidos callejeros, trenes a lo lejos... componen como una sinfonía, ¿verdad, doctor? ¿Conoce usted *Pacific 234* de Honegger?

Qué hombre tan encantador, pensé. ¿Cómo puede tener algo grave? ¿Me permitirá examinarle?

—Sí, claro, doctor Sacks.

Apacigüé mi inquietud, y creo que la suya, con la rutina tranquilizadora de un examen neurológico: potencia muscular, coordinación, reflejos, tono... Y cuando examinaba los reflejos (un poco anormales en el lado izquierdo) se produjo la primera experiencia extraña. Yo le había quitado el zapato izquierdo y le había rascado en la planta del pie con una llave (un test de reflejos frívolo en apariencia pero fundamental) y luego, excusándome para guardar el oftalmoscopio, lo dejé que se pusiera el zapato. Comprobé sorprendido al cabo de un minuto que no lo había hecho.

—¿Quiere que le ayude? —pregunté.

—¿Ayudarme a qué? ¿Ayudar a quién?

—Ayudarle a usted a ponerse el zapato.

—Ah, sí —dijo— se me había olvidado el zapato —y añadió, *sotto voce*—: ¿El zapato? ¿El zapato?

Parecía perplejo.

—El zapato —repetí—. Debería usted ponérselo.

Continuaba mirando hacia abajo, aunque no al zapato, con una concentración intensa pero impropia. Por último posó la mirada en su propio pie.

—¿Éste es mi zapato, verdad?

¿Había oído mal yo? ¿Había visto mal él?

—Es la vista —explicó, y dirigió la mano hacia el pie—. *Éste* es mi zapato, ¿verdad?

—No, no lo es. Ése es el pie. El zapato está *ahí*.

—¡Ah! Creí que era el pie.

¿Bromeaba? ¿Estaba loco? ¿Estaba ciego? Si aquél era uno de sus «extraños errores», era el error más extraño con que yo me había tropezado en mi vida.

Le ayudé a ponerse el zapato (el pie), para evitar más complicaciones. Él, por otra parte, estaba muy tranquilo, indiferente, hasta parecía haberle hecho gracia el incidente. Seguí con el examen. Tenía muy buena vista: veía perfectamente un alfiler puesto en el suelo, aunque a veces no lo localizaba si quedaba a su izquierda.

Veía perfectamente, pero ¿qué veía? Abrí un ejemplar de la revista *National Geographic* y le pedí que me describiese unas fotos.

Las respuestas fueron en este caso muy curiosas. Los ojos iban de una cosa a otra, captando pequeños detalles, rasgos aislados, haciendo lo mismo que habían hecho con mi rostro. Una claridad chocante, un color, una forma captaban su atención y provocaban comentarios... pero no percibió en ningún caso la escena en su conjunto. No era capaz de ver la totalidad, sólo veía detalles, que localizaba como señales en una pantalla de radar. Nunca establecía relación con la imagen como un todo... nunca abordaba, digamos, su fisonomía. Le era imposible captar un paisaje, una escena.

Le enseñé la portada de la revista, una extensión ininterrumpida de dunas del Sahara.

—¿Qué ve usted aquí? —le pregunté

—Veo un río —dijo—. Y un parador pequeño con la terraza que da al río. Hay gente cenando en la terraza. Veo unas cuantas sombrillas de colores.

No miraba, si aquello era «mirar», la portada sino el vacío, y confabulaba rasgos inexistentes, como si la ausencia de rasgos diferenciados en la fotografía real le hubiese empujado a imaginar el río y la terraza y las sombrillas de colores.

Aunque yo debí poner mucha cara de horror, él parecía convencido de que lo había hecho muy aceptablemente. Hasta esbozó una sombra de sonrisa. Pareció también decidir que la visita había terminado y empezó a mirar en torno buscando el sombrero. Extendió la mano y cogió a su esposa por la cabeza intentando ponérsela. ¡Parecía haber confundido a su mujer con un sombrero! Ella daba la impresión de estar habituada a aquellos percances.

Yo no podía explicar coherentemente lo que había ocurrido de acuerdo con la neurología convencional (o neuropsicología). El doctor P. parecía estar por una parte en perfecto estado y por otra absoluta e incomprensiblemente trastornado. ¿Cómo podía, por un lado, confundir a su mujer con un sombrero, y, por otro, trabajar, como trabajaba al

parecer, de profesor en la Escuela de Música?

Tenía que rumiarme bien aquello, que verlo otra vez... y verlo en el ambiente familiar, en su casa.

Al cabo de unos días fui a ver al doctor P. y a su esposa a su casa, con la partitura de la *Dichterliebe* en la cartera (sabía que le gustaba Schumann), y una serie de extraños artilugios para las pruebas de percepción. La señora P. me hizo pasar a un soberbio apartamento que evocaba el Berlín *fin-de-siècle*. Presidía la estancia un majestuoso y antiguo Bösendorfer, y alrededor había atriles de música, instrumentos, partituras... Había libros, cuadros, pero la música era lo básico. Llegó el doctor P., un poco encorvado, y avanzó, distraído, la mano extendida, hacia el reloj de péndulo, pero al oír mi voz se corrigió y me dio la mano. Nos saludamos y hablamos un rato de los conciertos y actuaciones musicales del momento. Le pregunté, tímidamente, si podría cantar.

—¡La *Dichterliebe*! —exclamó—. Pero yo ya no puedo leer la música. Tocaré usted el piano, ¿de acuerdo?

Dije que lo intentaría. En aquel venerable y maravilloso instrumento hasta mi interpretación sonaba bien, y el doctor P. era un Fischer-Dieskau veterano pero infinitamente suave, que combinaba una voz y un oído perfectos con la inteligencia musical más penetrante. Era evidente que en la Escuela de Música no seguían teniéndolo como profesor por caridad.

Los lóbulos temporales del doctor P. estaban intactos, no cabía duda alguna: tenía un córtex musical maravilloso. ¿Qué tendría, me preguntaba yo, en los lóbulos parietal y occipital, sobre todo en las partes en que se producen los procesos de la visión? Llevaba los sólidos platónicos en el equipo neurológico y decidí empezar por ellos.

—¿Qué es esto? —pregunté, extrayendo el primero.

—Un cubo, por supuesto.

—¿Y esto? —pregunté, esgrimiendo otro.

Me preguntó si podía examinarlo, y lo hizo rápida y sistemáticamente:

—Un dodecaedro, por supuesto. Y no se moleste con los demás... ése de ahí es un icosaedro.

Era evidente que las formas abstractas no planteaban ningún problema. ¿Y las caras? Saqué una baraja. Identificó inmediatamente todas las cartas, incluidas las jotas, las reinas, los reyes y el comodín. Pero se trataba, claro, de dibujos estilizados, y era imposible determinar si veía rostros o sólo ciertas pautas. Decidí mostrarle un libro de caricaturas que llevaba en la cartera. También en este caso respondió bien mayoritariamente. El puro de Churchill, la nariz de Schnozzle: en cuanto captaba un rasgo podía identificar la cara. Pero las caricaturas son también formales y esquemáticas. Había que ver cómo se las arreglaba con rostros reales, representados de forma realista.

Puse la televisión, sin el sonido, y me topé con una película antigua de Bette Davis. Se estaba desarrollando una escena de amor. El doctor P. no fue capaz de identificar a la actriz... pero esto podría deberse a que la actriz nunca hubiese entrado en su mundo. Lo que resultaba ya más sorprendente era que no lograba identificar las expresiones de la actriz ni las de su pareja, aunque a lo largo de una sola escena tórrida dichas expresiones pasaron del anhelo voluptuoso a la pasión, la sorpresa, el disgusto y la furia, a una reconciliación tierna. El doctor P. no fue capaz de apreciar nada de todo esto. No parecía enterarse de lo que estaba sucediendo, de quién era quién, ni siquiera de qué sexo eran. Sus comentarios sobre la escena eran claramente marcianos.

Cabía la posibilidad de que parte de sus dificultades se debiesen a la irrealidad de un mundo hollywoodense de celuloide; pensé que quizás tuviese más éxito identificando caras de su propia vida. Había por las paredes fotos de la familia, de colegas, de alumnos, fotos suyas. Cogí unas cuantas y se las enseñé, no sin cierta aprensión. Lo que había resultado divertido, o chistoso, en relación con la película, resultaba trágico en la vida real. No identificó en realidad a nadie: ni a su familia ni a los colegas ni a los alumnos; ni siquiera se reconocía él mismo. Identificó en una foto a Einstein por el bigote y el cabello característicos; y lo mismo sucedió con una o dos personas más.

—¡Ah sí, Paul! —dijo cuando le enseñé una foto de su hermano—. Esa mandíbula cuadrada, esos dientes tan grandes... ¡Reconocería a Paul en

cualquier parte!

¿Pero había reconocido a Paul o había identificado uno o dos de sus rasgos y podía en base a ellos formular una conjetura razonable sobre su identidad? Si faltaban «indicadores» obvios se quedaba totalmente perdido. Pero no era sólo que fallase la cognición, la *gnosis*; había algo fundamentalmente impropio en toda su forma de proceder. Abordaba aquellas caras (hasta las más próximas y queridas) como si fuesen pruebas o rompecabezas abstractos. No se relacionaba con ellas, no contemplaba. Ningún rostro le era familiar, no lo veía como correspondiendo a una persona, lo identificaba sólo como una serie de elementos, como un objeto. Así pues, había *gnosis* formal pero ni rastro de *gnosis* personal. Y junto a esto estaba su indiferencia o ceguera, a la expresión. Un rostro es, para nosotros, una persona que mira... vemos, digamos, a la persona, a través de su *persona*, su rostro. Pero para el doctor P. no existía ninguna *persona* en este sentido... no había persona exterior ni persona interior.

Yo había parado en una floristería de camino hacia su apartamento y me había comprado una rosa roja un poco extravagante para el ojal de la solapa. Me la quitó y se la di. La cogió como un botánico o un morfológico al que le dan un espécimen, no como una persona a la que le dan una flor.

—Unos quince centímetros de longitud —comentó—. Una forma roja enrollada con un añadido lineal verde.

—Sí —dije animándole— ¿Y qué cree usted que es, doctor P. ?

—No es fácil de decir —parecía desconcertado—. Carece de la simetría simple de los sólidos platónicos, aunque quizás tenga una simetría superior propia... creo que podría ser una inflorescencia o una flor.

—¿Podría ser? —inquirí.

—Podría ser —confirmó.

—Muéla —propuse, y de nuevo pareció sorprenderse un poco, como si le hubiese pedido que oliese una simetría superior. Pero accedió cortés y se la acercó a la nariz. Entonces, bruscamente, revivió.

—¡Qué maravilla! —exclamó—. Una rosa temprana. ¡Qué aroma celestial!

Comenzó a tararear «*Die Rose, die Lillie...* » Parecía que el olor podía transmitir la realidad pero la vista no.

Pasé a hacer una última prueba. Era un día frío de principios de primavera y yo había dejado el abrigo y los guantes en el sofá.

—¿Qué es esto? —pregunté, enseñándole un guante.

—¿Puedo examinarlo? —preguntó y, cogiéndolo, pasó a examinarlo lo mismo que había examinado las formas geométricas.

—Una superficie continua —proclamó al fin— plegada sobre sí misma. Parece que tiene —vaciló— cinco bolsitas que sobresalen, si es que se las puede llamar así.

—Sí, bien —dije cautamente—. Me ha hecho usted una descripción. Ahora dígame qué es.

—¿Algún tipo de recipiente?

—Sí —dije— ¿y qué contendría?

—¡Contendría su contenido! —dijo el doctor P. con una carcajada—. Hay muchas posibilidades. Podría ser un monedero, por ejemplo, para monedas de cinco tamaños. Podría...

Interrumpí aquel flujo descabellado.

—¿No le resulta familiar? ¿Cree usted que podría contener, que podría cubrir, una parte de su cuerpo?

No afloró a su rostro la menor señal de reconocimiento (1).

Ningún niño habría sido *capaz* de ver allí «una superficie continua... plegada sobre sí misma» y de expresarlo así, pero cualquier niño, hasta un niño pequeño, identificaría inmediatamente un guante como un guante, lo vería como algo familiar, asociado a una mano. El doctor P. no. Nada le parecía familiar. Visualmente se hallaba perdido en un mundo de abstracciones sin vida. No tenía en realidad un verdadero mundo visual, lo mismo que no tenía un verdadero yo visual. Podía hablar de las cosas pero no las veía directamente. Hughlings Jackson, hablando de pacientes con afasia y con lesiones del hemisferio izquierdo, dice que han perdido el pensamiento «abstracto» y «proposicional», y los compara a los perros (o compara, más bien, a los perros con los pacientes con afasia). El doctor P. actuaba, en realidad, exactamente igual que actúa una máquina. No se

trataba sólo de que mostrase la misma indiferencia que un ordenador hacia el mundo visual sino que (aun más sorprendente) construía el mundo como lo construye un ordenador, mediante rasgos distintivos y relaciones esquemáticas. Podía identificar el esquema (a la manera de un «equipo de identificación») sin captar en absoluto la realidad.

Las pruebas que había realizado hasta aquel momento no me revelaban nada del mundo interior del doctor P. ¿Era posible que su imaginación y su memoria visual se conservasen intactas? Le dije que imaginase que entraba en una de nuestras plazas locales por el lado norte, que la cruzase, con la imaginación o la memoria, y que me dijese por delante de qué edificios podría pasar al cruzarla. Enumeró los edificios que quedaban a su derecha, pero ninguno de la izquierda. Luego le pedí que imaginase que entraba en la plaza por el sur. Sólo mencionó de nuevo los edificios del lado derecho, pese a ser los mismos que había omitido antes. Los que había «visto» interiormente antes no los mencionaba ahora; era de suponer que no los «veía» ya. No cabía la menor duda de que los problemas que tenía con el lado izquierdo, sus déficits del campo visual, eran tanto internos como externos, biseccionaban su imaginación y su memoria visual.

¿ Y qué decir, a un nivel superior, de su visualización interna? Pensando en la intensidad casi alucinatoria con que Tolstoi visualiza y anima a sus personajes, le hice preguntas al doctor P. sobre *Ana Karenina*. Recordaba sin problema los incidentes, no había deficiencia alguna en su dominio de la trama, pero omitía completamente las características visuales, la narración visual y las escenas. Recordaba lo que decían los personajes pero no sus caras; y aunque podía citar textualmente, si se le preguntaba, gracias a su notable memoria, una memoria casi literal, las descripciones visuales originales, dichas descripciones eran para él, según se hizo evidente, algo absolutamente vacío y carente de realidad sensorial, imaginativa o emocional. Así pues, había también agnosia interna (2).

Pero esto sólo sucedía, según se pudo comprobar, con ciertos tipos de visualización. La visualización de caras y escenas, de lo visual dramático y

narrativo... se hallaba profundamente alterada, era prácticamente inexistente. Pero, cuando inicié con él una partida mental de ajedrez no tuvo la menor dificultad para visualizar el tablero o los movimientos... no tuvo ninguna dificultad, de hecho, para darme una soberana paliza.

Luria decía de Zazetsky que había perdido por completo la capacidad para los juegos pero que mantenía intacta su «vividísima imaginación». Zazetsky y el doctor P. habitaban mundos que eran imágenes especulares el uno del otro. Pero la diferencia más triste que había entre ellos era que, como decía Luria, Zazetsky «luchaba por recuperar las facultades perdidas con la indomable tenacidad de los condenados», mientras que el doctor P. no luchaba, no sabía lo que había perdido, no tenía ni idea de que se hubiese perdido cosa alguna. ¿Qué era más trágico o quién estaba más condenado: el que lo sabía o el que no lo sabía?

Una vez terminada la revisión, la señora P. nos mandó sentarnos a la mesa, donde había café y un delicioso surtido de pastas. El doctor P., con evidente apetito, canturreando, se abalanzó sobre las pastas. Rápida, ágil, automática y melodiosamente atrajo hacia sí las fuentes y fue cogiendo pastas en un gran flujo gorgoteante, una canción comestible de alimentos hasta que, de pronto, se produjo una interrupción: se oyó un golpeteo ruidoso y perentorio en la puerta. Sorprendido, desconcertado, paralizado por la interrupción, el doctor P. dejó de comer y se quedó congelado, inmóvil en la mesa, con una expresión de desconcierto ciego, indiferente. Veía la mesa, pero ya no la veía; no la percibía ya como una mesa llena de pastas. Su esposa le sirvió café: el aroma le cosquilleó el olfato y lo devolvió a la realidad. Se reinició la melodía de la hora de comer.

¿Cómo puede ser *capaz* de hacer las cosas? ¿Qué pasa cuando se viste, cuando va al retrete, cuando se da un baño? Seguí a su esposa a la cocina y le pregunté cómo se las arreglaba, por ejemplo, para vestirse.

—Es lo mismo que cuando come —me explicó—. Yo le coloco la ropa que va a ponerse en el sitio de siempre y él se viste sin ningún problema, canturreando. Todo lo hace así, canturreando. Pero si hay algo que lo interrumpe y pierde el hilo, se paraliza del todo, no reconoce la ropa... ni su propio cuerpo. Canta siempre: canciones para la comida, para vestirse,

para bañarse, para todo. No puede hacer nada si no lo convierte en una canción.

Mientras hablábamos me llamaron la atención los cuadros de las paredes.

—Sí —dijo la señora P. — era un pintor de grandes dotes además de cantante. La Escuela hacía todos los años una exposición de sus cuadros.

Fui examinándolos lleno de curiosidad, estaban dispuestos por orden cronológico. El primer período era naturalista y realista, la atmósfera y el talante vividos y expresivos, pero delicadamente detallados y concretos. Luego, con los años, iban perdiendo vida, eran menos concretos, menos realistas y naturalistas, mucho más abstractos, y hasta geométricos y cubistas. Por fin, en los últimos cuadros, los lienzos se hacían absurdos, o absurdos para mí... meras masas y líneas de pintura caóticas. Se lo comenté a la señora P.

—¡Ay, ustedes los médicos son todos unos filisteos! —exclamó—. Es que no es capaz de apreciar la *evolución artística*... de ver que renunció al realismo de su primer período y fue evolucionando hacia el arte abstracto y no representativo.

«No, no es eso», dije para mí (pero me abstuve de decírselo a la pobre señora P.). Había pasado del realismo al arte no representativo y al arte abstracto, ciertamente, pero no era una evolución del artista sino de la patología... evolucionaba hacia una profunda agnosia visual, en la que iba desapareciendo toda capacidad de representación e imaginación, todo sentido de lo concreto, todo sentido de la realidad. Aquella serie de cuadros era una exposición trágica, que no pertenecía al arte sino a la patología.

Y sin embargo, me pregunté, ¿no tendría razón en parte la señora P. ? Porque suele haber una lucha y a veces, aun más interesante, una connivencia entre las fuerzas de la patología y las de la creación. Quizás en su período cubista pudiera haberse dado una evolución artística y patológica al mismo tiempo, confabuladas para crear formas originales; ya que, si bien podía ir perdiendo capacidad para lo concreto, iba ganándola en lo abstracto, adquiriendo una mayor sensibilidad hacia todos los

elementos estructurales, líneas, límites, contornos: una capacidad casi picassiana para ver, y representar también, esas organizaciones abstractas incrustadas, y normalmente perdidas, en lo concreto... Aunque en los últimos cuadros sólo hubiese, en mi opinión, agnosia y caos.

Regresamos al gran salón de música presidido por el Bösendorfer. El doctor P. tarareaba ya su última pasta.

—Bueno, doctor Sacks —me dijo—. Ya veo que le parezco a usted un caso interesante. ¿Puede decirme qué trastorno tengo y aconsejarme algo?

—No puedo decirle cuál es el problema —contesté— pero le diré lo que me parece magnífico de usted. Es usted un músico maravilloso y la música es su vida. Lo que yo prescribiría, en un caso como el suyo, sería una vida que consistiese enteramente en música. La música ha sido el centro de su vida, conviértala ahora en la totalidad.

Esto fue hace cuatro años... No volví a verlo más, pero me pregunté con frecuencia cómo captaría el mundo, con aquella extraña pérdida de imagen, de visualidad, y aquella conservación perfecta de un gran sentido musical. Creo que para él la música había ocupado el lugar de la imagen. No tenía ninguna imagen corporal, tenía una música corporal: por eso podía desenvolverse y actuar con la facilidad con que lo hacía, pero si cesaba la «música interior», se quedaba absolutamente desconcertado y paralizado. E igualmente con el exterior, el mundo... (3).

En *El mundo como voluntad y representación*, Schopenhauer dice que la música es «voluntad pura». Cómo le habría fascinado el doctor P., un hombre que había perdido completamente el mundo como representación, pero que lo había preservado totalmente como música o voluntad.

Y esto, por suerte, persistió hasta el final, pues a pesar del avance gradual de la enfermedad (un proceso degenerativo o tumor enorme en las zonas visuales del cerebro) el doctor P. enseñó música y la vivió hasta los últimos días de su vida.

Postdata

¿Cómo hemos de interpretar esa extraña incapacidad del doctor P. para interpretar, para identificar un guante como un guante? Es evidente que

en este caso, a pesar de su facilidad para formular hipótesis cognitivas, no era capaz de hacer un juicio cognitivo. El juicio es intuitivo, personal, global y concreto: «vemos» cómo están las cosas, en relación unas con otras y consigo mismas. Era precisamente este marco, esta relación, lo que le faltaba al doctor P. (aunque su juicio fuese despierto y normal en todos los demás aspectos). ¿Se debía a una falta de información visual o a un proceso de información visual defectuoso?, (ésta habría sido la explicación de una neurología esquemática, clásica). ¿O faltaba algo en la actitud del doctor P., que le impedía relacionar lo que veía consigo mismo?

Estas explicaciones, o formas de explicación, no son mutuamente excluyentes: al ser formas distintas podrían coexistir y ser ciertas ambas. Y esto lo admite, implícita o explícitamente, la neurología clásica: implícitamente lo admite Macrae cuando considera inadecuada la explicación de los esquemas defectuosos, o de la integración y el proceso visual defectuosos; y explícitamente Goldstein cuando habla de «actitud abstracta». Pero lo de actitud abstracta, que admite «categorización», no parece aplicable tampoco en el caso del doctor P.... ni quizás al concepto de «juicio» en general. Pues el doctor P. *tenía* una actitud abstracta... en realidad no tenía nada más. Y era precisamente esto, ese carácter absurdamente abstracto de su actitud (absurdo porque no se mezclaba con ninguna otra cosa) lo que le impedía percibir identidades o detalles individuales, lo que le privaba del juicio.

Curiosamente, aunque la neurología y la psicología hablen de todo lo demás, casi nunca hablan del «juicio»... y sin embargo es en concreto el desmoronamiento del juicio (en sectores específicos, como en el caso del doctor P. o, de un modo más general, como en pacientes con el síndrome de Korsakov o con afectación del lóbulo frontal, como veremos luego en los capítulos doce y trece) lo que constituye la esencia de muchos trastornos neuropsicológicos. El juicio y la identidad pueden figurar en la lista de bajas... pero la neuropsicología jamás habla de ellos.

Y sin embargo, sea en un sentido filosófico (el sentido de Kant) o en un sentido empírico y evolucionista, el juicio es la facultad más importante que tenemos. Un animal, o un hombre, pueden arreglárselas muy bien sin

«actitud abstracta» pero perecerán sin remedio privados de juicio. El juicio debiera ser la *primera* facultad de la vida superior o de la mente, y sin embargo la neurología clásica (computacional) lo ignora o lo interpreta erróneamente. Y si investigásemos cómo pudo llegarse a una situación tan absurda, veríamos que es algo que nace de los supuestos, o de la evolución, de la propia neurología. Porque la neurología clásica (como la física clásica) siempre ha sido mecanicista, desde las analogías mecánicas de Hughlings Jackson hasta las analogías de hoy con los ordenadores.

Por supuesto el cerebro es una máquina y un ordenador: todo lo que dice la neurología clásica es válido. Pero los procesos mentales, que constituyen nuestro ser y nuestra vida, no son sólo abstractos y mecánicos sino también personales... y, como tales, no consisten sólo en clasificar y establecer categorías, entrañan también sentimientos y juicios continuos. Si no los hay, pasamos a ser como un ordenador, que era lo que le sucedía al doctor P. Y, por lo mismo, si eliminamos sentimiento y juicio, lo personal, de las ciencias cognoscitivas, las reducimos a algo tan deficiente como el doctor P.: y reducimos *nuestra* capacidad de captar lo concreto y real.

Por una especie de analogía cómica y terrible, la psicología y la neurología cognoscitiva de hoy se parecen muchísimo al pobre doctor P. Necesitamos lo real y concreto tanto como lo necesitaba él; y no nos damos cuenta, lo mismo que él. Nuestras ciencias cognoscitivas padecen también una agnosia similar en el fondo a la del doctor P. El doctor P. puede pues servirnos de advertencia y parábola de lo que le sucede a una ciencia que evita lo relacionado con el juicio, lo particular, lo personal y se hace exclusivamente abstracta y estadística.

He lamentado muchísimo siempre que, por circunstancias que yo no podía controlar, no pudiese seguir con su caso más tiempo, haciendo observaciones e investigaciones como las ya descritas o evaluando la patología concreta de la enfermedad.

Uno siempre teme que un caso sea «único», sobre todo si tiene unas características tan extraordinarias como el del doctor P. Por eso sentí

muchísimo interés y una gran alegría, y también cierto alivio, cuando descubrí (pura casualidad, ojeando un número de la revista *Brain* de 1956) una descripción detallada de un caso casi ridículamente similar (en realidad idéntico) desde el punto de vista neuropsicológico y desde el fenomenológico, aunque la patología subyacente (una lesión grave en la cabeza) y todas las circunstancias personales fuesen completamente distintas. Los autores hablan de su caso como «único en la historia documentada de este trastorno»... y es evidente que se quedaron asombrados, como yo, con lo que descubrieron (4). Remito al lector interesado al artículo original, Macrae y Trolle (1956), del que añado aquí una breve paráfrasis, con citas literales.

Su paciente era un hombre de treinta y dos años que, después de un grave accidente de automóvil, a resultas del cual permaneció inconsciente tres semanas, «... se quejaba, exclusivamente, de una incapacidad para identificar caras, incluso las de su esposa y sus hijos. Ni una sola cara le resultaba "familiar", pero había tres que podía identificar; se trataba de compañeros de trabajo: uno con un tic que le hacía guiñar un ojo, otro con un lunar grande en la mejilla y un tercero «porque era tan alto y tan delgado que no había otro que fuese como él». Macrae y Trolle destacan el hecho de que los reconocía «sólo por ese único rasgo distintivo mencionado». En general (lo mismo que el doctor P.) identificaba a los miembros de su familia sólo por las voces.

Le resultaba difícil incluso reconocerse en el espejo, como explican detalladamente Macrae y Trolle: «En la primera fase de la convalecencia era frecuente que se preguntase, en especial al afeitarse, si la cara que lo miraba era la suya de verdad, y aunque supiese que no podía ser otra, hacía muecas a veces o sacaba la lengua "sólo para cerciorarse". Examinando detenidamente su rostro en el espejo empezó poco a poco a identificarlo, pero "no al momento" como en el pasado: se basaba en el pelo y en el perfil facial y en dos lunares pequeños que tenía en la mejilla izquierda».

Podía reconocer los objetos, en general, «con una ojeada» pero tenía que seleccionar uno o dos rasgos y partir de ellos... a veces sus conjeturas

resultaban absurdas. Según indican los autores tenía dificultades especiales con lo *animado*.

Por otra parte, no tenía problema alguno con objetos simples y esquemáticos como unas tijeras, un reloj, una llave, etcétera. Macrae y Trolle indican también que: «Su *memoria topográfica* era extraña: se daba la aparente paradoja de que era *capaz* de recorrer el camino desde su casa al hospital y andar por el hospital y sin embargo no era capaz de nombrar las calles que recorría (a diferencia del doctor P. que tenía también cierta afasia) ni parecía visualizar la topografía».

Era también evidente que los recuerdos visuales de personas, incluso de mucho antes del accidente, habían quedado gravemente afectados: había recuerdo del comportamiento, o quizás de una actitud, pero no de la apariencia visual o de la cara. Parecía también, cuando se le preguntaba detenidamente, que no tenía ya imágenes visuales en sus *sueños*. Así pues, como en el caso del doctor P., no sólo estaba fundamentalmente dañada en este paciente la percepción visual sino la memoria y la imaginación visuales, las facultades fundamentales de representación visual... o al menos esas facultades en lo tocante a lo personal, lo familiar y lo concreto.

Una última cuestión, humorística. Lo mismo que el doctor P. podía confundir a su esposa con un sombrero, el paciente de Macrae, también incapaz de reconocer a su esposa, necesitaba que ésta se identificase mediante un *indicador* visual, «... una prenda llamativa, como por ejemplo un sombrero grande».

- Carlson, N. Fisiología de la conducta. Cap. 8: "Control del movimiento.

Control del movimiento



Francis Picabia, *Dances at the Spring (Danse à la Source)*, 1912. © 2003 Artists Rights Society (ARS), New York/ADAGP, Paris. Digital Image © The Museum of Modern Art/Licensed by SCALA/Art Resource, NY.

R e s u m e n

■ Músculos

Músculo esquelético
Músculo liso
Músculo cardíaco
Resumen intermedio

■ Control reflejo del movimiento

Reflejo miotático monosináptico
Sistema motor gamma
Reflejos polisinápticos
Resumen intermedio

■ Control cerebral del movimiento

Organización de la corteza motora
Control cortical del movimiento: vías descendentes
Déficit de los movimientos controlados verbalmente: apraxias
Ganglios basales
Cerebelo
Formación reticular
Resumen intermedio

Aunque el Sr. J., un fotógrafo de 48 años, acababa de sufrir una grave apoplejía que le lesionó gran parte del lóbulo parietal izquierdo, continuó siendo un hombre agradable, alegre y parecido a cómo era. Su neurólogo, el Dr. R., nos lo presentó y él se sentó en una silla en la parte delantera de la habitación.

«Sr. J. ¿quiere demostrarnos cómo se saluda con la mano?», le preguntó el Dr. R. El paciente hizo un torpe movimiento con la mano derecha y sonrió con gesto de disculpa. «Levante el dedo índice derecho, así», le dijo el Dr. R., apuntando al techo. El Sr. J. levantó la mano, frunció los labios y, con un gesto de determinación, abrió y cerró el puño. Obviamente, estaba intentando con todas sus fuerzas apuntar con el dedo índice, pero no pudo moverlo sin mover también los otros dedos. «¿Puede poner la mano así?», le preguntó el Dr. R., poniendo la mano enfrente suyo con la palma hacia abajo. El Sr. J. le miró y, con un claro esfuerzo, imitó su movimiento. «¡Eso es! Ahora vuelva la mano». El Sr. J. dio un bufido y empezó a golpearse el muslo con la mano. Daba la impresión de que estaba intentando hacer el movimiento que se le pedía, pero que en vez de ello hacía otro equivocado. El Dr. J. le cogió la mano al Sr. J. y, con cierta dificultad (el Sr. J. era un hombre fuerte), se las arregló para darle la vuelta. «Bueno, ahora gírela otra vez». El Sr. J. comenzó a golpearse el muslo con el dorso de la mano. El Dr. J. le ayudó varias veces a girar la mano pero, a pesar de sus esfuerzos, el Sr. J. no pudo hacerlo por sí mismo. Parecía tener muy poco control sobre sus movimientos.

El Dr. R. se dirigió al resto de nosotros. «Pueden ver que la apraxia del Sr. J. es grave. Pero miren esto». Se volvió hacia el Sr. J.: «¿Puede, por favor, quitarse las

gafas?» El Sr. J. se llevó la mano a las gafas, cogió las varillas y se las quitó con delicadeza. «Bien. Ahora vuelva a ponérselas». Él lo hizo. El Dr. R. le preguntó entonces «¿Sabe usted qué es un martillo? «Claro», contestó el Sr. J. De acuerdo, ¿puede decirme como lo utilizaría?» El Sr. J. se miró la mano y entonces empezó a golpearse el muslo, como había hecho antes. «Está bien, puede parar». El Sr. J. siguió golpeándose el muslo, cada vez más fuerte. «¡Basta! es suficiente». Haciendo un esfuerzo, el Sr. J. dejó por fin de hacerlo. «Ahora intente hacer esto», le dijo el Dr. R., colocando un trozo de madera en la mesa enfrente del Sr. J. y dándole un martillo y un clavo. «¿Puede fijar el clavo en la madera? El Sr. J. cogió el clavo con los dedos de la mano izquierda, agarró el martillo con la mano derecha y lo clavó con pericia en la madera.

Cuando el Sr. J. se hubo marchado, el Dr. R. dijo: «El problema del Sr. J. no es que no pueda hacer movimientos de precisión, sino el que no pueda hacer estos movimientos cuando se le pide. Puede manejar sus gafas y puede usar un martillo, pero no puede hacer siquiera los movimientos voluntarios más sencillos fuera de contexto. ¿Se han dado cuenta de que les saludó con la mano cuando se lo presenté, pero que no pudo hacerlo cuando le pedí que nos demostrara cómo se saluda con la mano?» Un tanto apocados, admitimos que no habíamos sido tan observadores. «Se trata de un movimiento automático que ha aprendido a hacer hace mucho, provocado por el hecho de encontrarse con otras personas. El lóbulo parietal interviene en el control de los movimientos —especialmente de secuencias de movimientos— que no están determinados por el contexto—. Así pues, para él es casi imposible realizar movimientos arbitrarios siguiendo un mandato verbal».

Músculo esquelético

Los **músculos esqueléticos** son los que mueven nuestro cuerpo (o nuestro esqueleto), y por lo tanto son los responsables de nuestra conducta. La mayoría de ellos están unidos a los huesos en cada uno de sus extremos, moviéndolos al contraerse. (Excepto en casos como el de los músculos oculares y algunos músculos abdominales, los cuales se unen al hueso sólo en un extremo). Los músculos se ligan a los huesos mediante los *tendones*, resistentes bandas de tejido conjuntivo. Los músculos esqueléticos pueden realizar varias clases de movimientos, pero nos referiremos principalmente a dos de éstos: la flexión y la extensión. La contracción de un músculo flexor produce

Hasta aquí se ha descrito la naturaleza de la comunicación neural, la estructura básica del sistema nervioso y la fisiología de la percepción. Ahora es el momento de considerar la función fundamental del sistema nervioso: el control de la conducta. El encéfalo es el órgano que mueve los músculos. Hace también otras muchas cosas, pero todas ellas secundarias respecto a hacer que nuestro cuerpo se mueva. En este capítulo se describen los principios de la contracción muscular, algunos circuitos reflejos de la médula espinal y los mecanismos mediante los que el encéfalo inicia diversas conductas. El resto del manual describe la fisiología de clases específicas de conducta y cómo la experiencia puede modificar nuestra conducta.

Músculos

Los mamíferos tienen tres tipos de músculos: esquelético, liso y cardíaco.

músculo esquelético Uno de los músculos estriados que se unen a los huesos.

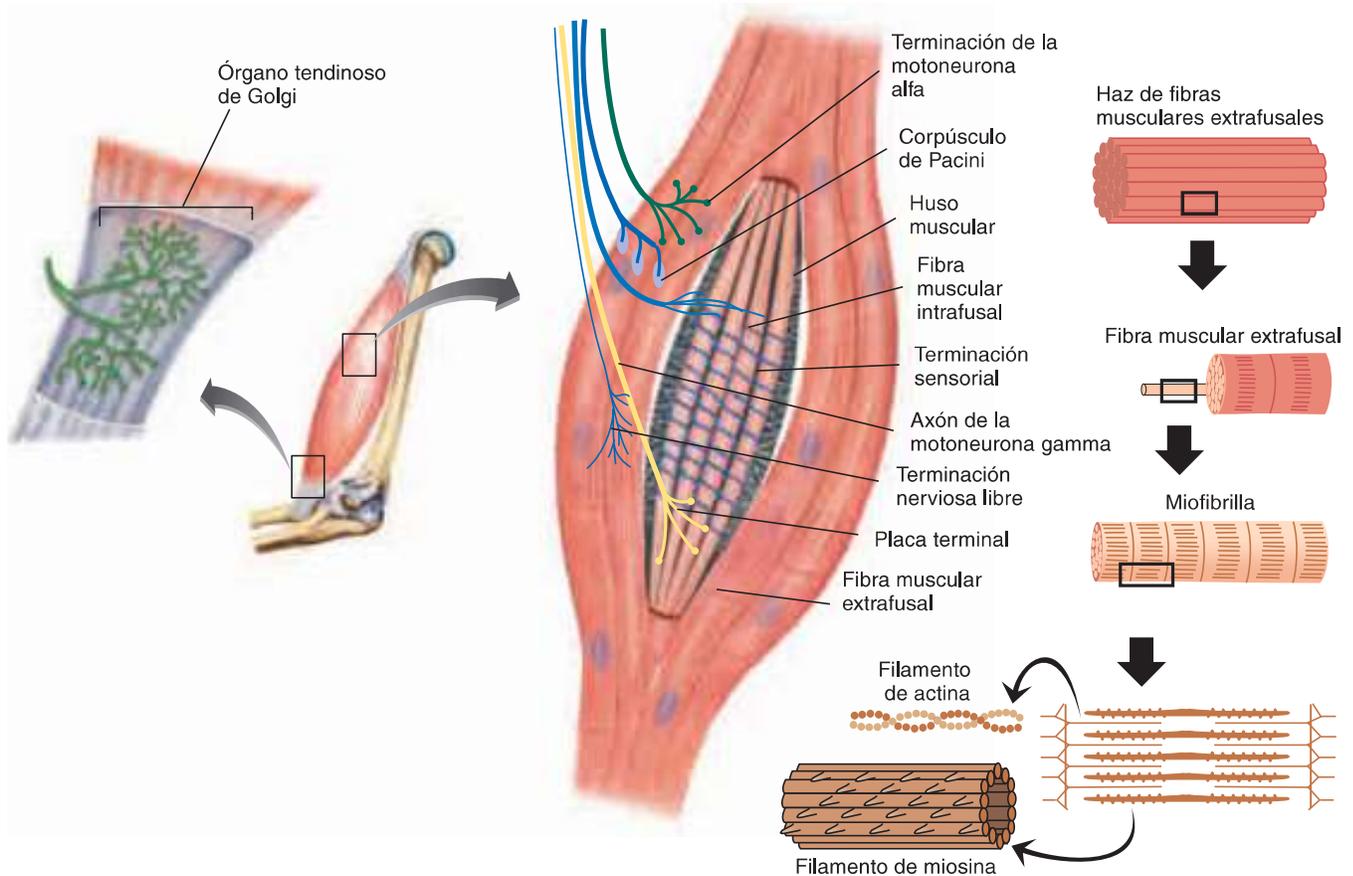


figura 8.1

Anatomía del músculo esquelético.

una **flexión**, el doblar una extremidad. La **extensión**, que es el movimiento contrario, se produce por contracción de los músculos extensores. Estos son los denominados *músculos antigravitatorios* —los que usamos para mantenernos de pie—. Cuando un animal cuadrúpedo levanta una pata, el movimiento es de flexión. Al apoyarla otra vez sobre el suelo realiza un movimiento de extensión. A veces se dice que «flexionamos» los músculos. Este término no es el adecuado. Los músculos se *contraen*; las extremidades se *flexionan*. Los culturistas exhiben los músculos de sus brazos contrayendo simultáneamente los músculos flexores y extensores de dicha extremidad.

Anatomía

En la figura 8.1 se muestra la estructura detallada de un músculo esquelético. Tal como se puede observar, se compone de dos tipos de fibras musculares. Las **fibras musculares extrafusaes** están inervadas por axones de las **motoneuronas alfa**. La contracción de estas fibras le aporta al músculo fuerza motriz. Las **fibras musculares intrafusaes** son órganos sensoriales especializados que están inervados por dos axones, uno sensorial y otro motor.

A estos órganos también se les llama *husos musculares* debido a su forma. De hecho, la palabra latina *fusus* significa «huso»; de aquí que las fibras musculares *intrafusaes* sean las localizadas dentro de los husos y las *extrafusaes* las que se hallan fuera de ellos.

La región central (*cápsula*) de la fibra muscular intrafusal contiene terminaciones sensitivas que responden al

flexión Movimiento de una extremidad que tiende a doblar sus articulaciones; lo opuesto a la extensión.

extensión Movimiento de una extremidad que tiende a tensar sus articulaciones; lo opuesto a la flexión.

fibra muscular extrafusal Una de las fibras musculares responsables de la fuerza que ejerce la contracción de un músculo esquelético.

motoneurona alfa Neurona cuyo axón establece sinapsis con las fibras musculares extrafusaes de un músculo esquelético; su activación contrae las fibras musculares.

fibra muscular intrafusal Una fibra muscular que funciona como un receptor de estiramiento y se sitúa en paralelo a las fibras musculares extrafusaes, detectando así los cambios de longitud del músculo.

estiramiento de la fibra muscular. En realidad, existen dos tipos de fibras musculares intrafusales, pero para simplificar aquí sólo se presenta uno. El axón eferente de las **motoneuronas gamma** hace que la fibra intrafusil se contraiga; no obstante, esta contracción aporta una cantidad insignificante de fuerza. Como se verá más adelante, la función de dicha contracción es modificar la sensibilidad al estiramiento de las terminaciones de la fibra aferente.

Un único axón mielínico de una motoneurona alfa inerva varias fibras musculares extrafusales. En primates, la cantidad de fibras musculares inervadas por un solo axón varía considerablemente, dependiendo de la precisión con que se pueda controlar el músculo. En los músculos que mueven los dedos o los ojos, la proporción puede ser menor de 1/10; en los músculos que mueven las piernas, puede ser de 1/100 o mayor. Una motoneurona alfa, su axón y las fibras musculares extrafusales asociadas constituyen una **unidad motora**.

Una fibra muscular individual consiste en un haz de **miofibrillas**, cada una de las cuales está formada por filamentos superpuestos de **actina y miosina**. Obsérvense los pequeños salientes de las hebras de miosina; estas estructuras (*puentes de entrecruzamiento de miosina*) son los elementos móviles que interactúan con los filamentos de actina, produciendo las contracciones musculares (véase la **figura 8.1**). Las regiones donde se superponen los filamentos de actina y los de miosina dan lugar a bandas oscuras, o *estriás*, por lo que a los músculos esqueléticos a menudo se les llama **músculos estriados**.

Bases físicas de la contracción muscular

La sinapsis entre el botón terminal de una neurona eferente y la membrana de una fibra muscular se denomina

motoneurona gamma Neurona cuyos axones forman sinapsis con las fibras musculares intrafusales.

unidad motora Una neurona motora y sus fibras musculares asociadas.

miofibrilla Un componente de las fibras musculares que está formado por filamentos superpuestos de actina y miosina; responsable de las contracciones musculares.

actina Una de las proteínas (junto con la miosina) que aporta la base fisiológica de la contracción muscular.

miosina Una de las proteínas (junto con la actina) que aporta la base fisiológica de la contracción muscular.

músculo estriado Músculo esquelético; músculo que tiene estriás.

unión neuromuscular Sinapsis entre los botones terminales de un axón y una fibra muscular.

placa terminal motora La membrana postsináptica de una unión neuromuscular.

potencial de placa terminal Potencial postsináptico que tiene lugar en la placa terminal motora en respuesta a la liberación de acetilcolina por parte de los botones terminales.

unión neuromuscular. Los botones terminales de las neuronas forman sinapsis en las **placas terminales motoras**, localizadas en las hendiduras que hay a lo largo de la superficie de las fibras musculares. Cuando un axón descarga, los botones terminales liberan acetilcolina y se produce una despolarización de la membrana postsináptica —un **potencial de placa terminal**—. El potencial de placa terminal es mucho más amplio que el potencial excitatorio postsináptico que ocurre en las sinapsis entre neuronas; un potencial de placa terminal *siempre* provoca la activación de la fibra muscular, y el potencial se propaga a lo largo de la fibra. Este potencial de acción induce una contracción, o *sacudida*, de la fibra muscular.

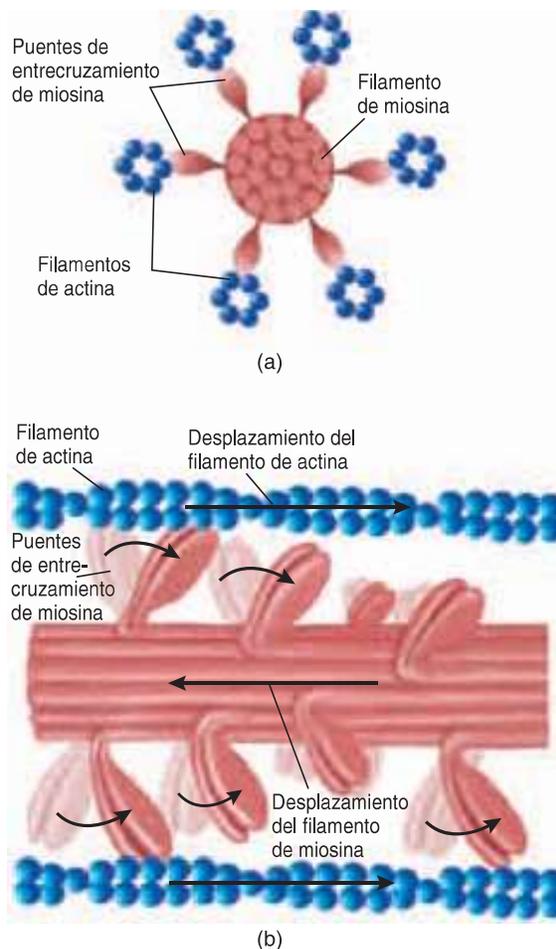


figura 8.2

Mecanismo de contracción del músculo. (a) Sección a través de un filamento de miosina y los filamentos de actina adyacentes. (b) Los puentes de entrecruzamiento de miosina realizan movimientos «de remo»; esto hace que los filamentos de actina y de miosina se desplacen unos respecto a otros. En aras de claridad, sólo se representan dos filamentos de actina.

La despolarización de una fibra muscular promueve la apertura de los canales de calcio controlados por voltaje, permitiendo que los iones de calcio penetren en el citoplasma. Este fenómeno desencadena la contracción. El calcio actúa como un cofactor que permite a las miofibrillas extraer energía del ATP presente en el citoplasma. Los puentes de entrecruzamiento de la miosina se ligan alternativamente a los filamentos de actina, se inclinan en una dirección, se separan, se inclinan hacia atrás y se vuelven a unir a la actina, en un punto más lejano del filamento, y así sucesivamente. Así, los puentes de entrecruzamiento de miosina «reman» a lo largo de los filamentos de actina. En la figura 8.2 se ilustra esta secuencia de remo y se muestra cómo dicha secuencia conduce al acortamiento de la fibra muscular (véase la **figura 8.2**).

Un único impulso nervioso de una motoneurona produce una única sacudida de una fibra muscular. Los efectos físicos de la sacudida son considerablemente más prolongados que los del potencial de acción, debido a la elasticidad del músculo y al tiempo requerido para librar a la célula del calcio. (Al igual que el sodio, el calcio es extraído activamente de las células mediante una bomba situada en la membrana). En la figura 8.3 se muestra cómo los efectos físicos de una serie de potenciales de acción pueden acumularse, originando una contracción sostenida de la fibra muscular. Una sola unidad motora de un músculo de la pata de un gato puede elevar hasta 100 gramos de peso, lo que prueba la considerable fuerza del mecanismo de contracción (véase la **figura 8.3**).

Como se sabe por propia experiencia, la contracción muscular no es un fenómeno «todo o nada», como lo son las sacudidas de las fibras musculares que constituyen el músculo. Obviamente, la fuerza de la contracción muscular está determinada por el promedio de frecuencia de descarga de las diversas unidades motoras. Si en un momento dado están descargando muchas unidades motoras, la contracción será enérgica; si están descargando pocas, la contracción será débil.

Retroalimentación sensorial desde los músculos

Tal como se ha visto, las fibras musculares intrafusales tienen terminaciones sensitivas que responden al estiramiento. Estas fibras están dispuestas en paralelo respecto a las fibras musculares extrafusales. Por lo tanto, se estiran cuando el músculo se alarga y se relajan cuando éste se acorta. Así pues, pese a que estas neuronas aferentes son *receptores de estiramiento*, sirven como *detectores de longitud muscular*. Esta distinción es importante. Los receptores de estiramiento se localizan también en los tendones, en el **órgano tendinoso de Golgi**. Estos receptores detectan la cantidad total de estiramiento que ejerce el músculo, a través de los tendones, sobre los huesos a los cuales está ligado. Los receptores de estiramiento del órgano tendi-

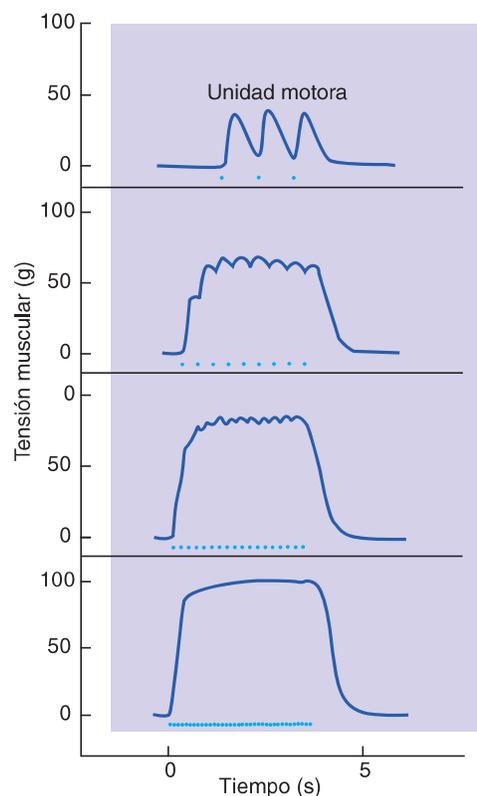


figura 8.3

Potenciales de acción y contracciones. Una rápida sucesión de potenciales de acción puede provocar que una fibra muscular produzca una contracción continua. En cada casilla se representa un potencial de acción individual. (Adaptado de Devanandan, M- S., Eccles, R. M. y Westerman, R. A. *Journal of Physiology (London)*, 1965, 178, 359-367).

noso de Golgi codifican el grado de estiramiento mediante su frecuencia de descarga. No responden a la longitud del músculo sino a la fuerza con que éste es estirado. Por el contrario, los receptores de las fibras musculares intrafusales detectan la longitud del músculo, no su tensión.

La figura 8.4 muestra la respuesta de los axones aferentes de los husos musculares y del órgano tendinoso de Golgi a varios tipos de movimientos. En la figura 8.4(a) se representan los efectos del alargamiento pasivo de los músculos, el tipo de movimiento que cabría observar en el antebrazo si, manteniéndolo totalmente relajado, lo hiciera bajar lentamente otra persona que lo estuviera sosteniendo. La frecuencia de descarga de un tipo de neurona aferente del huso muscular (HM_1) aumenta, mientras que

órgano tendinoso de Golgi Órgano receptor situado en la unión del tendón y el músculo; sensible al estiramiento del músculo.

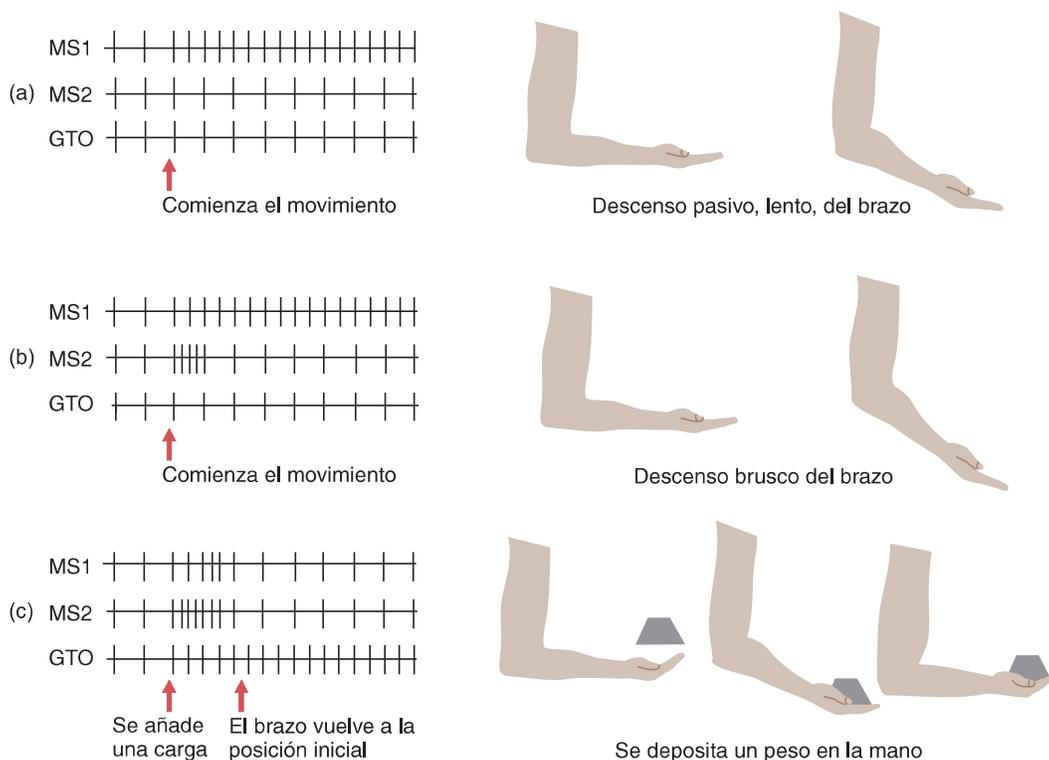


figura 8.4

Efectos de los movimientos de brazos sobre la frecuencia de descarga de los axones aferentes al músculo y al tendón. (a) Extensión pasiva lenta del brazo. (b) Extensión rápida del brazo. (c) Se añade un peso a un brazo mantenido en posición horizontal. HM_1 y HM_2 son dos tipos de husos musculares; OTG es una fibra aferente que procede del órgano tendinoso de Golgi.

la actividad de las aferencias del órgano tendinoso de Golgi no varía (véase la **figura 8.4a**). En la figura 8.4(b) se representan los resultados cuando el brazo se deja caer rápidamente; obsérvese que en esta ocasión el segundo tipo de neurona aferente de los husos musculares (HM_2) descarga una rápida salva de impulsos. Esta fibra, por lo tanto, señala los cambios rápidos de longitud muscular (véase la **figura 8.4b**). En la figura 8.4(c) se ilustra lo que pasaría si se colocara de pronto un peso en la mano mientras el antebrazo se mantiene paralelo al suelo. Las neuronas de HM_1 y HM_2 (especialmente las de HM_2 , que responden a cambios rápidos en la longitud del músculo) se activan brevemente, ya que el brazo desciende durante un breve lapso de tiempo y luego retorna a su posición original. El órgano tendinoso de Golgi, que está contro-

lando la fuerza de la contracción, se activa proporcionalmente a la tensión del músculo, de modo que aumenta su frecuencia de descarga en cuanto se coloca el peso en la mano (véase la **figura 8.4c**).

Músculo liso

En nuestro cuerpo hay dos tipos de **músculo liso**, ambos controlados por el sistema nervioso neurovegetativo. Los *músculos lisos de multiunidades* se hallan en las grandes arterias, alrededor de los folículos pilosos (donde producen la *piloerección*, o erección del vello), y en el ojo (donde controlan la acomodación del cristalino y la dilatación de la pupila). Este tipo de músculo liso normalmente está inactivo, pero se contrae en respuesta a la estimulación neural o a la acción de determinadas hormonas. Por lo contrario, los *músculos lisos de una sola unidad* por lo general se contraen de forma rítmica. Algunas de estas células producen espontáneamente *potenciales marcapasos*, que pueden considerarse como potenciales excitatorios postsinápticos que se inician a sí mismos. Estos potenciales lentos inducen potenciales de acción, los cuales se propagan por las fibras musculares lisas adyacentes causando

músculo liso Músculo no estriado inervado por el sistema nervioso neurovegetativo, se localiza en las paredes de los vasos sanguíneos, los conductos del aparato genital, los esfínteres, el interior de los ojos, el aparato digestivo y en torno a los folículos pilosos.

una oleada de contracciones musculares. La inervación eferente (y la acción de varias hormonas) puede modular la frecuencia de descarga rítmica, aumentándola o disminuyéndola. Los músculos lisos de una sola unidad se encuentran principalmente en el aparato gastrointestinal, en el útero y en los pequeños vasos sanguíneos.

Músculo cardíaco

Como su nombre indica, el **músculo cardíaco** se halla en el corazón. Este tipo de músculo tiene un aspecto parecido al de un músculo estriado pero actúa como el músculo liso de una sola unidad. El corazón late con regularidad, incluso si está desnervado. La actividad neural y ciertas hormonas (en especial las catecolaminas) actúan modulando la frecuencia cardíaca. Un grupo de células en el *marcapasos* del corazón se activan rítmicamente e inician las contracciones del músculo cardíaco que constituyen el latido cardíaco.

resumen intermedio

Músculos

Nuestro cuerpo tiene músculos esqueléticos, músculos lisos y el músculo cardíaco. Los músculos esqueléticos están compuestos por fibras musculares extrafusales, las cuales aportan la fuerza de la contracción. Las motoneuronas alfa forman sinapsis con estas fibras y controlan su contracción. Los músculos esqueléticos también están formados por fibras musculares intrafusales, que detectan cambios en la longitud del músculo. La longitud de la fibra muscular intrafusilar, y por tanto su sensibilidad a un aumento de la longitud del músculo, está regulada por las motoneuronas gamma. Además de las fibras musculares intrafusales, los músculos tienen receptores de estiramiento en el órgano tendinoso de Golgi, situado en sus extremos.

La fuerza de la contracción muscular la proporcionan largas moléculas proteicas, denominadas actina y miosina, dispuestas en agrupaciones paralelas que se superponen. Cuando un potencial de acción, iniciado mediante una sinapsis en la placa motora terminal, hace que el Ca^{2+} penetre en la fibra muscular, las miofibrillas extraen energía del ATP y provocan una sacudida de la fibra muscular, produciendo un movimiento de «remo» de los puentes de entrecruzamiento de miosina.

Los músculos lisos están regidos por el sistema nervioso neurovegetativo a través de conexiones neurales directas, e indirectamente por el sistema endocrino. Los músculos lisos formados por multiunidades se contraen sólo en respuesta a la estimulación neuronal u hormonal. Por lo contrario, los músculos lisos de una sola unidad se contraen normalmente de forma rítmica, pero su frecuencia de contracción está bajo control del sistema nervioso neurovegetativo. El músculo

cardíaco también se contrae espontáneamente, y su frecuencia de contracción está influida asimismo por el sistema nervioso neurovegetativo.

Control reflejo del movimiento

Aunque todo tipo de conducta está controlada por el encéfalo, la médula espinal cuenta con cierto grado de autonomía. Determinados tipos de estímulos somatosensoriales pueden provocar una rápida respuesta a través de conexiones neurales que se localizan en la médula espinal. Estos reflejos constituyen el nivel más simple de integración motora.

Reflejo miotático monosináptico

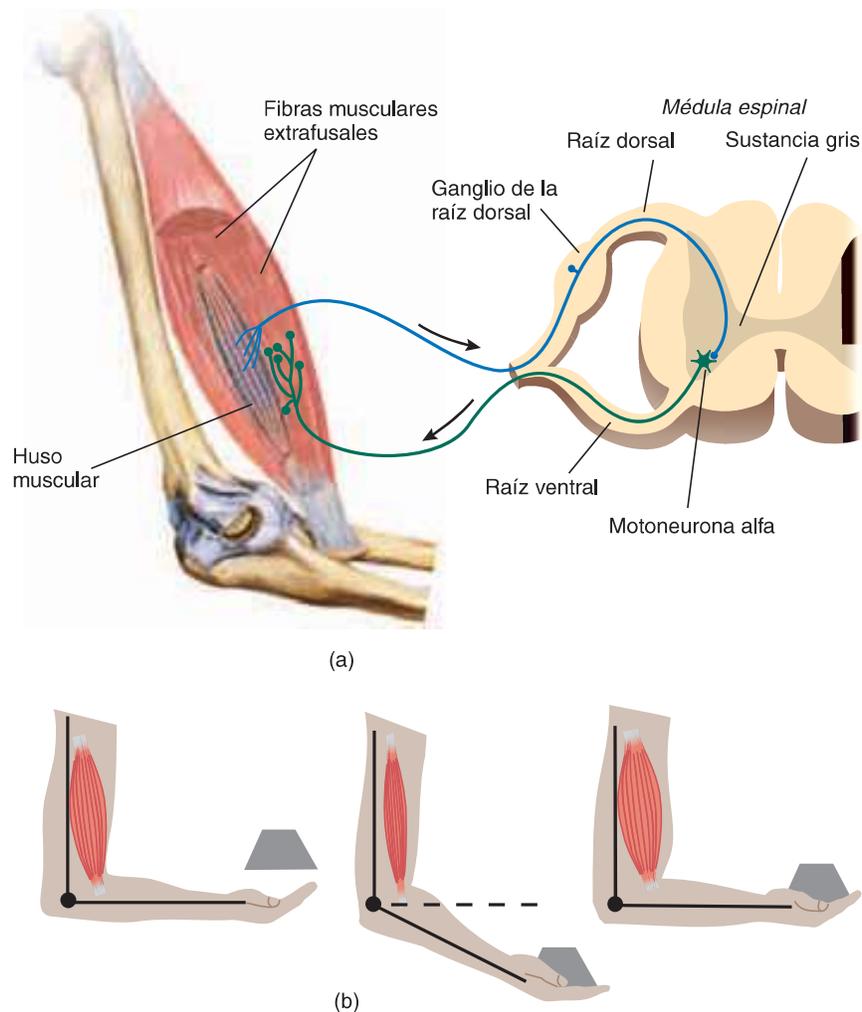
La actividad de la vía neural funcional más sencilla del cuerpo puede demostrarse fácilmente. Supongamos que uno se sienta en una superficie lo suficientemente elevada para que las piernas queden colgando y que se le golpea suavemente en el tendón rotuliano, justo por debajo de la rodilla. El estímulo provoca que el músculo cuádriceps, en la parte superior del muslo, se estire brevemente. El estiramiento hace que el músculo se contraiga, lo que provoca que la pierna dé un puntapié hacia delante. (Seguramente, sólo algunos se tomarán la molestia de hacer esta prueba, ya que la mayoría la conocen; las exploraciones físicas suelen incluir la prueba de este reflejo). El intervalo temporal entre el golpe en el tendón y el inicio de la extensión de la pierna es de unos 50 milisegundos. Dicho intervalo es demasiado corto para que el encéfalo intervenga; el que la información sensorial se enviara al encéfalo y que la información motora fuera transmitida de vuelta llevaría mucho más tiempo. Por ejemplo, supóngase que se le pide a una persona que mueva la pierna tan rápidamente como pueda después de que se le haya *golpeado* la rodilla. Esta respuesta no sería refleja sino que implicaría mecanismos cerebrales sensoriales y motores. En este caso, el intervalo entre el estímulo y la respuesta duraría bastante más que en el caso del reflejo rotuliano.

Obviamente, el reflejo rotuliano no tiene utilidad en sí mismo; a los animales no les otorga una ventaja selectiva el hecho de que una extremidad dé una patada cuando se golpea un tendón. Sin embargo, si se aplica un estímulo más natural, el provecho de este mecanismo resulta evidente. En la figura 8.5 se representan los efectos de colo-

músculo cardíaco Músculo responsable de la contracción del corazón.

figura 8.5

Reflejo miotático monosináptico. (a) Circuito neural. (b) Una de sus funciones útiles.



car un peso en la mano de una persona. Esta vez se ha incluido en la figura un segmento de la médula espinal, con sus raíces, para mostrar el circuito neural que compone el **reflejo miotático monosináptico** (o reflejo de extensión monosináptico). En primer lugar, sigamos el circuito: Una vez que se han iniciado en el huso muscular, los impulsos aferentes se conducen hasta botones terminales en la sustancia gris medular. Estos forman sinapsis con una motoneurona alfa, que inerva las fibras musculares extrafusales del mismo músculo. Sólo se encuentra una sinapsis a lo largo del recorrido desde el receptor hasta el efector —de ahí el término *monosináptico*— (véase la *figura 8.5*).

Consideremos ahora una de las funciones de utilidad que realiza este reflejo. Si se aumenta el peso que sostiene la persona, el antebrazo empieza a descender. Este movimiento alarga el músculo e incrementa la frecuencia de descarga de las neuronas aferentes del huso, cuyos botones terminales estimulan entonces a las motoneuronas alfa, aumentando su tasa de disparo. Como resultado, la fuerza de la contracción muscular se acrecienta, y el brazo puede sostener el peso en alto (véase la *figura 8.5*).

Otra importante función que desempeña el reflejo miotático monosináptico es el control de la postura. Para estar de pie hay que mantener el centro de gravedad por encima de los pies; de no ser así uno se caería. Cuando se está de pie, se tiende a oscilar hacia delante y atrás, y de un lado a otro. Los sacos vestibulares y el sistema visual representan un importante papel en el mantenimiento de la postura. No obstante, estos sistemas se benefician del reflejo miotático monosináptico. Por ejemplo, téngase en cuenta lo que sucede cuando alguien empieza a inclinarse hacia delante. Un músculo de gran tamaño de la pantorrilla (el gemelo o *gastrocnemius*) se estira y su alargamiento provoca una contracción muscular compensatoria que empuja los dedos del pie hacia abajo, restaurando la posición erecta (véase la *figura 8.6*).

reflejo miotático monosináptico Reflejo por el que un músculo se contrae en respuesta a una rápida extensión; en él intervienen una neurona sensorial y una neurona motora, con una sinapsis entre ellas.



figura 8.6

Función del reflejo miotático monosináptico en el control de la postura.

Sistema motor gamma

Los husos musculares son muy sensibles a los cambios de longitud del músculo; su frecuencia de descarga aumenta cuando el músculo se alarga tan sólo un poco. Lo interesante es que este mecanismo de detección puede regularse. Recuérdese que los extremos de las fibras musculares intrafusales pueden contraerse debido a la actividad de los axones eferentes asociados de las motoneuronas gamma: su frecuencia de descarga determina el grado de contracción. Cuando los husos musculares están relajados son relativamente insensibles al estiramiento. Pero cuando las motoneuronas gamma se activan, los husos se acortan y por tanto se vuelven mucho más sensibles a los cambios de longitud del músculo. Esta capacidad de ajustar la sensibilidad simplifica el papel del encéfalo en el control del movimiento. Cuanto mayor es el control que ocurre en la médula espinal, menor es el número de mensajes que han de enviarse al y desde el cerebro.

Ya se vio anteriormente que los axones aferentes de los husos musculares contribuyen a mantener la posición de las extremidades incluso cuando varía el peso que soportan. El control eferente de los husos musculares permite que estos detectores de longitud muscular contribuyan asimismo a los cambios de posición de las extremidades. Consideremos un huso muscular individual. Cuando su axón eferente está completamente inactivo, el huso está completamente relajado y extendido. Cuando la frecuencia de descarga del axón eferente aumenta, el huso se va acortando cada vez más. Si al mismo tiempo el resto de la totalidad del músculo también se acorta, no se estirará la región central que contiene las terminaciones sensitivas y el axón aferente no responderá. Sin embargo, si el huso muscular se contrae más rápidamente que todo el músculo, se producirá una considerable cantidad de actividad aferente.

El sistema motor se vale de este fenómeno del modo siguiente: cuando el cerebro envía una orden para que se mueva una extremidad se activan tanto las motoneuronas alfa como las gamma. Las motoneuronas alfa inician la contracción muscular. Si hay poca resistencia, tanto las fibras musculares extrafusales como las intrafusales se contraerán aproximadamente en el mismo grado y se observará poca actividad en los axones aferentes del huso muscular. Pero si la extremidad encuentra resistencia, las fibras musculares intrafusales se acortarán más que las extrafusales, de modo que los axones sensoriales empezarán a descargar y provocarán que el reflejo miotático monosináptico refuerce la contracción. Así pues, el cerebro se sirve del sistema motor gamma para mover las extremidades. Estableciendo una frecuencia de descarga en el *sistema motor gamma*, el encéfalo controla la longitud de los husos musculares e, indirectamente, la longitud de todo el músculo.

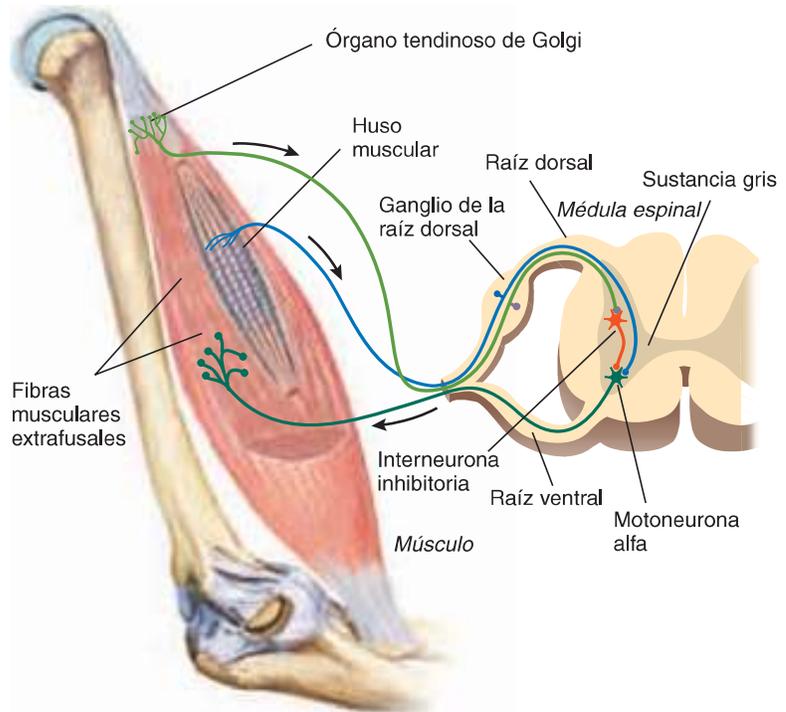
Reflejos polisinápticos

El reflejo miotático monosináptico es el único reflejo medular conocido que implique una única sinapsis. Todos los demás son *polisinápticos*. Se pueden encontrar ejemplos de reflejos polisinápticos relativamente sencillos, como la retirada de la pierna en respuesta a una estimulación nociva; y relativamente complejos, como la eyaculación del semen. Los reflejos medulares no existen de forma aislada: normalmente están controlados por el encéfalo. Por ejemplo, en el capítulo 2 se describió cómo la inhibición procedente del cerebro puede evitar que se deje caer una cacerola caliente aun cuando el estímulo doloroso que reciben los dedos sirva para provocar en ellos un reflejo de extensión. En esta sección se describirán algunos principios generales mediante los cuales operan los reflejos polisinápticos.

Antes de comenzar la discusión, habría que decir que los esquemas de los circuitos simples aquí utilizados (incluido

figura 8.7

Reflejo inhibitorio polisináptico. Las aferencias procedentes del órgano tendinoso de Golgi pueden producir potenciales inhibitorios postsinápticos en la motoneurona alfa.



el que se acaba de ver en la figura 8.6) son demasiado simples. Los circuitos reflejos se representan generalmente como una única cadena de neuronas, pero en realidad en la mayoría de los reflejos intervienen miles de neuronas. Por lo general, cada axón forma sinapsis con muchas neuronas, y cada neurona recibe sinapsis de muchos axones diferentes.

Como se vio antes, los axones aferentes del órgano tendinoso de Golgi actúan como detectores de estiramiento muscular. Existen dos poblaciones de axones aferentes de los órganos tendinosos de Golgi, con una diferente sensibilidad a la extensión. Los axones aferentes más sensibles informan al cerebro de la intensidad con que el músculo se está estirando. Los menos sensibles tienen una función adicional. Sus botones terminales establecen sinapsis con interneuronas de la médula espinal —neuronas que se localizan por completo en la sustancia gris de la médula espinal y que sirven para conectar entre sí a otras neuronas medulares—. Estas interneuronas forman sinapsis con las motoneuronas alfa que inervan al mismo músculo. Sus botones terminales liberan glicina, y así producen potenciales postsinápticos inhibitorios en las motoneuronas (véase la *figura 8.7*). La función de esta vía refleja es disminuir la fuerza de la contracción muscular cuando hay peligro de que se lesionen los tendones o los huesos a los que están unidos los músculos. Los levantadores de pesos mejoran su rendimiento si se inactivan sus órganos tendinosos de Golgi mediante inyecciones de un anestésico local, pero corren el riesgo de que el tendón se desgarre o incluso de que rompa el hueso.

El descubrimiento del reflejo inhibitorio del órgano tendinoso de Golgi aportó la primera prueba auténtica de

inhibición neural, mucho antes de que se conocieran a fondo los mecanismos sinápticos. Un gato **descerebrado**, cuyo tronco del encéfalo se ha seccionado, presenta el fenómeno conocido como **rigidez de descerebración**. El dorso del animal se arquea y sus patas se estiran con rigidez. Esta rigidez proviene de la excitación originada en la zona caudal de la formación reticular, la cual facilita considerablemente todos los reflejos de extensión, especialmente los de los músculos extensores, al incrementar la actividad del sistema motor gamma. Situada rostralmente a dicha sección a nivel troncoencefálico, hay una región inhibitoria de la formación reticular que generalmente contrarresta a la actividad de la excitatoria. La transección suprime la influencia inhibitoria, dejando sólo la excitatoria. Si se intenta flexionar la pata estirada de un gato descerebrado, se encuentra una resistencia creciente la cual desaparece repentinamente, permitiendo la flexión de la pata. Es algo parecido a lo que ocurre cuando se cierra la cuchilla de una navaja —de ahí el término **reflejo de cierre de navaja**—

descerebrado Se refiere a un animal cuyo tronco del encéfalo se ha seccionado.

rigidez de descerebración Contracción simultánea de músculos agonistas y antagonistas; provocada por descerebración o por lesión de la formación reticular.

reflejo de cierre de navaja Reflejo que ocurre cuando se aplica una fuerza para flexionar o extender la extremidad de un animal que presenta rigidez de descerebración; a la resistencia le sigue una repentina relajación.

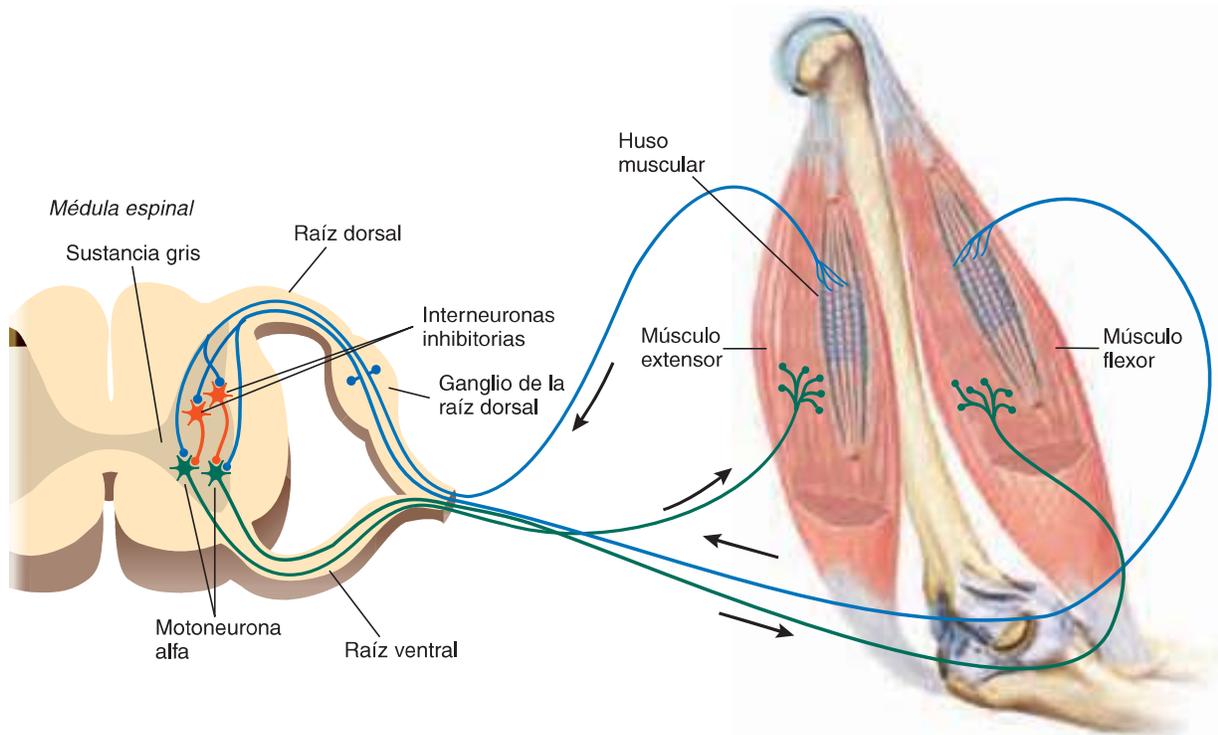


figura 8.8

Reflejos secundarios. La descarga de los husos musculares provoca la excitación de la motoneurona alfa del músculo agonista y la inhibición de músculo antagonista.

. Por supuesto, la súbita liberación está mediada por la activación del reflejo del órgano tendinoso de Golgi.

El reflejo miotático monosináptico actúa incluso como base de reflejos polisinápticos. Los músculos están organizados en pares opuestos. El **agonista** mueve la extremidad en la dirección que se pretende y, dado que los músculos no pueden retroceder, el **antagonista** mueve la extremidad en la dirección opuesta. Consideremos este dato: cuando se provoca un reflejo de extensión en el músculo agonista, éste se contrae rápidamente, haciendo que el antagonista se alargue. Podría pues parecer que el antagonista ha recibido un estímulo que debería provocar su reflejo de extensión. Pero, en lugar de ello, el antagonista se relaja. Veamos por qué.

Los axones aferentes de los husos musculares, además de aportar sus botones terminales a la motoneurona alfa y al encéfalo, también forman sinapsis con interneuronas inhibitorias. Los botones terminales de estas interneuronas establecen sinapsis a su vez con las motoneuronas alfa que inervan el músculo antagonista (véase la **figura 8.8**). En con-

secuencia, el reflejo de extensión excita al agonista e *inhibe al antagonista*, de modo que la extremidad puede moverse en la dirección controlada por el músculo estimulado.

resumen intermedio

Control reflejo del movimiento

Los reflejos son circuitos sencillos, formados por neuronas sensoriales, interneuronas (habitualmente) y neuronas eferentes, que controlan respuestas sencillas a estímulos determinados. En el reflejo miotático monosináptico, los botones terminales de los axones que reciben información sensorial de las fibras musculares intrafusales forman sinapsis con motoneuronas alfa que inervan el mismo músculo. Así, el alargamiento súbito del músculo hace que éste se contraiga. Regulando las fibras musculares intrafusales y, por tanto, su sensibilidad al aumento de longitud del músculo, el sistema motor del encéfalo puede controlar la posición de las extremidades. Los cambios en el peso que se está manteniendo que provocan el movimiento de la extremidad, se compensan rápidamente mediante el reflejo miotático monosináptico.

En los reflejos polisinápticos interviene, al menos, una interneurona entre la neurona sensorial y la motoneurona. Por ejemplo, cuando una contracción muscular intensa amenaza con dañar los músculos o las extremidades, el aumento de la

agonista Músculo cuya contracción produce o facilita un determinado movimiento.

antagonista Músculo cuya contracción opone resistencia o invierte un determinado movimiento.

frecuencia de descarga de los axones aferentes del órgano tendinoso de Golgi estimula a interneuronas inhibitorias, las cuales inhiben a las motoneuronas alfa de esos músculos. Y cuando los axones aferentes de las fibras musculares intrafusales se activan, excitan a interneuronas inhibitorias, las cuales disminuyen la tasa de activación de las motoneuronas alfa que inervan a los músculos antagonistas; esto hace que el antagonista se relaje y el agonista se contraiga.

Control cerebral del movimiento

Los movimientos pueden iniciarse de varios modos. Por ejemplo, el estiramiento rápido de un músculo provoca el reflejo miotático monosináptico; un tropezón provoca reflejos que nos mantienen en pie; y cuando un

objeto se acerca rápidamente hacia la cara provoca una respuesta de sobresalto, un reflejo complejo consistente en movimientos de varios grupos musculares. Otros estímulos ponen en marcha secuencias de movimientos previamente aprendidos. Por ejemplo, ver comida provoca la conducta de comer, y la vista de una persona querida nos incita a abrazarla y besarla. Puesto que el comportamiento no se debe a una sola causa, no se puede establecer un único punto de partida en la búsqueda de los mecanismos neurales que controlan el movimiento.

En el encéfalo y la médula espinal hay varios sistemas motores diferentes, cada uno de los cuales puede controlar simultáneamente determinados tipos de movimientos. Por ejemplo, una persona puede andar y hablar con un amigo al mismo tiempo. Mientras hace esto, puede también hacer gestos con las manos para resaltar una idea, rascarse, espantar una mosca, secarse el sudor de la frente, etc. Andar, hacer ajustes posturales, hablar, mover los brazos y mover los dedos, implica a diferentes sistemas motores especializados.

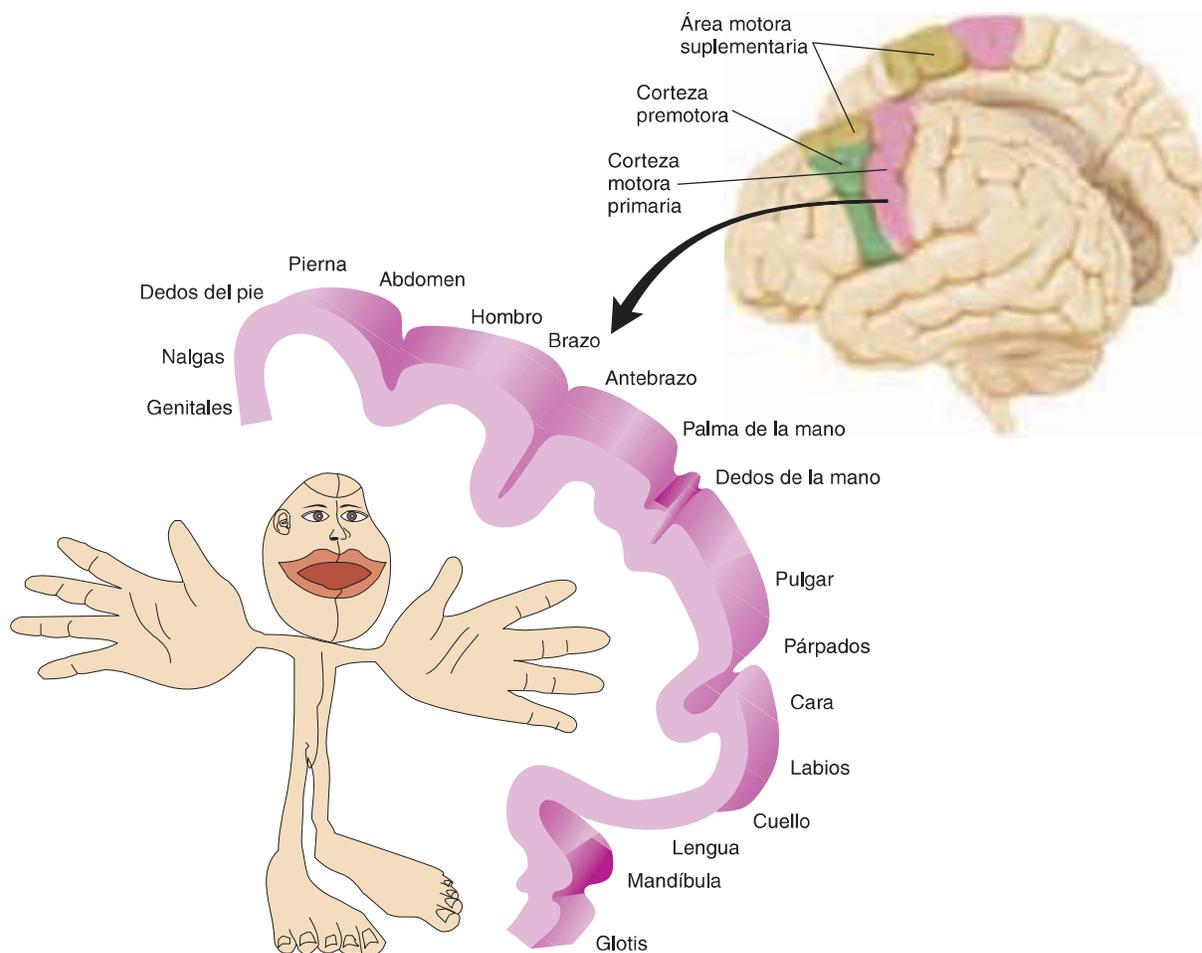


figura 8.9

Corteza motora y homúnculo motor. La estimulación de diferentes regiones de la corteza motora primaria induce el movimiento de músculos de diferentes partes del cuerpo.

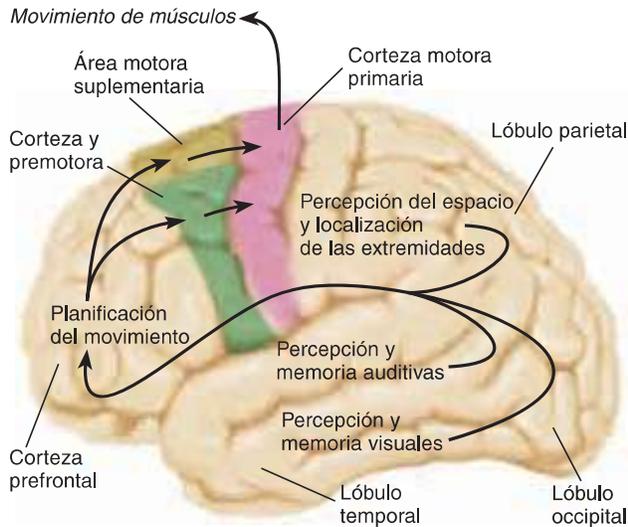


figura 8.10

Control cortical del movimiento. La corteza de asociación posterior participa en la percepción y en la memoria; la corteza de asociación frontal participa en la planificación del movimiento.

Organización de la corteza motora

La corteza motora primaria se halla en la circunvolución precentral, justo delante del surco central. Los estudios de estimulación (incluyendo los realizados en humanos conscientes) han demostrado que la activación de neuronas en áreas concretas de la corteza motora primaria provoca el movimiento de partes concretas del cuerpo. En otras palabras, la corteza motora primaria presenta una **organización somatotópica** (de *soma*, «cuerpo», y *topos*, «lugar»). En la figura 8.9 se muestra un *homúnculo motor*, basado en las observaciones de Penfield y Rasmussen (1950). Obsérvese que una cantidad desmedida de área cortical está dedicada a los movimientos de los dedos y de los músculos que se utilizan para hablar (véase la *figura 8.9*).

El principal aporte de información cortical a la corteza motora primaria procede de la corteza frontal de asociación, localizada rostralmente a ella. Dos regiones situadas justo al lado de la corteza motora primaria —el *área motora suplementaria* y la *corteza premotora*— son especialmente relevantes para el control del movimiento. Ambas regiones reciben información sensorial de los lóbulos parietal y temporal, y ambas envían axones eferentes a la corteza motora primaria. El **área motora suplementaria** se localiza en la cara medial del encéfalo, inmediatamente delante de la corteza motora primaria. La **corteza premotora** se sitúa en su mayor parte en la cara lateral, también justo delante de la corteza motora primaria (véase la *figura 8.9*).

El área motora suplementaria y la corteza premotora participan en la planificación del movimiento y ejecutan dichos planes mediante sus conexiones con la corteza motora primaria. Los estudios de neuroimagen funcional demuestran que, cuando las personas realizan secuencias de movimientos —o incluso cuando las imaginan—, estas regiones se activan (Roth y cols., 1996). (En el capítulo 14

se examinarán más pruebas de las funciones de esta región del lóbulo frontal). El área motora suplementaria y la corteza premotora reciben información de las áreas asociativas de la corteza parietal y la temporal. Como se vio en el capítulo 6, la corteza visual de asociación está organizada en dos corrientes: la dorsal y la ventral. La ventral, que desemboca en la corteza temporal inferior, interviene en la percepción y el reconocimiento de objetos concretos— el aspecto «qué» de la percepción visual—. La corriente dorsal, que termina en la región posterior del lóbulo parietal, participa en la percepción de la localización —el aspecto «dónde» de la percepción visual—. Además, el lóbulo parietal está involucrado en la organización de los movimientos guiados visualmente —el «cómo» de la percepción visual—. Aparte de recibir información visual sobre el espacio, el lóbulo parietal recibe información, procedente de los sistemas somatosensorial y auditivo, sobre la localización espacial e integra dicha información con la información visual. Así pues, las regiones de la corteza frontal implicadas en la planificación del movimiento reciben desde los lóbulos temporal y parietal la información que necesitan sobre qué está sucediendo y dónde está sucediendo. Ya que en el lóbulo parietal hay información espacial, la vía que va desde éste al lóbulo frontal adquiere una importancia especial en el control tanto de la locomoción como del movimiento de brazos

organización somatotópica Mapa, organizado topográficamente, de las partes del cuerpo representadas en una región concreta del encéfalo.

área motora suplementaria Región de la corteza motora de asociación de las zonas dorsal y dorsomedial del lóbulo frontal, rostral a la corteza motora primaria.

corteza premotora Región de la corteza motora de asociación de la zona lateral del lóbulo frontal, rostral a la corteza motora primaria.

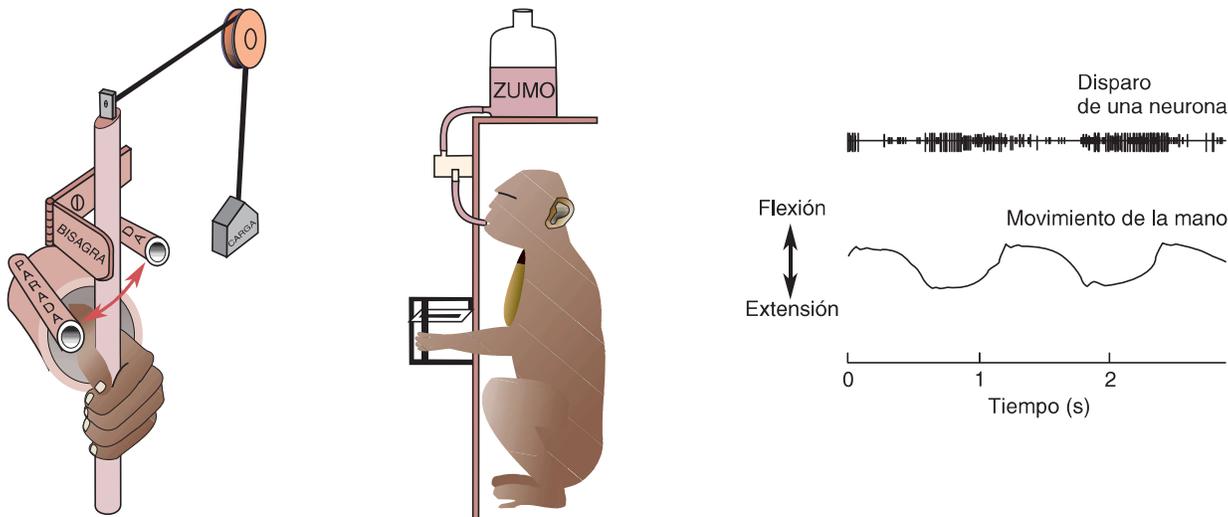


figura 8.11

Relación entre la descarga de neuronas individuales de la corteza motora y los movimientos de las manos. Los registros de neuronas individuales se han dibujado de nuevo basándose en los datos originales; por ello son sólo una representación aproximada.

(Redrawn from Evarts, E. V. *Journal of Neurophysiology*, 1968, 31, 14–27).

y manos. Al fin y al cabo, la locomoción intencional requiere saber dónde se está, y los movimientos intencionales de brazos y manos requieren saber en qué parte del espacio se localizan los objetos (véase la **figura 8.10**).

La corteza motora primaria recibe también proyecciones de la corteza somatosensorial primaria adyacente, localizada a lo largo del surco central. Las conexiones entre estas dos áreas son bastante específicas: las neuronas de la corteza somatosensorial primaria que responden a los estímulos aplicados en una zona específica del cuerpo envían axones a neuronas de la corteza motora primaria que mueven los músculos de la misma parte del cuerpo. Por ejemplo, Asanuma y Rosén (1972) y Rosén y Asanuma (1972) hallaron que las neuronas somatosensoriales que responden al tacto en el dorso del dedo pulgar envían axones a motoneuronas que provocan su extensión, y que las neuronas somatosensoriales que responden al tacto en la yema de ese dedo envían axones a motoneuronas que causan la flexión de éste. Esta organización parece proporcionar una rápida retroalimentación al sistema motor durante la manipulación de objetos.

La prueba que apoya esta idea fue obtenida por Evarts (1974), quien registró en monos la actividad de neuronas individuales de la circunvolución precentral. Los entrenó a mover una palanca adelante y atrás por medio de flexiones y extensiones de la muñeca. Cuando los monos realizaban los movimientos en el tiempo establecido recibían un poco de zumo de uva, bebida que parece gustarles. En la figura 8.11 se pueden ver los utensilios experimentales así como la relación entre el movimiento de la palanca y la des-

carga de las neuronas corticales. Obsérvese que la frecuencia de descarga de estas neuronas se relaciona estrechamente con el movimiento, aumentando dicha frecuencia durante la flexión (véase la **figura 8.11**). Evarts entrenó a los monos para que hicieran un movimiento con la mano en respuesta a un destello de luz o a un estímulo táctil aplicado en la mano. Encontró que las neuronas de la corteza motora empezaban a descargar 100 ms después del estímulo visual, pero respondían tan sólo 25 ms después del estímulo táctil. Estos resultados confirman la conclusión de que los movimientos de la mano y de los dedos están controlados por la retroalimentación somatosensorial recibida por neuronas de la circunvolución postcentral.

Control cortical del movimiento: vías descendentes

Las neuronas de la corteza motora primaria controlan los movimientos a través de dos grupos de vías descendentes, el **grupo lateral** y el **grupo ventromedial**, llamados así por el lugar en la sustancia blanca de la médula espinal donde se localizan. El grupo lateral está

grupo lateral Compuesto por los fascículos corticoespinal, corticobulbar y rubroespinal.

grupo ventromedial Compuesto por los fascículos vestibuloespinal, tectoespinal, reticuloespinal y corticoespinal ventral.

formado por el *fascículo corticoespinal*, el *fascículo corticobulbar* y el *fascículo rubroespinal*. Este sistema participa básicamente en el control de los movimientos independientes de las extremidades, en particular de las manos y los dedos. Los movimientos *independientes* de las extremidades se refieren a que la extremidad derecha y la izquierda realizan movimientos diferentes —o a que una extremidad se mueva mientras la otra permanece quieta—. Estos movimientos contrastan con los movimientos coordinados de las extremidades, como los implicados en la locomoción. El grupo ventromedial está compuesto por el *fascículo vestibuloespinal*, el *fascículo tectoespinal*, el *fascículo reticuloespinal* y el *fascículo corticoespinal ventral*. Estos fascículos controlan movimientos de carácter más automático: movimientos vastos de los músculos del tronco corporal y movimientos coordinados del tronco y las extremidades implicados en la postura y la locomoción.

Consideremos en primer lugar el grupo lateral de las vías descendentes. El **fascículo corticoespinal** está integrado por axones de neuronas corticales que terminan en la sustancia gris de la médula espinal. La mayor concentración de cuerpos celulares de estas neuronas se encuentra en la corteza motora primaria, pero las neuronas de los lóbulos parietal y temporal también envían axones a través de la vía corticoespinal. Los axones dejan la corteza y viajan por la sustancia blanca subcortical hasta el mesencéfalo ventral, donde penetran en los pedúnculos cerebrales. Salen de los pedúnculos en el bulbo, formando entonces los **fascículos piramidales**, denominados así por su forma. En el nivel caudal del bulbo, la mayor parte de estas fibras cruzan al otro lado y descienden por la parte contralateral de la médula espinal, formando el **fascículo corticoespinal lateral**. El resto de fibras descienden por la médula espinal ipsilateral, formando el **fascículo corticoespinal ventral**. Dada su localización y su función, el **fascículo corticoespinal ventral** se considera de hecho parte del grupo ventromedial (véanse las líneas en azul claro y oscuro de la *figura 8.12*).

fascículo corticoespinal Sistema de axones que se origina en la corteza motora y acaba en la zona ventral de la sustancia gris de la médula espinal.

fascículo piramidal La parte del fascículo corticoespinal que se sitúa en la zona ventral del bulbo.

fascículo corticoespinal lateral Sistema de axones que se origina en la corteza motora y acaba en la zona ventral contralateral de la sustancia gris de la médula espinal; controla los movimientos de las extremidades distales.

fascículo corticoespinal ventral Sistema de axones que se origina en la corteza motora y acaba en la zona ventral ipsilateral de la sustancia gris de la médula espinal; controla los movimientos de la parte superior de las extremidades inferiores y los del tronco corporal.

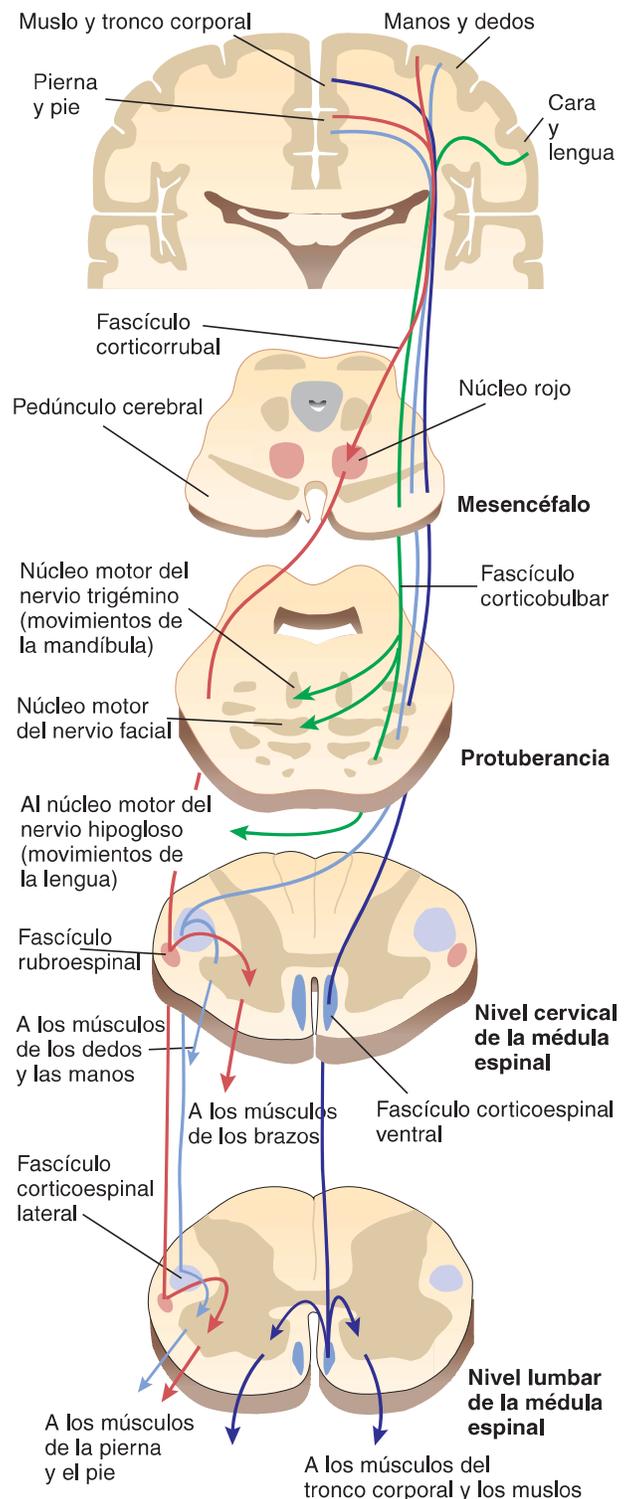


figura 8.12

Grupo lateral de fascículos motores descendentes: el fascículo corticoespinal lateral (líneas en azul claro), fascículo corticobulbar (líneas en verde) y fascículo rubroespinal (líneas en rojo). El fascículo corticoespinal ventral (líneas en azul oscuro) forma parte del grupo ventromedial.

La mayoría de los axones del fascículo corticoespinal se originan en las regiones de la corteza motora primaria y el área motora suplementaria que controlan las partes distales de las extremidades: los brazos, las manos y los dedos, así como la parte inferior de las piernas, los pies y los dedos de los pies. Estos axones establecen sinapsis, directamente o a través de interneuronas, con las motoneuronas de la sustancia gris de la médula espinal —localizadas en la parte lateral del asta ventral—. Dichas motoneuronas controlan los músculos de las extremidades distales, incluidos los que mueven los brazos, las manos y los dedos (véase la línea en azul claro de la *figura 8.12*).

Los axones del fascículo corticoespinal ventral surgen de las regiones de la corteza motora primaria correspondientes a la parte superior de las piernas y al tronco corporal. Descienden hasta la región correspondiente de la médula espinal y se dividen, enviando botones terminales a ambos lados de la sustancia gris. Controlan las motoneuronas que mueven los músculos de la parte superior de las piernas y el tronco (véase la línea en azul oscuro de la *figura 8.12*).

Lawrence y Kuypers (1968a) seccionaron en monos ambos fascículos piramidales para evaluar sus funciones motoras. Entre seis y diez horas después de que se recuperaran de la anestesia, los animales fueron capaces de sentarse erguidos, pero sus brazos quedaban como colgando de los hombros. Al cabo de un día podían mantenerse de pie, agarrarse a los barrotes de la jaula con las manos, e incluso trepar un poco. A las seis semanas, los monos podían andar y trepar rápidamente. Así pues, ni la postura ni la locomoción resultaron alteradas. Sin embargo, la destreza manual de los animales era deficiente. Podían alcanzar objetos y asirlos, pero usaban todos los dedos a la vez, como si llevaran manoplas; no podían mover los dedos por separado para coger pequeños pedazos de comida. Además, una vez que habían cogido la comida con la mano, no podían soltarla. Por lo general, tenían que usar la boca para mirar sus manos abiertas. Por lo contrario, no tenían problemas para soltar las manos de los barrotes de la jaula cuando estaban trepando por ellos.

Estos resultados confirman lo que se hubiera podido predecir basándose en las conexiones anatómicas: la vía corticoespinal controla los movimientos de las manos y los dedos, y es indispensable para mover los dedos por separado con el fin de alcanzar y manipular objetos. Los ajustes posturales del tronco y el uso de las extremidades para alcanzar objetos y para la locomoción no resultan afectados; por lo tanto, estos tipos de movimientos están controlados por otros sistemas. Ya que los monos tenían dificultades para soltar los objetos que habían cogido, pero no tenían problemas para hacerlo al trepar por las paredes de la jaula, se puede concluir que la misma conducta (abrir la mano) está controlada por diferentes mecanismos cerebrales en diferentes contextos.

El segundo componente del grupo lateral de vías descendentes, el **fascículo corticobulbar**, proyecta hacia el bulbo raquídeo. Esta vía es similar a la corticoespinal, salvo en que termina en los núcleos motores de los nervios craneales quinto, séptimo, noveno, décimo, undécimo y duodécimo (los nervios trigémino, facial, glossofaríngeo, vago, espinal accesorio e hipogloso, respectivamente). Estos nervios controlan los movimientos de la cara, del cuello, de la lengua y de parte de los músculos oculares externos (véanse las líneas en verde de la *figura 8.12*).

El tercer componente del grupo lateral es el **fascículo rubroespinal**. Este fascículo se origina en el núcleo rojo (*nucleus ruber*) del mesencéfalo. Dicho núcleo recibe sus aferencias más importantes de la corteza motora, a través del **fascículo corticorrubral**, y —como se verá más adelante— del cerebelo. Hay axones de los fascículos rubroespinales que terminan en las motoneuronas de la médula espinal que controlan los movimientos de los músculos de las extremidades delanteras o traseras. (No controlan los músculos que mueven los dedos). (Véanse las líneas en rojo de la *figura 8.12*).

Lawrence y Kuypers (1968b) hicieron una lesión *unilateral* del fascículo rubroespinal en algunos de los animales a los que previamente se les había practicado una lesión bilateral del fascículo piramidal. La lesión del fascículo rubroespinal afectó gravemente el uso del brazo ipsilateral a la lesión. El brazo tendía a colgar pesadamente del hombro, con la mano y los dedos extendidos. Si sólo podían alcanzar la comida con el brazo afectado, hacían un movimiento similar a rascar con todo el brazo, doblando el codo y la muñeca cuando aproximaban la comida a la boca. El movimiento del brazo se acompañaba de movimientos del tronco. Los monos no retenían la comida en la mano, ni siquiera con la prensión «de manopla» que producen las lesiones del fascículo piramidal. Intentaban agarrarse a los barrotes de la jaula con la mano afectada, pero la prensión era débil.

Lawrence y Kuypers concluyeron que el sistema rubroespinal controla los movimientos independientes del antebrazo y las manos— esto es, los movimientos que son independientes de los del tronco—. Dicho control se

fascículo corticobulbar Haz de axones que va desde la corteza motora a los nervios craneales quinto, séptimo, noveno, décimo, undécimo y duodécimo; controla los movimientos de la cara, el cuello, la lengua y parte de los músculos extraoculares.

fascículo rubroespinal Sistema de axones que viajan desde el núcleo rojo hasta la médula espinal; controla los movimientos independientes de las extremidades.

fascículo corticorrubral Sistema de axones que viaja desde la corteza motora hasta el núcleo rojo.

superpone con el del sistema piramidal, pero no incluye los movimientos independientes de los dedos.

Consideremos ahora el segundo grupo de vías que se origina en el tronco del encéfalo: el grupo ventromedial. Este incluye a los **fascículos vestibuloespinales**, los **fascículos tectoespinales** y los **fascículos reticuloespinales**, así como al fascículo corticoespinal ventral (ya descrito). Estos fascículos controlan las motoneuronas de la zona ventromedial de la sustancia gris medular. Las neuronas de todos estos fascículos reciben aferencias de las regiones de la corteza motora que controlan los movimientos del tronco y los músculos proximales (es decir, los músculos localizados en las partes de las extremidades próximas al cuerpo). Además, la formación reticular recibe una considerable cantidad de aferencias de la corteza premotora y de varias regiones subcorticales, entre ellas la amígdala, el hipotálamo y los ganglios basales. Los cuerpos celulares de las neuronas de los fascículos vestibuloespinales se localizan en los núcleos vestibulares. Como es de suponer, este sistema desempeña una función en el control de la postura. Los cuerpos celulares de las neuronas de los fascículos tectoespinales se localizan en el tubérculo cuadrigémino superior y están implicados en la coordinación de los movimientos de la cabeza y del tronco con los movimientos oculares. Los cuerpos celulares de las neuronas de los fascículos reticuloespinales se hallan en muchos núcleos del tronco del encéfalo y la formación reticular mesencefálica. Estas neuronas controlan varias funciones automáticas, tales como el tono muscular, la respiración, el toser y el estornudar; pero también intervienen en conductas que están bajo control neocortical directo, como el andar (véase la **figura 8.13**).

Se recordará que Lawrence y Kuypers (1968a) no observaron ningún déficit en los movimientos posturales tras haber destruido tanto el fascículo piramidal derecho como el izquierdo. Posiblemente, los animales mantuvieron el control de la postura a través de las vías ventromediales. Otro estudio confirmó esta especulación. Lawrence y Kuypers (1968b) seccionaron las fibras ventromediales en algunos de los animales a los que previamente se les había hecho una lesión bilateral de los

fascículo vestibuloespinal Haz de axones que viaja desde los núcleos vestibulares hasta la sustancia gris de la médula espinal; controla los movimientos posturales en respuesta a la información procedente del sistema vestibular.

fascículo tectoespinal Haz de axones que viaja desde el *tectum* hasta la médula espinal; coordina los movimientos de la cabeza y el tronco corporal con los de los ojos.

fascículo reticuloespinal Haz de axones que viaja desde la formación reticular a la sustancia gris de la médula espinal; controla los músculos responsables de los movimientos posturales.

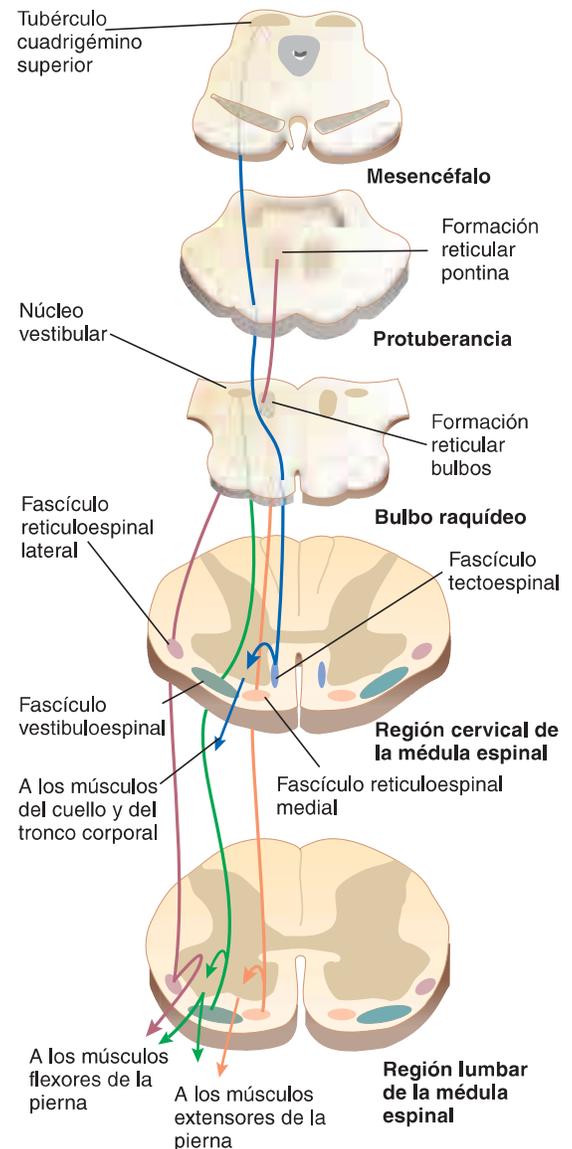


figura 8.13

Grupo ventromedial de fascículos motores descendentes: el fascículo tectoespinal (líneas azules), el fascículo reticuloespinal lateral (líneas moradas), el fascículo reticuloespinal medial (líneas naranjas) y el fascículo vestibuloespinal (líneas verdes).

fascículos piramidales. Estos animales manifestaron una grave alteración del control postural. Tras un largo período de recuperación, finalmente pudieron mantenerse de pie con gran esfuerzo, pero no podían dar más de unos pocos pasos sin caerse. Cuando intentaban alcanzar comida, sus brazos caían al costado. Así pues, se puede concluir que las vías ventromediales controlan los músculos del tronco y las extremidades proximales, con un control suplementario de los músculos del tronco procedente del fascículo corticoespinal ventral.

tabla 8.1

Principales vías motoras				
	ORIGEN	TÉRMINO	GRUPO MUSCULAR	FUNCIÓN
Grupo lateral				
Fascículo corticoespinal lateral	Región de la corteza motora que controla los dedos, las manos y los brazos	Médula espinal	Dedos, manos y brazos	Coger y manipular objetos
Fascículo rubroespinal	Núcleo rojo	Médula espinal	Manos (no los dedos), parte inferior de las extremidades superiores, pies y parte inferior de las extremidades inferiores	Movimientos de los antebrazos y manos independientes de los del tronco corporal
Fascículo corticobulbar	Región de la corteza motora que controla cara	Núcleos de los nervios craneales 5,7, 9, 10, 11 y 12	Cara y lengua	Cara y movimientos de la lengua
Grupo ventromedial				
Fascículo vestibuloespinal	Núcleos vestibulares	Médula espinal	Tronco corporal y piernas	Postura
Fascículo tectoespinal	Tubérculos cuadrigéminos superiores	Médula espinal	Cuello y tronco corporal	Coordinación de los movimientos de los ojos con los del tronco y la cabeza
Fascículo reticuloespinal lateral	Formación reticular bulbar	Médula espinal	Músculos flexores de las piernas	Andar
Fascículo reticuloespinal medial	Formación reticular bulbar	Médula espinal	Músculos extensores de las piernas	Andar
Fascículo corticoespinal ventral	Región de la corteza motora que controla el tronco corporal y la parte superior de las extremidades inferiores	Médula espinal	Manos (no los dedos), parte inferior de las extremidades superiores	Locomoción y postura

En la tabla 8.1 se resumen los nombres de estas vías, su localización y los grupos musculares que controlan (véase la **tabla 8.1**).

Déficit de los movimientos controlados verbalmente: apraxias

Las lesiones del cuerpo calloso, el lóbulo frontal o el lóbulo parietal del encéfalo humano producen un tipo de déficit denominado **apraxia**. Literalmente, el término significa «sin acción», pero la apraxia es diferente de la parálisis o la debilidad que ocurren cuando estructuras motoras como la circunvolución precentral, los ganglios basales, el tronco del encéfalo o la médula espinal están lesionadas. La apraxia es una «incapacidad para ejecutar correctamente una habilidad motora aprendida» (Heilman, Rothi y Kertesz, 1983, p. 381). El estu-

dio neuropsicológico de las apraxias ha proporcionado información sobre cómo se organizan y se forman estas habilidades.

Hay cuatro tipos principales de apraxia, dos de los cuales se tratarán en este capítulo. La *apraxia de las extremidades* se refiere a dificultades de movimiento de los brazos, manos y dedos; la *apraxia oral*, a dificultades de movimiento de los músculos utilizados para hablar; la *agrafia apráxica*, a un tipo particular de déficit de escritura y la *apraxia construccional*, a dificultad para dibujar o construir. Dada su relación con el lenguaje, la apraxia oral y la agrafía se tratarán en el capítulo 16.

apraxia Dificultad para llevar a cabo movimientos voluntarios sin que exista parálisis o debilidad muscular.

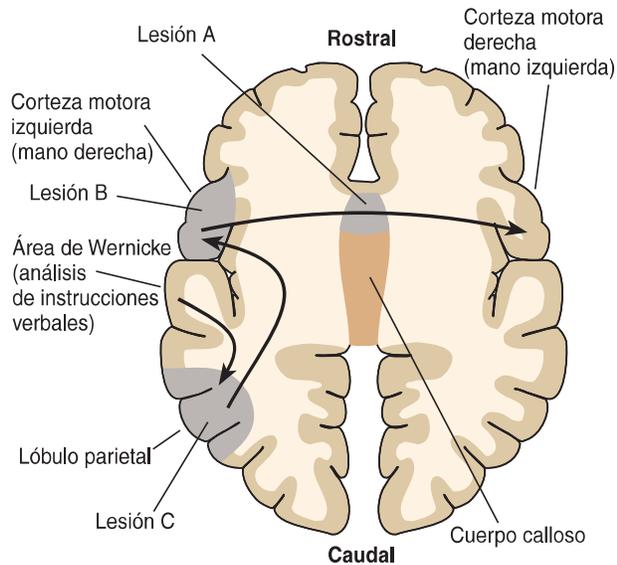


figura 8.14

Apraxias. La lesión A provoca apraxia callosa de la extremidad izquierda, La lesión B provoca apraxia simpática de la extremidad derecha y la lesión C provoca apraxia parietal izquierda de ambas extremidades.

Apraxia de las extremidades

Este tipo de apraxia se caracteriza por el movimiento de una parte no apropiada de la extremidad, movimientos incorrectos de la parte apropiada, o movimientos correctos pero en una secuencia incorrecta. Se evalúa pidiéndole al paciente que realice ciertos movimientos. Los más difíciles son los que implican imitar actos determinados. Por ejemplo, el examinador puede decirle al paciente: «Imagine que tiene una llave en la mano y que abre con ella una puerta». En respuesta, un paciente con apraxia de las extremidades puede mover su muñeca de atrás hacia delante en lugar de rotarla, o rotar primero la muñeca y luego intentar insertar la llave. Si se le pide que simule lavarse los dientes, el paciente puede usar su dedo como si fuera un cepillo de dientes en vez de simular que coge el cepillo con la mano.

Para poder realizar una conducta a partir de órdenes verbales sin tener un objeto real que manipular, se ha de comprender la orden y ser capaz de imaginarse el objeto que no se tiene, así como de realizar los movimientos adecuados; por lo tanto este tipo de requerimientos son los más difíciles de llevar a cabo. Algo más fáciles son las tareas que implican imitar actos que hace el experimentador. A veces, un paciente que no es capaz de simular cómo se usa una llave puede imitar los movimientos de la mano del experimentador. Las tareas más fáciles son aquellas en las que realmente se tienen que utilizar objetos. Por ejemplo, el examinador puede dar al paciente la llave de una puerta y pedirle que demuestre su uso. Si la lesión cerebral le impide al paciente comprender el lenguaje, entonces el examinador no puede evaluar su capacidad para ejecutar una conducta bajo orden verbal. En este caso, sólo puede estimar la capacidad del paciente para imitar movimientos o utilizar objetos reales. (Para revisión, véase Heilman, Rothi y Kertesz, 1983).

La apraxia de las extremidades puede deberse a tres tipos de lesiones. La **apraxia callosa** es una apraxia de la extremidad izquierda, provocada por la lesión de la parte anterior del cuerpo caloso. La explicación de este déficit es la siguiente: cuando una persona oye una petición verbal de que realice un movimiento, el significado del lenguaje es analizado por circuitos localizados en la parte posterior del hemisferio izquierdo (lo que se discute en el capítulo 15). La orden neural de realizar el movimiento se transmite a través de largos axones transcorticales hasta el área prefrontal. Allí, la orden activa circuitos neurales en los que se almacena la memoria de los movimientos que dan forma a dicha conducta. Esta información se transmite a través del cuerpo caloso hasta la corteza prefrontal derecha y de allí a la circunvolución precentral derecha. En esta área hay neuronas que controlan movimientos individuales. La lesión de la parte anterior del cuerpo caloso impide la comunicación entre la corteza motora derecha y la izquierda. Así pues, el brazo derecho puede ejecutar el movimiento requerido, pero el izquierdo no (véase la lesión A en la **figura 8.14**).

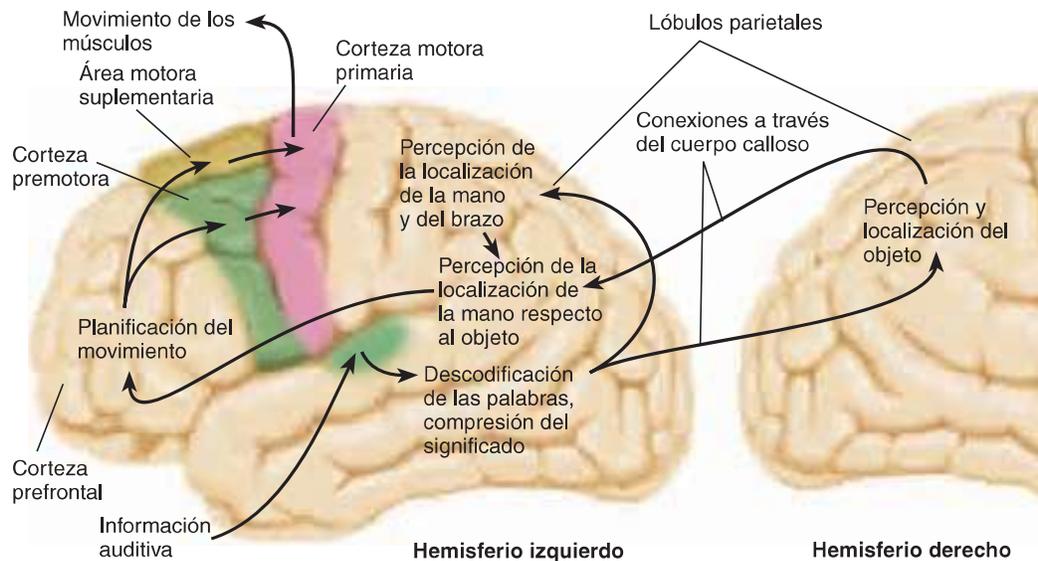
Una forma similar de apraxia de las extremidades es la que produce la lesión de la región anterior del hemisferio izquierdo, a veces llamada **apraxia simpática**. La lesión origina una alteración motora básica del brazo y la mano derechos: parálisis completa o parcial. Como sucede en el caso de lesión del cuerpo caloso anterior, este daño

apraxia callosa Apraxia de la mano izquierda provocada por daño de la zona anterior del cuerpo caloso.

apraxia simpática Trastorno del movimiento de la mano izquierda causado por lesión del lóbulo frontal izquierdo; semejante a la apraxia callosa.

figura 8.15

El «sistema de control» del lóbulo parietal izquierdo.



provoca asimismo apraxia del brazo izquierdo. El término *simpática* se adoptó en un principio debido a que la torpeza de la mano izquierda parecía ser una respuesta por «empatía» a la parálisis de la derecha (véase la lesión B en la *figura 8.14*).

Una tercera forma de apraxia de las extremidades es la **apraxia parietal izquierda**, causada por lesiones de la región posterior del hemisferio izquierdo. Estas lesiones afectan a ambas extremidades. En el lóbulo parietal posterior hay áreas de corteza asociativa que reciben información de la corteza de asociación sensorial adyacente de los lóbulos occipital, temporal y zona anterior del parietal (véase la lesión C en la *figura 8.14*).

Basándose en los efectos de las lesiones del lóbulo parietal en seres humanos y monos, Mountcastle y cols. (1975) sugirieron que esta región contiene una representación sensorial del entorno y averigua la localización de los objetos en el entorno y la localización de las partes del cuerpo respecto a ellos. Dado que el lóbulo parietal derecho interviene decisivamente en la percepción del espacio tridimensional, es probable que aporte información sobre dónde se localizan los objetos externos a la persona. Según Mountcastle y colaboradores, la región parietal izquierda funciona como un «sistema de control para el

funcionamiento de las extremidades, las manos y los ojos en el espacio extrapersonal inmediato». Por ejemplo, cuando una persona oye la orden de coger un objeto determinado, la corteza de asociación auditiva izquierda descifra el significado de la orden y la transmite a la corteza de asociación parietal izquierda. Utilizando la información recibida de la corteza de asociación parietal derecha acerca de la localización espacial del objeto, los circuitos neurales de la corteza de asociación parietal izquierda estiman la localización relativa de la mano de la persona y del objeto, enviando información sobre las coordenadas de inicio y finalización a la corteza asociativa frontal izquierda. Allí se organiza la secuencia de contracciones musculares necesarias para realizar el movimiento, y luego ésta se ejecuta a través de la corteza motora primaria y sus conexiones con la médula espinal y los sistemas motores subcorticales (véase la *figura 8.15*).

Apraxia construccional

La **apraxia construccional** se debe a lesiones del hemisferio derecho, en particular en el lóbulo parietal derecho. Quiénes presentan este trastorno no tienen dificultades para realizar la mayoría de los tipos de movimientos de precisión con brazos y manos. No tienen problemas para utilizar adecuadamente los objetos, imitar o fingir su uso. Sin embargo, los tienen para dibujar o para hacer construcciones con piezas básicas, como en los juegos de construcción.

El déficit básico en la apraxia construccional parece afectar a la capacidad para percibir e imaginar relaciones geométricas. Debido a ello, el paciente no puede dibujar, por ejemplo, un cubo, ya que no puede imaginarse cómo las líneas y los ángulos configuran un cubo, pero no porque tenga dificultad en controlar los movimientos del

apraxia parietal izquierda Apraxia causada por lesión del lóbulo parietal izquierdo; se caracteriza por dificultad para realizar secuencias de movimientos bajo orden verbal o para imitar movimientos hechos por otro.

apraxia construccional Dificultad para hacer dibujos o esquemas o para realizar construcciones geométricas con elementos tales como cubos o piezas; se debe a una lesión del lóbulo parietal derecho.

brazo y la mano (véase la *figura 8.16*). Además de ser incapaz de dibujar con precisión, una persona con apraxia construccional frecuentemente tiene problemas con otro tipo de tareas que requieren percepción espacial, como por ejemplo leer un mapa.

Ganglios basales

Anatomía y función

Los ganglios basales representan una parte importante del sistema motor. Se sabe que son importantes porque su lesión, por enfermedad o por daño, provoca graves déficits motores. Los núcleos motores de los ganglios basales incluyen al núcleo caudado, el putamen y el globo pálido (*globus pallidus*). Los ganglios basales reciben la mayor parte de sus aferencias de todas las regiones de la corteza cerebral (pero especialmente de la corteza motora primaria y la somatosensorial primaria) así como de la sustancia negra. Tiene dos eferencias principales: una a la corteza motora primaria, el área motora suplementaria y la corteza premotora (a través del tálamo); y otra a los núcleos motores del tronco del encéfalo que contribuyen a las vías ventromediales. Mediante dichas conexiones, los ganglios basales influyen en los movimientos controlados por la corteza motora primaria y ejercen cierto control directo sobre el sistema ventromedial.

En la *figura 8.17(a)* se representan los componentes de los ganglios basales: el **núcleo caudado**, el **putamen** y el **globo pálido**. También se muestran algunos núcleos relacionados con los ganglios basales: el **núcleo ventral-anterior** y el **núcleo ventrolateral** del tálamo, y la sustancia negra del mesencéfalo ventral (véase la *figura 8.17a*).

La *figura 8.17(b)* muestra algunas de las conexiones más importantes de los ganglios basales y ayuda a entender la función que desempeñan dichas estructuras en el control del movimiento. Por motivos de claridad, en esta *figura* se han omitido muchas conexiones, entre ellas las aferencias a la sustancia negra procedentes de los ganglios basales y otras estructuras. En primer lugar, echemos un rápido vistazo al circuito cerrado que forman la corteza y los ganglios basales. La corteza frontal, la parietal y la temporal envían axones al núcleo caudado y al putamen, que a su vez conectan con el globo pálido. Éste envía la información de vuelta a la corteza motora a través de los núcleos ventral anterior y ventrolateral del tálamo, cerrando así el circuito. De este modo, los ganglios basales pueden controlar la información somatosensorial y están informados de los movimientos que están siendo programados y ejecutados por la corteza motora. Utilizando esta información (junto con otro tipo de información que reciben de otras partes del encéfalo), los ganglios basales pueden influir en los movimientos controlados por la corteza motora. A lo largo de todo este circuito la informa-

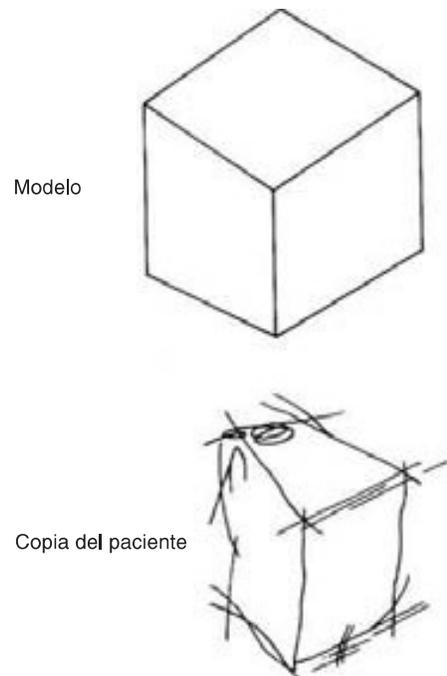


figura 8.16

Intento de copiar un cubo por parte de un paciente con apraxia construccional, causada por una lesión del lóbulo parietal derecho.

(De *Fundamentals of Human Neuropsychology*, por B. Kolb e I. Q. Whishaw. W. H. Freeman and Company, Copyright © 1980).

ción está representada de forma somatotópica. Es decir, las proyecciones de las neuronas de la corteza motora que producen el movimiento de zonas concretas del cuerpo proyectan a zonas concretas del putamen, y esta separación de las fibras se mantiene a lo largo de todo el trayecto de retorno hasta la corteza motora (véase la *figura 8.17b*).

núcleo caudado Núcleo telencefálico; uno de los núcleos de entrada de información a los ganglios basales; participa en el control del movimiento voluntario.

putamen Núcleo telencefálico; uno de los núcleos de entrada de información a los ganglios basales; participa en el control del movimiento voluntario.

globo pálido Núcleo telencefálico; el principal núcleo de salida de información de los ganglios basales; participa en el control del movimiento voluntario.

núcleo ventral anterior (del tálamo) Núcleo talámico que recibe proyecciones desde los ganglios basales y envía proyecciones a la corteza motora.

núcleo ventrolateral (del tálamo) Núcleo talámico que recibe proyecciones desde los ganglios basales y envía proyecciones a la corteza motora.

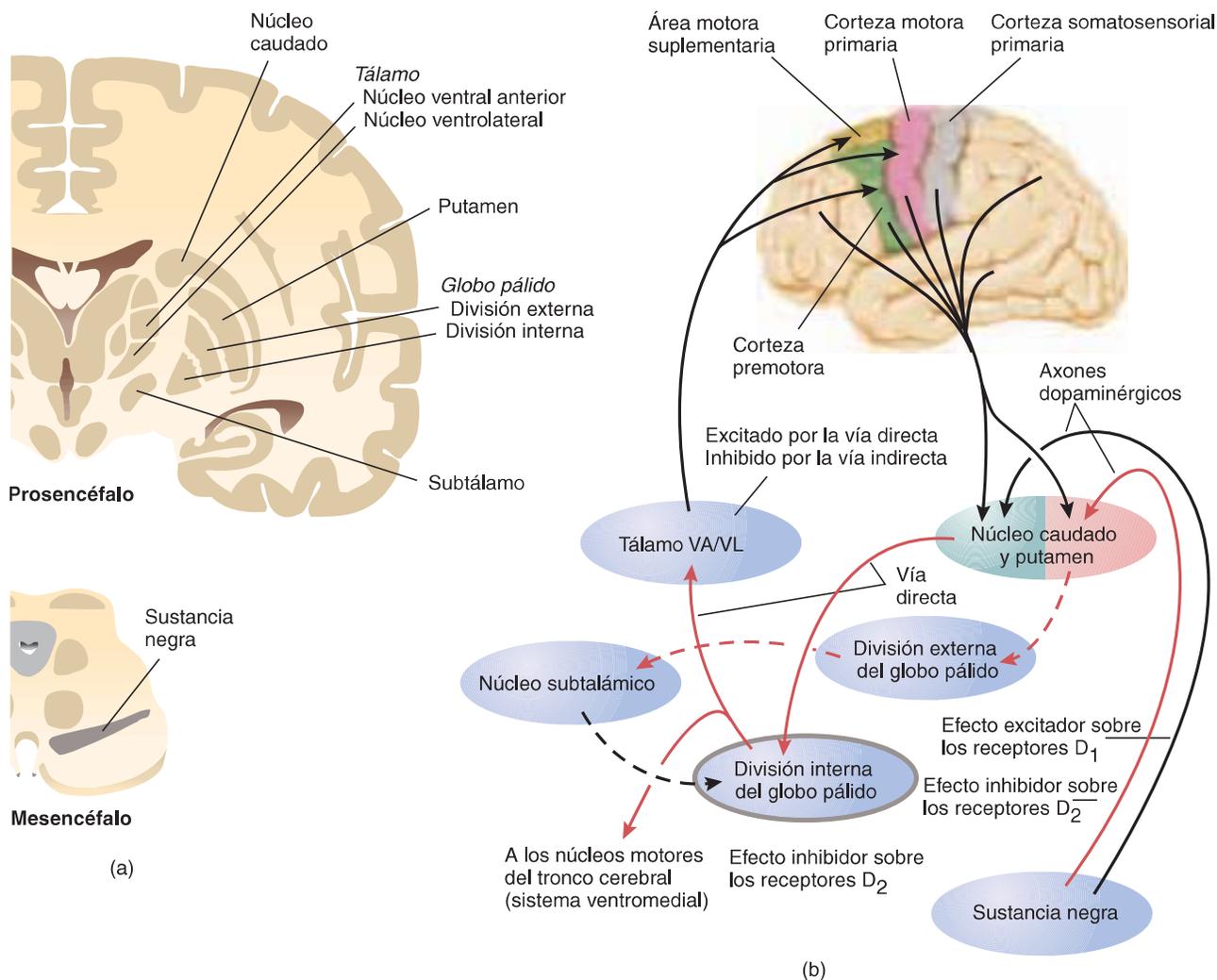


figura 8.17

Ganglios basales. (a) Localización de las partes constituyentes de los ganglios basales y estructuras asociadas. (b) Principales conexiones de los ganglios basales y estructuras asociadas. Las conexiones excitatorias se representan mediante líneas negras; las inhibitorias mediante líneas rojas. La vía indirecta se señala con flechas discontinuas. Para mayor claridad, se han omitido muchas conexiones, entre ellas las aferencias a la sustancia negra. La división interna del globo pálido, de donde procede el principal flujo de los ganglios basales, y el objetivo de la cirugía estereotáxica en caso de enfermedad de Parkinson, se resaltan en gris.

Otra importante aferencia de los ganglios basales proviene de la sustancia negra mesencefálica. En el capítulo 4 ya se vio que la degeneración del fascículo nigroestriatal, la vía dopaminérgica que va desde la sustancia negra hasta el núcleo caudado y el putamen (el *neostriado*) provoca la enfermedad de Parkinson. (Más adelante se tratará este trastorno más a fondo). (Véase la *figura 8.17b*).

Ahora consideremos algunas de las particularidades del bucle corteza-ganglios basales. Las conexiones en el bucle se establecen mediante neuronas tanto excitatorias (glutamatérgicas) como inhibitorias (GABAérgicas). El núcleo caudado y el putamen reciben aferencias excita-

torias de la corteza cerebral. Envían axones inhibitorios a las divisiones interna y externa del globo pálido (GP_i y GP_e , respectivamente). La vía que incluye a GP_i se denomina **vía directa** (flechas con líneas continuas). Las neuronas de GP_i envían axones inhibitorios a los núcleos

vía directa (de los ganglios basales) Vía que incluye al núcleo caudado y el putamen, la división interna del globo pálido y los núcleos talámicos ventral anterior/ventrolateral; ejerce un efecto excitatorio sobre el movimiento.

talámicos ventral anterior y ventrolateral (VA/VL del tálamo), los cuales mandan proyecciones excitatorias a la corteza motora. En suma, el efecto resultante de la actividad del circuito es excitatorio, ya que contiene dos conexiones inhibitorias. Cada conexión inhibitoria (flechas rojas) invierte el signo de la aferencia a dicha conexión. De esta manera, las aferencias excitatorias al putamen y al núcleo caudado hacen que estas estructuras *inhiban* a las neuronas de GP_i . Dicha inhibición *suprime* el efecto inhibitorio de las conexiones entre GP_i y los núcleos VA/VL del tálamo; en otras palabras, las neuronas de los núcleos VA/VL se activan más. Esta excitación se transmite a la corteza motora (véase *figura 8.17b*).

La vía que incluye a GP_e se conoce como **vía indirecta** (flechas discontinuas). Las neuronas de GP_e envían aferencias inhibitorias al núcleo subtalámico, el cual envía aferencias excitatorias a GP_i . De ahí en adelante, el circuito es idéntico al que se acaba de examinar, salvo en que el efecto final de este circuito en el tálamo y la corteza frontal es *inhibitorio*. Y ya que estamos en ello, obsérvese también que el globo pálido envía axones a diversos núcleos motores del tronco del encéfalo que contribuyen al sistema ventromedial. Adviértase asimismo que el núcleo subtalámico manda aferencias excitatorias de vuelta al GP_e . (véase la *figura 8.17b*).

Enfermedad de Parkinson

Ahora que ya se conoce el bucle corteza-ganglios basales, se pueden comprender mejor los síntomas y el tratamiento de dos importantes trastornos neurológicos: la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington. Los principales síntomas de la enfermedad de Parkinson son rigidez muscular, lentitud de movimientos, temblores en estado de reposo e inestabilidad de la postura. Por ejemplo, cuando una persona con enfermedad de Parkinson está sentada le cuesta mucho levantarse. O cuando empieza a andar, tiene dificultades para detenerse. Así pues, una persona con enfermedad de Parkinson no puede pasear con facilidad de un lado a otro de la habitación. Pueden alcanzar un objeto con bastante precisión, pero por lo general tardan considerablemente en iniciar el movimiento y los componentes de los movimientos (una serie de movimientos del tronco, brazos mano y dedos) están mal coordinados (Pozner y cols., 2000). Su escritura es lenta y laboriosa y, a medida que escriben, las letras se hacen cada vez más pequeñas. Los movimientos posturales están afectados. Si se empuja a una persona normal que está de pie, se moverá rápidamente para recuperar el equilibrio —por ejemplo, dando un paso en la dirección hacia donde va a caerse o alargando los brazos para sujetarse en un mueble—. En cambio, una persona con enfermedad de Parkinson no logra hacerlo y, sencillamente, se cae. Incluso es poco probable que un paciente con este trastorno extienda los brazos para frenar la caída.

La enfermedad de Parkinson también provoca temblores en estado de reposo —movimientos vibratorios de brazos y manos que disminuyen algo cuando el sujeto realiza movimientos dirigidos a un fin—. El temblor se acompaña de rigidez: las articulaciones parecen agarrotadas. No obstante, el temblor y la rigidez no son la causa de la lentitud de movimientos. De hecho, algunos de estos pacientes muestran una marcada lentitud de movimientos, pero poco o ningún temblor.

Veamos de nuevo la *figura 8.17(b)* para advertir por qué la lesión del fascículo nigroestriatal causa lentitud de movimientos y altera el ajuste de la postura. Los movimientos normales requieren un equilibrio apropiado entre las vías directa (excitatoria) e indirecta (inhibitoria). El núcleo caudado y el putamen constan de dos zonas diferentes, cada una de las cuales recibe información de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. Una de estas zonas tiene receptores tipo D_1 , que producen efectos excitatorios. Las neuronas de dicha zona envían sus axones al GP_i . Las neuronas de la otra zona tienen receptores D_2 , que producen efectos inhibitorios. Éstas proyectan sus axones al GP_e (véase la *figura 8.17b*). El primero de estos circuitos, señalado con la flecha negra que surge de la sustancia negra, pasa por dos sinapsis inhibitorias (flechas rojas) antes de alcanzar los núcleos VA/VL del tálamo; así, dicho circuito ejerce un efecto excitatorio sobre la conducta. El segundo de estos circuitos se inicia con una aferencia inhibitoria al núcleo caudado y al putamen, pero en la vía siguiente pasa por *cuatro* sinapsis inhibitorias: sustancia negra _ caudado/putamen_ GP_e _ núcleo subtalámico_ GP_i _ VA/VL del tálamo. Así pues, el efecto de esta vía es asimismo excitatorio. Por lo tanto, las aferencias dopaminérgicas al núcleo caudado y al putamen facilitan el movimiento. Y adviértase que GP_i también envía axones al sistema ventromedial. Probablemente sea la disminución de este flujo inhibitorio lo que provoca la rigidez muscular y el deficiente control de la postura característico de la enfermedad de Parkinson (véase la *figura 8.17b*).

Como se describió en el capítulo 4, el tratamiento habitual de la enfermedad de Parkinson es administrar L-dopa, el precursor de la dopamina. Cuando aumenta la cantidad de L-dopa, las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales restantes en un paciente con enfermedad de Parkinson producen y liberan más dopamina. Pero esta compensación a menudo produce *discinesias* y *distonías* —movimientos y posturas involuntarios, posiblemente causados por una estimulación excesiva de los receptores

vía indirecta (de los ganglios basales) Vía que incluye al núcleo caudado y al putamen, la división externa del globo pálido, el núcleo subtalámico, la división interna del globo pálido y los núcleos talámicos ventral anterior/ventrolateral; ejerce un efecto inhibitorio sobre el movimiento.

dopaminérgicos de los ganglios basales—. Por otra parte, la L-dopa no obra indefinidamente; finalmente, la cantidad de neuronas dopaminérgicas nigroestriatales desciende a un nivel tan bajo que los síntomas empeoran. Algunos pacientes —en especial aquellos cuyos síntomas empezaron cuando eran relativamente jóvenes—, acaban postrados en cama, sin poder apenas moverse.

Los neurocirujanos han estado desarrollado tres procedimientos estereotáxicos enfocados a aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson que dejan de responder al tratamiento con L-dopa. El primero de ellos, trasplantes de tejido embrionario, pretende restablecer la secreción de dopamina en el neostriado. El tejido se obtiene de la sustancia negra de fetos humanos abortados y se implanta en el núcleo caudado y el putamen mediante una cánula guiada estereotáxicamente. Aunque el procedimiento está aún en fase experimental, ya se han obtenido algunos resultados satisfactorios. Como se vio en el capítulo 5, las imágenes de TEP han revelado que las células embrionarias dopaminérgicas pueden desarrollarse en su nuevo anfitrión y segregar dopamina, reduciendo los síntomas del paciente. En un estudio de 32 pacientes con trasplantes de tejido embrionario, Freed y cols. (2002) encontraron que aquellos cuyos síntomas habían respondido previamente a la L-dopa tenían más posibilidades de beneficiarse de la cirugía. Es posible que estos pacientes tuvieran en los ganglios basales una cantidad suficiente de neuronas con receptores que pudieran ser estimulados por la dopamina segregada, ya sea gracias a la medicación o por el tejido trasplantado.

Debido a motivos éticos y prácticos, los investigadores han continuado buscando otras fuentes de neuronas secretoras de dopamina. Las células dopaminérgicas embrionarias son difíciles de obtener, y aproximadamente un 90 por ciento de ellas mueren por apoptosis después de haber sido trasplantadas al interior del encéfalo humano. (La *apoptosis*, muerte celular programada, se describió en el capítulo 3). Una posible fuente de neuronas podría ser el cultivo de hemocitoblastos (células madre) fetales —células indiferenciadas que tienen la capacidad, si se las estimula adecuadamente, de convertirse en diversos tipos de células, incluyendo neuronas dopaminérgicas (Freed, 2002)—. Una ventaja significativa de los hemocitoblastos humanos es que pueden trasplantarse una gran cantidad de células, lo que aumenta el número de células supervivientes en el encéfalo de los pacientes.

Recientes investigaciones sugieren que otra fuente de neuronas que segregan dopamina puede resultar incluso más eficaz que las células obtenidas de la sustancia negra. El cuerpo carotídeo es un pequeño órgano de las arterias carótidas, localizadas a cada lado del cuello. En este órgano hay células receptoras que miden cuánto oxígeno contiene la sangre; puede aumentar la frecuencia respiratoria de un individuo si este nivel baja. Algunas de las neuronas del cuerpo carotídeo —las *células glómicas*— segregan dopa-

mina. Luquin y cols. (1999) destruyeron en monos las neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriatal inyectándoles MPTP, una neurotoxina (el MPTP se analiza más adelante en este subapartado). La destrucción de estas neuronas produjo los síntomas de la enfermedad de Parkinson. A continuación, los investigadores extrajeron neuronas de los cuerpos carotídeos de los animales y las trasplantaron al putamen. Los injertos sobrevivieron, segregando dopamina, y los síntomas de los animales mejoraron. Un estudio posterior de Toledo-Aral y cols. (2002) obtuvo resultados similares.

El segundo procedimiento estereotáxico para tratar la enfermedad de Parkinson tiene una larga historia, pero ha sido hace relativamente poco tiempo cuando los avances tecnológicos en métodos de neuroimagen y en técnicas electrofisiológicas han aumentado su popularidad. Como se vio en la figura 8.17(b), el principal flujo de eferencias de los ganglios basales surge de la división interna del globo pálido (GP_i). Estas eferencias, que se dirigen hacia la corteza cerebral a través de los núcleos VA/VL del tálamo y a componentes del sistema ventromedial en el tronco del encéfalo, son inhibitorias. Como se vio, un descenso de actividad de las eferencias dopaminérgicas al neostriado provoca un *aumento* de la actividad de GP_i. Así, sería de esperar que la lesión de GP_i mejorase los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

En los años cincuenta, Leksell y colaboradores practicaron palidotomías (destrucción quirúrgica de la división interna del globo pálido) en pacientes con enfermedad de Parkinson grave (Svennilson y cols., 1960; Laitinen, Bergenheim y Hariz, 1992). La intervención frecuentemente reducía la rigidez y aumentaba la capacidad de los pacientes para moverse. Desafortunadamente, a veces provocaba un empeoramiento de los síntomas y en algunos casos produjo ceguera parcial (el tracto óptico se localiza cerca del GP_i).

Al desarrollarse el tratamiento con L-dopa a finales de los años sesenta, se abandonó la práctica de palidotomías. Pero con el tiempo se hizo evidente que la L-dopa era eficaz durante un tiempo limitado y que los síntomas de la enfermedad finalmente reaparecían. Por esta razón, en la década de los noventa, los neurocirujanos comenzaron de nuevo a experimentar con palidotomías, primero en animales de laboratorio y luego en seres humanos (Graybiel, 1996). Esta vez utilizaron imágenes de RM para localizar GP_i y luego insertaron un electrodo en la región elegida como objetivo. Entonces pudieron hacer pasar a través del electrodo una corriente de baja intensidad y alta frecuencia, provocando así una disfunción temporal de la región en torno a la punta del electrodo. En caso de que la rigidez del paciente desapareciera (obviamente, el paciente estaba consciente durante la intervención), el electrodo estaba en el lugar correcto. Para realizar la lesión, el cirujano aplicaba una corriente de radiofrecuencias con la intensidad suficiente para calentar y destruir el tejido

cerebral. Los resultados de este procedimiento han sido tan prometedores que varios equipos de neurólogos han comenzado a promocionarlo para tratar a pacientes relativamente jóvenes cuyos síntomas ya no responden a la L-dopa. Los estudios con TEP han observado que tras la palidotomía la actividad metabólica de la corteza premotora y el área motora suplementaria, normalmente deprimida en pacientes con Parkinson, retorna a sus niveles normales (Grafton y cols., 1995), lo cual indica que las lesiones del GP_i liberan en efecto a la corteza motora de la inhibición.

Los neurocirujanos también han elegido como objetivo el núcleo subtalámico en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, especialmente en aquellos que presentan temblores discapacitantes. Como se representa en la figura 8.17(b), el núcleo subtalámico ejerce un efecto excitatorio sobre GP_i ; así pues, el daño del núcleo subtalámico disminuye la actividad de dicha región y suprime parte de la inhibición sobre el flujo motor (véase la *figura 8.17b*). En condiciones normales, la lesión del núcleo subtalámico provoca discinesias. Sin embargo, en pacientes con Parkinson el daño de esta región hace que la actividad motora, que por lo general está deprimida, recobre sus valores normales (Guridi y Obeso, 2001).

Parkel y Ferris (2000) sugieren que los temblores que a menudo acompañan a la enfermedad de Parkinson pueden deberse a una actividad anómala de las conexiones recíprocas entre el núcleo subtalámico y el GP_e . Observaron que los cultivos de neuronas tomadas de los ganglios basales, el núcleo subtalámico y la corteza presentaban descargas rítmicas con una frecuencia similar a la de los temblores parkinsonianos. Estas oscilaciones se abolieron al cortar las conexiones entre el núcleo subtalámico y el GP_e , pero no las que existen entre la corteza y el caudado/putamen o el caudado/putamen y el GP_e (Plenz y Kitai, 1999). Estos resultados pueden explicar porqué las lesiones subtalámicas son tan eficaces para aliviar los temblores.

El tercer procedimiento estereotáxico orientado a aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson conlleva la implantación de electrodos en el núcleo subtalámico, uniéndolos a un dispositivo que permite al paciente estimular eléctricamente su cerebro a través de los electrodos. (véase la *figura 8.18*). Según ciertos estudios, la estimulación cerebral profunda es tan eficaz como el método de lesión cerebral para suprimir los temblores y tiene escasos efectos secundarios adversos (Simuni y cols., 2002; Speelman y cols., 2002). El hecho de que bien las lesiones o bien la estimulación alivien los temblores sugiere que la estimulación tiene un efecto inhibitorio sobre las neuronas subtalámicas, pero esta hipótesis todavía no se ha confirmado.

¿Qué causa la enfermedad de Parkinson? Las investigaciones sugieren que la enfermedad de Parkinson puede estar causada por toxinas —ambientales, originadas por

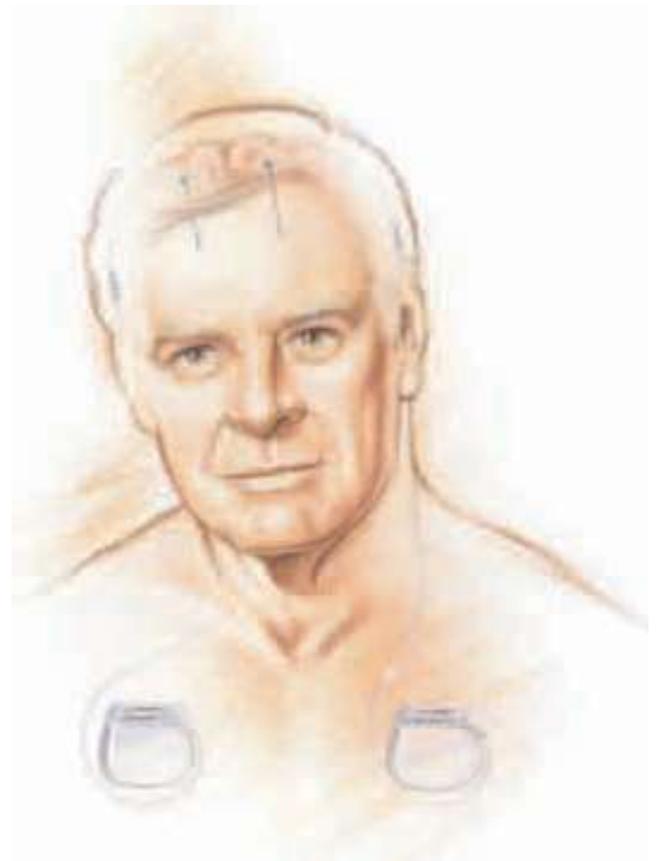


figura 8.18

Estimulación cerebral profunda. Se implantan los electrodos en el encéfalo del paciente y se deslizan los cables bajo la piel hasta los dispositivos implantados cerca de la clavícula. (Imagen reproducida con autorización de Medtronic, Inc).

un metabolismo defectuoso o por trastornos infecciosos desconocidos—. Como se vio en el capítulo 4, varios jóvenes presentaron síntomas de la enfermedad de Parkinson tras haber ingerido drogas contaminadas con MPTP, el cual destruye las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra (Langston y cols., 1983). Este episodio, y el hecho de que la exposición a pesticidas y herbicidas parece incrementar la incidencia de Parkinson (Di Monte, Lavasani y Manning-Bog, 2002; Petrovich y cols., 2002) apunta que las toxinas ambientales pueden intervenir en la evolución de este trastorno. Irónicamente, parece ser que el tabaco y el café tienen un débil efecto *protector* (Hernan y cols., 2002).

Aunque la mayoría de los casos de enfermedad de Parkinson no parecen tener una base genética, se ha descubierto la causa de una extraña forma genética de la enfermedad —*parkinsonismo juvenil recesivo autosómico*—. Kitada y cols. (1998) descubrieron que la mutación de un gen llamado *parkin* es la causante de dicho trastorno. En

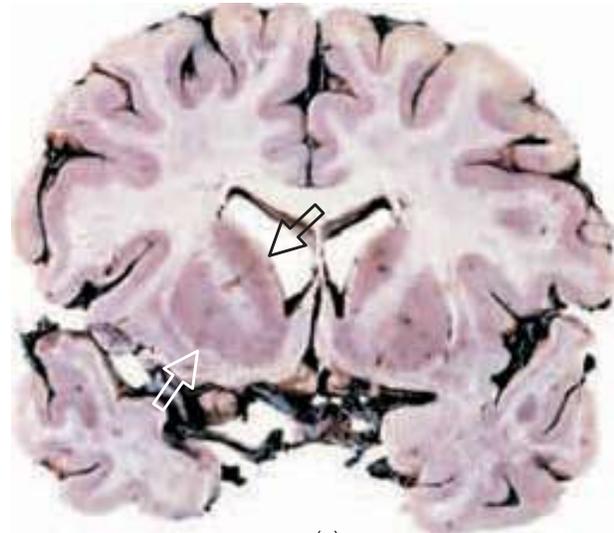
condiciones normales, el gen parkin es muy activo en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. La proteína que produce parece desempeñar una función transportando proteínas defectuosas o degradadas a los *proteosomas*—orgánulos que se ocupan de destruir estas proteínas (Fishman y Oyler, 2002)—. Luego, tal vez la enfermedad permite que se acumule en estas células un nivel tóxico de proteínas en dichas células. No se sabe aún si este mecanismo está relacionado con el proceso neurotóxico que ocurre en la forma más característica de la enfermedad de Parkinson.

Enfermedad de Huntington

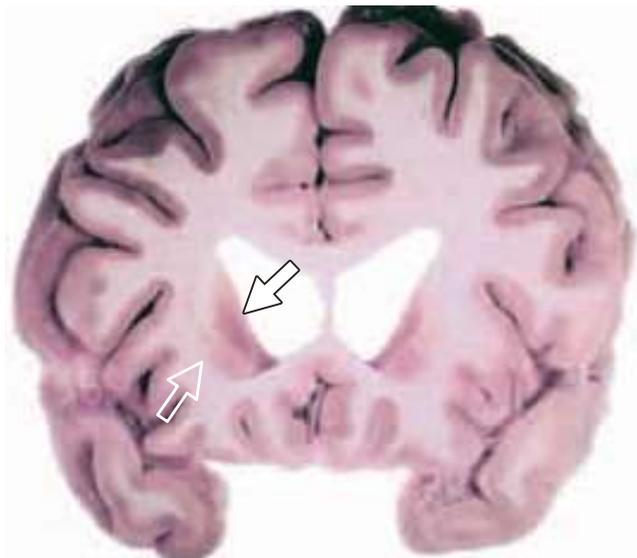
Otra enfermedad de los ganglios basales, la **enfermedad de Huntington (EH)**, se debe a la degeneración del núcleo caudado y el putamen, especialmente de las neuronas GABAérgicas y colinérgicas (véase la **figura 8.19**). Mientras que la enfermedad de Parkinson produce escasez de movimientos, la enfermedad de Huntington, antes llamada *corea de Huntington*, provoca movimientos incontrolables, especialmente temblor de las extremidades. (*Corea* deriva del griego *choros*, que significa «baile»). Los movimientos de la enfermedad de Huntington semejan fragmentos de movimientos dirigidos a un fin, pero ocurren de forma involuntaria. Esta es una enfermedad progresiva y, finalmente, causa la muerte.

Los síntomas de la enfermedad de Huntington suelen manifestarse en torno a los treinta o cuarenta años, pero a veces aparecen al principio de la década de los veinte. Los primeros signos de degeneración neural se dan en el núcleo caudado y el putamen—en concreto, en las neuronas espinocerebelosas inhibitorias de tamaño medio cuyos axones viajan hasta la división externa del globo pálido—. La pérdida de la inhibición que aportan estas neuronas GABAérgicas incrementa la actividad del GP_e , el cual inhibe entonces al núcleo subtalámico. Como resultado, el nivel de actividad del GP_i desciende y se produce una cantidad excesiva de movimientos (véase de nuevo la **figura 8.17b**). Conforme progresa la enfermedad, el núcleo caudado y el putamen van degenerando hasta que desaparecen casi por completo la totalidad de sus neuronas. El paciente muere debido a las complicaciones que conlleva la inmovilidad.

La enfermedad de Huntington es un trastorno hereditario, provocado por un gen dominante en el cromosoma 4. De hecho, este gen se ha localizado, y su anomalía se ha descrito como una repetición de la secuencia de bases que codifican el aminoácido glutamina (*Collaborative Research*



(a)



(b)

figura 8.19

Enfermedad de Huntington (a) Sección frontal de un encéfalo humano normal en el que se ve el aspecto habitual del núcleo caudado (puntas de flechas) y los ventrículos laterales. (b) Sección frontal del encéfalo de una persona con enfermedad de Huntington. Las puntas de flecha indican la localización del núcleo caudado, que ha degenerado marcadamente. Como resultado de la degeneración, los ventrículos laterales (espacios huecos en el medio de la sección) se han dilatado.

(Cortesía de la Harvard Medical School/Betty G. Martindale and Anthony D'Agostino, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon).

enfermedad de Huntington Trastorno hereditario letal que provoca degeneración del núcleo caudado y el putamen; se caracteriza por sacudidas musculares incontrolables, movimientos de contorsión y demencia.

Group, 1993). Esta secuencia repetida hace que el producto del gen—una proteína denominada *huntingtina*— contenga una prolongada cadena de glutamina. Las cadenas de glu-

tamina más largas de lo normal se asocian con una edad más temprana de aparición de los síntomas, lo que vivamente sugiere que este fragmento anómalo de la molécula de huntingtina es la causa de la enfermedad.

En investigaciones posteriores se descubrió que otras proteínas interactúan con la prolongación de la cadena de glutamina. Burke y cols. (1996) encontraron que la GADPH, una enzima que desempeña una función esencial en el metabolismo de la glucosa, interactúa con la huntingtina. Pudiera ser que la anomalía de la huntingtina interfiera de algún modo en la acción de la GADPH y provoque la muerte de ciertas células. Investigadores de otro laboratorio (Li y cols., 1995) descubrieron que la huntingtina se asocia con otra proteína, que sólo se halla en el encéfalo y se denomina HAP1 (siglas inglesas de proteína 1 asociada a la huntingtina). Este equipo observó asimismo que la HAP1 se encuentra en neuronas que contienen monóxido de nitrógeno-sintasa, la enzima responsable de la producción de monóxido de nitrógeno (también conocido como óxido nítrico) (Li y cols., 1996). Como señalaron, el monóxido de nitrógeno es extremadamente tóxico y la liberación de esta sustancia química puede provocar la destrucción de las neuronas adyacentes.

La huntingtina normal se encuentra en el citoplasma, donde al parecer interviene en la producción de ciertos orgánulos (Hilditch-Maguire y cols., 2000). En las células de ratones EH genéticamente alterados que presentan largas cadenas de huntingtina y llegan a padecer un trastorno que se parece mucho a la enfermedad de Huntington, se empiezan a acumular fragmentos de huntingtina en el núcleo, lo que aparentemente desencadena la producción de *caspara*, una «enzima mortífera» que participa en la apoptosis. (Li y cols. (2000) observaron que los ratones EH vivían más tiempo si se les administraba un inhibidor de la caspasa que suprime la apoptosis. Investigaciones futuras esclarecerán, sin duda, la función de la proteína huntingtina defectuosa en la neuropatología de la enfermedad de Huntington. Desafortunadamente, hasta el momento no existe un tratamiento para el trastorno.

Cerebelo

El cerebelo es una parte importante del sistema motor. Contiene unos 500 millones de neuronas, en comparación con los 220 millones de neuronas estimados de la corteza cerebral (Robinson, 1995). Sus eferencias proyectan a cada una de las estructuras motoras del encéfalo. Cuando se lesiona, los movimientos de las personas se vuelven convulsivos, erráticos y descoordinados. El cerebelo consta de dos hemisferios, los cuales contienen varios núcleos profundos situados bajo su plegada y arrugada corteza cerebelosa. Así, el cerebelo parece un cerebro en miniatura. Su parte medial es filogenéticamente más antigua que su parte lateral, e interviene en el control del sistema ven-

tromedial. El **lóbulo floculonodular**, localizado en el extremo caudal del cerebelo, recibe aferencias del sistema vestibular y proyecta axones hacia los núcleos vestibulares. No nos extraña que este sistema esté implicado en el control de los reflejos posturales (véanse las líneas verdes de la **figura 8.20**). El **vermis** («gusano»), localizado en la línea media, recibe información auditiva y visual procedente del *tectum*, e información cutánea y cinestésica de la médula espinal. Envía sus eferencias al **núcleo fastigial** (uno de los núcleos cerebelosos profundos). Las neuronas de éste núcleo remiten los axones al núcleo vestibular y a los núcleos motores de la formación reticular. Así, dichas neuronas influyen en la conducta a través de los fascículos vestibuloespinal y reticuloespinal, dos de las tres vías ventromediales (véanse las líneas azules de la **figura 8.20**).

El resto de la corteza cerebelosa recibe la mayor parte de sus aferencias de la corteza cerebral, entre ellas la corteza motora primaria y la corteza de asociación. Estas aferencias se reenvían a la corteza del cerebelo a través del núcleo reticular tegmental pontino. La zona intermedia de la corteza cerebelosa proyecta a los **núcleos interpuestos**, los cuales a su vez envían proyecciones al núcleo rojo. Por lo tanto, la zona intermedia influye en el control del sistema rubroespinal sobre los movimientos de los brazos y las piernas. Los núcleos interpuestos también envían eferencias al núcleo ventrolateral del tálamo, el cual proyecta a la corteza motora (véanse las líneas rojas de la **figura 8.20**).

La zona lateral del cerebelo está involucrada en el control de los movimientos independientes de las extremidades, en especial de los rápidos movimientos de precisión. Tales movimientos los inician neuronas de la corteza frontal de asociación, la cual controla a las neuronas de la corteza motora primaria. Pero aunque la corteza frontal puede planificar e iniciar los movimientos, no dispone de los circuitos neurales necesarios para automatizar las complejas y exactamente programadas secuencias de contracciones musculares que se requieren para realizar los rápidos movimientos de precisión. Esta función la asume la zona lateral del cerebelo.

lóbulo floculonodular Región del cerebelo; interviene en el control de los reflejos posturales.

vermis Parte del cerebelo localizada en la línea media; recibe información somatosensorial y participa en el control de los fascículos vestibuloespinal y reticuloespinal mediante sus conexiones con el núcleo fastigial.

núcleo fastigial Núcleo cerebeloso profundo; interviene el control del movimiento mediante los fascículos reticuloespinal y vestibuloespinal.

núcleos interpuestos Conjunto de núcleos cerebelosos profundos; implicados en el control del sistema rubroespinal.

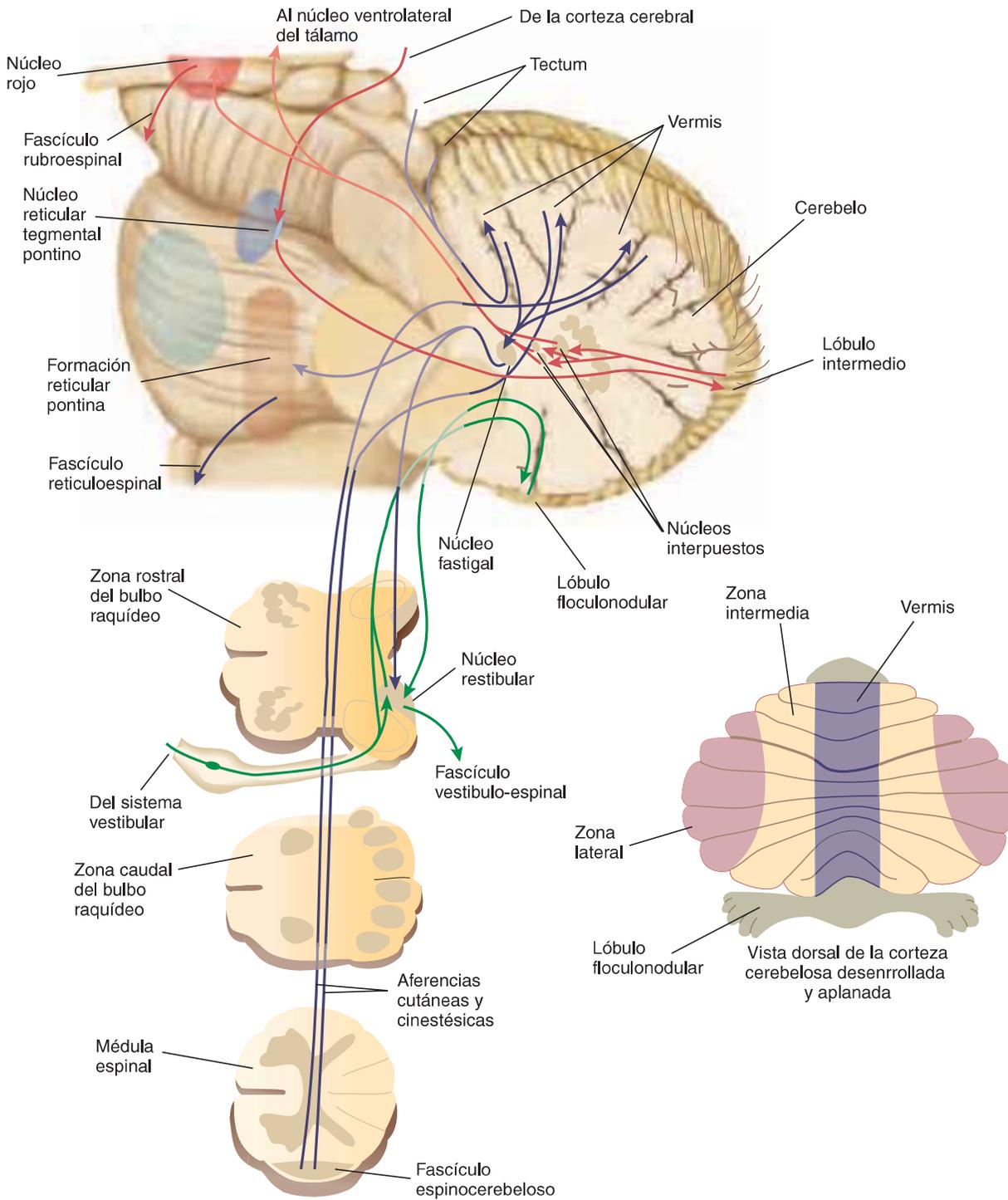


figura 8.20

Aferencias y eferencias de los tres sistemas del cerebelo: lóbulo flocculonodular (líneas verdes), vermis (líneas azules) y zona intermedia de la corteza cerebelosa (líneas rojas).

Tanto la corteza frontal de asociación como la corteza motora primaria envían información, a través del **núcleo pontino**, acerca de los movimientos destinados a un fin a la zona lateral del cerebelo. La zona lateral recibe asi-

núcleo pontino Gran núcleo localizado en la protuberancia, que constituye una importante fuente de aferencias al cerebelo.

mismo información procedente del sistema somatosensorial, el cual le informa de la posición actual y la frecuencia de movimientos de las extremidades —información necesaria para analizar los detalles de un movimiento—. Cuando el cerebelo recibe información de que la corteza motora ha empezado a iniciar un movimiento, calcula cuál ha de ser la contribución de diversos músculos para que se pueda realizar dicho movimiento. Los resultados de este cálculo se envían al **núcleo dentado**, otro de los núcleos cerebelosos profundos. Las neuronas del núcleo dentado transmiten la información al tálamo ventrolateral, el cual la proyecta a la corteza motora primaria. La proyección del tálamo ventrolateral a la corteza motora primaria permite al cerebelo modificar el movimiento en curso iniciado por la corteza frontal. La zona lateral del cerebelo también envía eferencias al núcleo rojo (de nuevo, pasando por el núcleo dentado); así contribuye a controlar los movimientos independientes de las extremidades a través asimismo de este sistema (véase la *figura 8.21*).

En seres humanos, las lesiones de diferentes regiones del cerebelo producen síntomas diferentes. La lesión del lóbulo floculonodular o del vermis provoca alteraciones en el control de la postura y el equilibrio. El daño de la zona intermedia produce déficits de los movimientos controlados por el sistema rubroespinal; el síntoma principal de este daño es rigidez de las extremidades. La lesión de la zona lateral provoca debilidad y *descomposición del movimiento*. Por ejemplo, una persona que intente llevarse la mano a la boca hará movimientos independientes de las articulaciones del hombro, codo y muñeca, en vez de hacer suaves movimientos simultáneos.

Parece ser que las lesiones de la zona lateral de la corteza cerebelosa también alteran la secuencia temporal de los movimientos *balísticos* rápidos. Los movimientos balísticos (literalmente, «de lanzamiento») son demasiado rápidos para que puedan ser modificados por circuitos de retroalimentación. La secuencia de movimientos musculares, por tanto, ha de programarse con anterioridad, y cada uno de los músculos ha de activarse en el momento oportuno. El lector podría intentar hacer esta prueba neurológica habitual: pídale a un amigo que ponga el dedo delante de su cara, aproximadamente a una distancia de tres cuartas partes de la longitud de un brazo. Mientras su amigo mueve lentamente el dedo en círculos, para que sirva de objetivo móvil, toque alternativamente su propia nariz y el dedo de su amigo tan rápidamente como pueda. Si su cerebelo funciona con normalidad, podrá tocar su nariz y el dedo de su amigo sin demasiados problemas. Las personas con lesión en la zona lateral del cerebelo tienen graves dificultades; tienden a perder la mano del examinador y a meterse el dedo en el propio ojo. (A veces el autor se pregunta por qué los neurólogos no utilizan una prueba menos peligrosa).

Al hacer movimientos rápidos y dirigidos a un fin, no se puede confiar en la retroalimentación para detenerlos al alcanzar el objetivo. Cuando se percibe que el dedo ha

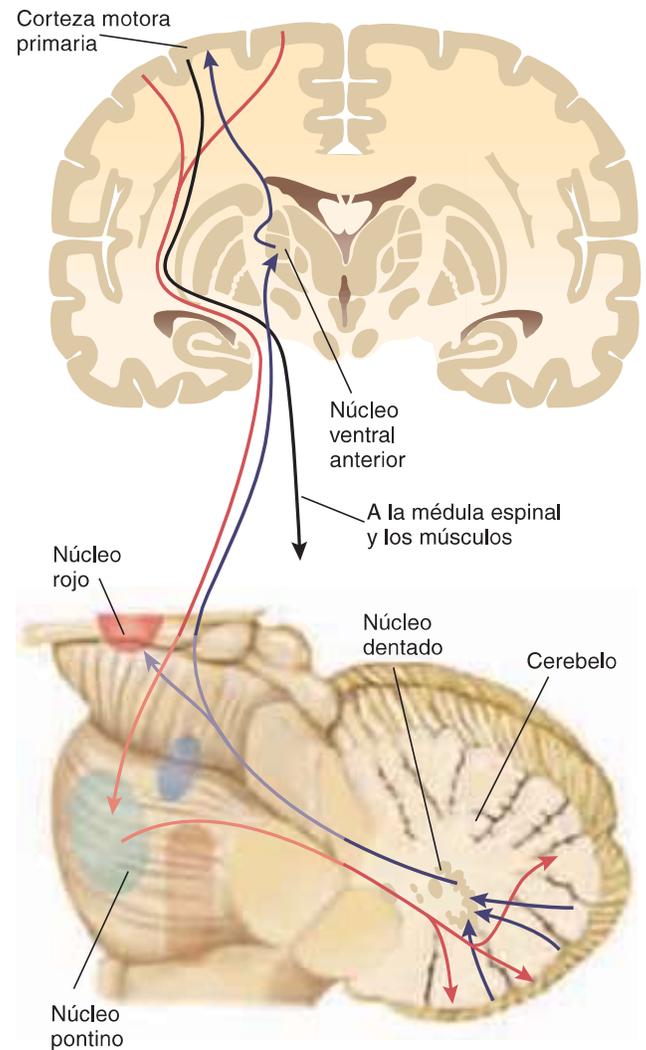


figura 8.21

Aferencias y eferencias de la zona lateral de la corteza cerebelosa. Esta zona recibe información de los lóbulos frontales acerca de los movimientos inminentes y contribuye a modular e integrar los movimientos mediante sus conexiones con la corteza motora primaria y el núcleo rojo a través del núcleo dentado y el tálamo ventral.

alcanzado el lugar apropiado, ya es demasiado tarde para frenar el movimiento, y se sobrepasaría el objetivo si se intentara hacerlo entonces. El movimiento, más que depender del sistema de retroalimentación, parece estar programado temporalmente. Estimamos la distancia entre nuestra mano y el objetivo, y el cerebelo calcula la cantidad de tiempo que los músculos han de estar activos. Transcurrido el tiempo

núcleo dentado Núcleo cerebeloso profundo; involucrado en el control de movimientos rápidos de precisión a través de los sistemas corticoespinal y rubroespinal.

necesario, el cerebelo activa brevemente los músculos antagonistas para detener el movimiento. De hecho, Kornhuber (1974) sugirió que una de las funciones principales del cerebelo es programar la duración de los movimientos rápidos. Obviamente, el aprendizaje ha de desempeñar una función en el control de tales movimientos.

Timmann, Watts y Hore (1999) refirieron un interesante ejemplo del papel que desempeña el cerebelo en la programación de secuencias de contracciones musculares. Cuando una persona lanza un balón a un objetivo por encima de la cabeza, levanta la mano más arriba del hombro, hace girar el brazo hacia delante y suelta el balón, extendiendo los dedos —separándolos—. El momento en el que se lanza el balón resulta decisivo: demasiado pronto, y el balón va muy arriba; demasiado tarde, y va muy abajo. Los investigadores hallaron que los sujetos normales lanzaban el balón en una ventana de tiempo de 11 ms el 95 por ciento de las veces. Los pacientes con lesiones cerebelosas lo hicieron cinco veces peor: su ventana era de 55 ms de duración.

Asimismo, el cerebelo parece integrar *secuencias* sucesivas de movimientos que han de ejecutarse uno después del otro. Pongamos por caso, Holmes (1939) comunicó que uno de sus pacientes relataba: «Los movimientos de mi brazo izquierdo se dan de manera no consciente, pero tengo que pensar cada movimiento de mi brazo derecho (el afectado). Llego a un punto muerto y tengo que pensar para poder empezar a moverme de nuevo». Thach (1978) obtuvo datos experimentales a favor de esta función del cerebelo. Observó que muchas neuronas del núcleo dentado (el cual recibe aferencias de la zona lateral de la corteza cerebelosa) presentaban pautas de respuesta que predecían mejor el *próximo* movimiento de la secuencia que el que estaba teniendo lugar en el momento. Cabe suponer que el cerebelo estaba planificando dichos movimientos.

El Dr. S., profesor de Neurología en la Facultad de Medicina, subió al estrado del Auditorio y presentó un caso a un grupo de médicos y estudiantes. Expuso los síntomas y posibles causas de degeneración troncoencefálica-cerebelosa. «Ahora quisiera presentar al Sr. P.», dijo cuando aparecieron una serie de imágenes en la pantalla. «Como pueden ver, el cerebelo del Sr. P. evidencia una degeneración importante, pero no se pueden apreciar signos de daño alguno en el tronco del encéfalo».

El Dr. S. abandonó el escenario y regresó, empujando al Sr. P. sentado en una silla de ruedas.

«Sr. P. ¿Cómo se siente hoy?»

«Estoy bien», respondió éste. «Por supuesto, me sentiría mejor si hubiera podido llegar hasta aquí por mí mismo».

«Claro».

El Dr. S. charló con el Sr. P. durante unos minutos, permitiéndole hablar lo suficiente como para que pudiéramos ver que su estado mental era lúcido y que no tenía problemas evidentes de lenguaje ni de memoria.

«Muy bien Sr. P., me gustaría que hiciera algunos movimientos». Se puso enfrente suyo y le dijo: «Por favor, extiende sus manos y manténgalas como yo hago». El Dr. S. levantó de repente los brazos de los costados y los mantuvo derechos enfrente suyo, con las palmas hacia abajo y los dedos apuntando hacia delante.

El Sr. P. tardó en reaccionar. Parecía como si estuviera reflexionando sobre lo que iba a hacer. De pronto, sus brazos se enderezaron, levantándose de los reposabrazos de la silla. En lugar de detenerse cuando estaban extendidos hacia el frente, continuaron subiendo hacia arriba. El Sr. P. dio un gruñido y sus brazos empezaron a agitarse —hacia arriba, abajo, derecha e izquierda— hasta que finalmente consiguió mantenerlos extendidos enfrente suyo. Jadeaba debido al esfuerzo de mantenerlos en ese punto.

«Gracias, Sr. P. Baje, por favor, otra vez los brazos». «Ahora intente hacer esto». El Dr. S. levantó lentamente los brazos de los costados hasta que estuvieron extendidos hacia el frente. El Sr. P. hizo lo mismo, y esta vez no se pasó del límite.

Tras unas cuantas demostraciones más, el Dr. S. dio las gracias al Sr. P. y le condujo fuera del escenario. Al volver, analizó lo que habíamos visto.

«Cuando el Sr. P. intentó levantar rápidamente los brazos hacia delante, su corteza motora envió mensajes a los músculos pertinentes y sus brazos se extendieron hacia delante y comenzaron a elevarse. En condiciones normales, el cerebelo es informado acerca de los movimientos, y a través de sus conexiones retroactivas con la corteza motora hace que se empiecen a contraer los músculos antagonistas en el momento adecuado, llevando a los brazos en reposo a la posición que se pretende. El Sr. P. logró iniciar el movimiento bastante bien, pero su lesión cerebelosa suprimió la ayuda que dicha estructura proporciona a los movimientos rápidos y no pudo detener los brazos en su momento. Cuando intentó moverlos lentamente, pudo servirse de la retroalimentación visual y cinestésica sobre la posición de sus brazos para controlar el movimiento. El cerebelo no es, ni mucho menos, tan importante para el control de los movimientos sencillos y lentos. Para eso se necesitan los ganglios basales; pero eso es otra historia».

Formación reticular

La formación reticular está formada por una gran cantidad de núcleos situados en la parte central del bulbo, la protuberancia y el mesencéfalo. La formación reticular controla la actividad del sistema motor gamma, y de ahí que regule el tono muscular. Por otra parte, en la protuberancia y el bulbo se hallan varios núcleos con funciones motoras específicas. Por ejemplo, diferentes zonas del bulbo controlan respuestas automáticas o semiautomáticas como respirar, estornudar, toser o vomitar. Tal como se vio, las vías ventromediales se originan en los tubércu-

los cuadrigéminos superiores, los núcleos vestibulares y la formación reticular. Por lo tanto, la formación reticular participa en el control de la postura.

La formación reticular interviene también en el control de la marcha. La estimulación de la **región locomotora mesencefálica**, situada en la zona ventral al tubérculo cuadrigémico inferior, provoca que el gato haga movimientos de marcar el paso (Shik y Orlovsky, 1976). La región locomotora mesencefálica no envía fibras directamente a la médula espinal, sino que al parecer controla la actividad de las neuronas del fascículo reticuloespinal.

También se están descubriendo otras funciones motoras de la formación reticular. Siegel y McGinty (1977) registraron la actividad de 35 neuronas individuales de la formación reticular en gatos no anestesiados y con libertad de movimiento. Treinta y dos de estas neuronas respondieron durante movimientos *específicos* de la cabeza, lengua, músculos faciales, orejas, patas delanteras u hombros. El carácter específico de dicha relación sugiere que esas neuronas desempeñan algún papel en el control del movimiento. Por ejemplo, una neurona respondía cuando el gato sacaba la lengua y la movía hacia la izquierda. Todavía no se sabe cuál es la función de estas neuronas y el rango de movimientos que controlan.

resumen intermedio

Control cerebral del movimiento

El sistema motor del encéfalo es complejo. (Habiendo leído esta sección no es necesario que se diga por qué). Una manera adecuada de revisar los sistemas es poner un ejemplo. Mientras sigue la exposición, quizá el lector quiera revisar la tabla 8.1 y las figuras 8.12 y 8.13. Supóngase que se ve por el rabillo del ojo que algo se está moviendo. Rápidamente, se gira la cabeza y se dirige la mirada hacia la fuente del movimiento, descubriendo que alguien ha dado un golpe a un jarrón de flores y que está a punto de caerse de la mesa. Ágilmente, se extiende el brazo, se agarra el jarrón y se intenta volverlo a situar en alto, en una posición estable. (Para simplificar, asumiremos que se trata de un sujeto diestro).

El rápido movimiento de la cabeza y los ojos está controlado por mecanismos que implican a los tubérculos cuadrigéminos superiores y algunos núcleos cercanos. El movimiento de la cabeza y el movimiento correspondiente del tronco están mediados por el fascículo tectoespinal. Gracias a la actividad de las neuronas de la corteza visual de asociación, se percibe cómo el jarrón se inclina. Esta misma región también aporta información referente a profundidad al lóbulo parietal derecho, cuya corteza de asociación determina a su vez la localización espacial exacta del jarrón. El lóbulo parietal izquierdo utiliza la información espacial, junto con su propio registro de la localización de la mano, para

determinar y calcular el recorrido que ésta ha de realizar a fin de impedir que se caiga el jarrón. La información se transmite al lóbulo frontal izquierdo, donde la corteza motora asociativa inicia el movimiento. Puesto que éste ha de ser de tipo balístico, el cerebelo controla su desarrollo cronológico, basándose en la información que recibe de la corteza asociativa del lóbulo frontal y el parietal. La mano se detiene justo al tocar el jarrón, y las conexiones entre la corteza somatosensorial y la corteza motora primaria desencadenan un reflejo que cierra la mano alrededor del jarrón.

El movimiento de la mano se controla gracias a la cooperación entre las vías corticoespinales, rubroespinales y ventromediales. Incluso antes de que se mueva la mano, el fascículo ventral corticoespinal y las vías ventromediales (sistemas vestibuloespinal y reticuloespinal, influidos en gran medida por los ganglios basales) comienzan a ajustar la postura para evitar caerse hacia delante al inclinarse repentinamente hacia delante. Dependiendo de cuánto haya que inclinarse, el fascículo reticuloespinal puede incluso hacer que se adelante una pierna para mantener el equilibrio. El fascículo rubroespinal controla los músculos de la parte superior del brazo, y el fascículo corticoespinal lateral controla el movimiento de los dedos y la mano. Puede que se diga triunfalmente «¡lo conseguí!». La vía corticobulbar, bajo el control de los mecanismos del habla del hemisferio izquierdo, hace que los músculos del aparato vocal pronuncie estas palabras.

Una persona con apraxia tendrá dificultades para realizar movimientos controlados de las extremidades como respuesta a una orden verbal. La mayoría de los casos de apraxia se producen por lesiones del lóbulo parietal izquierdo, el cual envía información sobre los movimientos requeridos a la corteza de asociación frontal izquierda. Esta región controla directamente el movimiento de la extremidad derecha, activando neuronas de la corteza motora primaria izquierda, e indirectamente controla el movimiento de la extremidad izquierda, enviando información a la corteza de asociación frontal derecha. La lesión de la corteza asociativa frontal izquierda o de sus conexiones con el hemisferio derecho también produce apraxia.

Los ganglios basales forman parte de un circuito que incluye a la corteza cerebral, el núcleo subtalámico, los núcleos motores del tálamo y la sustancia negra. Este sistema está implicado en la coordinación y programación de movimientos más lentos que los controlados por el cerebelo. La enfermedad de Parkinson se debe a una degeneración de neuronas de la sustancia negra que segregan dopamina, la cual envía axones a los ganglios basales. Puede tratarse con L-dopa, mediante una lesión de la división interna del globo pálido o del núcleo subtalámico, estimulación del núcleo

región locomotora mesencefálica Región de la formación reticular del mesencefalo cuya estimulación causa los movimientos de alternación que normalmente se observan durante la marcha.

subtalámico o injertos de neuronas dopaminérgicas embrionarias en el núcleo caudado y el putamen. La enfermedad de Huntington, una enfermedad letal debida a una mutación que origina la producción de una proteína de huntingtina anó-

mala, causa la degeneración del núcleo caudado y el putamen. Aunque la identificación de la proteína defectuosa aporta esperanzas de conocer la causa de la degeneración neural, aún no se dispone de tratamiento para este trastorno.

Lecturas recomendadas

Kandel, E. R., Schwartz, J. H., y Jessell, T. M.: *Principles of Neural Science* (4ª ed).. Nueva York: Mc Graw and Hill, 2000.

Kolb, B. y Whishaw, I. Q.: *Fundamentals of Human Neuropsychology* (4ª ed).. Nueva York: W. H. Freeman, 1996.

Nicholls, J. G., Martin, A. R., Wallace, B. G. y Kuffler, S. W.: *From Neuron to Brain* (3ª ed).. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1992.

Direcciones de internet recomendadas

Brain, Nerve, and Muscle Disorders (Cerebro, nervios y trastornos musculares)

http://cpmcnet.columbia.edu/texts/guide/toc/toc_26.html

En esta página Web se puede encontrar un tratamiento exhaustivo de los trastornos musculares.

Dana Brainweb Page (Página Dana del cerebro)

<http://www.dana.org/brainweb/>

La página Dana Web contiene una serie de enlaces con páginas sobre estados patológicos y Neurociencia en general.

Neuromuscular Disease Site: (Página Web sobre enfermedades neuromusculares)

<http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/>

Esta página Web aporta una revisión exhaustiva de la evaluación de las enfermedades neuromusculares e incluye una serie de imágenes y diagramas del sistema motor.

Motor Cortex Animation (Figuras animadas de la corteza motora)

http://www.fmrib.ox.ac.uk/~stuart/image_gallery/Pmanim.html

Esta página Web proporciona figuras animadas de una imagen RMf de la corteza motora.

Lecture Notes on the Motor System (Apuntes del sistema motor)

<http://www.nyu.edu/classes/azmitia/lectures/lecture09/index.html>

Esta página Web proporciona a los estudiantes y profesores un resumen de notas sobre el sistema motor; además contiene cuatro imágenes en color relacionadas con la función y la estructura de las fibras musculares.

15

Comunicación humana



Wassily Kandinsky, *Paysage con una casa verde*, 1908. © 2003 Artists Rights Society (ARS) New York/ADAGP, Paris. © SCALA/Art Resource, NY.

r e s u m e n

■ **Producción y comprensión del habla: mecanismos cerebrales**

Lateralización

Producción del habla

Comprensión del habla

Afasia en personas sordas

Cerebro bilingüe

Prosodia: ritmo, tono y énfasis en el habla

Resumen intermedio

■ **Trastornos de la lectura y la escritura**

Relación con la afasia

Alexia pura

Entendiendo la lectura

Entendiendo la escritura

Dislexias del desarrollo

Resumen intermedio

Mientras conducía para visitar a unos amigos, R. F., una mujer de 39 años, colisionó con un conductor ebrio que se saltó (o estaba demasiado bebido como para verla) una señal de stop. La parte izquierda de la cabeza de la señora R. F. se fracturó, y los fragmentos de hueso le causaron un considerable daño a su cerebro. Un neurocirujano reparó el daño lo mejor que pudo, pero R. F. permaneció en coma durante varias semanas. En la época en que mis colegas y yo la visitamos, se había recuperado considerablemente. Sin embargo, tenía dificultad para recordar los nombres, incluso de los objetos más habituales, y no podía leer.

Aunque R. F. no era capaz de leer, podía emparejar palabras con imágenes, lo que indicaba que todavía podía percibir las palabras. Esto se hizo especialmente obvio un día, cuando estaba intentando (sin lograrlo) leer algunas palabras que yo había mecanografiado. De repente, dijo: “¡Eh! Ha escrito esto mal”. Miré la palabra y me di cuenta de que estaba en lo cierto: lo había hecho. Pero aunque ella vio que la palabra estaba mal escrita, seguía sin poder decir lo que era, aun cuando intentaba con todas sus fuerzas pronunciarla. Aquella tarde hice una lista de ocho pares de palabras, una escrita correctamente y la otra incorrectamente. Al día siguiente le di un lápiz y le pedí que tachara las palabras mal escritas. Fue capaz de examinar la lista rápida y fácilmente, identificando correctamente el 95 por ciento de las palabras mal escritas. Pero sólo pudo leer cinco de ellas.

Las conductas verbales constituyen una de las clases más importantes de conducta social humana. Nuestra evolución cultural ha sido posible porque podemos hablar y escuchar, escribir y leer. El lenguaje nos permite acumular conocimientos; el conocimiento obtenido por una generación puede transmitirse a la siguiente.

La función básica de la comunicación verbal se ve en sus efectos sobre los demás. Cuando hablamos a alguien, casi siempre esperamos que nuestro discurso le induzca algún tipo de conducta. Algunas veces, la conducta tiene una clara ventaja para nosotros, como cuando preguntamos por un objeto o pedimos ayuda para realizar una tarea. En otras ocasiones, simplemente buscamos un contacto social: un poco de atención y quizás algo de conversación. Incluso una conversación «trivial» no lo es del todo, ya que hace que el otro nos atienda y diga algo a su vez.

En este capítulo se discuten las bases neurales de la conducta verbal: hablar, comprender el lenguaje, leer y escribir.

Producción y comprensión del habla: mecanismos cerebrales

Nuestro conocimiento de la fisiología del lenguaje se ha obtenido principalmente observando los efectos de lesiones cerebrales en la conducta verbal de las personas. Aunque los investigadores han estudiado a personas a quienes se les ha practicado cirugía cerebral o que han sufrido un traumatismo craneal, o bien tumores o infecciones cerebrales, la mayoría de las observaciones se han realizado en personas que han sufrido un ictus (o apoplejía) o **accidente cerebrovascular**. El tipo más frecuente de accidente cerebrovascular se debe a la obstrucción de un vaso sanguíneo. La interrupción del riego sanguíneo priva a una región del encéfalo de su riego sanguíneo, lo que provoca la muerte de las células de esa región.

Los estudios de pacientes con trastornos epilépticos suficientemente graves como para requerir cirugía cerebral han sido otra fuente de información acerca de los mecanismos cerebrales de la comunicación verbal. Como se vio en el capítulo 3, la cirugía de la epilepsia por lo general conlleva la extirpación de un foco epiléptico —una región del cerebro que incluye tejido cicatricial u otras anomalías que irritan a las neuronas en las inmediaciones y que periódicamente desencadena una crisis convulsiva. En algunos casos, antes de que la cirugía se lleve a cabo pueden implantarse temporalmente una serie de electrodos en el cerebro del paciente. Mediante estos electrodos pueden obtenerse registros eléctricos para intentar encontrar la localización del foco epiléptico, y se pueden estudiar las reacciones del paciente mientras se administra estimulación eléctrica a través de los electrodos. Luego, si se interviene quirúrgicamente al paciente, el cirujano puede estimular diversas regiones cerebrales y observar los efectos de la estimulación en la conducta verbal del paciente. (Como se vio en el capítulo 3, esta cirugía se realiza bajo anestesia local de manera que el paciente pueda permanecer consciente). Por último, si se extirpa parte del encéfalo, se puede comparar la conducta del paciente antes de la cirugía con la que manifiesta tras la extirpación del tejido cerebral.

Aunque uno podría pensar que pacientes como éstos serían sujetos ideales para el estudio de los mecanismos cerebrales del lenguaje, se ha de recordar que sus encéfalos hay anomalías. Si no las tuvieran, no serían candidatos para la cirugía. Muchas de estas anomalías ocurrieron en

accidente cerebrovascular «Ictus» (o apoplejía): daño cerebral causado por la oclusión o rotura de un vaso sanguíneo cerebral.

una etapa temprana de su vida —por ejemplo, como consecuencia de traumatismos obstétricos. Se sabe que cuando el daño tiene lugar en un cerebro inmaduro, el curso del desarrollo se altera. Así, es probable que el cerebro de un adulto con un trastorno epiléptico que viene de tiempo atrás sea diferente al de una persona sin tal trastorno. De hecho, Devinsky y cols., (1993) usaron estimulación cortical para cartografiar la localización de las áreas lingüísticas del lóbulo temporal en pacientes con epilepsia, encontrando una distribución más extendida o atípica de estas áreas en los pacientes que tenían una historia de inicio temprano de las crisis. Por tanto, se ha de ser precavido a la hora de establecer conclusiones acerca de la localización de las regiones cerebrales implicadas en funciones específicas basándose en pacientes a los que se les ha practicado cirugía de la epilepsia.

Una tercera fuente de información sobre la fisiología del lenguaje proviene de estudios con técnicas de neuroimagen funcional. En los últimos años, los investigadores han utilizado la TEP y la RM funcional para obtener información sobre los procesos del lenguaje en sujetos normales. Por lo general, tales estudios han confirmado o complementado lo que se ha aprendido estudiando pacientes con daño cerebral.

La categoría más importante de trastornos del lenguaje es la **afasia**, una alteración básica de la comprensión o la producción del habla, debida a daño cerebral. No todas las alteraciones del lenguaje son afasias; para diagnosticar una afasia el paciente ha de presentar dificultad para comprender, repetir o producir un lenguaje con significado, y esta dificultad no ha de deberse a un simple déficit sensorial o motor, o a una falta de motivación. Por ejemplo, la incapacidad para hablar causada por sordera o por parálisis de los músculos del habla no se considera afasia. Además, el déficit debe manifestarse como una alteración relativamente aislada; es decir, el paciente tiene que parecer consciente de lo que está pasando a su alrededor y comprender lo que otros están intentando comunicarle.

Lateralización

La conducta verbal es una función *lateralizada*; la mayoría de las anomalías lingüísticas ocurren tras una lesión del lado izquierdo del cerebro, sean las personas zurdas o diestras. Valiéndose de un procedimiento ultrasónico para medir los cambios en el flujo sanguíneo cerebral mientras el sujeto realizaba una tarea verbal, Knecht y cols., (2000) evaluaron la relación entre la dominancia manual y la lateralización de los mecanismos del lenguaje en personas sin ningún daño cerebral conocido. Encontraron que la dominancia del hemisferio izquierdo para el control del lenguaje se daba en sólo el 4 por ciento de las personas diestras, el 15 por ciento de las ambidexas, y el 27 por ciento de las zurdas. Si el hemisferio izquierdo sufre

una malformación o un daño en una etapa temprana de la vida, es muy probable que la dominancia hemisférica para el lenguaje pase al hemisferio derecho (Vikingstand y cols., 2000). Ya que el hemisferio izquierdo de aproximadamente el 90 por ciento de la población total es el dominante para el lenguaje, puede asumirse que el daño cerebral descrito en este capítulo se localiza en el hemisferio izquierdo (el dominante en cuanto al lenguaje), a menos que se indique lo contrario.

¿Por qué se especializa un hemisferio en el lenguaje? Las funciones perceptivas del hemisferio izquierdo están más especializadas en analizar secuencias de estímulos, los cuales ocurren uno detrás del otro. Las funciones perceptivas del hemisferio derecho lo están más en analizar configuraciones y formas espaciales y geométricas, cuyos elementos se presentan todos simultáneamente. El habla es, indudablemente, secuencial: consiste en secuencias de palabras, las cuales se componen de secuencias de sonidos. Por tanto, tiene sentido que el hemisferio izquierdo se haya especializado en percibir el lenguaje. Por otra parte, como se vio en el capítulo 8, el hemisferio izquierdo está implicado en el control de secuencias de movimientos voluntarios. Quizás este hecho explique que los circuitos neurales involucrados en la producción, así como en la percepción, del lenguaje se localicen en el hemisferio izquierdo.

El cerebro es asimétrico tanto en su estructura como en su función. Por ejemplo, el tamaño de las áreas lingüísticas en los lóbulos temporal y frontal es mayor en el hemisferio dominante para el lenguaje, y existen diferencias en el tamaño de ciertas poblaciones de neuronas en esas regiones (Galaburda, Rosen y Sherman, 1991; Foundas y cols., 1996). Galuske y cols., (2000) estudiaron la composición de agrupaciones neuronales en la parte posterior del área de Wernicke, una región del lóbulo temporal superior que se sabe interviene en el lenguaje. Estas agrupaciones son similares a los módulos que se observan en la corteza visual y parece ser que, las localizadas en el hemisferio izquierdo, llevan a cabo los cálculos elementales que requiere el lenguaje. Los investigadores encontraron que aunque la cantidad de agrupaciones en dicha región era la misma en el hemisferio izquierdo que en el derecho, el espacio entre ellas era un 20 por ciento mayor en el hemisferio izquierdo, y que los axones que las interconectaban eran, asimismo, más abundantes. (Obviamente, el tamaño de esta región es mayor en el hemisferio izquierdo). Galuske y sus colegas sugieren que el aumento de interconexiones de las agrupaciones celulares en el hemisferio izquierdo es lo que puede per-

afasia Dificultad para producir o comprender el lenguaje, no debida a sordera o a un simple déficit motor; causada por un daño cerebral.

mitir los sutiles análisis necesarios para reconocer el lenguaje.

Aunque los circuitos que están *básicamente* implicados en la comprensión y producción del lenguaje se localizan en un hemisferio (casi siempre, el izquierdo), sería un error concluir que el otro hemisferio no interviene en el lenguaje. Éste no consiste sólo en hablar; es también tener algo que decir. De manera similar, escuchar no es simplemente oír y reconocer palabras; es entender el significado de lo que se ha dicho. Cuando oímos y entendemos palabras y cuando hablamos o pensamos sobre nuestras propias percepciones o recuerdos, estamos utilizando más circuitos neurales que los implicados directamente en el lenguaje. Así pues, estos circuitos desempeñan asimismo un papel en la conducta verbal. Por ejemplo, el daño del hemisferio derecho le dificulta a una persona leer mapas, percibir relaciones espaciales y reconocer formas geométricas complejas. Las personas con un daño semejante tienen también problemas para hablar sobre cosas como mapas y formas geométricas complejas, o entender lo que otros tienen que decir sobre ello. Parece que el hemisferio derecho está igualmente implicado en organizar una narración —seleccionar y unir los elementos de lo que queremos decir (Gardner y cols., 1983)—. Como se vio en el capítulo 11, el hemisferio derecho participa en la expresión y el reconocimiento de la emoción del tono de voz. Y como se verá en este capítulo, está también implicado en el control de la *prosodia* —el ritmo y el énfasis normales que se dan en el habla—. Consiguientemente, los dos hemisferios del cerebro tienen algo que aportar a nuestras capacidades lingüísticas.

Producción del habla

Ser capaz de hablar —esto es, de producir un lenguaje con significado— requiere varias capacidades. Primero, la persona ha de tener algo que decir. Pensemos lo que esto significa. Podemos hablar sobre algo que está ocurriendo en el momento o sobre algo que ocurrió en el pasado. En el primer caso estamos hablando de nuestras percepciones: cosas que estamos viendo, oyendo, sintiendo, oliendo, etc. En el segundo, de nuestros recuerdos de lo que sucedió en el pasado. Tanto las percepciones de los acontecimientos actuales como los recuerdos de los acontecimientos que

tuvieron lugar en el pasado implican mecanismos cerebrales situados en la parte posterior de los hemisferios cerebrales (los lóbulos occipital, temporal y parietal). Por lo tanto, esta región es en gran parte responsable de que tengamos algo que decir.

Por supuesto, podemos también hablar sobre algo que *no ha ocurrido*. Es decir, podemos usar nuestra imaginación para inventarnos una historia (o decir una mentira). Poco es lo que se sabe acerca de los mecanismos neurales responsables de la imaginación, pero parece probable que impliquen a los mecanismos encargados de las percepciones y los recuerdos; al fin y al cabo, cuando inventamos una historia nos hemos de basar en el conocimiento que en un principio adquirimos a través de la percepción y que hemos retenido en la memoria.

Dado que una persona tenga algo que decir, hacerlo en realidad requiere algunas funciones cerebrales más. Como se verá en este apartado, para convertir las percepciones, los recuerdos y los pensamientos en lenguaje nos servimos de mecanismos neurales localizados en los lóbulos frontales.

El daño de una región de la zona inferior del lóbulo frontal izquierdo (el área de Broca) afecta a la capacidad de hablar: provoca **afasia de Broca**. Este trastorno se caracteriza por un habla lenta, con esfuerzo y no fluida. Cuando se intenta hablar con pacientes que tienen afasia de Broca, a la mayoría de la gente le cuesta resistirse a facilitar las palabras que los pacientes obviamente están buscando a tientas. Pero, aunque a menudo pronuncian mal las palabras, las que consiguen decir por lo general tienen significado. La parte posterior de los hemisferios cerebrales tiene algo que decir, pero la lesión del lóbulo frontal les dificulta a los pacientes expresar estos pensamientos.

Para las personas con afasia de Broca es más fácil decir algún tipo de palabras que otras. Les cuesta mucho decir las cortas palabras que tienen un significado gramatical, como *un, el, algunos, en o sobre*. Estas palabras se denominan **palabras funcionales** porque desempeñan funciones gramaticales importantes. Las palabras que logran decir son casi todas **palabras con contenido** —palabras que expresan un significado, incluyendo sustantivos, verbos, adjetivos y adverbios, tales como *manzana, casa, lanzar o pesado*. Éste es un ejemplo de cómo habla un hombre con afasia de Broca, intentando describir la escena representada en la *figura 15.1*. Como se verá, sus palabras tienen significado, pero lo que dice desde luego no es correcto desde un punto de vista gramatical. Los puntos suspensivos indican pausas prolongadas¹.

afasia de Broca Una forma de afasia caracterizada por agramaticalidad, anomia, y dificultad extrema en la articulación del habla.

palabra funcional Preposición, artículo u otra palabra que transmite poco acerca del significado de una frase, pero que es importante para especificar su estructura gramatical.

palabra con contenido Sustantivo, verbo, adjetivo o adverbio que transmite un significado.

¹ Hay que tener en cuenta que la similitud fonética y semántica entre las palabras no es la misma en inglés que en castellano, lo cual influye, por asociación, en la secuencia de palabras expresada por el paciente. Para que se pueda apreciar mejor este efecto, reproducimos parte de la secuencia en inglés: «kid... kk... can...candy... cookie... candy...well I don't know but it's writ... easy does it... slam... early... fall... men... many no... girl. (...)». (Nota de la T.)



figura 15.1

Dibujo de una historia que sucede en una cocina. Forma parte de la prueba de Boston para el diagnóstico de afasia. (De Goodglass, H., y Kaplan, E. *The Assessment of Aphasia and Related Disorders*, 2ª ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983. Reproducido con autorización).

niño... nn... car... caramelo... galleta... caramelo... bueno, no sé pero está escrit... es fácil... cerrar... pronto... caer... hombres... muchos no... chica. Platos... jabón... jabón... agua... agua... cae pa es todo... plato... es todo.

Galletas... car... caramelos... galletas galletas... él... debajo... es todo. Chica... cae agua... agua...y duele... mucho que hacer... Ella... limpia... Platos... allí encima... creo que lo hace. (Obler y Gjerlow, 1999, p. 41).

Las personas con afasia de Broca pueden comprender el habla mucho mejor de lo que pueden producirlo. De hecho, algunos observadores han dicho que conservan la capacidad de comprensión, pero como se verá, esto no es del todo cierto. Broca (1861) sugirió que esta forma de afasia se debe a una lesión de la corteza frontal asociativa, justo por delante de la región de la corteza motora primaria donde se representa la cara. Las investigaciones posteriores demostraron que el planteamiento era esencialmente correcto, y ahora llamamos a esta región **área de Broca** (véase *figura 15.2*).

Las lesiones que producen afasia de Broca se centran, por supuesto, en las inmediaciones del área de Broca. Sin embargo, el daño que se restringe a la corteza del área de Broca no parece producir afasia de Broca; el daño ha de extenderse a las regiones contiguas del lóbulo frontal y a la sustancia blanca subcortical subyacente (H

área de Broca Región de la corteza frontal, localizada justo rostral a la base de la corteza motora primaria izquierda, que es necesaria para la producción normal del habla.

Damasio, 1989; Naeser y cols., 1989). Además, hay pruebas de que las lesiones de los ganglios basales —especialmente de la cabeza del núcleo caudado— pueden producir también una afasia similar a la afasia de Broca (Damasio, Eslinger y Adams, 1984). La *figura 15.3* muestra la imagen promediada de exploraciones con TEP del flujo sanguíneo regional de un grupo de sujetos que estaban leyendo palabras en voz alta (Leblanc y cols., 1992). Como se puede ver, la tarea activó regiones subcorticales bajo la región de Broca (incluyendo la cabeza del núcleo caudado), así como la neocorteza (véase la *figura 15.3*).

Watkins y colaboradores (2002a, 2002b) estudiaron tres generaciones de la familia KE, la mitad de cuyos miembros sufrían un trastorno grave del habla y el lenguaje causado por la mutación de un único gen, localizado en el cromosoma 7. Parece ser que el déficit básico afecta a la capacidad de realizar la secuencia de movimientos que requiere el habla, pero las personas también tienen dificultad para repetir los sonidos que escuchan y para formar los tiempos verbales pretéritos. La mutación produce una anomalía del desarrollo del núcleo caudado y de la corteza frontal inferior izquierda, incluyendo el área de Broca.

¿Qué hacen los circuitos neurales del área de Broca y las zonas circundantes? Wernicke (1874) sugirió que el área de Broca contiene memorias motoras —en particular, *recuerdos de las secuencias de movimientos musculares necesarios para articular las palabras*—. Hablar implica rápidos movimientos de la lengua, los labios, y la mandíbula, y estos movimientos tienen que estar coordinados uno con otro y con los de las cuerdas vocales; por ello, hablar requiere ciertos mecanismos de control motor muy sofisticados. Obviamente, circuitos de neuronas en alguna

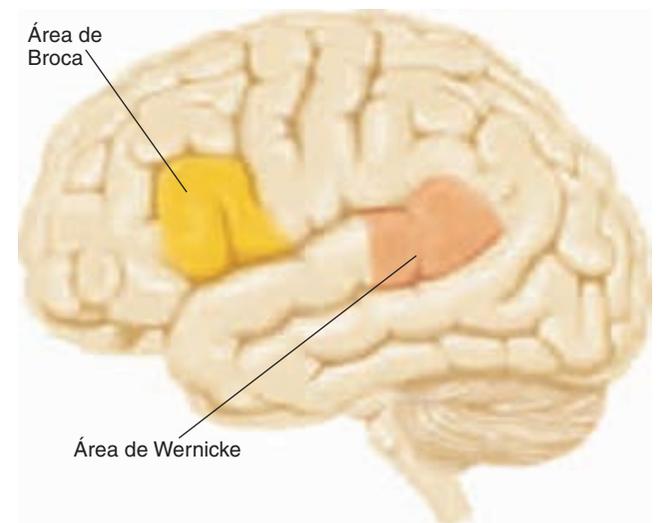


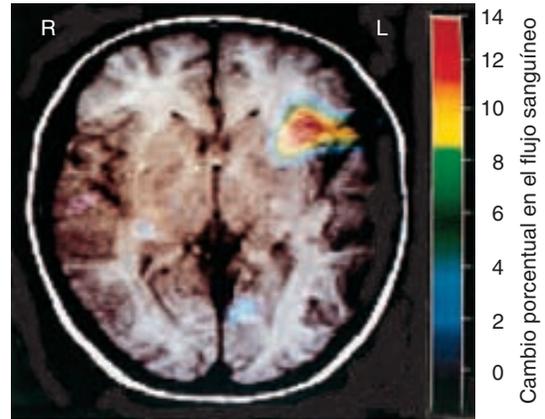
figura 15.2

Localización de las áreas primarias del lenguaje en el cerebro. (El área de Wernicke se describirá más adelante).

figura 15.3

Imagen promediada de TEPs registrando el flujo sanguíneo cerebral regional, superpuesta sobre una imagen de RM, obtenidos mientras los sujetos estaban leyendo palabras en voz alta. Obsérvese que la región activada incluye áreas subcorticales así como la corteza cerebral del área de Broca. Téngase también en cuenta que la izquierda y la derecha están invertidas.

(De Leblanc, R., Meyer, E., Bub, D., Zatorre, R. J., y Evans, A. C. *Neurosurgery*, 1992, 31, 369–373. Reproducido con permiso).



parte de nuestro cerebro, provocarán, cuando se activen de la manera adecuada, que estas secuencias de movimientos se ejecuten. Ya que el daño de la zona inferior caudal del lóbulo frontal izquierdo (incluyendo al área de Broca) altera la capacidad de articular palabras, esta región es la candidata que tiene más posibilidades de ser la sede de estos «programas». El hecho de que esta región se conecte directamente con la parte de la corteza motora primaria que controla los músculos utilizados para hablar apoya en verdad esta conclusión.

Pero las funciones lingüísticas del lóbulo frontal izquierdo incluyen algo más que programar los movimientos que se usan para hablar. La afasia de Broca es mucho más que un déficit en la pronunciación de palabras. En general, las lesiones del área de Broca y sus alrededores producen tres déficits lingüísticos principales: *agramaticalidad*, *anomia* y *dificultades de articulación*. Aunque la mayoría de los pacientes con afasia de Broca presentarán en cierto grado todos estos déficits, su gravedad puede variar considerablemente de uno a otro —probablemente, porque sus lesiones cerebrales son diferentes—. La voz de un paciente con agramaticalidad y la de uno con dificultades de articulación pueden escucharse en la *animación 15.1: Voces de la afasia: afasia de Broca*.

Para saber más sobre la afasia de Broca, véase el CD interactivo.



La **agramaticalidad** se refiere a la dificultad de un paciente para usar construcciones gramaticales. Este trastorno puede darse aislado, sin que haya dificultad alguna para pronunciar palabras (Nadeau, 1988). Como se mencionó, las personas con afasia de Broca raramente usan palabras funcionales. Además, no suelen utilizar marcadores gramaticales, tales como «-ado» o «-aba» («-ed», en inglés), o verbos auxiliares como haber (por ejemplo en, *he ido*). Por alguna razón, *utilizan* a menudo la terminación «-ando» o «-iendo» (correspondiente en inglés a «-ing»), quizás porque esta terminación (en dicha lengua) convierte un verbo en una forma sustantivada. Un estudio realizado por Safran, Schwartz y Marin (1980) ilustra esta dificultad. Las siguientes citas son de pacientes con agramaticalidad intentando describir imágenes:

Dibujo de un chico al que le golpea una pelota de béisbol en la cabeza:

El chico es coger... el chico es pegar... el chico es golpear la pelota (Saffran, Schwartz y Marin, 1980, p. 229).

Dibujo de una chica dando flores a su profesora:

Chica... quiere... .. flores... flores y quiere.... La mujer... quiere.... La chica quiere... las flores y la mujer. (Saffran, Schwartz y Marin 1980, p. 234).

Hasta ahora, se ha descrito aquí la afasia de Broca como un trastorno de la producción del habla. En una conversación corriente, los pacientes con afasia de Broca parecen entender todo lo que se les dice. Parecen estar irritados y molestos por su incapacidad de expresar sus pensamientos correctamente, y a menudo hacen gestos para suplir lo escaso de su discurso. La llamativa disparidad entre su habla y su capacidad de comprensión suele llevar a las personas a suponer que esta última es normal. Pero no lo es. Schwartz, Saffran y Marin (1980) mostraron a pacientes con afasia de Broca pares de imágenes en las cuales los agentes y objetos de la acción estaban invertidos: por ejemplo, un caballo dando una coza a una vaca y una vaca dando una coza a un caballo; un camión empujando un coche y un coche empujando un camión; y un bailarín aplaudiendo a un payaso y un payaso aplaudiendo a un bailarín. Al mostrarles cada par de imágenes, leían al sujeto una frase, por ejemplo: «*El caballo da una coza a la vaca*». La tarea del sujeto consistía en señalar la imagen adecuada, lo que indicaba si habían entendido la construcción gramatical de la frase (véase la *figura 15.4*). Su rendimiento fue muy deficiente.

Lo que determinaba cuál era la imagen correcta en el estudio de Schwartz y colaboradores era un aspecto

agramaticalidad Uno de los síntomas frecuentes de la afasia de Broca: dificultad para comprender o emplear adecuadamente recursos gramaticales, como terminaciones verbales o el orden de las palabras.

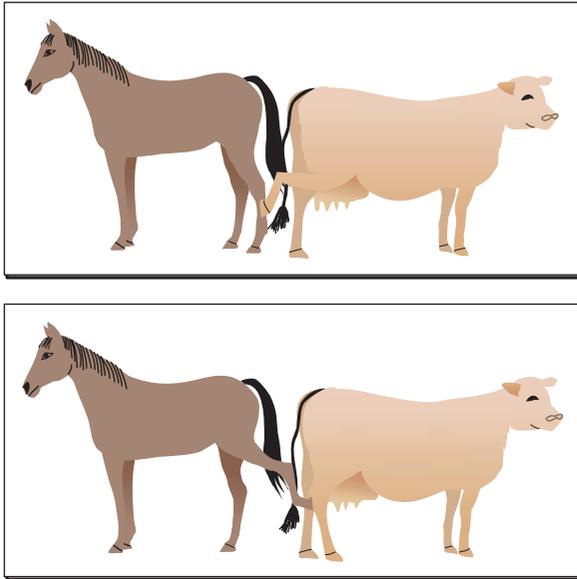


figura 15.4

Un ejemplo de los estímulos utilizados en el experimento de Schwartz, Saffran y Marin (1980).

particular de gramática: el orden de las palabras. La agramaticalidad que se asocia a la afasia de Broca parece alterar la capacidad del paciente para servirse de la información gramatical, incluyendo el orden de las palabras, para descifrar el significado de una frase. De modo que su déficit de comprensión es paralelo a su déficit de producción. Si escuchan una frase como «*El hombre aplasta al mosquito*», habrían de entender que concierne a un hombre y a un mosquito y la acción de aplastar. No tendrían problemas para comprender quién está haciendo qué a quién. Pero una frase como «*El caballo da una coz a la vaca*» no proporciona ninguna pista extra; si la gramática no se entiende, tampoco se entiende el significado de la frase.

El segundo déficit lingüístico relevante que se observa en la afasia de Broca es la **anomia** («sin nombre»). La anomia se refiere a una dificultad para encontrar palabras, y ya que todos los pacientes con afasia omiten palabras o utilizan otras inadecuadas, la anomia es en realidad uno de los síntomas principales de *todas* las formas de afasia. Pero, ya que el discurso de los afásicos de Broca carece de fluidez, su anomia es especialmente evidente: su expresión facial y el uso frecuente de sonidos como «eh» pone de manifiesto que están buscando a tientas las palabras correctas.

La tercera característica principal de la afasia de Broca son las *dificultades de articulación*. Los pacientes pronuncian mal las palabras, alterando a menudo la secuencia de los sonidos. Por ejemplo, pueden pronunciar *pintalabios* como «pingabalios». Las personas que padecen afasia de Broca reconocen que su pronunciación es errónea, y por lo general tratan de corregirla.

Estas tres deficiencias se observan en diversas combinaciones en diferentes pacientes, dependiendo de la localización precisa de la lesión y, hasta cierto punto, de su grado de recuperación. Tales deficiencias pueden considerarse como elementos constituyentes de una jerarquía. El nivel inferior, el más elemental, consiste en el control de la secuencia de movimientos de los músculos del habla; la alteración de esta capacidad conduce a dificultades de articulación. El siguiente nivel, superior, es la selección de «programas» particulares para palabras individuales; el deterioro de esta capacidad lleva a la anomia. Finalmente, el nivel superior de todos, se encarga de seleccionar la estructura gramatical, incluyendo el orden de las palabras, el uso de palabras funcionales y de las terminaciones de las palabras; cuando se afecta esta capacidad se produce agramaticalidad.

Cabría esperar que el control directo de la articulación implicara al área fusiforme de la cara, localizada en la corteza motora primaria, y parte de los ganglios basales; mientras que la selección de palabras, el orden de las palabras, y los indicadores gramaticales podrían implicar al área de Broca y las regiones adyacentes de la corteza frontal asociativa. Algunos estudios recientes indican que las distintas categorías de síntomas de afasia de Broca implican, de hecho, a distintas regiones cerebrales. Dronkers (1996) parece haber encontrado una región crítica para el control de la articulación del habla: la circunvolución precentral de la ínsula del hemisferio izquierdo. La corteza insular se localiza en la pared lateral del hemisferio cerebral, detrás del polo anterior del lóbulo temporal. De modo natural, esta región se halla oculta y sólo puede verse si se retira el lóbulo temporal (véase la **figura 15.5**). Dronkers descubrió el supuesto papel de esta región marcando las lesiones de pacientes con y sin apraxia del habla que habían padecido un ictus que dañó las mismas áreas generales del cerebro. (La **apraxia del habla** es un deterioro de la capacidad para programar los movimientos de la lengua, los labios y la garganta que se requieren para producir la secuencia apropiada de los sonidos del habla). La figura 15.6a muestra la superposición de las lesiones de 25 pacientes con apraxia del habla. Como se puede ver, la región en que se observó el 100 por ciento de solapamiento de los casos, representada en amarillo, se sitúa en la circunvolución precentral de la ínsula izquierda (véase la **figura 15.6a**). Por el contrario, ninguna de las lesiones

anomia Dificultad en encontrar (recordando) la palabra apropiada para describir un objeto, acción o atributo; uno de los síntomas de afasia.

apraxia del habla Deterioro de la capacidad para programar los movimientos de la lengua, los labios y la garganta que se requieren para producir la secuencia adecuada de sonidos del habla.

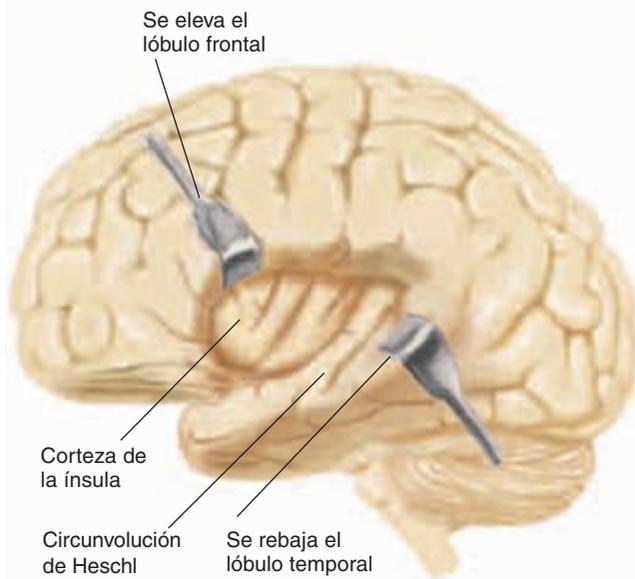


figura 15.5

La corteza insular, normalmente oculta tras la zona rostral del lóbulo temporal.

de los 19 pacientes que no presentaban apraxia del habla afectaba a esta región (véase la **figura 15.6b**).

Al menos dos estudios de neuroimagen funcional apoyan las conclusiones de Dronkers. Kuriki, Mori e Hirata (1999) y Wise y cols. (1999) encontraron que la pronunciación de palabras causaba la activación de la ínsula anterior izquierda.

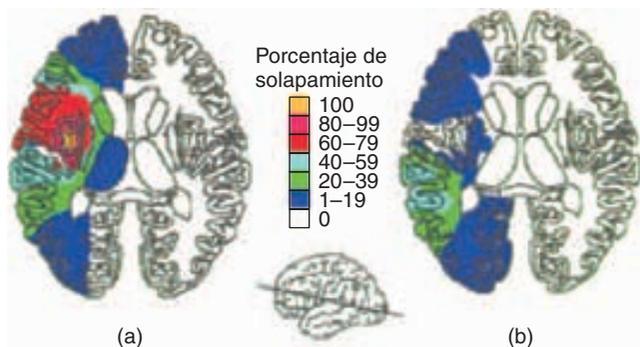


figura 15.6

Evidencia de la implicación de la corteza insular en la articulación del habla. La escala de color indica el porcentaje de solapamiento de las lesiones de 25 pacientes (a) con apraxia del habla, (b) sin apraxia del habla. La única región común a todas las lesiones que producen apraxia del habla fue la circunvolución precentral de la corteza insular.

(De Dronkers, N. F. *Nature*, 1996, 384, 159-161).

Existe otra región del cerebro que parece estar implicada en la producción del habla. Hay estudios que han encontrado que el daño de la sustancia gris periacueductal (SGP) del mesencéfalo altera la vocalización en una serie de especies animales, entre ellas ranas, gatos, perros, monos y simios. Además, la estimulación eléctrica o química de la SGP induce vocalizaciones, y la frecuencia de descarga de neuronas individuales de dicha región aumenta cuando un animal vocaliza (Jürgens, 1998). En seres humanos, las lesiones de la SGP también provocan mutismo. Por ejemplo, Esposito y cols. (1999) describieron el caso de una mujer con lesiones en la SGP que podía entender el habla y responder de manera no verbal, pero no podía hacer ningún sonido del habla por sí misma —incluso en respuesta al dolor—. Sin embargo, podía mover los labios como si estuviera hablando. Por ejemplo, cuando un examinador le preguntó si estaba sedienta, ella movió sus labios como para decir «Oui» (La paciente hablaba francés).

La agramaticalidad y la anomia de la afasia de Broca normalmente se deben a un daño subcortical o un daño de la neocorteza de la región inferior del lóbulo frontal. Estos datos se basan en un estudio de TEP, realizado por Stromswold y cols. (1996). En él, los sujetos escuchaban frases sintácticamente complejas y tenían que decidir si tenían sentido. Por ejemplo, «El perro al que el gato arañó persiguió al ratón» tiene sentido, pero «El ratón al que el gato arañó persiguió al perro» no lo tiene. Escuchar frases como éstas y juzgar si son plausibles indudablemente ejercita circuitos neurales implicados en la comprensión gramatical —y los investigadores encontraron que al hacerlo aumentaba la actividad del área de Broca, especialmente en la parte más cercana a la cisura lateral—. En un estudio con RM funcional llevado a cabo con sujetos japoneses se obtuvieron resultados similares (Inui y cols., 1998).

Algunos experimentos han demostrado que a las personas con afasia de Broca les resulta difícil realizar una secuencia de instrucciones como «Coge el círculo rojo y toca el cuadrado verde con él». (Boller y Dennis, 1979). Este hallazgo, junto con los otros síntomas que se han descrito en el presente apartado, sugiere que una función importante de lóbulo frontal izquierdo consiste en programar secuencias —de los movimientos de los músculos del habla (produciendo palabras) y de las palabras (comprendiendo y produciendo un habla gramatical)—.

Comprensión del habla

La comprensión del habla obviamente comienza en el sistema auditivo, que detecta y analiza los sonidos. Pero *reconocer* palabras es una cosa; *comprenderlas* —entender su significado— es otra. Reconocer una palabra hablada es una tarea perceptiva compleja que se basa en los recuer-

dos de secuencias de sonidos. Al parecer, esta tarea la llevan a cabo circuitos neurales localizados en la parte media y posterior de la circunvolución temporal superior del hemisferio izquierdo, una región que ha llegado a conocerse como **área de Wernicke** (véase de nuevo la *figura 15.2*).

Afasia de Wernicke: descripción

Las características principales de la **afasia de Wernicke** son comprensión deficiente del habla y producción de lenguaje carente de significado. A diferencia de la afasia de Broca, el habla en la afasia de Wernicke es fluida y no resulta una tarea ardua: la persona no se esfuerza para articular las palabras y no parece estar buscándolas. El paciente mantiene una entonación melódica, elevando y bajando la voz de un modo normal. Cuando se escucha hablar a un paciente con afasia de Wernicke, su lenguaje parece ser gramatical. Es decir, utiliza palabras funcionales, como *el* y *pero*, y emplea tiempos verbales complejos y oraciones subordinadas. Sin embargo, utiliza pocas palabras con contenido, y las palabras que enlaza no forman una frase con sentido. En casos extremos, el lenguaje se deteriora hasta llegar a ser un revoltijo incomprensible, como se ilustra en la siguiente cita:

Examinador: ¿Qué tipo de trabajo realizaba antes de ingresar en el hospital?

Paciente: Nunca, ahora teno heyge quiero decirle que eso pasó cuando pasó cuando alquiló. Su —su col bajó aquí y está— y consiguí alquil algo. Pasó. En estas cordelerías estaban con él para su —es amigo— como era. Y justo esto pasó así no sé, no trajo alrededor nada. Y no lo pagó. Y desplazados todos d esos areglos de la pess de ssu desd cuando. En esos pisos ahora y así. Él no los había tenido a ellos por aquí. (Kertesz, 1981, p.73)

Debido al déficit lingüístico de quienes padecen afasia de Wernicke, cuando se intenta evaluar su capacidad para comprender el habla, hay que pedirles que usen respuestas no verbales. Es decir, no se puede suponer que no entienden lo que los demás les dicen sólo porque no den la respuesta apropiada. Una prueba de comprensión frecuentemente utilizada evalúa su capacidad para entender pidiéndoles que señalen objetos que están en una mesa frente a ellos. Por ejemplo, se les pide: «Señale el que contiene tinta». Si señalan un objeto que no es el bolígrafo, no han entendido lo que se les pide. Cuando se les evalúa de esta manera, los pacientes con afasia de Wernicke grave muestran, en efecto, escasa comprensión.

Algo a destacar en personas con afasia de Wernicke es que a menudo parecen no ser conscientes de su déficit. Es decir, no parecen reconocer que su habla es incorrecta, ni tampoco que no pueden entender el habla de los demás. No parecen preocuparse cuando alguien les dice algo, incluso aunque sea evidente que no pueden entender lo que escuchan. Tal vez su déficit de comprensión les impide darse

cuenta de que lo que dicen y lo que oyen no tiene sentido. Siguen acudiendo a reuniones sociales, toman la palabra en la conversación con el examinador aunque no entiendan lo que éste les dice y lo que ellos dicen a su vez tenga poco sentido. Siguen siendo sensibles a la expresión facial y el tono de voz de los demás, y comienzan a hablar cuando se les pregunta algo y se hace una pausa para que respondan. Un paciente con afasia de Wernicke dio las siguientes respuestas al pedirle que nombrara diez objetos habituales:

toothbrush (cepillo de dientes) → «stoktery»

cigarette (cigarrillo) → «cigarette»

pen (bolígrafo) → «tankt»

knife (cuchillo) → «nike»

fork (tenedor) → «fahk»

quarter (barrio) → «minkt»

pen (bolígrafo) → «spntee»

matches (cerillas) → «senktr»

key (llave) → «seek»

comb (peine) → «sahk»

Actuó seguro de sí mismo y no dio muestras de reconocer que la mayoría de sus respuestas no tenían significado. Las respuestas que dio no eran simplemente palabras nuevas que se había inventado: se le pidió varias veces que nombrara los objetos y dio respuestas diferentes cada vez (excepto en el caso de *cigarrillo*, que siempre denominó correctamente). Puede escucharse el habla de pacientes con afasia de Wernicke en la **animación 15.1: Voces de la afasia: afasia de Wernicke**.



Para saber más acerca de la afasia de Wernicke, véase el CD interactivo.

Afasia de Wernicke: análisis

Ya que la circunvolución temporal superior es una región de la corteza auditiva de asociación, y puesto que el déficit de comprensión es tan notable en la afasia de Wernicke, este trastorno se ha considerado una afasia de recepción. Wernicke sugirió que el área que ahora lleva su nombre es la sede de los *recuerdos de las secuencias de los sonidos que constituyen las palabras*. Esta hipótesis es razonable: sugiere que la corteza auditiva de asociación de la circunvolución temporal superior reconoce los sonidos de las palabras, así como la corteza visual asociativa de la circunvolución temporal inferior reconoce los objetos que se ven.

área de Wernicke Región de la corteza auditiva de asociación del lóbulo temporal izquierdo de seres humanos que es importante para comprender las palabras y producir un lenguaje con significado.

afasia de Wernicke Una forma de afasia, caracterizada por una deficiente comprensión del habla y un lenguaje fluido pero sin significado.

Parece haber pocas dudas de que el área de Wernicke esté implicada en el aprendizaje. De hecho, Jacobs, Schall y Scheibel (1993) encontraron que la longitud media de las dendritas apicales de las células piramidales del área de Wernicke se relacionaba positivamente con el nivel educativo de la persona.

Pero ¿por qué el daño de un área que es responsable de la capacidad de reconocer las palabras habladas tendría que alterar la capacidad de las personas para hablar? De hecho, no lo hace; la afasia de Wernicke, al igual que la afasia de Broca, parece consistir en realidad en varios déficits. Las capacidades alteradas incluyen el *reconocimiento de las palabras habladas, la comprensión del significado de las palabras, y la capacidad para convertir los pensamientos en palabras*. Consideremos por separado cada una de estas capacidades.

■ Reconocimiento: sordera pura para palabras

Como se mencionó en la introducción de este apartado, *reconocer* una palabra no es lo mismo que *comprenderla*. Si se escucha una palabra extranjera varias veces, se aprenderá a reconocerla; pero a no ser que alguien nos diga lo que significa, no se comprenderá. El reconocimiento es una tarea perceptiva; la comprensión implica recuperar de la memoria información adicional.

El daño del lóbulo temporal izquierdo puede producir un trastorno del reconocimiento auditivo de la palabra, no contaminado por otros problemas. Este síndrome se denomina **sordera pura para palabras**. Aunque las personas con sordera pura para palabras no están sordas, no pueden entender el habla. Como un paciente explicó: «Puedo oírle hablar, sólo que no puedo entender lo que está diciendo». Otro dijo: «Es como si hubiera un cortocircuito en alguna parte, y mis oídos no estuvieran conectados con mi voz». (Saffran, Marin, y Yeni-Komshian, 1976, p. 211). Estos pacientes pueden reconocer sonidos no relacionados con el habla, tales como el ladrido de un perro, el sonido del timbre de la puerta y el gorjeo de un pájaro. A menudo, pueden reconocer la emoción que expresa la entonación del habla, aun cuando no puedan comprender lo que se está diciendo. Y lo que es más significativo, su propia habla es excelente. Frecuentemente pueden entender lo que otros dicen leyendo sus labios. Pueden asimismo leer y escribir, y a veces piden a las personas que se comuniquen con ellos mediante la escritura. Está claro que la sordera pura para palabras no es una incapacidad para comprender el significado de las palabras;

sordera pura para palabras Capacidad de escuchar, hablar y (por lo general) leer y escribir, sin ser capaz de comprender el significado del discurso; se debe a una lesión en el área de Wernicke o una alteración de las aferencias auditivas a dicha región.

si fuera así, las personas con este trastorno no serían capaces de leer los labios de los demás o de leer palabras escritas en un papel.

Los estudios de neuroimagen funcional confirman que la percepción de los sonidos del habla activa neuronas de la corteza auditiva de asociación de la circunvolución temporal superior. Belin y cols. (2000) encontraron que cuando presentaban discursos cada vez más distorsionados, se observaba una disminución paralela de la capacidad de los sujetos para reconocer palabras y del nivel de activación de la circunvolución temporal superior. También hallaron regiones que respondían a sonidos vocales no pertenecientes al habla, como la risa, la tos o los suspiros.

Aunque varios estudios se ha encontrado que los sonidos del habla activan regiones de la corteza temporal superior, Scott y cols. (2000) prepararon una versión transformada mediante ordenador del habla normal que preservaba la complejidad de los sonidos del habla, pero los hacía ininteligibles. También prepararon una versión que suprimía gran parte de la complejidad del habla, pero no

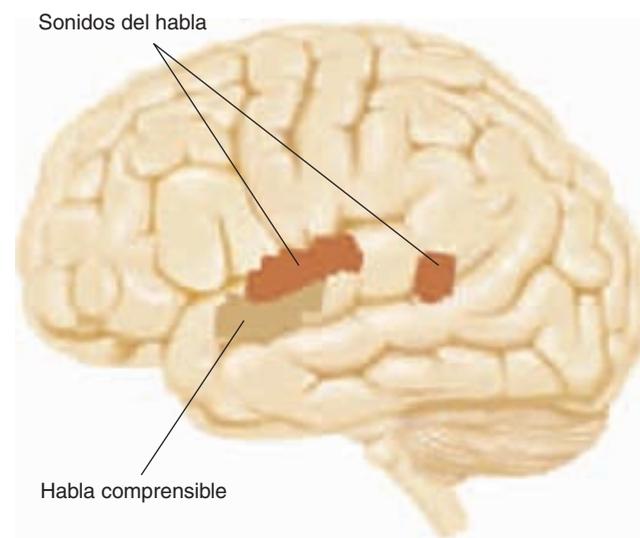


figura 15.7

Resultados de exploraciones con TEP mostrando las regiones del lóbulo temporal superior que responden a los sonidos del habla. *Rojo*: regiones que responden a información fonética (sonidos del habla normal, o habla transformada por ordenador que preservó la complejidad de los sonidos del habla, pero los hizo ininteligibles). *Amarillo*: región que respondió solamente al habla inteligible (sonidos del habla normal o habla transformada por ordenador que suprimió la mayor parte de las frecuencias normales en el habla, pero conservó su inteligibilidad).

(Modificado de Scott, S. K., Blank, E. C., Rosen, S., y Wise, R. J. S. *Brain*, 2000, 123, 2400–2406).

obstante podía entenderse. Scott y sus colegas encontraron que tres regiones del lóbulo temporal superior se activaban ante la información fonética —es decir, sonidos del habla, independientemente de su inteligibilidad—. Una de esas regiones era activada sólo por la inteligibilidad —lenguaje que podía entenderse, independientemente de la complejidad—. Es posible que el daño de esta región (o de sus aferencias) sea responsable de la sordera pura para palabras (véase la **figura 15.7** y escúchense las transformaciones del habla en la **animación 15.2: Percepción del lenguaje**.)

Para saber más sobre la percepción del lenguaje véase el CD interactivo.



¿Qué es lo que interviene en el análisis de los sonidos del habla? ¿Qué tareas en concreto ha de realizar el sistema auditivo? Y ¿cuáles son las diferencias en las funciones de la corteza auditiva de asociación de los hemisferios izquierdo y derecho? La mayor parte de los investigadores opinan que el hemisferio izquierdo está principalmente implicado en valorar el desarrollo cronológico de los componentes de sonidos complejos que cambian rápidamente, mientras que el hemisferio derecho lo está en valorar componentes que cambian más lentamente, incluyendo la melodía. La evidencia sugiere que el aspecto más decisivo de los sonidos del habla es el ritmo, no el tono. Podemos reconocer las palabras tanto si están expresadas con el tono grave de un hombre o con el tono agudo de una mujer o un niño. De hecho, como se puede escuchar en la animación 15.2, podemos entender un habla cuya información tonal se haya suprimido casi por completo, dejando sólo algo de sonido modulado por las rápidas paradas y comienzos que caracterizan los sonidos del habla humana. Por otro lado, el énfasis o el estado emocional del orador se expresa por el tono y la melodía del habla y por cambios de ritmo mucho más sutiles. En otras palabras, los sonidos que transmiten la identidad de las palabras son muy breves, mien-

tras que aquellos que transmiten la prosodia (énfasis y emoción) duran más. (Como se verá más adelante, el hemisferio derecho está especializado en el reconocimiento de la prosodia). Quizá el sistema auditivo del hemisferio izquierdo esté particularmente especializado en reconocer los acontecimientos acústicos de corta duración.

Tras una revisión de la literatura, Philips y Farmer (1990) sugieren precisamente esta hipótesis. Estos autores señalan que estudios minuciosos de pacientes con sordera pura para palabras han demostrado que los pacientes pueden distinguir entre diferentes vocales, pero no entre diferentes consonantes, en especial entre diferentes consonantes oclusivas, tales como /t/, /d/, /k/ o /p/. (Los lingüistas representan los sonidos del habla mediante letras o símbolos fonéticos especiales entre barras). Los pacientes con sordera pura para palabras generalmente pueden reconocer las consonantes largas, como /s/, /z/, o /f/ (Díganse para sí mismo estas consonantes, y se verá lo distinto que suenan a las cuatro del primer ejemplo).

Philips y Farmer señalan que los sucesos acústicos importantes en los sonidos del habla se dan en un intervalo temporal que va de unos pocos milisegundos a unas pocas decenas de milisegundos. Los sonidos del habla se producen moviendo rápidamente los labios, la lengua y el paladar blando, lo cual produce sucesos acústicos que sólo pueden distinguirse mediante un detallado análisis. Por el contrario, la mayor parte de los sonidos ambientales no tienen una estructura temporal tan fina. Los autores también hacen notar que la sordera «pura» para palabras no es absolutamente pura. Es decir, cuando se examina minuciosamente a las personas con este trastorno con grabaciones de una serie de sonidos ambientales, tienen dificultad para reconocer al menos algunos de ellos. Aunque la *mayoría* de los sonidos del entorno no tienen una estructura temporal fina, algunos la tienen, y a

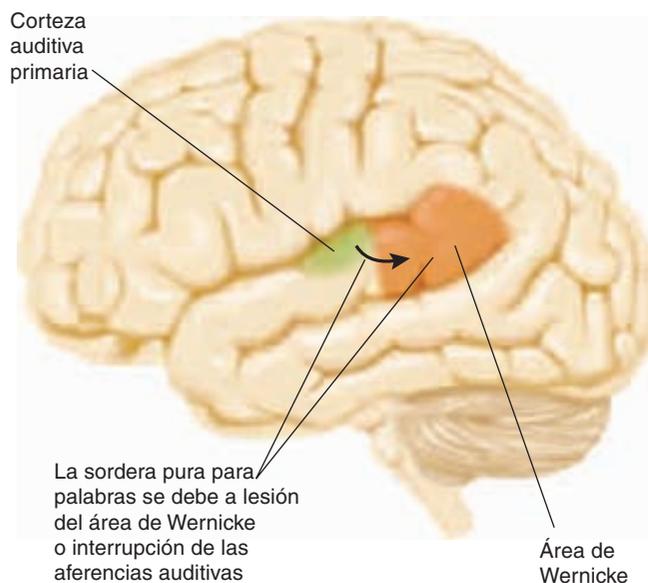
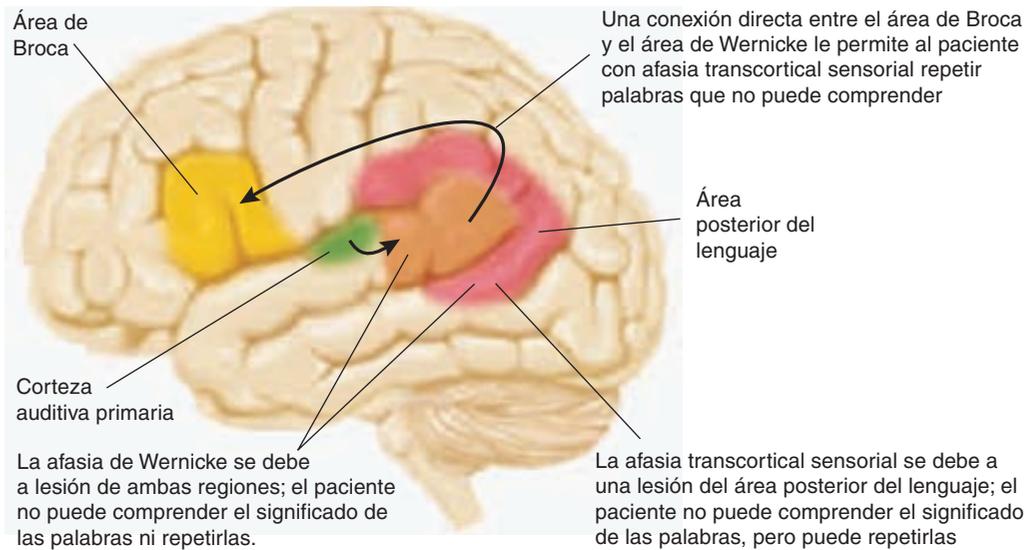


figura 15.8

Lesión cerebral que produce sordera pura para palabras.

figura 15.9

Localización e interconexiones del área posterior del lenguaje y explicación de su papel en la afasia transcortical sensorial y en la afasia de Wernicke.



los pacientes les cuesta reconocerlos. Por ejemplo, un paciente con sordera pura para palabras perdió la capacidad de entender los mensajes en código Morse, aunque conservó la de *enviar* mensajes con ese método.

Al parecer, existen dos tipos de lesión cerebral que pueden causar sordera pura para palabras: la alteración de la entrada de información auditiva al área de Wernicke o el daño del área de Wernicke en sí. La alteración de las aferencias auditivas puede deberse al daño bilateral de la corteza auditiva primaria, o puede estar causada por una lesión de la sustancia blanca del lóbulo temporal izquierdo que interrumpe los axones que llevan información auditiva desde la corteza auditiva primaria al área de Wernicke (Digiovanni y cols., 1992; Takahashi y cols., 1992). Cualquiera de estos tipos de daño —alteración de las aferencias auditivas o lesión del área de Wernicke— altera el análisis de los sonidos de las palabras, impidiendo así reconocer el habla de los demás (véase la *figura 15.8*).

■ Comprensión: afasia transcortical sensorial

Los otros síntomas de la afasia de Wernicke —dificultades para comprender el significado de las palabras e incapacidad de expresar los pensamientos mediante un habla significativa— parecen derivar de un daño que se extiende más allá del área de Wernicke por la región que rodea la parte posterior de la cisura lateral, cerca de la confluencia de los lóbulos temporal, occipital y parietal. Eligiendo un término más apropiado, aquí nos referiremos a ella como el *área posterior del lenguaje* (véase la *figura 15.9*). El área posterior del lenguaje parece funcionar como un lugar de intercambio de información entre la representación auditiva de las palabras y los significados de esas palabras, almacenados como recuerdos en las demás áreas de la corteza sensorial asociativa.

Una lesión restringida al área posterior del lenguaje, que aísla el área de Wernicke del resto del área posterior del lenguaje, produce un trastorno conocido como **afasia transcortical sensorial** (véase la *figura 15.9*). La diferencia entre la afasia transcortical sensorial y la afasia de Wernicke es que en la primera los pacientes *pueden repetir lo que otros les dicen*; por tanto, pueden reconocer las palabras. Sin embargo, *no pueden comprender el significado de lo que oyen y repiten; ni producir por sí mismos un habla con significado*. ¿Cómo pueden estas personas repetir lo que oyen? Debido a que el área posterior del lenguaje está dañada, en la repetición no participa esta parte del cerebro. Obviamente, ha de haber una conexión directa entre el área de Wernicke y el área de Broca que eluda el paso por el área posterior del lenguaje (véase la *figura 15.9*).

Boatman y cols. (2000) estimularon varias zonas relacionadas con el lenguaje en el encéfalo de personas a quienes se estaba evaluando para cirugía de la epilepsia. Encontraron que en la mayoría de los casos la estimulación eléctrica de la zona lateral del lóbulo temporal, ventral o anteroventral al área de Wernicke, producía los síntomas de una afasia transcortical sensorial. Los pacientes no podían comprender lo que se les decía cuando recibían la estimulación, pero podían repetir lo que oían (véase la *figura 15.10*). Estos datos sugieren que quizás el área posterior del lenguaje podría extenderse más rostralmente de lo que se ha representado en la figura 15.9.

afasia transcortical sensorial Trastorno del habla por el que el paciente tiene dificultades para comprender el lenguaje y producir un discurso espontáneo con significado, pero puede repetir lo que oye; se debe a un daño de la región del cerebro posterior al área de Wernicke.

Una mujer sufrió un extenso daño cerebral por inhalación de monóxido de carbono debido a la avería de un calentador de agua. Pasó varios años en el hospital antes de fallecer, sin haber dicho nunca por sí misma algo con sentido. No seguía las instrucciones verbales ni daba señales de comprenderlas. Sin embargo, a menudo repetía lo que se le decía. Por ejemplo, si un examinador le decía: «Por favor, levante la mano derecha» ella repetía: «Por favor, levante la mano derecha». No repetía como un loro: no imitaba acentos diferentes del suyo, y si alguien cometía un error gramatical al decirle algo, a veces repetía la frase correctamente, sin el error. También podía recitar poemas si alguien empezaba a decirlos. Por ejemplo, cuando un examinador dijo: «Las rosas son rojas, las violetas son azules» ella continuó: «El azúcar es dulce y así eres tú». Podía cantar, y así lo hacía si alguien empezaba a cantar una canción que ella conocía. Incluso aprendió nuevas canciones de la radio mientras estaba en el hospital. Recuérdese que, sin embargo, *no daba señales de entender nada de lo que escuchaba o decía*. Este trastorno, junto con la sordera pura para palabras, confirma claramente la conclusión de que *reconocer* palabras habladas y comprenderlas son procesos diferentes e implican distintos mecanismos cerebrales (Geschwind, Quadfasel y Segarra, 1968).

En conclusión, la afasia transcortical sensorial puede observarse en la afasia de Wernicke sin el déficit de repetición. Dicho de otra forma, los síntomas de la afasia de

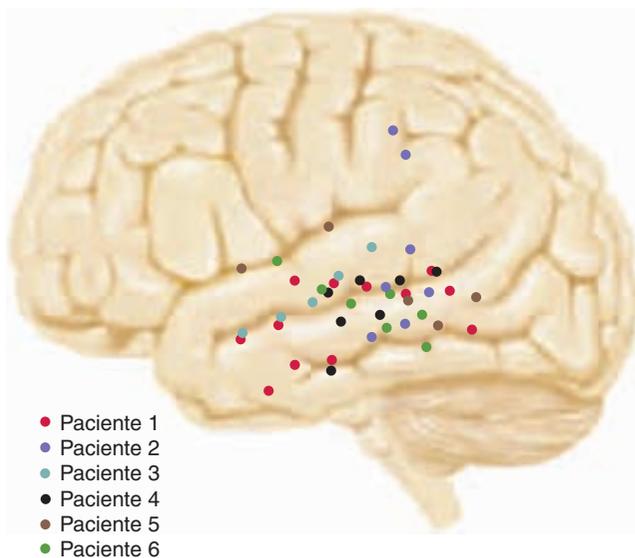


figura 15.10

Localización de las zonas donde la estimulación eléctrica interfirió en la actividad cortical normal y produjo síntomas de afasia transcortical sensorial: pérdida de la comprensión del habla, conservándose la capacidad de repetición.

(Modificado de Boatman, D., Gordon, B., Hart, J., Selnes, O., Migliorretti, D., y Lenz, F. *Brain*, 2000, 123, 1634-1642).

Wernicke están formados por los de la sordera pura para palabras más los de la afasia transcortical sensorial. Como el autor dice a sus estudiantes: $AW = ATS + SPP^2$. Por simple álgebra, $ATS = AW - SPP$, y así sucesivamente (véase de nuevo la *figura 15.9*).

■ **¿Qué es el significado?** Como se ha visto, el área de Wernicke está implicada en el análisis de los sonidos del habla y, por lo tanto, en el reconocimiento de las palabras. El daño del área posterior del lenguaje no afecta a la capacidad de las personas para reconocer palabras, pero sí a su capacidad para comprenderlas o para producir espontáneamente un habla con significado. Pero ¿qué se quiere decir exactamente con la palabra *significado*? Y ¿qué tipos de mecanismos cerebrales están implicados?

Las palabras se refieren a objetos, acciones o relaciones que se dan en el entorno. De manera que el significado de una palabra se define por determinados recuerdos asociados con ella. Por ejemplo, saber el significado de la palabra *árbol* significa ser capaz de imaginar las características físicas de los árboles: qué aspecto tienen, cómo suena el viento soplando a través de sus hojas, cómo es la corteza, etc. También significa conocer cosas sobre árboles: acerca de sus raíces, brotes, flores, frutos y madera, y la clorofila de sus hojas. Estos recuerdos no se almacenan en las áreas primarias del habla, sino en otras partes del cerebro, especialmente en regiones de la corteza asociativa. Pueden almacenarse diferentes categorías de recuerdos en regiones concretas del cerebro, pero de alguna manera están enlazadas, de forma que al escuchar la palabra *árbol* se activan todas ellas. (Como se vio en el capítulo 14, la formación hipocámpal está implicada en este proceso de integrar recuerdos relacionados).

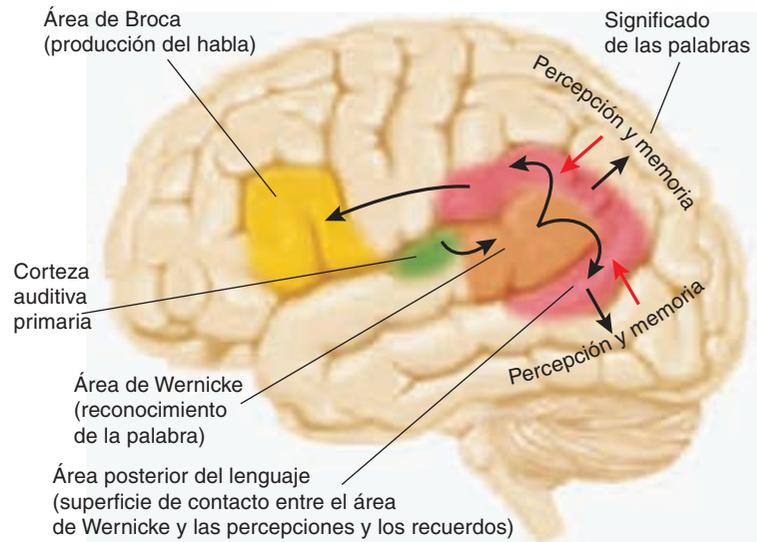
Al pensar en los mecanismos verbales cerebrales implicados en el reconocimiento de las palabras y la comprensión de su significado, al autor le parece que el concepto de diccionario sirve como una analogía útil. En los diccionarios hay entradas (las palabras) y definiciones (los significados de las palabras). En el cerebro tenemos al menos dos tipos de entradas: auditivas y visuales. Es decir, podemos buscar una palabra atendiendo a cómo suena o a cómo se ve (en la escritura). Consideremos justo un tipo de entrada: el sonido de una palabra (La lectura y la escritura se estudiarán más adelante en este capítulo). Escuchamos una palabra conocida y entendemos su significado. ¿Cómo lo hacemos?

Primero, hemos de reconocer la secuencia de sonidos que constituyen la palabra —encontramos la entrada auditiva para la palabra en nuestro «diccionario»—. Como se vio, esta entrada aparece en el área de Wernicke. Después, deben activarse los recuerdos que constituyen el significado de la palabra. Supuestamente, el área de Wernicke

² Afasia de Wernicke = Afasia transcortical sensorial + Sordera pura para palabras. (Nota de la T.)

figura 15.11

El «diccionario» del cerebro. En el área de Wernicke se hallan las aferencias auditivas de las palabras; los significados se localizan como recuerdos en las áreas sensoriales de asociación. Las flechas negras representan la comprensión de las palabras —la activación de recuerdos que corresponden al significado de una palabra—. Las flechas rojas representan la traducción de pensamientos o percepciones a palabras.



se conecta —a través del área posterior del lenguaje— con los circuitos neurales que contienen estos recuerdos (véase la *figura 15.11*).

El principio de Hebb, que se estudió en el capítulo 13, puede aplicarse para explicar la adquisición de palabras y su significado. Recuérdese que dicho principio sostiene que cuando neuronas interconectadas se activan repetidamente al mismo tiempo, las conexiones sinápticas entre ellas se fortalecen. Por lo tanto, cuando escuchamos una palabra varias veces, se activa una serie particular de neuronas del lóbulo temporal superior y, con el tiempo, sus interconexiones se fortalecen. (También podría ser que escucháramos la palabra una vez y la repitiéramos, activando así estas neuronas lo suficiente como para que se fortalecieran sus interconexiones). Como señaló Hebb, las neuronas que se activan al mismo tiempo se convierten en una *asamblea celular* —una agrupación de neuronas interconectadas—.

Supóngase que la palabra es «pelota», y un niño la escucha varias veces mientras juega con una o simplemente mirándola. Las asambleas celulares del área de Wernicke constituirán la memoria del sonido de la palabra, mientras que las asambleas celulares de la corteza visual asociativa constituirán la memoria de la pelota en el niño. Y debido a que estas dos asambleas celulares, que podemos figurarnos como la entrada auditiva de la palabra en el diccionario del cerebro y su definición, se activan al mismo tiempo, quedan ligadas mediante axones que interconectan estas dos regiones. El principio de Hebb predice que también pueden darse otras interconexiones. Por ejemplo, si el niño repite satisfactoriamente la palabra «pelota», se desarrollará una tercera asamblea celular en el área de Broca, que se encarga de la pronunciación de la palabra. Finalmente, se desarrollarán interconexiones entre estas tres áreas, de modo que el niño será capaz de decir «pelota» cuando la vea o quiera jugar con ella, y buscará la pelota cuando algún

otro diga la palabra. Al final, el niño aprenderá que otros objetos redondos de diferentes colores y tamaños son también pelotas, y así sucesivamente. Pulvermüller (1999) amplía esta explicación del «diccionario del cerebro» (el término es mío, no suyo), dando más detalles.

El proceso opera a la inversa cuando describimos con palabras nuestros pensamientos o percepciones. Supongamos que queremos contar a alguien que acabamos de plantar un árbol en nuestro jardín. Los pensamientos sobre el árbol (por ejemplo, una imagen visual de él) tienen lugar en nuestra corteza asociativa —la corteza visual asociativa, en este ejemplo—. La información sobre la actividad de estos circuitos primero activa circuitos de neuronas en el área posterior del lenguaje y después circuitos de neuronas en el área de Broca, la cual hace que las palabras se coloquen en serie formando una frase gramatical y se pronuncien (véase la *figura 15.11*).

¿Qué pruebas tenemos de que los significados de las palabras están representados por asambleas celulares localizadas en varias regiones de la corteza asociativa? La mejor prueba procede del hecho de que la lesión de determinadas regiones de la corteza sensorial asociativa puede dañar determinados tipos de información, suprimiendo así determinados tipos de significados.

Conocí a una paciente que recientemente había sufrido un ictus que dañó la parte de su lóbulo parietal derecho implicada en la percepción espacial. Estaba alerta y era inteligente, y no presentaba signos de afasia. Sin embargo, estaba confusa respecto a las direcciones y otras relaciones espaciales. Cuando se le pedía, podía señalar el techo y el suelo, pero no era capaz de decir cual está *encima* del otro. Su percepción de otras personas parecía ser enteramente normal, pero no podía decir si la cabeza de una persona está en la parte *superior* o *inferior* del cuerpo.

Escribí una serie de preguntas de opción múltiple para evaluar su capacidad de usar palabras que denotan relaciones espaciales. Los resultados de la prueba indicaron que no sabía el significado de palabras como *encima*, *debajo* y *bajo* cuando se referían a relaciones espaciales, pero podía usar esas palabras normalmente cuando aludían a relaciones no espaciales. Por ejemplo, he aquí algunas de sus respuestas incorrectas cuando las palabras describían relaciones espaciales:

Las ramas de un árbol están *bajo* sus raíces.

El cielo está *debajo*.

El techo está *bajo* el suelo.

Sólo consiguió 10 respuestas correctas de los 60 elementos de la prueba. Por el contrario, obtuvo los ocho elementos correctos cuando las palabras se referían a relaciones no espaciales como las siguientes:

Tras el intercambio de saludos, se pusieron (*got down* o *bajaron*) a negociar.

Se sintió mal y vomitó (*threw up* o *devolver*).

El daño de parte de la corteza asociativa del lóbulo parietal *izquierdo* puede producir una incapacidad para nombrar las partes del cuerpo. Este trastorno se denomina **autotopagnosia**, o «deficiente conocimiento de la topografía de uno mismo». (Un término más adecuado hubiera sido *autotopagnomía*: «deficiente denominación de la topografía de uno mismo»). Las personas que lo padecen, quienes por lo demás pueden conversar normalmente, no pueden señalar con seguridad su codo, su rodilla o su mejilla cuando se les pide hacerlo, ni tampoco pueden nombrar la parte de su propio cuerpo que el examinador señala. Sin embargo, no tienen dificultades para entender el significado de otras palabras.

Otros investigadores han informado acerca de déficits verbales que incluyen la alteración de categorías semánticas específicas. McCarthy y Warrington (1988) comunicaron el caso de un hombre con daño en el lóbulo temporal izquierdo (el paciente T. B.), quien era incapaz de explicar el significado de palabras que denotaban cosas vivas. Por ejemplo, cuando se le pidió que definiera la palabra *rinoceronte*, dijo: «Animal, no puedo decirle qué hace». Sin embargo, cuando se le mostró una *imagen* de un rinoceronte, dijo: «Es enorme, pesa más de una tonelada, vive en África». De forma similar, cuando se le preguntó qué era un *delfín*, respondió: «Un pez o un pájaro»; pero al ver la *imagen* de un delfín respondía diciendo «El delfín vive en el agua... se les entrena para saltar fuera del agua... en América, durante los años de la guerra, comenzaron a valerse de este animal excepcional para llegar a los barcos e inspeccionarlos». Es indudable que el paciente T. B. no había perdido sus conocimientos acerca de animales específicos, sino sólo la capacidad de nombrarlos. Probablemente, el daño de su cerebro desconectó los circuitos

cerebrales implicados en reconocer las palabras de los implicados en sus recuerdos de los animales. Cuando se le pidió a T. B. que definiera los significados de palabras que aludían a objetos inanimados (como *farol* o *carretilla*), no tuvo ningún problema en absoluto.

Estudios de neuroimagen funcional realizados en personas sin daño cerebral confirman estos hallazgos. Varios experimentos han hallado que la percepción de palabras y conceptos de diferentes categorías activan diferentes partes del cerebro. Por ejemplo, Spitzer y cols. (1995) hicieron que personas denominaran ilustraciones de elementos que pertenecían a cuatro categorías distintas: animales, muebles, frutas e instrumentos. Las imágenes de RM funcional revelaron algunos lugares de activación específicos para categorías en los lóbulos frontal y temporal.

Algunos pacientes tienen déficits incluso más específicos; Semenza y Zelbin (1989) describieron el caso del paciente P. C., quien tenía gran dificultad con los nombres propios (nombres de personas y lugares). Damasio y cols. (1991) estudiaron a varios pacientes con déficits similares, concluyendo que la anomia para nombres propios está causada por un daño del lóbulo temporal (el polo rostral del lóbulo temporal); mientras que la anomia para los nombres comunes se debe a un daño de la corteza temporal inferior. Un estudio de registro eléctrico encontró asimismo activación de diferentes regiones ante nombres propios y comunes (Proverbio y cols., 2001). Damasio y sus colegas sugieren que la diferencia principal entre los dos tipos de palabras es que los nombres propios son específicos para individualidades particulares (personas o lugares), mientras que los nombres comunes se aplican a *categorías*. Es posible que la corteza del polo temporal intervenga específicamente en el reconocimiento de individualidades. Esta sugerencia fue respaldada por un estudio de neuroimagen funcional realizado en el laboratorio de Damasio (Grabowski y cols., 2001). Los investigadores encontraron que cuando se trataba de dar nombre a imágenes ya fuera de paisajes conocidos o de caras de famosos, el polo temporal izquierdo se activaba.

Hamberger y cols. (2001) pidieron a pacientes que estaban siendo evaluados para una posible cirugía de epilepsia que intentaran denominar objetos comunes. Los elementos de la prueba se presentaron visual o acústicamente; se les mostraron dibujos de objetos a los pacientes o escucharon descripciones orales como: «Lo que un rey se pone en la cabeza». Mientras los pacientes estaban realizando esta tarea, los experimentadores estimularon diferentes regiones del lóbulo temporal y del parietal situadas en la zona inmediatamente dorsal a la cisura lateral. Como

autotopagnosia Incapacidad para nombrar partes del cuerpo o para identificar las partes del cuerpo que otra persona nombra.

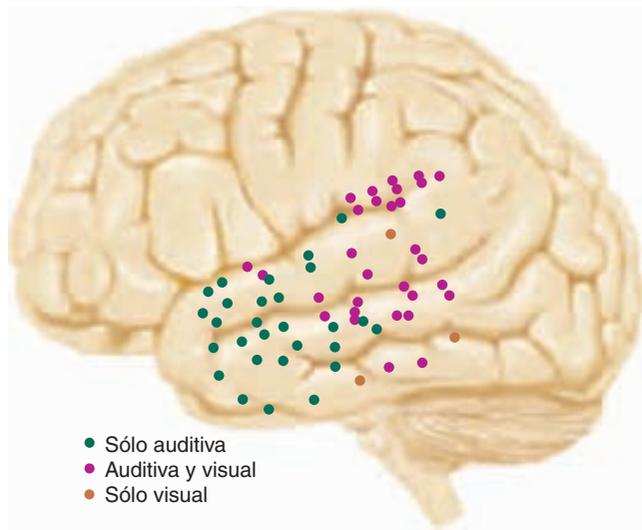


figura 15.12

Localización de las zonas de la corteza temporal lateral y puntos adyacentes donde la estimulación eléctrica interfirió en la denominación visual (dibujos de objetos comunes) o la denominación auditiva (definiciones habladas de elementos comunes).

(Modificado de Hamberger, M. J., Goodman, R. R., Perrine, K., y Tamny, T. *Neurology*, 2001, 56, 56–61).

se puede ver en la figura 15.12, la estimulación de diferentes regiones afectó a la denominación inducida por las claves auditivas y visuales (véase la *figura 15.12*).

Hasta el momento, la mayor parte de los estudios que aquí se han descrito tienen que ver con la comprensión de conceptos simples: dirección y orientación espacial, partes del cuerpo, animales, y otros objetos concretos. Pero el habla también expresa conceptos abstractos, muchos de los cuales son bastante sutiles. ¿Qué partes del cerebro se encargan de la comprensión del significado que encierran refranes como «las personas que viven en casas de cristal no deberían tirar piedras», o de la moraleja de fábulas como la de la carrera de la tortuga y la liebre?

Los estudios de los pacientes con daño cerebral sugieren que la comprensión de los aspectos figurativos, más sutiles, del habla implica en particular al hemisferio derecho (Brownell y cols., 1983, 1990). Los estudios de neuroimagen funcional confirman estas observaciones. Bottini y cols. (1994) hicieron que varias personas escucharan frases y juzgaran su plausibilidad. Algunas frases eran sencillas y factibles. Por ejemplo: «El anciano usa una rama como bastón para caminar» es plausible, mientras que «La señora usa un cubo como bastón para caminar» no lo es. Otras frases presentaban metáforas, cuya comprensión va más allá del significado literal de las palabras. Por ejemplo, «El anciano tuvo la cabeza llena de pájaros» es plausible, mientras que «El anciano tuvo la cabeza llena de

puertas de granero» no lo es. Los investigadores encontraron que enjuiciar las metáforas activaba partes del hemisferio derecho, pero enjuiciar frases factibles no lo hacía. Nichelli y cols. (1995) hallaron que enjuiciar la moral de las fábulas de Esopo (en contraposición a juzgar aspectos más superficiales de las historias) activaba también otras regiones del hemisferio derecho.

■ **Repetición: afasia de conducción** Como se vio anteriormente en este apartado, el hecho de que las personas con afasia transcortical sensorial puedan repetir lo que oyen sugiere que hay una conexión directa entre el área de Wernicke y el área de Broca —y la hay: el **fascículo arqueado** («haz en forma de arco»). Parece ser que este haz de axones transmite información sobre los *sonidos* de las palabras, pero no de sus *significados*. La mejor prueba de esta conclusión la aporta un síndrome conocido como afasia de conducción, provocado por una lesión del lóbulo parietal inferior, la cual se extiende por la sustancia blanca subcortical y daña al fascículo arqueado (Damasio y Damasio, 1980) (véase la *figura 15.13*).

La **afasia de conducción** se caracteriza por un habla fluida y con significado, comprensión relativamente buena, pero repetición muy deficiente. Por ejemplo, el habla espontánea del paciente L. B. (estudiado por Margolin y Walker, 1981) era excelente: hizo muy pocos errores y no tuvo dificultad en denominar objetos. Pero veamos cuál era el rendimiento del paciente L. B. cuando se le pedía que repitiera palabras (puede escucharse la voz de este paciente en la *animación 5.1: Voces de la afasia: afasia de conducción*).



Para saber más sobre la afasia de conducción, véase el CD interactivo.

Examinador: Bicicleta.

Paciente: Bicicleta.

Examinador: Hipopótamo.

Paciente: Hipopótamo.

Examinador: Blaynge.

Paciente: No lo he entendido.

Examinador: De acuerdo, algunas de estas pueden no ser palabras reales, sino sólo sonidos. Blaynge.

Paciente: Yo no...

Examinador: Palidecer.

Paciente: Palidecer.

Examinador: Norte.

Paciente: Norte.

Examinador: Rilld.

Paciente: No p... , no puedo decirlo.

fascículo arqueado Haz de axones que conectan el área de Wernicke con el área de Broca; su lesión produce afasia de conducción.

afasia de conducción Afasia caracterizada por incapacidad de repetir las palabras que se escuchan, pero conservando la capacidad de hablar normalmente y de comprender el habla de los demás.



figura 15.13

Imágenes de RM que muestran el daño subcortical responsable de un caso de afasia de conducción. Esta lesión dañó el fascículo arqueado, un haz de fibras que conectan el área de Wernicke con la de Broca.

(De Arnett, P. A., Rao, S. M., Hussain, M., Swanson, S. J., y Hammeke, T. A. *Neurology*, 1996, 47, 576-578).

Se habrá observado que el paciente puede repetir palabras sueltas (todas sustantivos, en este caso) pero falla rotundamente al repetir palabras vacías (palabras sin sentido). Y como se puede escuchar en la animación, es capaz de repetir una frase de tres palabras con sentido, pero no con tres palabras no relacionadas. Los pacientes con afasia de conducción pueden repetir los sonidos lingüísticos que escuchan *sólo si dichos sonidos tienen significado*.

En ocasiones, cuando a una persona con afasia de conducción se le pide que repita una palabra, dice una con el mismo significado —o al menos, una relacionada—. Por ejemplo, si el examinador dice *casa*, el paciente puede decir *hogar*. Si el examinador dice *silla*, el paciente puede decir *sentar*. Un paciente respondió lo siguiente cuando se le pidió que repitiera una frase completa:

Examinador: El goteo del depósito de gasolina del coche ensució la carretera.

Paciente: El depósito del coche goteaba e hizo un revoltijo en la calle.

Los síntomas que se observan en la afasia transcortical sensorial y en la afasia de conducción llevan a concluir que existen vías que conectan los mecanismos del lenguaje del lóbulo temporal con los del lóbulo frontal. La vía directa a través del fascículo arqueado sólo transmite los sonidos del lenguaje desde el área de Wernicke al área de Broca. Usamos esta vía para repetir palabras desconocidas —por ejemplo, cuando estamos aprendiendo una lengua extranjera o una nueva palabra en nuestra propia lengua, o cuando estamos intentando repetir una palabra vacía como *blaynge*—. La segunda vía, entre el área posterior del lenguaje y el área de Broca, es indirecta y se basa en el *significado* de las palabras, no en los sonidos que la componen. Cuando los pacientes con afasia de conducción escuchan una palabra o una frase, el significado de lo que escuchan evoca algún tipo de imagen relacionada con su significado. (El paciente del segundo ejemplo posiblemente imaginó que estaba viendo un automóvil que goteaba gasolina en el pavimento). Son, por lo tanto, capaces de describir esa imagen, así como traducirían sus pensamientos en palabras. Por supuesto, las palabras que eligen pueden no ser las mismas que las que ha utilizado la persona que les habló (véase la **figura 15.14**).

Los síntomas de la afasia de conducción indican que la conexión entre el área de Wernicke y la de Broca parece desempeñar un papel importante en la memoria a corto plazo de las palabras y los sonidos del habla que se acaban de escuchar. Probablemente, la fijación de tal información puede llevarse a cabo «hablando para nuestros adentros», sin tener que decir nada en voz alta. Imaginarnos a nosotros mismos diciendo las palabras activa la región del área de Broca, mientras que imaginar que las

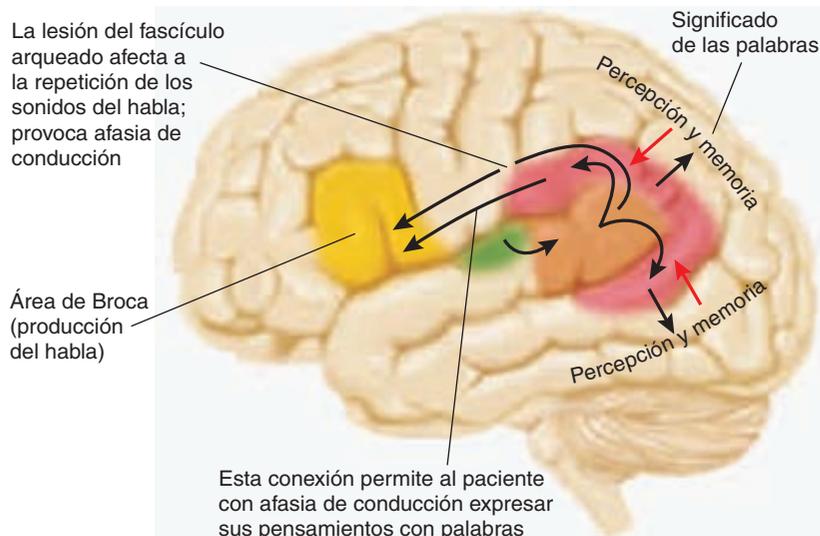


figura 15.14

Una posible explicación de la afasia de conducción. Una lesión que dañe el fascículo arqueado altera la transmisión de información auditiva, pero no de información relacionada con el significado, al lóbulo frontal.

estamos escuchando activa el área auditiva de asociación del lóbulo temporal. Entre estas dos regiones, conectadas por el fascículo arqueado (el cual contiene axones que viajan en *ambas* direcciones) circula información hacia atrás y hacia delante, manteniendo activa la memoria a corto plazo. Baddeley (1993) se refiere a este circuito como el *bucle fonológico*.

Hay estudios de neuroimagen funcional que apoyan esta hipótesis. Por ejemplo, Paulesu, Frith y Frackowiak (1993) observaron que el área de Broca y una región del área posterior del lenguaje se activaban mientras los sujetos estaban recordando series de seis consonantes (véase la *figura 15.15*). Fiez y cols. (1996) obtuvieron resultados similares en una tarea que requería que los sujetos recordaran seudo palabras pronunciables. Encontraron que los sujetos que mejor llevaron a cabo esta tarea eran aquellos que mostraban la mayor activación del área de Broca, mientras que los sujetos que lo hicieron peor presentaron una mayor activación en el lóbulo occipital. Los sujetos leyeron las seudo palabras en una pantalla antes de que se les realizara una exploración con TEP, y luego las recordaron durante los 40 segundos que el aparato estaba haciendo el escáner. Quizás, razonaron Fiez y sus colegas, los sujetos que lo hicieron peor estaban intentando recordar a qué se parecían las seudo palabras en vez de cómo sonaban, una estrategia menos eficaz para una tarea como ésta.

Memoria de palabras: afasia anómica

Como ya se ha señalado, la anomia, en una forma o en otra, es uno de los distintivos de la afasia. Sin embargo, un tipo de afasia consiste en una anomia casi pura, careciendo los otros síntomas de consecuencias. El habla de

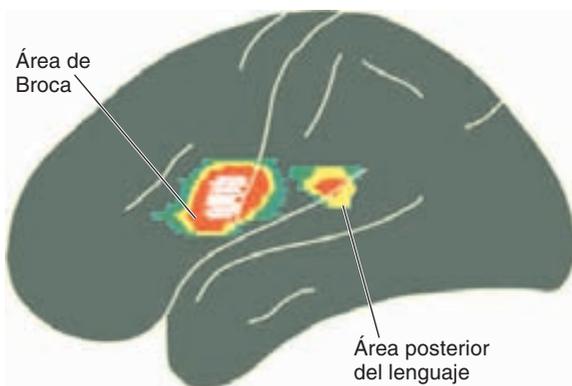


figura 15.15

El bucle fonológico. Imagen de TEP que muestra la activación del área de Broca y la corteza auditiva de asociación durante una prueba de ensayo de seis consonantes.

(Modificado de Baddeley, A. D. *Current Biology*, 1993, 3, 563–565; basado en datos de Paulesu, E., Frith, C. D., y Frackowiak, R. S. J. *Nature*, 1993, 362, 342–344).

pacientes con afasia anómica es fluida y gramatical, y su comprensión es excelente; pero tienen dificultades para encontrar las palabras adecuadas. A menudo emplean **circunloquios** (literalmente, «hablar dando rodeos») para aproximarse a las palabras olvidadas. La afasia anómica es diferente de la afasia de Wernicke. Las personas con afasia anómica pueden entender lo que otros dicen, y lo que ellas dicen tiene perfecto sentido, aunque con frecuencia eligen un modo indirecto de decirlo.

La siguiente cita es de una paciente a la que estudiaron el autor y unos colegas (Margolin, Marcel, y Carlson, 1985). Se le pidió que describiera la imagen de la cocina representada anteriormente, en la *figura 15.1*. Sus pausas, que se señalan mediante puntos suspensivos, indican problemas para encontrar palabras. En algunos casos, cuando no podía encontrar una palabra, daba en su lugar una definición (una forma de circunloquio) o seguía una nueva pista. Se han añadido entre corchetes las palabras que nos parece que intentaba usar. (Puede escucharse la voz



Para saber más sobre la afasia anómica, véase el CD interactivo.

de esta paciente en la *animación 5.1: Voces de la afasia: afasia anómica*).

Examinador: Coméntenos esta imagen.

Paciente: Es una mujer que tiene dos hijos, un niño y una niña, y su hijo va a subir al... armario de la cocina para sacar (coger) fuera de (la caja de galletas)... unas... galletas que posiblemente ha hecho ella, y entonces se ha resbalado (caído)... la otra dirección (hacia atrás) ... del... lo que estaba subido (taburete), yéndose hacia el... el armario (suelo) y si se cae para atrás podría tener problemas (hacerse daño), porque eso (el taburete) no está equilibrado.

La anomia se ha descrito como una amnesia parcial para palabras. Puede deberse a lesiones tanto en las regiones posteriores o anteriores del cerebro, pero sólo las posteriores producen una anomia *fluida*. La localización más probable de las lesiones que producen anomia sin los otros síntomas de afasia, tales como déficits de comprensión, agramaticalidad, o dificultades en la articulación, es el lóbulo frontal o el parietal izquierdo, por lo general respetando el área de Wernicke. En el caso de la mujer descrito anteriormente, el daño incluía la zona media e inferior de la circunvolución temporal, que abarca una importante región de la corteza visual asociativa. El área de Wernicke no estaba afectada.

Cuando el autor y sus colegas estaban estudiando a la paciente con anomia, se sorprendieron por el hecho de

circunloquio Estrategia mediante la cual las personas con anomia encuentran otro modo alternativo de decir algo cuando no pueden encontrar la palabra más apropiada.

que ésta parecía tener más dificultad para encontrar sustantivos que otro tipo de palabras. De manera informal, evaluaron su capacidad para denominar acciones, preguntándole qué estaban haciendo unas personas representadas en una serie de imágenes. Casi no cometió errores para encontrar los verbos. Por ejemplo, aunque no pudo decir lo que un chico sostenía en la mano, no tuvo problemas para decir que lo estaba *lanzando*. Igualmente, supo que una chica estaba *saltando* algo pero no pudo decir el nombre de lo que saltaba (una valla). Además, no tuvo dificultades para encontrar adjetivos de carácter no visual; por ejemplo, pudo decir que los limones sabían *ácidos*, que el hielo era *frío*, y que la piel de un gato era *suave*.

Durante varios años pensé que nuestra paciente era un caso excepcional. Pero otros investigadores han comunicado patrones similares de déficits. Por ejemplo, Semenza y Zetlin (1989) y Manning y Campbell (1992) han descrito pacientes que tenían dificultad en denominar objetos, pero no acciones. Varios estudios han encontrado que la anomia para verbos (más correctamente llamada *averbia*) se debe a un daño de la corteza frontal, en el área de Broca y sus alrededores (Damasio y Tranel, 1993; Daniele y cols., 1994; Bak y cols., 2001). Si se reflexiona sobre ello, tiene sentido. Los lóbulos frontales se dedican a planificar, organizar y ejecutar las acciones, por lo que no debería sorprendernos que estén implicados en la tarea de recordar los nombres de las acciones.

Varios estudios de neuroimagen funcional han confirmado la importancia del área de Broca y de la región que la rodea en la producción de verbos (Petersen y cols., 1988; Wise y cols., 1991; McCarthy y cols., 1993; Fiez y cols., 1996). En dichos estudios, los sujetos bien leían o bien escuchaban sustantivos, y luego tenían que decir (o pensar) verbos que describieran acciones apropiadas para ellos. Por ejemplo, al leer o escuchar el sustantivo *martillo* podrían pensar en el verbo *golpear*. La figura 15.16 muestra una imagen de TEP de personas que concibieron verbos en respuesta a sustantivos escritos. La actividad producida por el mero hecho de leer los nombres en voz alta se ha sustraído, dejando sólo la actividad asociada con el proceso de generación de verbos. Presumiblemente, la actividad del lóbulo temporal representa los procesos neurales implicados en la comprensión de los sustantivos, mientras que la actividad del lóbulo frontal representa los procesos neurales directamente implicados en el pensamiento de la acción apropiada y los verbos asociados (véase la *figura 15.16*).

Un estudio de Pulvermüller, Harle y Hummel (2000) presta un considerable apoyo a dicha hipótesis. Estos investigadores registraron la actividad eléctrica que se producía en el encéfalo cuando las personas distinguían entre verbos que se referían a diferentes acciones. Encontraron que los verbos relacionados con las piernas (por ejemplo, dar una patada) activaban la región de la corteza motora que controla los movimientos de las piernas, mientras que verbos que hacían referencia a la cara (por ejemplo, *hablar*) acti-

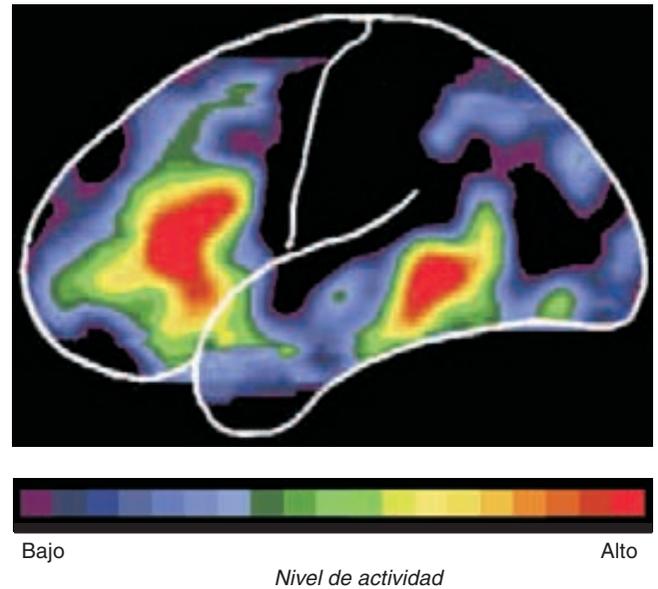


figura 15.16

Imagen de TEP que muestra las regiones que se activan mientras los sujetos experimentales piensan los verbos que describen la acción correspondiente a los sustantivos que les presentan los investigadores.

(De Fiez, J. A., Raichle, M. E., Balota, D. A., Tallal, P., y Petersen, S. E. *Cerebral Cortex*, 1996, 6, 1-10).

vaban la región de la cara de la corteza motora. Posiblemente, pensar sobre acciones determinadas activaba las regiones que controlan esas acciones.

Un estudio con TEP realizado por Marin y cols. (1996) investigó qué regiones cerebrales se activan cuando se da nombre a imágenes de animales y herramientas. Encontraron que nombrar ambas categorías activaba la corteza temporal inferior (la corriente ventral del procesamiento visual) y el área de Broca. Sin embargo, nombrar animales activaba selectivamente la corteza visual de asociación del lóbulo occipital medial. Nombrar utensilios activaba selectivamente la zona media de la circunvolución temporal izquierda y la corteza premotora izquierda —la misma región que se activa cuando las personas imaginan que están haciendo movimientos con la mano— (véase la *figura 15.17*).

El cuadro que se ha esbozado aquí hasta ahora sugiere que la comprensión del habla incluye un flujo de información desde el área de Wernicke hasta el área posterior del lenguaje, y de ahí a varias regiones de la corteza asociativa motora y sensorial, en las cuales se hallan los recuerdos que proveen de significado a las palabras. La producción del lenguaje espontáneo implica el flujo de información referente a las percepciones y recuerdos desde la corteza sensorial y motora asociativa al área posterior del lenguaje y luego al área de Broca. Este modelo es ciertamente una simplificación excesiva, pero es un útil punto

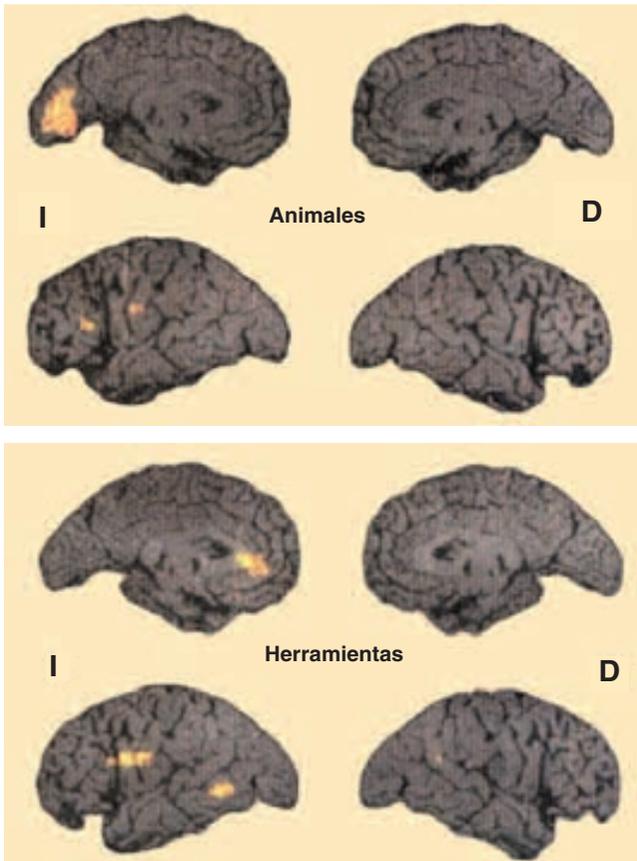


figure 15.17

Imágenes de TEP en las que se señalan las regiones activadas cuando los sujetos dan un nombre a fotografías de animales (arriba) o herramientas (abajo).

(De Martin, A., Wiggs, C. L., Ungerleider, L. G., y Haxby, J. V. *Nature*, 1996, 379, 649–652).

de partida para conceptualizar los procesos mentales básicos. Por ejemplo, pensar en palabras probablemente implique una comunicación de doble dirección entre las áreas del lenguaje y la corteza asociativa circundante (y, por supuesto, regiones subcorticales como el hipocampo).

Afasia en personas sordas

Hasta ahora, la presente exposición se ha restringido a los mecanismos cerebrales del lenguaje hablado y escrito. Pero la comunicación entre los miembros de la colectividad de personas con sordera implica otro medio: el lenguaje de señas. Éste se expresa manualmente, mediante movimientos de las manos. El lenguaje de señas *no* es español; ni francés, inglés o chino. El lenguaje de señas más frecuente en Norteamérica es el ASL —*American Sign Language* (Lenguaje de Señas Americano)—. El ASL es un lenguaje completo, que tiene signos para sustantivos, verbos, adjetivos, adverbios y todas las demás componentes del habla que contienen los lenguajes orales. Las personas

pueden conversar rápida y eficazmente por medio del lenguaje de señas, pueden contar bromas, e incluso pueden hacer juegos de palabras basados en la semejanza entre signos. Pueden asimismo usar su capacidad lingüística para pensar en palabras.

Algunos investigadores creen que en la historia de nuestra especie, el lenguaje de señas precedió al lenguaje hablado —que nuestros antepasados empezaron utilizando gestos para comunicarse antes de sustituirlos por el habla. Se recordará (del capítulo 6) que Rizzolatti y sus colegas (Gallese y cols., 1996; Rizzolatti y cols., 1996) encontraron un área de la parte rostral de la corteza premotora ventral del encéfalo del mono (equivalente al área de Broca en seres humanos) que se activaba siempre que los monos o bien *veían* o bien *ejecutaban* diversos movimientos de agarrar, sostener o manipular objetos. Supuestamente, estas neuronas *especulares* serían importantes para aprender a imitar los movimientos de manos de otros animales. En realidad, puede que hayan participado en el desarrollo de los gestos manuales utilizados para comunicarse, y sin duda son utilizadas por las personas sordas cuando se comunican mediante el lenguaje de señas. En un estudio de neuroimagen funcional de Iacoboni y cols. (1999) se halló que el área de Broca se activaba cuando las personas observaban e imitaban movimientos de los dedos (véase la *figura 15.18*).

La gramática del ASL se basa en su naturaleza visual, espacial. Por ejemplo, si una persona hace el signo correspondiente a *Juan* en un lugar y luego hace el signo de *María* en otro, puede poner su mano en el lugar de *Juan* y moverla hacia el lugar de *María* mientras hace el signo de *amor*. Como sin duda se habrá supuesto, está diciendo: «Juan quiere a María». Quienes se comunican con señas pueden también modificar el significado de éstos a través de expresiones faciales o la velocidad y la energía con que hacen el signo. Así pues, muchas de las preposiciones, adjetivos y adverbios que contienen los lenguajes hablados no requieren palabras específicas en el ASL. El hecho de que los lenguajes de señas se basen en movimientos tridimensionales de las manos y los brazos, acompañados de expresiones faciales, significa que su composición gramatical es muy diferente de la de los lenguajes hablados. Por tanto, una traducción palabra por palabra de un lenguaje hablado a un lenguaje de señas (o viceversa) es imposible.

El hecho de que la gramática del ASL sea espacial sugiere que los trastornos afásicos en las personas con sordera que usan el lenguaje de señas pueden estar causados por lesiones del hemisferio derecho, el cual está implicado principalmente en la percepción espacial y la memoria. Sin embargo, todos los casos de personas sordas con afasia para las señas que hasta ahora se han recogido en la literatura se debían a lesiones del hemisferio izquierdo (Hickok, Bellugi, y Klima, 1996). Los estudios de neuroimagen funcional confirman estos datos. Por



figura 15.18

Imágenes de TEP en las que se observa una región del lóbulo frontal inferior izquierdo que se activó cuando una persona vio el movimiento de un dedo o lo imitó. *Arriba*: sección horizontal. *Abajo*: vista lateral del hemisferio izquierdo.

(De Iacoboni, M., Woods, R. P., Brass, M., Bekkering, H., Mazziotta, J. C., y Rizzolatti, G. *Science*, 1999, 286, 2526–2528).

ejemplo, Pettito y cols. (2000) descubrieron que cuando los sordos que se sirven de señas realizaban signos con significado, aumentaba la actividad en la zona inferior de la corteza frontal izquierda —la región del área de Broca—. Cuando estos sujetos veían signos hechos por otros, se daba un incremento de actividad en la corteza temporal superior izquierda. Por tanto, el lenguaje de señas, así como el lenguaje auditivo y el escrito, parecen residir básicamente en el hemisferio izquierdo en lo que se refiere a la comprensión y la expresión.

Anteriormente se vio que el hemisferio derecho contribuye a los aspectos más sutiles, figurativos del habla en las personas con audición normal. Lo mismo parece ser cierto para los sordos que se sirven de señas. Hickok y cols. (1999) describieron el caso de dos de estos sujetos que tenían dañado el hemisferio derecho. Ambos presentaban problemas para producir un discurso utilizando el lenguaje de señas: uno los tenía para mantener un tema coherente y el para manejar sutilmente las características espaciales.

Cerebro bilingüe

Una cuestión ha intrigado durante mucho tiempo a los científicos interesados en los mecanismos cerebrales del lenguaje: ¿cómo hace el cerebro para encargarse de dos o más idiomas diferentes? Obviamente, podemos aprender nuevas palabras de nuestra lengua nativa durante toda nuestra vida. (De hecho, esperamos que el lector lo esté haciendo al leer este libro). Posiblemente, las ensamblajes celulares que contienen información sobre estas palabras están entremezcladas con ensamblajes celulares que contienen información sobre palabras que ya conocemos. Pero cuando se aprende una segunda lengua, ¿están entremezcladas las ensamblajes celulares que representan las palabras y las normas gramaticales recién aprendidas con las previamente establecidas, o se almacenan en lugares distintos de los que se utilizan para nuestra lengua nativa?

Aunque todavía no se puede responder con seguridad a esta pregunta, los datos sugieren que el primer y el segundo idioma comparten las mismas regiones cerebrales. Por ejemplo, Fabbro (2001a) estudió la recuperación de las funciones lingüísticas en pacientes bilingües después de que hubieran padecido un ictus que les provocó una afasia grave. Encontró que el 65 por ciento de los pacientes mostraban una mejoría similar en ambos idiomas, el 20 por ciento presentó una recuperación mayor en su segundo idioma, y el 15 por ciento presentó una mayor recuperación en su primer idioma. En otras palabras, no se obtuvieron pruebas de que fuera más probable que el daño cerebral afectara más a un idioma que a otro. Tras revisar la literatura sobre el tema, Fabbro (2001b) comunicó que diversas técnicas, entre ellas la estimulación eléctrica cerebral, el registro eléctrico de la actividad neural y las pruebas de neuroimagen funcional, demostraban que las representaciones neurales de palabras que pertenecían al primer y segundo idioma de la persona parecían estar entremezcladas. Sin embargo, parecía más probable que las ensamblajes celulares que se requieren para almacenar diferentes reglas gramaticales estuvieran separadas, tal vez porque los idiomas pueden tener una estructura gramatical diferente.

Un estudio realizado por Simos y cols. (2001) sugiere que si se realiza un minucioso análisis, se pueden encontrar sutiles diferencias en la localización de los circuitos activados por palabras de diferentes idiomas en un cere-

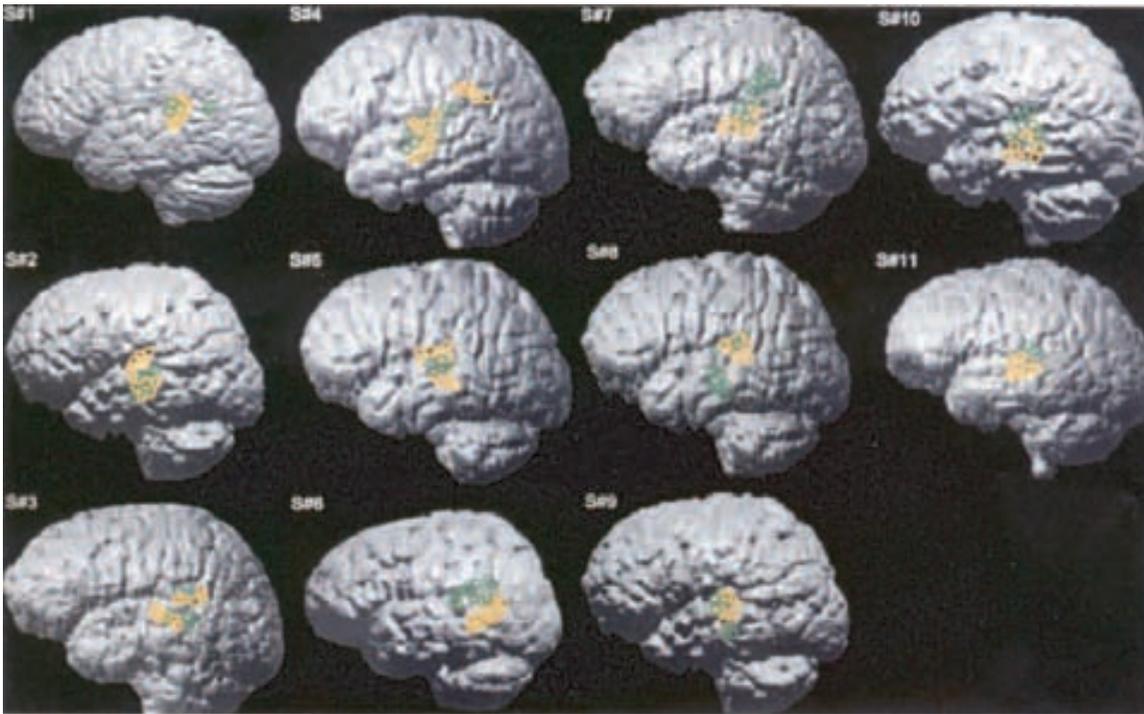


figura 15.19

Representación de los resultados de exploraciones con magnetoencefalografía que muestran las regiones de la corteza temporal lateral que se activaron mientras sujetos bilingües escuchaban y leían nombres abstractos en inglés (círculos verdes) o en español (círculos amarillos).

(De Simos, P. G., Castillo, E. M., Fletcher, J. M., Francis, D. J., Maestu, F., Breier, J. I., Maggio, W. W., y Papanicolaou, A. C. *Journal of Neurosurgery*, 2001, 95, 76–81).

bro bilingüe. Los investigadores utilizaron la magnetoencefalografía para encontrar la localización de las ensamblas celulares que se activaban cuando sujetos bilingües escuchaban y leían nombres abstractos en sus dos idiomas, inglés y español. Como muestra la figura 15.19, en los cerebros de, al menos, algunos sujetos, las palabras inglesas y españolas activaban regiones diferentes del lóbulo temporal izquierdo (véase la *figura 15.19*).

¿Y respecto a la información que una persona bilingüe aprende a través de una u otra lengua? ¿Importa la fuente original de la lengua, o la memoria semántica se representa de modo independiente de la lengua? Un estudio llevado a cabo por Dehaene y cols. (1999) sugiere que la respuesta es «depende». En concreto, depende de la naturaleza de la información que se ha aprendido. Los investigadores enseñaron métodos para resolver problemas matemáticos a bilingües que hablaban ruso e inglés. Un método requería una serie específica de reglas para resolver un tipo de problemas, y el otro proporcionaba un modo de estimar una solución aproximada para el segundo tipo de problemas. La mitad de los sujetos aprendieron el primer método en inglés y el segundo en ruso,

y la otra mitad aprendió el primero en ruso y el segundo en inglés. Más tarde, se examinó en ambas lenguas la capacidad de los sujetos para resolver los dos tipos de problemas. Respecto al método de aproximación, la lengua en que se había realizado el aprendizaje y el examen no resultó ser relevante: los sujetos lo hicieron bien en las dos. Por tanto, parece que estas reglas se almacenaron de un modo que no dependía de una lengua en particular. Sin embargo, en cuanto al método exacto, que requería reglas precisas, los sujetos tuvieron mejores resultados cuando fueron entrenados y examinados en la misma lengua. Si, por ejemplo, eran entrenados en inglés y examinados en ruso, su rendimiento era más lento —como si tuvieran que traducir el problema presentado en ruso al inglés, para poder así usar las reglas que habían aprendido en dicha lengua—. Además, las imágenes de RM funcional y los registros de la actividad eléctrica cerebral indicaron que resolver problemas siguiendo el método de aproximación producía la mayor activación en el lóbulo parietal, tanto izquierdo como derecho; mientras que resolverlos con el método exacto producía la mayor activación en una región del lóbulo frontal izquierdo que incluía el área de Broca.

Prosodia: ritmo, tono y énfasis en el habla

Cuando hablamos, no nos limitamos a pronunciar palabras. Nuestro lenguaje tiene un ritmo y una cadencia regulares; ponemos más énfasis en ciertas palabras (es decir, las pronunciamos más alto) y cambiamos el tono de voz para marcar las frases y para distinguir entre afirmaciones e interrogaciones. Además, podemos ofrecer información sobre nuestro estado emocional mediante el ritmo, el énfasis y el tono de nuestro discurso. Estos aspectos rítmicos, enfáticos y melódicos del habla se denominan **prosodia**. La importancia de dichos aspectos del lenguaje se refleja en el uso de signos de puntuación, cuando escribimos, para indicar algunos elementos de la prosodia. Por ejemplo, una coma indica una breve pausa; un punto indica una más larga, junto con un descenso en el tono de voz; un signo de interrogación indica una pausa y una subida del tono de voz; un signo de exclamación indica que las palabras se pronuncian con especial énfasis; y así sucesivamente.

La prosodia de las personas con una afasia fluida, causadas por lesiones posteriores, suena normal. Su habla es rítmica, con pausas tras las frases u oraciones; y tiene una entonación melodiosa. Aun cuando el habla de una persona con afasia de Wernicke grave no tiene sentido, su prosodia suena normal. Como señalan Goodglass y Kaplan (1972), una persona con afasia de Wernicke puede «oírse como un orador normal si se escucha a distancia, debido a su fluidez y al contexto melódico de su habla». (A no ser, claro está, que al acercarnos oigamos el discurso con la suficiente claridad como para darnos cuenta de que carece de significado). En contraposición, las lesiones que producen afasia de Broca no sólo desintegran la gramática sino que también afectan gravemente a la prosodia. En la afasia de Broca, la articulación es tan laboriosa y las palabras se pronuncian tan despacio que el paciente tiene pocas oportunidades de manifestar algún elemento rítmico; y debido a la relativa carencia de palabras funcionales, hay poca variación en el énfasis o el tono de voz.

Datos de estudios realizados con personas normales y pacientes con lesiones cerebrales sugieren que la prosodia es una función especial del hemisferio derecho. Esta función indudablemente se relaciona con la labor más amplia de este hemisferio en cuanto a las capacidades musicales y la expresión y reconocimiento de las emociones: la producción de prosodia es algo así como cantar y la prosodia a menudo sirve de vehículo para expresar la emoción.

Weintraub, Mesulam y Kramer (1981) evaluaron la capacidad de pacientes con daño en el hemisferio derecho para reconocer y expresar elementos prosódicos del habla. En un experimento ellos mostraron a sus sujetos dos imágenes, nombraron una de ellas y pidieron a los

sujetos que señalaran la apropiada. Por ejemplo, les enseñaron una imagen de un invernadero y una casa pintada de verde. En el habla, distinguimos entre las palabras inglesas «*greenhouse*» (invernadero) y «*green house*» (casa verde) por el acento: *GREEN house* significa lo primero, y *GREEN HOUSE* (sílabas pronunciadas con el mismo énfasis) lo segundo. En un experimento posterior, Weintraub y sus colegas examinaron la capacidad de los sujetos para detectar simplemente diferencias de prosodia. Presentaron pares de frases y preguntaron a los sujetos si eran las mismas o diferentes. Los pares de frases o bien eran idénticas o diferían en cuanto a la entonación (por ejemplo, *¿Margo toca el piano?* y *Margo toca el piano*) o respecto a dónde se ponía el énfasis (por ejemplo, *ESTEBAN conduce el coche* y *Esteban conduce el COCHE*). Los pacientes con lesiones en el hemisferio derecho (pero no los sujetos del grupo de referencia) tuvieron un pobre rendimiento en estas dos tareas. Así pues, presentaron un déficit en la comprensión de la prosodia.

Para examinar la producción, los investigadores mostraron dos frases escritas e hicieron una pregunta sobre ellas. Por ejemplo, presentaron el siguiente par de frases:

El hombre fue andando al supermercado.

La mujer se desplazó hasta la zapatería.

Se les pidió a los sujetos que respondieran a preguntas leyendo una de las frases. Inténtese hacerlo. Léase la pregunta siguiente y después léase en voz alta la frase (de las que se acaban de presentar) que contesta a esa pregunta.

¿Quién fue andando al supermercado, el hombre o la mujer?

En la pregunta se dice que alguien fue andando al supermercado, pero pregunta qué persona. Cuando se responde a una pregunta como ésta, las personas normalmente enfatizan el elemento de información que se solicita; en dicho caso dicen: «El *hombre* fue andando al supermercado». Sin embargo, Weintraub y sus colegas encontraron que, aunque los pacientes con daño en el hemisferio derecho elegían la frase correcta, fallaban o bien al enfatizar la palabra o enfatizaban una palabra equivocada. Por lo tanto, el hemisferio derecho desempeña un papel tanto en la producción como en la percepción de la prosodia.

prosodia Uso de cambios de entonación y énfasis para añadir significado al habla aparte del especificado por las palabras concretas; es un medio importante de comunicación de emociones.

resumen intermedio

Producción y comprensión del habla: mecanismos cerebrales

Dos regiones cerebrales son especialmente importantes para la comprensión y la producción del lenguaje. El área de Broca, localizada en el lóbulo frontal izquierdo justo por delante de la región de la corteza motora primaria que controla los músculos del habla, está implicada en su producción. Esta región contiene los recuerdos de las secuencias de movimientos musculares que producen las palabras, cada uno de los cuales está conectado con su equivalencia auditiva en la parte posterior del cerebro. La afasia de Broca —que se debe a la lesión del área de Broca, regiones adyacentes a la corteza frontal, y la sustancia blanca subyacente— consiste en diversos grados de agramaticalidad, anomia y dificultades en la articulación.

El área de Wernicke, que se halla en la zona posterior del lóbulo temporal superior, está implicada en la percepción del habla. La región inmediatamente adyacente al área de Wernicke, aquí denominada área posterior del lenguaje, se necesita para comprender el habla y para convertir los pensamientos en palabras. Supuestamente, el área de Wernicke incluye recuerdos de los sonidos de las palabras, cada una de las cuales está conectado a través del área posterior del lenguaje con circuitos que contienen recuerdos de las propiedades de las cosas que denotan las palabras, y con circuitos responsables de su pronunciación. El daño restringido al área de Wernicke origina sordera pura para palabras —pérdida de la capacidad de entender el habla, aunque se conserva la producción del habla y la capacidad de lectura y de escritura—. La afasia de Wernicke, causada por una lesión del área de Wernicke y del área posterior del lenguaje, consiste en una deficiente comprensión del habla, mala repetición y producción de un habla fluida, sin significado. La afasia transcortical sensorial, producida por un daño del área posterior del lenguaje, incluye mala comprensión y producción del habla, pero los pacientes pueden repetir lo que oyen. Así, los síntomas de la afasia de Wernicke [AW] están formados por los de la afasia transcortical sensorial [ATS] más los de la sordera pura para palabras [SPP]. (AW= ATS + SPP). El hecho de que las personas con afasia transcortical sensorial puedan repetir palabras que no pueden entender sugiere que existe una conexión directa entre el área de Wernicke y el área de Broca. Por supuesto que la hay: el fascículo arqueado. El daño de este haz de axones produce afasia de conducción: deterioro de la capacidad de repetir exactamente lo que se ha escuchado, sin que se altere la capacidad para comprender o producir un habla con significado.

El significado de las palabras es nuestro recuerdo de objetos, acciones y otros conceptos asociados con ellos. Estos significados son recuerdos que se almacenan en la corteza asociativa, no en las áreas del habla en sí mismas. La

anomia pura, provocada por daño del lóbulo parietal o el temporal, consiste en dificultad para encontrar las palabras, en particular para denominar los objetos. Algunos pacientes tienen una dificultad específica con los nombres propios, mientras que otros tienen problemas con los nombres comunes; la mayoría de los pacientes tienen pocas dificultades con los verbos. El daño del área de Broca y las regiones circundantes altera la capacidad de denominar acciones —pensar en verbos apropiados—. La lesión cerebral puede asimismo afectar las «definiciones» así como las «entradas» en el diccionario mental; el daño de regiones específicas de la corteza asociativa ciertamente borra ciertas categorías de significados de palabras.

El hemisferio izquierdo desempeña el papel más importante en las capacidades lingüísticas de las personas sordas que utilizan el lenguaje de señas, como sucede en las personas que se comunican acústicamente. No obstante, el hemisferio derecho interviene en los aspectos más sutiles, figurativos, del habla, tanto en personas sordas como en oyentes normales.

La localización de las asambleas celulares que codifican las palabras de diferentes lenguas en los cerebros de las personas bilingües parece hallarse en aproximadamente las mismas zonas, aunque un estudio sugiere que puede haber alguna sutil disociación. La separación de las asambleas celulares que representan las reglas gramaticales de distintas lenguas puede ser más importante.

La prosodia incluye cambios en la entonación, ritmo y énfasis que añaden significado, especialmente significado emocional, a la frase que decimos. Parece ser que los mecanismos neurales que controlan los elementos de prosodia del habla residen en el hemisferio derecho.

Considerando que se han descrito tantos términos y síntomas en este apartado, se proporciona una tabla que los resume (véase la **tabla 15.1**).

Trastornos de la lectura y la escritura

La lectura y la escritura se relacionan estrechamente con la escucha y el habla; así pues, las capacidades de lenguaje oral y de lenguaje escrito tienen muchos mecanismos cerebrales en común. En este apartado se examinan las bases neurales de los trastornos de la lectura y la escritura. Como se verá, el estudio de dichos trastornos ha proporcionado cierta información útil e interesante.

Relación con la afasia

La capacidad de lectura y escritura de las personas con afasia casi siempre es similar a su capacidad de habla y de comprensión de la misma. Por ejemplo, los pacientes

tabla 15.1

Síndromes afásicos producidos por daño cerebral					
TRASTORNO	ÁREAS LESIONADAS	HABLA ESPONTÁNEA	COMPRENSIÓN	REPETICIÓN	DENOMINACIÓN
Afasia de Wernicke	Porción posterior de la circunvolución temporal superior (área de Wernicke) y áreas posteriores del lenguaje	Fluida	Deficiente	Deficiente	Deficiente
Sordera pura para palabras	Área de Wernicke o su conexión con la corteza auditiva primaria	Fluida	Deficiente	Deficiente	Buena
Afasia de Broca	Corteza frontal rostral a la base de la corteza motora primaria (área de Broca)	No fluida	Buena	Deficiente*	Deficiente
Afasia de conducción	Sustancia blanca debajo del lóbulo parietal por encima de la cisura lateral (fascículo arqueado)	Fluida	Buena	Deficiente	Buena
Afasia anómica	Varias partes de los lóbulos parietal y temporal	Fluida	Buena	Buena	Deficiente
Afasia transcortical sensorial	Área posterior del lenguaje	Fluida	Deficiente	Buena	Deficiente

*Puede ser mejor que el habla espontánea.

con afasia de Wernicke tienen tanta dificultad para leer y escribir como para hablar y comprender el habla. Los pacientes con afasia de Broca comprenden lo que leen así como pueden entender el habla, pero su lectura en voz alta es, por supuesto, deficiente. Si su habla es agramatical, igualmente lo es su escritura; y fallan en la misma medida en comprender la gramática cuando escuchan el habla, que al leer. Los pacientes con afasia de conducción generalmente tienen algunas dificultades para leer; y cuando leen en voz alta, a menudo producen parafasias semánticas (decir sinónimos para algunas de las palabras que leen), del mismo modo que lo hacen cuando intentan repetir lo que oyen. Dependiendo de la sede de la lesión, algunos pacientes con afasia transcortical sensorial pueden leer en voz alta con exactitud, pero no logran comprender lo que leen.

Hay unas cuantas excepciones a esta regla. Por ejemplo, Semenza, Cipolotti y Denes (1992) estudiaron a una paciente con una afasia fluida grave. Aunque no podía entender el habla de los demás, podía leer. Entendía claramente lo que leía, ya que podía seguir instrucciones escritas. Y aunque su habla espontánea no tenía significado y no podía denominar objetos, podía escribir sus nombres y leer en voz alta. Era obvio que su comprensión y producción del lenguaje oral eran muy diferentes

de la del lenguaje escrito. Aunque casos como éste no son frecuentes, esto indica que nuestras capacidades verbales se sirven de una gran cantidad de módulos neurales individuales. Sin duda, leer y escribir comparten muchos módulos con la comprensión y la producción oral, pero algunos módulos se dedican a métodos de comunicación concretos.

Alexia pura

Déjérine (1892) describió un interesante síndrome, que ahora se denomina **alexia pura**, o a veces *ceguera pura para las palabras* o *alexia sin agrafía*. Su paciente tenía una lesión en la corteza visual del lóbulo occipital izquierdo y la parte posterior del cuerpo caloso. El paciente aún podía escribir, aunque había perdido la capacidad de leer. De hecho, si se le mostraba algo que había escrito él mismo, no podía leerlo.

Hace varios años, el autor y algunos colegas estudiaron el caso de un hombre con alexia pura que descubrió

alexia pura Pérdida de la capacidad de leer sin pérdida de la capacidad de escribir; está producida por un daño cerebral.

2 [redacted] Lane,
[redacted], [redacted].
26 Sept. 1970.

Dear Dr. Warrington,

Thank you for your letter of September 16. I please to please to be at your office between 10:00 am and Friday 17 October.

I still find it very odd to be able to write this letter but not to be able to read it back a few minutes later. I much appreciate the opportunity of seeing you.

Yours sincerely
Harry X.

figura 15.20

Carta escrita a la Dra. Elizabeth Warrington por un paciente con alexia pura. La carta dice lo siguiente: “Querida Dra. Warrington, gracias por su carta del 16 de septiembre. Estaré encantado de ir a su despacho entre las 10-10.30 del viernes 17 de octubre. Todavía me resulta muy extraño poder escribir esta carta, pero no ser capaz de leerla unos minutos más tarde. Me alegro de tener la oportunidad de verla. Le saluda atentamente, Harry X. (De McCarthy, R. A., y Warrington, E. K. *Cognitive Neuropsychology: A Clinical Introduction*. San Diego: Academic Press, 1990. Reproducido con permiso).

su capacidad para escribir de una curiosa manera. Unos cuantos meses después de haber sufrido un traumatismo craneoencefálico que le causó daño cerebral, él y su mujer estaban observando al técnico que reparaba su lavadora. El paciente quiso decir algo en privado a su mujer, de modo que cogió un papel y le escribió una nota. Cuando se lo estaba dando, de pronto ambos se dieron cuenta con asombro que pese a no poder leer, ¡podía escribir! Su mujer le llevó la nota al neurólogo, quien pidió al paciente que la leyera. Aunque recordaba lo esencial del mensaje, no pudo leer las palabras. Desafortunadamente, no se conserva la nota, pero en la figura 15.20 se representa el escrito de otra persona con alexia pura (véase la **figura 15.20**).

Aunque los pacientes con alexia pura no pueden leer, pueden reconocer las palabras que se les deletrean en

voz alta; por lo tanto, no han perdido el recuerdo de su ortografía. La alexia pura es, indiscutiblemente, un trastorno perceptivo: es similar a la sordera pura para palabras, salvo en que el paciente tiene problemas con las aferencias visuales, no con las auditivas. El trastorno se debe a lesiones que impiden a la información visual llegar a la corteza extraestriada del hemisferio izquierdo (Damasio y Damasio, 1983; 1986). La figura 15.21 explica



Para saber más sobre la alexia pura, véase el CD interactivo.

la razón de que el primero de estos pacientes, visto por Déjérine, no pudiera leer. (En la **animación 15.3: Alexia pura**, se explica también el daño cerebral que origina este trastorno). El primer esquema muestra la vía que seguiría la información visual si una persona tuviera dañada *sólo la corteza visual primaria izquierda*. En dicho caso, la persona no tendría visión en el campo visual derecho: no vería nada a la derecha del punto de fijación. Pero las personas con este trastorno pueden leer. Su único problema es que tienen que mirar a la derecha de cada palabra para poder verla entera, lo que significa que leen algo más despacio que alguien con visión completa..

Tracemos el flujo de la información visual en una persona con esta lesión cerebral. La información procedente del lado izquierdo del campo visual se transmite a la corteza estriada derecha (corteza visual primaria), y después a las circunvoluciones lingual y fusiforme —una región de la corteza extraestriada que interviene en el reconocimiento del texto escrito—. Desde ahí, la información cruza por la zona posterior del cuerpo calloso y se transfiere a la corteza extraestriada izquierda y luego a los mecanismos del habla localizados en el lóbulo frontal izquierdo. De este modo, la persona puede leer las palabras en voz alta (véase la **figura 15.21a**).

En el segundo esquema se representa el caso del paciente de Déjérine. Adviértase cómo la lesión adicional del cuerpo calloso impide a la información visual relativa al texto escrito llegar a la parte posterior del hemisferio izquierdo. Sin esta información, el paciente no puede leer (véase la **figura 15.21b**).

Hay que señalar que los diagramas mostrados en la figura 15.21 son tan simples y esquemáticos como es posible. Ilustran sólo la vía que interviene en ver una palabra y pronunciarla, sin considerar las estructuras neurales que podrían estar implicadas en comprender su significado. Como se verá más adelante en este capítulo, los datos de pacientes con lesiones cerebrales indican que ver y pronunciar palabras puede tener lugar independientemente de comprenderlas. Así, aunque los diagramas sean esquemáticos, no carecen de lógica, dado lo que se sabe acerca de los componentes neurales del proceso de lectura.

Supuestamente, algunas partes de la corteza visual asociativa están implicadas en la percepción de las palabras escritas. El hecho de que el daño del extremo posterior del cuerpo calloso afecte al intercambio de información

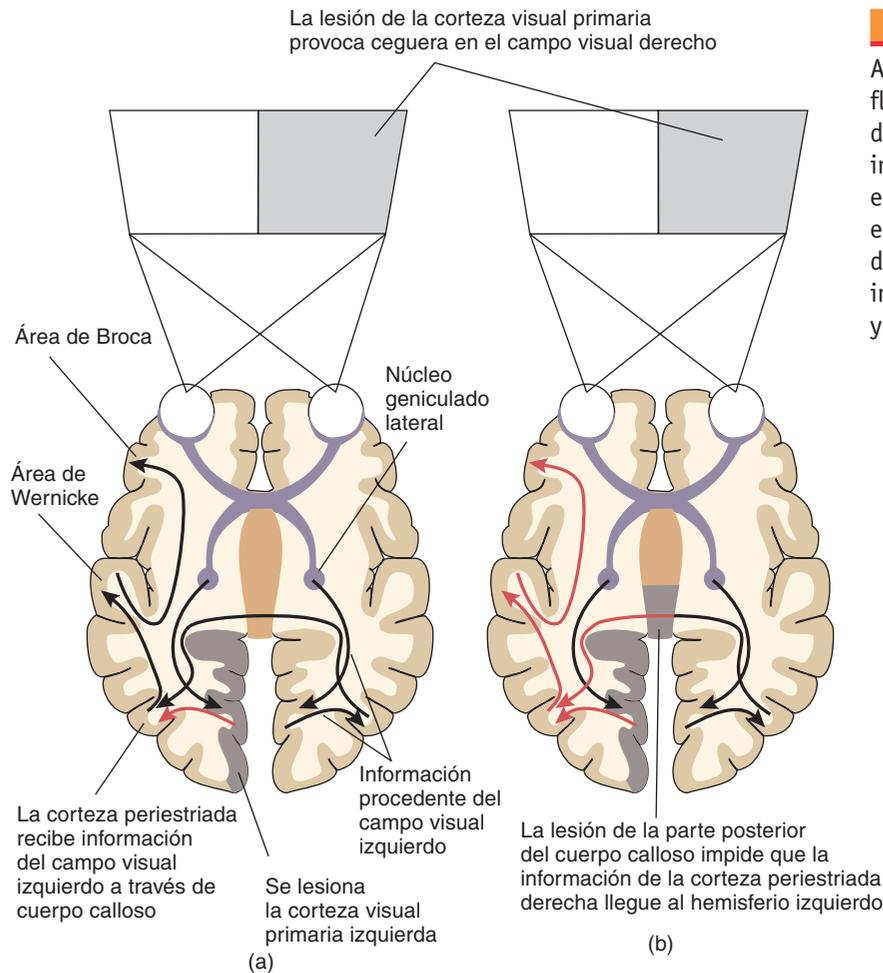


figura 15.21

Alexia pura. Las flechas rojas indican el flujo de información interrumpido por el daño cerebral. (a) Vía que sigue la información cuando una persona con daño en la corteza visual primaria izquierda lee en voz alta. (b) Una lesión adicional de la parte posterior del cuerpo calloso interrumpe el flujo de información y produce alexia pura.

referente a la forma de las palabras sugiere que la corteza extraestriada puede ser responsable de este análisis. Petersen y cols. (1990) obtuvieron resultados que apoyan tal sugerencia. Los investigadores utilizaron una exploración con TEP para medir el flujo sanguíneo cerebral regional mientras presentaban a los sujetos cuatro tipos de estímulos visuales: formas desconocidas parecidas a letras, secuencias de consonantes, palabras vacías pronunciables y palabras reales. Encontraron que una región en la parte medial de la corteza extraestriada se activaba sólo cuando se veían palabras vacías pronunciables o palabras reales. Sus hallazgos sugieren que esta región participa en el reconocimiento de combinaciones conocidas de letras (véase la *figura 15.22*).

Se recordará que la escritura no es la única forma de lenguaje perceptible; las personas con sordera pueden comunicarse por medio del lenguaje de señas tan bien como los oyentes normales pueden hacerlo por medio del lenguaje hablado. Hickok y cols. (1995) relataron un caso de «ceguera para las señas», causada por un daño similar al que provoca la alexia pura. La paciente, una mujer diestra con sordera, sufrió un ictus que le dañó el lóbulo occipital izquierdo y la zona posterior del cuerpo calloso.

La lesión no afectó su capacidad para comunicarse por señas formando frases coherentes, así que no presentó una afasia similar a la de Wernicke. Sin embargo, ya no pudo entender el lenguaje de señas de otras personas, y perdió la capacidad de leer. Mostraba cierta capacidad para comprender señas aisladas (correspondientes a palabras individuales), pero no podía comprender frases formadas por señas.

En el capítulo 6 se mencionó que la agnosia visual es una deficiencia perceptiva, debido a la cual las personas con daño bilateral en la corteza visual asociativa no pueden reconocer objetos mediante la vista. Los pacientes con alexia pura no presentan agnosia visual: pueden reconocer los objetos y proporcionar su nombre. De manera similar, las personas con agnosia visual siguen pudiendo leer. Así pues, el análisis perceptivo de los objetos y el de las palabras requieren distintos mecanismos cerebrales. Este hecho es tan interesante como sorprendente. En verdad, la capacidad de leer no puede haber modelado la evolución del cerebro humano, ya que la invención de la escritura data sólo de hace unos cuantos miles de años, y hasta épocas recientes la inmensa mayoría de la población mundial era analfabeta. Por lo tanto, la lectura y el reco-

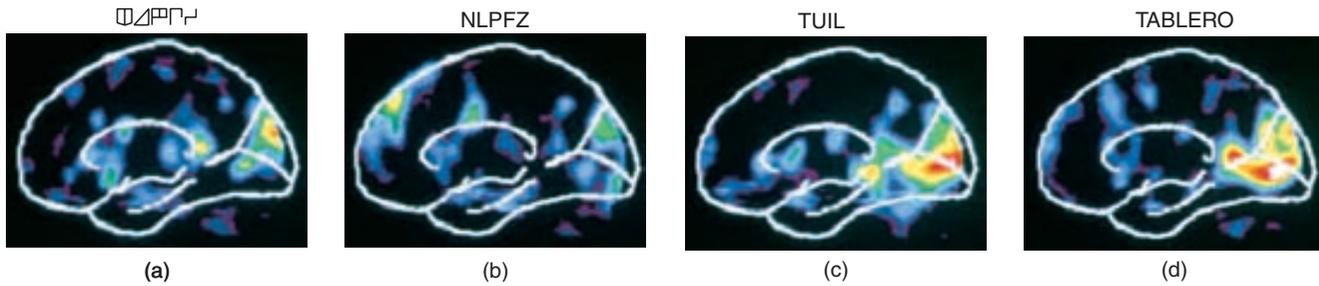


figura 15.22

Imágenes de TEP de la cara medial del encéfalo de sujetos que leían (a) formas parecidas a letras, (b) secuencias de consonantes, (c) palabras vacías pronunciables (igual que en texto) o (d) palabras reales.

(De Petersen, S. E., Fox, P. T., Snyder, A. Z., y Raichle, M. E. *Science*, 1990, 249, 1041–1044. Reproducido con permiso).

nocimiento de objetos se sirven de mecanismos cerebrales que indudablemente existían mucho antes de que se inventara la escritura. Como concluyen Patterson y Ralph (1999), la selección natural nos ha dotado de mecanismos cerebrales para la percepción visual, el habla, y la comprensión del lenguaje hablado. Nuestra capacidad de reconocer palabras y entenderlas sin duda utiliza estos mecanismos. Aunque puede argumentarse que hemos heredado mecanismos cerebrales que desempeñan una función especial en el *lenguaje*, no se puede decir lo mismo respecto a los mecanismos cerebrales que usamos para leer y escribir.

Al menos dos lenguas escritas fueron inventadas por determinados individuos. El *hangul*, la forma escrita de la lengua coreana, fue inventado por el rey Sejong (y sus discípulos) en el siglo XIV. Los caracteres del alfabeto *hangul* están diseñados para que parezcan las formas que toma la boca cuando se pronuncian. A principios del siglo XIX, Sequoyah, un *cherokee* que vivía en lo que ahora es el estado de Carolina del Norte, reconoció el valor de las «hojas hablantes» que los colonos europeos usaban para registrar información y enviarse mensajes entre ellos. Pasó doce años desarrollando una versión escrita de su lenguaje. Al principio, intentó desarrollar símbolos pictográficos para representar palabras individuales, pero abandonó aquel intento cuando su complejidad se hizo obvia. Entonces analizó los sonidos de su lengua y seleccionó 85 símbolos —basándose en letras inglesas y griegas que encontró en libros, más algunas otras que se inventó—. No conocía los sonidos que representaban las letras inglesas y griegas, de modo que los sonidos que les asignó no guardaban relación con los de las lenguas de las que procedían. A los pocos meses de que se introdujera el alfabeto de Sequoyah, miles de *cherokees* aprendieron a leer y escribir.

Para las personas que pueden oír, la comprensión del lenguaje escrito depende del conocimiento previo del lenguaje hablado. (Aprender a leer resulta un proceso más

difícil para las personas sordas, ya que los lenguajes de señas no pueden traducirse palabra por palabra al lenguajes hablados que representan los lenguajes escritos). Supuestamente, una vez que se ha percibido e identificado una palabra escrita, se puede comprender su significado (y el significado de frases compuestas por grupos de palabras) utilizando los mismos mecanismos cerebrales que se emplean para entender el habla. La cuestión es: ¿cuál es la naturaleza de los mecanismos perceptivos que se usan para identificar las palabras escritas? ¿Por qué una persona con daño en una parte determinada del cerebro puede reconocer objetos pero no palabras, mientras que una persona con daño en otra parte del cerebro puede reconocer palabras pero no objetos? Behrmann, Nelson y Sekuler (1998) sugieren que el reconocimiento de objetos reales implica varios tipos diferentes de claves: profundidad, color, luminosidad, sombra, textura de su superficie, etc. Por otro lado, el reconocimiento de palabras escritas conlleva la detección de unas cuantas características específicas —principalmente bordes, longitud de las líneas, y ángulos, que son analizadas por la corteza extraestriada—. En otras palabras, la percepción de objetos es más redundante, y cuando se pierde parte de la información el sujeto puede seguir reconociéndolos razonablemente bien.

El estudio minucioso de las capacidades perceptivas de personas con alexia pura ha demostrado que existen otros déficits de percepción además de la ceguera para palabras. Por ejemplo, dos estudios encontraron que los músicos con alexia pura también perdían la capacidad de leer música (Horikoshi y cols., 1997; Beversdof y Heilman, 1998). El paciente estudiado por Horikoshi y sus colegas era asimismo incapaz de reconocer símbolos visuales, tales como las señales de tráfico. El reconocimiento visual de palabras, notas musicales y otros símbolos presuntamente implica tipos similares de análisis perceptivo.

En un estudio de neuroimagen funcional llevado a cabo por Büchel, Price y Friston (1998) se encontraron pruebas de que existe una región del cerebro que parece

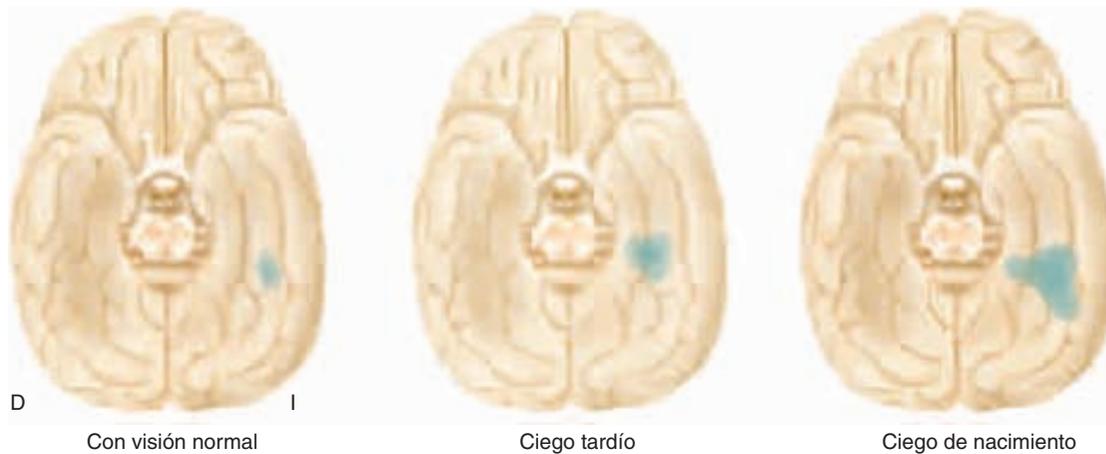


figura 15.23

Imagen promediada de TEPs de la cara ventral de encéfalos de personas con visión normal, personas que eran ciegas desde el nacimiento, y personas que se quedaron ciegas en una etapa posterior de la vida, obtenidos mientras los sujetos leían, por medio de la vista o mediante *Braille*, palabras o secuencias de letras sin significado. En todos los casos, la tarea de leer activó el área BA37, localizada en la zona basal posterior del lóbulo temporal izquierdo.

(Modificado de Büchel, C., Price, C., y Friston, K. *Nature*, 1998, 394, 274–277).

estar implicada en el reconocimiento de palabras tanto en personas con visión normal como en invidentes. Los investigadores presentaron a los sujetos —videntes, ciegos de nacimiento, y ciegos tardíos— palabras o secuencias de letras sin significado, visualmente o con letras de Braille. En los tres grupos de sujetos, la lectura de las palabras activó la zona basal posterior del lóbulo temporal izquierdo —una región conocida como BA37— (véase la *figura 15.23*).

Entendiendo la lectura

La mayoría de los investigadores opinan que la lectura implica al menos dos procesos distintos: reconocer rápidamente la palabra como un todo y pronunciar cada una de sus letras. Cuando se ve una palabra que resulta familiar, por lo general se la reconoce por su grafía y se pronuncia —proceso conocido como **lectura global de palabra**—. (En cambio, las palabras muy largas puede que se perciban como segmentos formados cada uno por varias letras). En el segundo método, que es el que se emplea con las palabras desconocidas, se necesita reconocer las letras individuales y saber cómo suenan éstas. A este proceso se le llama **lectura fonética**.

Es fácil obtener pruebas de nuestra capacidad para pronunciar palabras. De hecho, uno puede comprobar por sí mismo que la lectura fonética existe intentando leer las siguientes palabras:

glab trisk chint

Bien, como se ha podido ver, en realidad no son palabras; pero probablemente no se hayan tenido problemas para pronunciarlas. Obviamente, no se han *reconocido*, ya que lo más probable es que no se hayan visto nunca. Por lo tanto, uno ha tenido que basarse en lo que sabe acerca de los sonidos que están representados por determinadas letras (o por grupos de letras, como *ch*) para figurarse cómo se pronuncian las palabras.

La mejor prueba a favor de que sea posible leer palabras sin pronunciarlas, utilizando el procedimiento de palabra global, la aportan estudios de pacientes con una dislexia adquirida. *Dislexia* significa «lectura defectuosa». Las dislexias *adquiridas* son aquellas causadas por lesiones cerebrales de personas que ya saben leer. Por contraposición, las dislexias *del desarrollo* se refieren a dificultades de lectura que se manifiestan cuando los niños están aprendiendo a leer. Las dislexias del desarrollo, que pueden implicar anomalías en los circuitos cerebrales, se discuten en un apartado posterior.

La figura 15.24 ilustra algunos componentes de los procesos de lectura. El diagrama es una simplificación excesiva de procesos muy complejos, pero ayuda a organizar algunos de los datos obtenidos por los investigado-

lectura global de palabra Leer reconociendo una palabra como un todo; «lectura mediante la vista».

lectura fonética Leer descifrando el significado fonético de secuencias de letras, «lectura mediante el sonido».

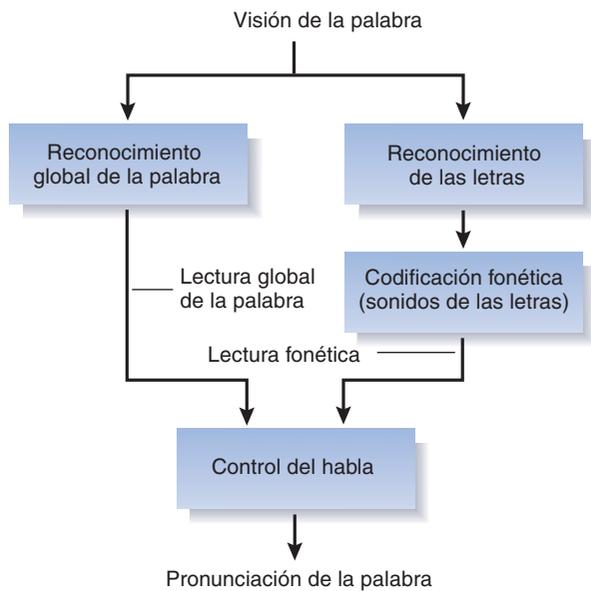


figura 15.24

Modelo simplificado del proceso de lectura, en el que se muestra la lectura global y la lectura fonética. La lectura global se utiliza en el caso de las palabras más conocidas; la lectura fonética se emplea cuando las palabras no resultan familiares o no tienen sentido (como *glab*, *trisk*, o *chint*).

res. En este esquema sólo se consideran la lectura y la pronunciación de palabras individuales, no la comprensión del significado del texto. Cuando se ve una palabra conocida, normalmente se la reconoce como un todo y se pronuncia. Si se ve una palabra desconocida o una palabra vacía pronunciable, se necesita intentar leerla fonéticamente (véase la *figura 15.24*).

Aunque los investigadores han descrito varios tipos de dislexias adquiridas, aquí se mencionarán cinco de ellas. La **dislexia superficial** es un déficit de la lectura global de la palabra, por lo general causado por una lesión de la zona lateral del lóbulo temporal izquierdo lateral (Marshall y Newcombe, 1973; McCarthy y Warrington, 1990; Paterson y Ralph, 1999). El término *superficial* refleja el hecho que las personas con este trastorno cometen errores referentes a la forma visual de las palabras y las reglas de pronunciación, no al significado

dislexia superficial Trastorno de lectura debido al cual una persona puede realizar una lectura fonética de las palabras, pero tiene dificultades para leer palabras de ortografía extraña siguiendo el procedimiento de palabra global.

dislexia fonológica Trastorno de lectura debido al cual una persona puede leer palabras conocidas, pero tiene dificultad para leer palabras desconocidas o palabras vacías pronunciables.

de las palabras, el cual es, metafóricamente, «más profundo» que su forma.

Ya que los pacientes con dislexia superficial tienen dificultades para reconocer las palabras como un todo, se ven obligados a pronunciarlas. Así, pueden leer con facilidad palabras con una ortografía a la que está acostumbrado, como *mano*, *mesa* o *barbilla*. Pero les cuesta leer palabras con ortografía extraña, tales como (en inglés) *sew*, *pint* y *yacht*. De hecho, pueden leer estas palabras como *sue*, *pinnt* y *yatchet* (carentes de significado). No tienen problemas para leer palabras vacías pronunciables, como *glab*, *trisk* o *chint*. Debido a que las personas con dislexia superficial no pueden llevar a cabo un reconocimiento global de las palabras basándose en su forma, tienen, en consecuencia, que escuchar su propia pronunciación para entender lo que están leyendo. Si leen la palabra *pint* y la pronuncian *pinnt*, dirán que esa no es una palabra inglesa (que no lo es, si se pronuncia así). Si la palabra tiene un homófono, será imposible entenderla a menos que se lea en el contexto de una frase determinada. Por ejemplo, si se escucha la palabra inglesa *pair* sola, sin tener más información, no se puede saber si el que habla se refiere a *pair*, *pear* o *pare* (*par*, *pera* o *arañar* —cuya pronunciación en inglés es similar—). Así, un paciente con dislexia superficial que lee la palabra *pair* puede decir: «...Podría tratarse de dos cosas: manzanas y... o lo que usted hace con las uñas». (Gurd y Marshall, 1993, p. 594) (véase la *figura 15.25*).

Los pacientes con **dislexia fonológica** tienen el problema contrario; pueden leer por el procedimiento de

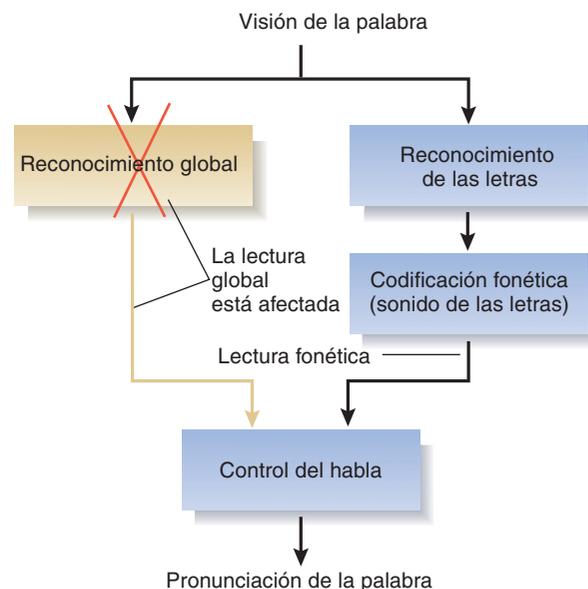
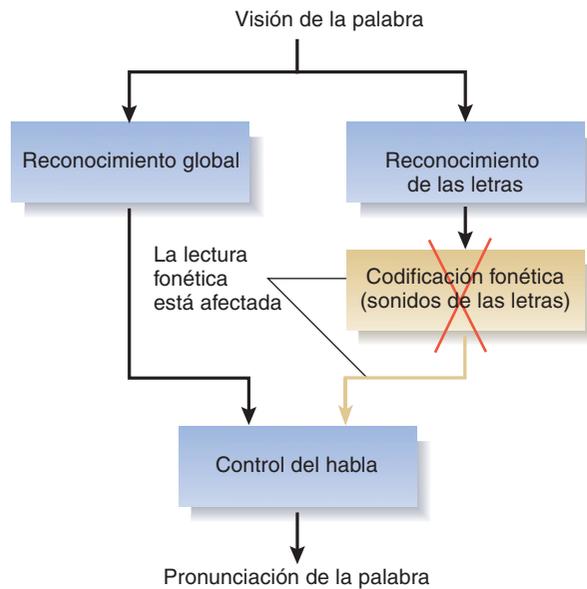


figura 15.25

Explicación hipotética de la dislexia superficial. La lectura global está afectada; sólo se mantiene la lectura fonética.

**figura 15.26**

Explicación hipotética de la dislexia fonológica. La lectura fonética está dañada; sólo se mantiene la lectura de palabra total.

palabra global pero no pueden pronunciar las palabras. Así, pueden leer palabras con las que ya están familiarizados pero les cuesta mucho llegar a comprender cómo se leen las palabras desconocidas o las palabras vacías pronunciables (Beavois y Dérouesn , 1979; Dérouesn  y Beauvois, 1979). (En este contexto, *fonología* —libremente traducida como «leyes del sonido»— se refiere a la relación entre las letras y los sonidos que representan). Quienes padecen dislexia fonológica pueden ser excelentes lectores si ya han adquirido un buen vocabulario de lectura antes de que sucediera el daño cerebral.

La dislexia fonológica proporciona una prueba más de que la lectura global de la palabra implica diferentes mecanismos cerebrales. La lectura fonológica, que es la única manera como se pueden leer palabras vacías o palabras que aún no se han aprendido, conlleva algún tipo de descodificación de las letras en sonidos. Obviamente, la lectura fonológica del inglés requiere algo más que descodificar el sonido que produce una sola letra, ya que, por ejemplo, algunos sonidos se transcriben como secuencias de dos letras (como *th* o *sh*), y cuando se añade la letra e al final de una palabra se alarga una vocal que contiene la palabra (*can* se convierte en *cane*) (pronunciado *kein*) (véase la **figura 15.26**).

La dislexia fonológica por lo general se debe a un daño del lóbulo frontal izquierdo (Price, 1998; Fiez y Petersen, 1998). En un estudio con TEP, Fiez y cols. (1999) encontraron que la lectura fonológica activaba el área de Broca y la región insular izquierda. Los autores sugieren que la lectura «fonológica» en realidad puede implicar

articulación —que decimos en voz alta las palabras no tanto al «oír las» en nuestra cabeza como al sentir que las pronunciamos en silencio—. Por supuesto, ambos procesos podrían darse simultáneamente.

La lengua japonesa aporta una distinción particularmente interesante entre la lectura fonética y la lectura global. La lengua japonesa se sirve de dos tipos distintos de símbolos escritos. Los símbolos *kanji* son símbolos pictográficos, adoptados de la lengua china (aunque se pronuncian como palabras japonesas). Así pues, representan conceptos mediante signos visuales pero no aportan una guía para pronunciarlas. La lectura de palabras expresadas en símbolos *kanji* es, por lo tanto, análoga a la lectura global de palabra. Los símbolos *kana* son representaciones fonéticas de sílabas; de modo que codifican información acústica. Estos símbolos se utilizan principalmente para representar palabras extranjeras o palabras japonesas que el lector corriente probablemente no podría reconocer si se representaran mediante sus símbolos *kanji*. Leer palabras escritas expresadas en símbolos *kana* es obviamente una tarea fonética.

Estudios de personas japonesas con daño cerebral localizado han demostrado que la lectura de los símbolos *kana* y *kanji* involucra distintos mecanismos cerebrales (Iwata, 1984; Sakurai y cols., 1994; Sakurai, Ichikawa, y Mannen, 2001). La dificultad para leer símbolos *kanji* es semejante a la dislexia superficial, mientras que la dificultad en la lectura de los símbolos *kana* es análoga a la dislexia fonológica. Un estudio de neuroimagen funcional sugiere que la región basal del lóbulo temporal posterior izquierdo ( rea BA37) interviene en la lectura de los símbolos *kanji*, mientras que la corteza extraestriada y la región temporoparietal lo hace en la lectura de los símbolos *kana* (Sakurai y cols., 2000).

 Qu  sucedería si un individuo sufriera un daño cerebral que no le dejara ciego pero que suprimiera su capacidad de leer palabras tanto por el procedimiento de lectura global como por el de lectura fonética?  Ser a *totalmente* incapaz de leer? La respuesta es no —no del todo—. Tendría un trastorno conocido como **dislexia para la forma de las palabras** o **dislexia de deletreo** (Warrington y Shallice, 1980). Aunque los pacientes con dislexia para la forma de las palabras no pueden reconocer las palabras como un todo ni pronunciarlas fonéticamente, conservan la capacidad de reconocer letras individuales y pueden leer las palabras si se les permite deletrearlas. Por lo tanto, leen muy despacio, tomándose

dislexia para la forma de las palabras Trastorno por el cual una persona sólo puede leer una palabra tras haber deletreado cada una de las letras.

dislexia de deletreo Término alternativo para referirse a la dislexia para la forma de las palabras.

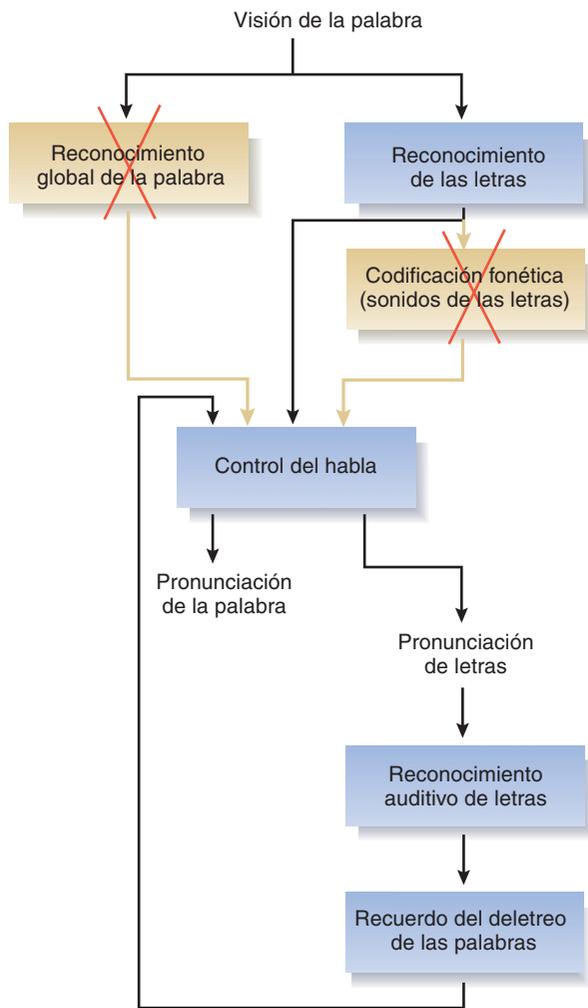


figura 15.27

Explicación hipotética de la dislexia de deleción. El paciente pronuncia las letras, reconoce las palabras, y luego las dice.

más tiempo para las palabras más largas. Como cabe suponer, los pacientes con dislexia para la forma de las palabras pueden identificar palabras que otro pronuncia en voz alta, al igual que pueden reconocer su propio deleción oral. Algunas veces, el déficit es tan grave que los pacientes tienen problemas para identificar letras individuales, en cuyo caso cometen errores al delectar que les impiden leer las palabras del texto. Por ejemplo, a un paciente estudiado por Patterson y Kay (1980), se le mostró la palabra *men* y dijo «h, e, n», *hen*. (Véase la *figura 15.27*).

Como se vio antes en este capítulo, reconocer una palabra hablada es diferente a comprenderla. Por ejemplo, los pacientes con afasia transcortical sensorial pueden repetir lo que se les dice aun cuando no den señales de haber entendido lo que han escuchado o han dicho. Lo

mismo puede decirse de la lectura. La **dislexia directa** se asemeja a la afasia transcortical sensorial, salvo que las palabras afectadas son las escritas, no las habladas (Schwartz, Marin y Saffran, 1979; Lytton y Brust, 1989; Gerhand, 2001). Los pacientes con dislexia directa pueden leer en voz alta, *aunque no pueden entender las palabras que dicen*. Tras sufrir un ictus que le dañó el lóbulo frontal y temporal izquierdos, el paciente de Lytton y Brust perdió la capacidad de comunicarse verbalmente; su discurso no tenía sentido y era incapaz de comprender lo que otros le decían. No obstante, podía leer palabras con las que estaba familiarizado. *No podía* leer palabras vacías pronunciables; por tanto, había perdido la capacidad de lectura fonética. Su déficit de comprensión parecía total: cuando los investigadores le presentaron una palabra y varias imágenes, una de las cuales correspondía a la palabra, leyó la palabra correctamente pero no pudo decir cuál de las imágenes casaba con ella. La paciente de Gerhand presentaba un patrón similar de déficits, excepto que era capaz de leer fonéticamente: podía articular palabras vacías pronunciables. Estos datos indican que las regiones cerebrales responsables de la lectura fonética y de la lectura global de las palabras están cada una de ellas directamente conectadas con regiones responsables del habla.

Varios investigadores han descrito un déficit opuesto al de la dislexia directa. Las personas con este trastorno, aún no denominado (podríamos llamarlo *comprensión sin lectura*), muestran cierta comprensión de palabras que no pueden leer (Margolin, Marcel, y Carlson, 1985). La paciente, R. F., sufrió un traumatismo craneoencefálico en un accidente de automóvil que lesionó gran parte de su lóbulo temporal izquierdo y parte del lóbulo occipital anterior. Presentaba un caso clásico de afasia anómica; de hecho, ha sido citada anteriormente en el apartado sobre este tema del presente capítulo. Aunque su habla era fluida y podía repetir cualquier cosa que se le dijera, no podía nombrar los objetos más habituales ni podía leer la mayoría de palabras. Sin embargo, podía emparejar imágenes de *objetos que no podía denominar con palabras que no podía leer*. Por ejemplo, cuando se le enseñó la imagen y las palabras que aparecen en la *figura 15.28*, inmediatamente señaló la palabra correcta, *bandera*; aun así no pudo nombrar el objeto ni leer ninguna de las palabras (véase la *figura 15.28*).

La paciente R. F. era completamente incapaz de hacer una lectura fonética. No obstante, el hecho de que pudiera emparejar palabras con imágenes indica que todavía podía percibir las por el procedimiento de lectura global. Como

dislexia directa Trastorno del lenguaje originado por una lesión cerebral en el cual la persona puede leer palabras en voz alta aunque no las comprende.

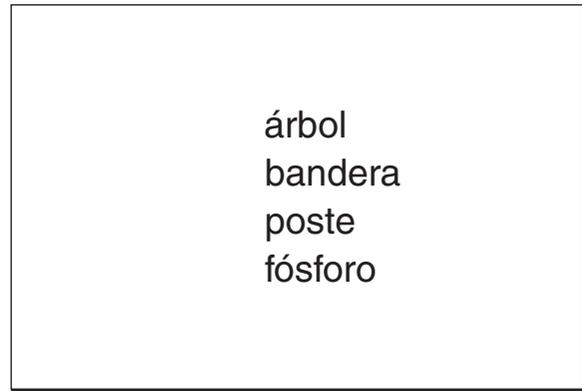


figura 15.28

Uno de los elementos de una prueba aplicada a la paciente R. F. Aunque no podía leer, podía seleccionar la palabra correspondiente a la imagen.

se mencionó en el caso clínico expuesto al principio de este capítulo, R. F. podía reconocer palabras mal escritas, aunque no pudiera leerlas.

Entendiendo la escritura

La escritura se basa en conocer las palabras que van a utilizarse, así como la estructura gramatical apropiada de las frases que van a formar. Por lo tanto, si un paciente es incapaz de expresarse mediante el habla, no sería de extrañar que presentara asimismo una alteración de la escritura.

Un tipo de trastorno de escritura implica dificultades de control motor —dirigir los movimientos de un bolígrafo o un lápiz para formar letras o palabras—. Los investigadores han descrito tipos específicos de trastornos de escritura que pertenecen a esta categoría. Por ejemplo, algunos pacientes pueden escribir números, pero no letras; otros pueden escribir letras mayúsculas, pero no letras minúsculas; otros pueden escribir consonantes, pero no vocales; otros pueden escribir con letras de uso corriente, pero no con letras de imprenta; y otros pueden escribir letras normalmente, pero tienen dificultades para colocarlas de una manera ordenada en la página (Cubelli, 1991; Alexander y cols., 1992; Margolin y Goodman-Schulman, 1992; Silveri, 1996).

El segundo tipo de trastorno de la escritura implica problemas de la capacidad de deletrear palabras, en contraposición a problemas para realizar movimientos de precisión con los dedos. El resto del presente apartado se dedicará a este tipo de trastorno. Al igual que leer, escribir (o, más específicamente, deletrear), implica más de un procedimiento. El primero se relaciona con la audición. Cuando los niños adquieren las capacidades lingüísticas, primero aprenden los sonidos de las palabras, luego aprenden a decirlas, luego a leerlas, y luego a escribirlas. Sin

duda, leer y escribir dependen estrechamente de las capacidades que se han aprendido previamente. Por ejemplo, para escribir la mayoría de las palabras, hemos de ser capaces de «pronunciarlas para nuestros adentros», es decir, escucharlas y articularlas mentalmente sin vocalizar. Si uno quiere comprobarlo, pruebe a escribir de memoria una palabra larga como *antiseparatista* y vea si puede hacerlo sin pronunciar para sí la palabra. Si uno recita un poema o canta una canción para sus adentros, susurrando, comprobará que su escritura se detiene.

Una segunda manera de escribir implica transcribir una imagen del aspecto que presenta una palabra particular —copiar una imagen visual mental—. ¿Alguna vez se ha examinado detenidamente la imagen de una palabra de modo que pudiera recordarse cómo se escribe? Algunas personas no dominan bien el deletreo fonológico y tienen que escribir ciertas palabras para ver si su forma es la correcta. Este procedimiento, obviamente, implica recuerdos *visuales*, no *acústicos*.

Un tercer modo de escribir implica memorizar secuencias de letras. Estas secuencias se aprenden como se aprenden los poemas o la letra de una canción. Por ejemplo, muchos americanos aprendieron a deletrear *Mississippi* con una tonadilla que era algo así como: **M**-i-ss-i-ss-i-pp-i, enfatizando las letras en negrita. (De manera parecida, la mayoría de los anglohablantes recitan el alfabeto con el ritmo de una canción infantil que se utiliza frecuentemente para enseñarlo). Este método implica memorizar secuencias de nombres de letras, no traducir los sonidos a sus correspondientes letras. Como se puede apreciar, es precisamente este procedimiento el que permite a las personas con dislexia para la forma de las palabras reconocer las palabras cuando las deletrean, letra a letra.

Finalmente, el cuarto modo de escribir entrena recuerdos motores. Sin duda, memorizamos secuencias moto-

ras de las palabras que nos son muy conocidas, como nuestro nombre. La mayoría de nosotros no necesita pronunciar para sus adentros su nombre cuando escribe su firma, ni tampoco necesita decirse la secuencia de las letras, ni imaginar cómo es su firma.

Escribir normalmente implica coger un lápiz o un bolígrafo y trazar algo con él en un trozo de papel. Pero podemos crear registros visuales con el teclado de una máquina de escribir o de un ordenador. Los primeros tres procedimientos de escritura (pronunciar las letras de una palabra, visualizarla, o recitar una secuencia de letras memorizada) se aplican tanto a la mecanografía como a la escritura. No obstante, los movimientos que se hacen con las manos y los dedos son diferentes cuando se escribe que cuando se mecanografía. Los mecanógrafos con experiencia aprenden secuencias automáticas de movimientos producidas por las palabras que se utilizan frecuentemente, pero estos movimientos son diferentes de los que haríamos al escribir esas palabras. Otsuki y cols. (2002) relataron el caso de un hombre que perdió su capacidad de mecanografiar tras un ictus que le dañó la zona ventral del lóbulo frontal izquierdo. Su capacidad de hablar y entender el habla, de leer, y de escribir no resultaron afectadas, y no presentó otros trastornos motores obvios además de *distipia* (dificultades para mecanografiar), como la denominaron los investigadores.

Los datos neurológicos apoyan al menos las tres primeras de estas especulaciones. El daño cerebral puede alterar el primero de estos procedimientos: la escritura fonética. Este déficit se denomina **disgrafía fonológica** (Shallice, 1981). (*Disgrafía* alude a un déficit de escritura, así como *dislexia* alude a un déficit de lectura.) Las personas con dicho trastorno no pueden pronunciar palabras ni escribirlas fonéticamente. Así, no pueden escribir palabras desconocidas o palabras vacías pronunciables, como las que se presentaron en el apartado sobre la lectura. Pueden, sin embargo, imaginar visualmente palabras conocidas y entonces escribirlas

La **disgrafía ortográfica** es justo lo contrario de la **disgrafía fonológica**: consiste en un trastorno de la escritura que se basa en aspectos visuales. Las personas con **disgrafía ortográfica** *sólo* pueden pronunciar las palabras; así, pueden deletrear palabras habituales, como *cuidado* o *árbol*, y pueden escribir palabras sin sentido pronunciables. Sin embargo, tienen dificultad para deletrear palabras poco frecuentes como *half* o *busy* (Beauvois y Dérouesné, 1981): en vez de ello pueden escribir *haff* o *bizzy*. Según Benson y Geschwind (1985), la **disgrafía fonológica** (alteración de la escritura fonológica) se debe a un daño de la zona superior del lóbulo temporal, mientras que la **disgrafía ortográfica** (alteración de la escritura global, visual, de la palabra) por lo general está causada por una lesión de la región inferior del lóbulo parietal

El tercer procedimiento para deletrear estriba en que la persona haya memorizado secuencias de letras que

articulan determinadas palabras. Cipolotti y Warrington (1996) presentaron el caso de un paciente que carecía de esta capacidad. El paciente había sufrido un ictus en el hemisferio izquierdo que afectó gravemente su capacidad para deletrear las palabras oralmente y disminuyó su capacidad para reconocer palabras que los examinadores deletreaban en voz alta. Supuestamente, su capacidad de deletrear palabras escritas se basaba en los dos primeros procedimientos de escritura: el auditivo y el visual. Los examinadores observaron que cuando le deletreaban palabras, hacía movimientos de escritura con la mano sobre la rodilla. Cuando le pidieron que juntara las manos de manera que no pudiera hacer tales movimientos de escritura, su capacidad para reconocer palabras de cuatro letras deletreadas en voz alta descendió de un 66 por ciento a un 14 por ciento. Al parecer, se estaba sirviendo de la retroalimentación de los movimientos de las manos para reconocer las palabras que «escribía» en su rodilla.

Los pacientes japoneses manifiestan déficits de escritura similares a los de los pacientes cuyas lenguas utilizan el alfabeto romano; algunos pacientes tienen dificultades para escribir los símbolos *kana*, mientras que otros las tienen con los símbolos *kanji* (Iwata, 1984; Yokota y cols., 1990). Kawamura, Hirayama y Yamamoto (1989) describieron el caso particularmente interesante de un hombre con daño en la parte medial del cuerpo caloso que podía escribir símbolos *kana* con ambas manos y símbolos *kanji* con la mano derecha, pero no con la izquierda. Podía *copiar* símbolos *kanji* con la mano izquierda; sin embargo apenas podía escribirlos cuando los investigadores se los dictaban (véase la **figura 15.29**). Otro paciente, cuyo caso fue relatado por Tei, Soma y Maruyana (1994), tenía los síntomas opuestos: una escritura *kana* muy deficiente con la mano no dominante, pero mejor escritura *kanji*.

Estos resultados tienen interesantes implicaciones. La escritura parece estar organizada en el hemisferio dominante para el lenguaje (por lo general, el hemisferio izquierdo). Es decir, la información que se necesita para especificar la forma de los símbolos la suministran circuitos de este hemisferio. Cuando una persona utiliza la mano izquierda para escribir estos símbolos, la información ha de enviarse a través del cuerpo caloso hasta la corteza motora del hemisferio derecho, el cual controla la mano izquierda. Parece ser que la información sobre las dos formas de símbolos japoneses se transmite a través de

disgrafía fonológica Trastorno de la escritura por el cual no se pueden pronunciar en voz alta las palabras ni escribirlas fonéticamente.

disgrafía ortográfica Trastorno de la escritura por el cual se pueden escribir palabras de ortografía conocida, pero no las de ortografía extraña.

**figura 15.29**

Escritura de un paciente japonés con daño en la parte media del cuerpo calloso. Podía escribir caracteres tanto kanji como kana con la mano derecha, pero no podía escribir los caracteres *kanji* con la mano izquierda (en color). Podía, sin embargo, copiar caracteres *kanji* con la mano izquierda si se le daba un modelo para mirarlo.

(De Kawamura, M., Hirayama, K., y Yamamoto, H. *Brain*, 1989, 112, 1011–1018. Reproducido con permiso de Oxford University Press).

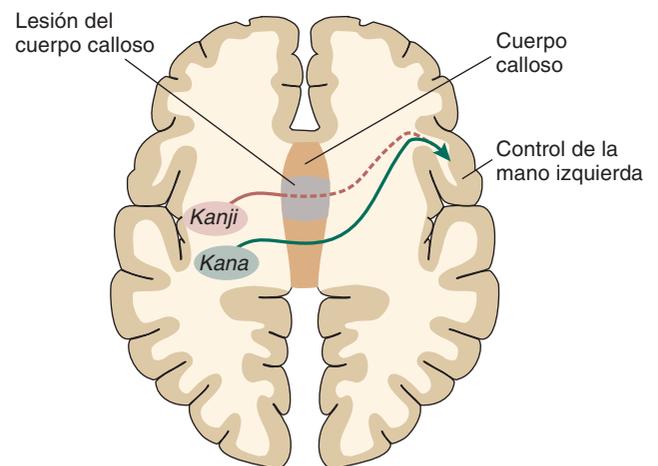
distintas partes del cuerpo calloso; el daño cerebral del paciente estudiado por Kawamura y sus colegas afectó una de estas vías, pero no la otra (véase la **figura 15.30**).

Como se vio en el apartado sobre la lectura, algunos pacientes (aquellos con dislexia directa) pueden leer en voz alta sin ser capaces de entender lo que están leyendo. De manera similar, algunos pacientes pueden escribir palabras que se les dictan aun cuando no pueden entenderlas (Roeltgen, Rothi, y Heilman, 1986; Lesser, 1989). Por supuesto, no pueden comunicarse por medio de la escritura, ya que no pueden convertir sus pensamientos en palabras. (De hecho, debido a que gran parte de estos pacientes han sufrido un extenso daño cerebral, sus procesos mentales, en sí mismos, están gravemente afectados.) Algunos de estos pacientes pueden incluso deletrear palabras vacías pronunciables, lo cual indica que su capacidad para deletrear fonéticamente está intacta. Roeltgen y cols. (1986) se refirieron a este trastorno como *agrafia semántica*, pero quizás el término *disgrafía directa* sería más apropiado, dada su semejanza con la dislexia directa.

Dislexias del desarrollo

Algunos niños tienen gran dificultad en aprender a leer y nunca llegan a hacerlo con soltura, aunque por otra parte son inteligentes. Los trastornos del aprendizaje que afectan específicamente al lenguaje, llamados **dislexias del desarrollo**, tienden a darse en determinadas familias, dato que sugiere la implicación de un componente genético (y por tanto biológico) (Pennington y cols., 1991; Wolff

y Melngailis, 1994). Estudios de parentesco sugieren que los cromosomas 6 y 15 podrían contener genes responsables de diferentes componentes de este trastorno (Grigorenko y cols., 1997; Fisher y cols., 1999; Gayán y cols., 1999; Petryshen y cols., 2001). En un estudio de 56 chicos de Sydney (Australia) con dislexia, se encontró que dos tercios de ellos presentaban déficits tanto de lectura fonológica como de lectura global. Del tercio restante, el 64 por ciento tenía dificultades sólo para la lectura fonológica, y el 46 por ciento sólo para la lectura global (Castles y Coltheart, 1993) (Se recordará que los problemas fonológicos son el síntoma básico de la dislexia fonológica, mientras que los problemas con la forma de la palabra lo son de la dislexia superficial.)

**figura 15.30**

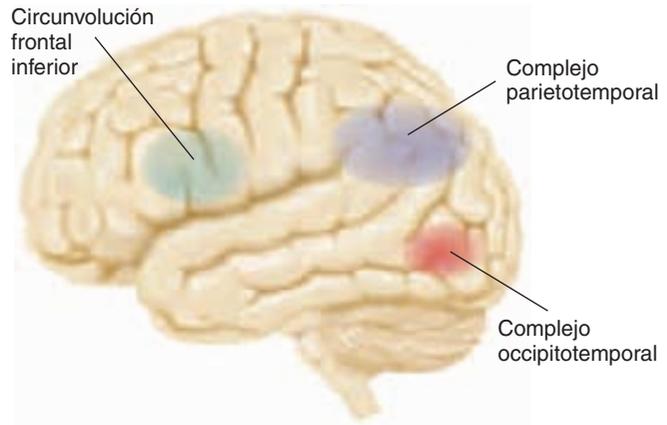
Función del cuerpo calloso en la escritura japonesa. La información sobre los caracteres *kana* y *kanji* aparentemente cruza a través de diferentes partes del cuerpo calloso.

dislexia del desarrollo Una dificultad de lectura en una persona de inteligencia y capacidad perceptiva normales; tiene un origen genético o está causada por factores prenatales o perinatales.

figura 15.31

Tres regiones cerebrales activadas en los encéfalos de niños mientras leían palabras verdaderas y palabras imposibles de pronunciar. En los lectores avezados se activaron las tres áreas: las regiones occipitotemporal y parietotemporal izquierdas, y la corteza frontal inferior izquierda y derecha. La capacidad de lectura se relacionaba positivamente con el nivel de activación de la región occipitotemporal; la activación de dicha área fue menor en los niños con dislexia.

(Modificado de Shaywitz, B. A., Shaywitz, S. E., Pugh, K. R., Mencl, W. E., Fulbright, R. K., Skudlarski P., Constable, R. T., Marchione, K. E., Fletcher, J. M., Lyon, G. R., y Gore, J. C. *Biological Psychiatry*, 2002, 52, 101–110).



Como se vio antes, el hecho de que el lenguaje escrito sea una invención reciente significa que la selección natural quizá no nos haya dado mecanismos cerebrales cuya única función sea interpretar el lenguaje escrito. Así pues, no se debería creer que la dislexia del desarrollo implique únicamente deficiencias de lectura. De hecho, los investigadores han encontrado una serie de déficits de lenguaje que no afectan a la lectura. Una alteración frecuente es la falta de conciencia fonológica. Esto es, a las personas con dislexia del desarrollo les cuesta combinar o reorganizar los sonidos de las palabras que escuchan (Eden y Zeffiro, 1998). Por ejemplo, tienen dificultades para darse cuenta de que si se elimina el primer sonido de «gato», queda la palabra «ato». También tienen problemas para distinguir el orden de las secuencias de sonidos (Helenius, Uutela y Hari, 1999). Podría suponerse que dificultades como éstas alteran la capacidad de lectura fonética. Los niños con dislexia tienden asimismo a presentar una marcada dificultad para escribir: cometen errores de ortografía, manifiestan una deficiente organización espacial de las letras, omiten letras y en su escritura suele apreciarse un insuficiente desarrollo gramatical (Habib, 2000).

Varios estudios han sugerido que la dislexia del desarrollo puede deberse a un desarrollo anómalo de regiones específicas del cerebro. Sin embargo, en una revisión de la literatura, Filipek (1995) concluyó que los estudios de neuroimagen no han logrado encontrar un «marcador» de la dislexia del desarrollo —es decir, una anomalía fiable que se encuentre generalmente en un lugar determinado del cerebro de las personas con dislexia—. Un estudio más reciente de RM (Brown y cols., 2001) encontró pruebas de una disminución de sustancia gris en el lóbulo temporal izquierdo y, bilateralmente, en la confluencia de los lóbulos temporal, parietal y occipital; así como en el lóbulo frontal; el núcleo caudado; el tálamo y el cerebelo. Está claro que resultados como éstos no indican que la explicación neurológica de la dislexia del desarrollo sea sencilla. Dado que los síntomas pueden variar

de una persona a otra, tal vez no se debería esperar una explicación sencilla.

Mediante pruebas de neuroimagen funcional, se han obtenido algunos datos indicativos de que el cerebro de personas con dislexia procesan la información escrita de forma diferente a como lo hace el de los lectores competentes. Por ejemplo, Shaywitz y cols. (2002) leyeron palabras existentes (reales) y palabras vacías pronunciables a 70 niños con dislexia y 74 sin dislexia. Encontraron patrones de activación cerebral significativamente distintos en los dos grupos. Los lectores competentes presentaron activación de las regiones occipitotemporal y parietotemporal izquierdas, así como de la corteza frontal inferior derecha e izquierda (incluida el área de Broca). La capacidad de lectura de un niño se relacionaba positivamente con la activación de la corteza occipitotemporal izquierda (véase la *figura 15.31*).

Se ha prestado una atención considerable a un hallazgo neurológico. Galaburda y Livingstone (1993) encontraron evidencias de una alteración en las capas magnocelulares del núcleo geniculado lateral. Como se vio en el capítulo 6, el sistema visual tiene dos componentes principales, que reciben su nombre de dos tipos de capas del núcleo geniculado lateral, en el cual se da el relevo de la información que va de la retina a la corteza visual. El *sistema magnocelular* es más antiguo. Está formado por dos capas de neuronas con grandes cuerpos celulares que transmiten información sobre movimiento, profundidad y pequeñas diferencias de contraste. El *sistema parvocelular*, el cual evolucionó más recientemente, consiste en cuatro capas de neuronas que transmiten información sobre color y detalles finos. Galaburda y Livingstone estudiaron los cerebros de pacientes difuntos con dislexia del desarrollo y descubrieron que las capas magnocelulares de estas personas estaban desorganizadas. Los cuerpos celulares en dichas capas eran un 27 por ciento más pequeños y presentaban mayor variabilidad en tamaño y forma. Las capas parvocelulares eran normales.

¿Por qué las anomalías del sistema magnocelular habrían de afectar la capacidad de lectura? Stein y Walsh (1997) señalan que el principal objetivo del sistema magnocelular es el lóbulo parietal posterior, punto final de la corriente dorsal del sistema visual. Como se vio en el capítulo 6, este sistema se ocupa del «dónde» en la visión, mientras que la corriente ventral, que termina en el lóbulo temporal inferior, lo hace del «qué» en la visión. De hecho, algunas personas con dislexia tienen problemas de percepción espacial y de percepción de movimientos en el espacio. Por ejemplo, pueden transponer letras (leyendo, p.ej., *mano* como *mona*), suelen ser torpes y tener problemas de equilibrio, su escritura manual suele ser muy deficiente, aprenden a andar más tarde que la mayoría de los niños y les cuesta aprender a montar en bicicleta, tardan más en aprender a decir la hora o los días de la semana y los meses del año, tienen dificultades para leer mapas y distinguir entre izquierda y derecha, y no suelen establecer una dominancia manual definida. Sin embargo, tales problemas no explican la dificultad que tienen la mayoría de los niños con dislexia para la lectura fonética y el procesamiento de secuencias de sonidos. En los últimos años, la hipótesis magnocelular no ha conseguido mucho apoyo experimental (Wright, Bowen y Zecker, 2000)

La mayor parte de los idiomas —entre ellos el inglés— contienen muchas palabras irregulares³. Por ejemplo, considérense los términos ingleses *cough*, *rough*, *bough* y *through*. Ya que no existe una regla fonética que describa cómo han de pronunciarse esas palabras, quienes leen inglés están obligados a memorizarlas. De hecho, los 40 sonidos que distinguen a las palabras inglesas pueden deletrearse de más de 1.120 maneras distintas. En contraposición, el italiano es mucho más regular (sistemático); este idioma contiene 25 sonidos diferentes que pueden deletrearse con sólo 33 combinaciones de letras (Helmuth, 2001). Paulesu y cols. (2001) encontraron que la dislexia del desarrollo es poco frecuente en las personas que hablan italiano y mucho más habitual en quienes hablan inglés o francés (otra lengua con muchas palabras irregulares). Paulesu y sus colegas localizaron estudiantes universitarios de Italia, Francia y Gran Bretaña con una historia de dislexia. Fue más difícil encontrar italianos con dislexia, y su trastorno era mucho menos grave que el de los que hablaban inglés o francés. Sin embargo, cuando se les pidió a los tres grupos que leyeran mientras se les realizaba una exploración con TEP, todas las imágenes de TEP revelaron el mismo patrón: un descenso de actividad en la región occipito-temporal izquierda —la misma región en general que identificaron Shaywitz y cols. (2002)—. (véase la región verde de la *figura 15.31*).

³ En cuanto a la correspondencia entre su ortografía y su pronunciación. (N. de la T.)

Paulesu y colaboradores concluyeron que las anomalías cerebrales que originan la dislexia eran similares en las personas de los tres países que habían estudiado, pero que la regularidad de la pronunciación italiana hacía que aprender a leer fuera más fácil para los potenciales disléxicos italianos. Por cierto, otros idiomas «amigos de la dislexia» incluyen al español, finlandés, checo y japonés. Uno de los autores de este estudio, Chris D. Frith, cita el caso de un chico australiano que vivía en Japón. Aprendió a leer japonés normalmente, pero presentaba dislexia en inglés (Recer, 2001).

Geschwind y Behan (1984) señalaron que los investigadores habían observado desde hacía tiempo que una cantidad excesiva de personas con dislexia del desarrollo eran también zurdas. Además, las observaciones clínicas sugerían que existe una relación entre la zurdera y varios trastornos del sistema inmunitario. Por lo tanto, Geschwind y Behan estudiaron un grupo de zurdos y diestros para ver si la relación era estadísticamente significativa. Encontraron que así era: los sujetos zurdos tenían una probabilidad diez veces mayor de presentar trastornos de aprendizaje específicos (10 por ciento versus 1 por ciento) y dos veces y media mayor de padecer trastornos del sistema inmunitario (8 por ciento versus 3 por ciento). Los trastornos del sistema inmunitario incluían varias enfermedades tiroideas e intestinales, diabetes, y artritis reumatoide. Por supuesto, aunque la relación era estadísticamente significativa, no era total. Después de todo, la mayoría de las personas zurdas están sanas y son buenos lectores.

resumen intermedio

Trastornos de la lectura y la escritura

El daño cerebral puede producir trastornos de escritura y de lectura. Con pocas excepciones, las afasias se acompañan de déficits de escritura que cursan en paralelo a los déficits de la producción del habla, y de déficits de lectura que discurren en paralelo a los déficits de comprensión del habla. La alexia pura se debe a lesiones que producen ceguera en el campo visual derecho y que destruyen las fibras de la zona posterior del cuerpo caloso.

Las investigaciones realizadas en las últimas décadas han revelado que los trastornos de lectura adquiridos (dislexias) pueden catalogarse en una de varias categorías, y el estudio de estos trastornos ha aportado a los neuropsicólogos y los psicólogos cognitivos información estimulante, que les ha ayudado a entender los mecanismos cerebrales implicados en la lectura. Una región de la zona basal posterior del lóbulo temporal izquierdo, conocida como BA37, parece intervenir en el reconocimiento visual y táctil (mediante Braille) de las palabras. La dislexia superficial, habitualmente causada por daño de la zona lateral del lóbulo temporal izquierdo, con-

t a b l a 1 5 . 2

Trastornos de lectura y escritura producidos por daño cerebral

TRASTORNO DE LECTURA	LECTURA GLOBAL	LECTURA FONÉTICA	OBSERVACIONES
Alexia pura	Deficiente	Deficiente	Puede escribir
Dislexia superficial	Deficiente	Buena	
Disflexia fonológica	Buena	Deficiente	
Dislexia de deletreo	Deficiente	Buena	Puede leer palabras letra por letra
Dilexia directa	Buena	Buena	No se pueden comprender las palabras
TRASTORNO DE ESCRITURA	LECTURA GLOBAL	LECTURA FONÉTICA	
Disgrafía fonológica	Buena	Deficiente	
Disgrafía ortográfica	Deficiente	Buena	

siste en una pérdida de la capacidad de lectura global de la palabra. La dislexia fonológica, generalmente provocada por una lesión del lóbulo frontal izquierdo, es la pérdida de capacidad de lectura fonética. La lectura de los símbolos *kana* (fonéticos) y *kanji* (pictográficos) utilizados por los japoneses es equivalente a la lectura fonética y la lectura global de palabra, y el daño de distintas partes del cerebro interfiere en estas dos formas de lectura. Las pruebas de neuroimagen funcional sugieren que el área BA37 está implicada en la lectura de los símbolos *kanji*.

La dislexia para la forma de las palabras (dislexia de deletreo) se debe a una deficiencia tanto de la lectura fonética como de la lectura global de la palabra; los pacientes pueden reconocer letras individuales y leer despacio, pronunciando cada una de las letras. La dislexia directa es semejante a la afasia transcortical sensorial: los pacientes pueden leer palabras en voz alta, pero no pueden entender lo que leen. Algunos son capaces de leer tanto palabras existentes como palabras vacías de significado, pero pronunciables; de manera que pueden conservar tanto la lectura fonética como la lectura global de palabra. Algunos pacientes con dislexia pueden comprender, al menos en parte, palabras escritas sin ser capaces de pronunciarlas: pueden emparejar palabras e imágenes que se corresponden, así como reconocer palabras mal escritas que no pueden leer.

La lesión cerebral puede afectar a la capacidad de escribir, al alterar la capacidad para trazar letras —o incluso tipos específicos de letras, como letras mayúsculas o minúsculas o vocales—. Otros déficits comprometen la capacidad de deletrear las palabras. Normalmente, nos servimos de al menos cuatro estrategias diferentes para deletrear: la fonética (pronunciar en voz alta la palabra), la visual (recordar cómo se ve en un papel), la secuencial (recordar secuencias memorizadas de letras), y la motora (recordar movimientos de manos memo-

rizados al escribir palabras muy conocidas). Dos tipos de disgrafía —fonológica y ortográfica— representan dificultades para llevar a cabo estrategias fonéticas y visuales, respectivamente. La existencia de estos dos trastornos indica que en el proceso de escribir están implicados varios mecanismos cerebrales diferentes. Se ha descrito un caso de distipia —un déficit específico de la capacidad de mecanografiar, sin que haya otros trastornos de lectura o escritura—. Además, algunos pacientes tienen un déficit análogo a la dislexia directa: pueden escribir palabras que no son capaces de entender.

La dislexia del desarrollo es un trastorno hereditario, que puede involucrar un desarrollo anómalo de partes del cerebro que intervienen en el lenguaje. La mayoría de estos pacientes tienen dificultades con el procesamiento fonológico —de las palabras habladas así como de las escritas—. Algunos investigadores sugieren que el desarrollo anómalo del sistema magnocelular del núcleo geniculado lateral, observado en muchas personas con dislexia del desarrollo, puede alterar el normal desarrollo del lóbulo parietal posterior. Los estudios de neuroimagen funcional han comunicado que un descenso de actividad en una región de la corteza occipitotemporal izquierda puede estar involucrado en los déficits de lectura. Los niños que aprenden a leer idiomas que se escriben con una correspondencia sistematizada entre la ortografía y la pronunciación (como el italiano), tienen una probabilidad mucho más baja de convertirse en disléxicos que aquellos que aprenden a leer idiomas con ortografía extraña o irregular (como el inglés o el francés). Un mejor conocimiento de los componentes de la lectura y la escritura puede contribuir a que se desarrollen métodos de enseñanza eficaces que permitan a las personas con dislexia aprovechar las capacidades que tienen. En la *tabla 15.2* se resumen los trastornos descritos en este apartado.

Lecturas recomendadas

Davis, G. A. *Aphasiology: Disorders and Clinical Practice*. Boston: Allyn and Bacon, 2000.

Obler, L. K., y Gjerlow, K. *Language and the Brain*. Cambridge, England: Cambridge: University Press, 1999.

Parkin, A. J. *Explorations in Cognitive Neuropsychology*. Oxford, England: Blackwell Publishers, 1996.

Posner, M. I., y Raichle, M. E. *Images of Mind*. New York: Scientific American Library, 1994.

Sarno, M. T. *Acquired Aphasia* (3.^a ed.). New York: Academic Press, 1998.

Direcciones de internet recomendadas

Sleep and Langage (Sueño y lenguaje)

<http://thalamus.wustl.edu/course/sleep.html>

Esta página web aporta una vista general del fenómeno del sueño y del lenguaje.

Dislexia Web Resources (Recursos Web para la dislexia)

http://www.krgraphics.co.uk/texthelp/d_web.htm

Esta colección de enlaces web se centra en el tema de la dislexia.

Aphasias: Treatment, Prevention, and Care (Afasia: tratamiento, prevención y asistencia)

<http://www.healthlinkusa.com/A.html>

Esta página contiene una serie de enlaces que proporcionarán al lector páginas dedicadas al tema de la dislexia.

El lenguaje es un importante sistema de comunicación que obviamente tiene un gran impacto en nuestras vidas. Podemos ir a un café y pedir un frappuccino mocha alto con un poco de vainilla y estar razonablemente seguros de que no nos darán un cubo de barro. Podemos hablar por teléfono con un amigo que está a miles de kilómetros y explicarle tanto las complejidades de la física cuántica como la repercusión que está teniendo el curso de física en nuestra vida social. Hay debates interminables sobre si los animales también tienen un lenguaje (cuadro 20-1). Sin embargo, no hay duda de que el complejo y flexible sistema de los seres humanos es único.

Más que simples sonidos, el lenguaje es un sistema por el que los sonidos, símbolos y gestos se usan para comunicarse. El lenguaje viene a nuestro cerebro a través de los sistemas visual y auditivo, y el sistema motor produce el habla y la escritura. El procesamiento cerebral entre los sistemas sensorial y motor es la esencia del lenguaje. Puesto que la utilidad de los animales es limitada a la hora de estudiar el lenguaje humano, durante muchos años el lenguaje lo han estudiado principalmente lingüistas y psicólogos más que neurocientíficos. Gran parte de lo que sabemos sobre los mecanismos cerebrales del lenguaje proviene de estudios de deficiencias del lenguaje como consecuencia de lesiones cerebrales. El hecho de que se puedan alterar de forma aislada numerosos aspectos del lenguaje, incluidos el habla, la comprensión y la nominación, sugiere que el lenguaje se procesa en múltiples etapas anatómicamente diferenciadas. Más recientemente, el estudio de la actividad cerebral en seres humanos utilizando la resonancia magnética funcional (RMf) y la tomografía por emisión de positrones (TEP) ha aportado nuevos conocimientos sobre los complejos circuitos implicados en el lenguaje.

El lenguaje es universal en las sociedades humanas quizás debido a la organización especializada del cerebro. Se estima que existen unas 10.000 lenguas y dialectos en el mundo. Los lenguajes difieren en muchos aspectos, como el orden de los nombres y los verbos. Pero, a pesar de las diferencias en la sintaxis, desde Patagonia hasta Katmandú todas las lenguas transmiten la experiencia y las emociones humanas. Nunca se ha descubierto una tribu de personas mudas, ni siquiera en el lugar más remoto del mundo. Además, sin enseñanza formal alguna, los niños que crecen en un ambiente de lenguaje normal aprenderán invariablemente a comprender el lenguaje y lo hablarán. Muchos científicos creen que la universalidad del lenguaje es una consecuencia del hecho de que el cerebro humano ha desarrollado sistemas especializados de procesamiento del lenguaje.

Volver al principio

▼ EL DESCUBRIMIENTO DE LAS ÁREAS DE LENGUAJE ESPECIALIZADAS EN EL CEREBRO

Como ocurre en muchas otras áreas de la neurociencia, sólo en este último siglo se ha comenzado a comprender la clara relación entre el lenguaje y el cerebro. Gran parte de lo que sabemos sobre la importancia de determinadas áreas cerebrales proviene del estudio de la afasia. Afasia es una pérdida parcial o completa de la capacidad para hablar como resultado de una lesión cerebral, habitualmente sin la pérdida de facultades cognitivas o de la capacidad para mover los músculos empleados durante el habla.

En tiempos de los imperios griego y romano se pensaba comúnmente que la lengua controlaba el habla y que los trastornos del habla se originaban en la boca más que en el cerebro. Si una lesión de la cabeza provocaba la pérdida del habla, el tratamiento consistía en gárgaras y en masajes a la lengua. En el siglo XVI se sabía que una persona podía tener el habla alterada sin tener paralizada la lengua. Sin embargo, a pesar de este avance, el tratamiento seguía consistiendo en procedimientos como cortar la lengua, sangrías o la aplicación de sanguijuelas.

Cuadro 20-1

¿Es el lenguaje de los seres humanos único?

Los animales se comunican de formas diversas —desde la danza de la abeja hasta el bramido de la ballena—. Pero, ¿utilizan el lenguaje como lo hacen los seres humanos? El lenguaje humano es un sistema de comunicación extremadamente complejo, flexible y potente que implica la utilización creativa de palabras de acuerdo con las reglas de la gramática. ¿Tienen otros animales algo similar? Realmente, habría dos preguntas: ¿utilizan los animales un lenguaje? y, ¿es posible enseñar a los animales el lenguaje humano?

Los chimpancés y los monos utilizan sonidos, gestos y expresiones faciales para comunicar alarma, advertir a enemigos, reclamar un territorio, etc. Pero, en comparación con los seres humanos, los primates no humanos tienen un sistema muy limitado que utilizan en situaciones estereotípicas. El lenguaje humano es un sistema mucho más creativo. Limitado sólo por las reglas de la gramática, es realmente infinito. Constantemente se forman nuevas combinaciones de palabras y frases y las combinaciones tienen un significado claro de acuerdo con el significado de las palabras individuales junto con las reglas que las organizan. Puede que futuras observaciones de primates no humanos o de delfines revelen que combinan sus vocalizaciones de forma altamente creativa, pero por el momento no

tenemos evidencia de ello.

¿Se puede enseñar el lenguaje de los seres humanos a los animales? En la década de 1940, varios psicólogos intentaron criar a pequeños chimpancés igual que si fueran niños, incluido el aprendizaje del lenguaje. A pesar de un intenso entrenamiento, los chimpancés nunca aprendieron a decir más que unas pocas palabras. Una razón de peso para ello es que la posición de la laringe de los chimpancés les dificulta generar los sonidos del habla de los seres humanos. En estudios más recientes se ha enseñado a los animales a utilizar el lenguaje de signos americano o a utilizar objetos, como piezas de plástico de diversos colores, para indicar palabras. Algunos casos son bien conocidos, como el del chimpancé de nombre Washoe, entrenado por Allen y Beatrice Gardner, y el gorila llamado Koko, entrenado por Francine Patterson. Aunque los animales aprendieron claramente el significado de los gestos, esto sólo prueba que tienen una memoria muy buena.

La gran pregunta es si los primates no humanos combinan símbolos visuales de forma original de acuerdo con algún sistema gramatical para expresar nuevas cosas. Esta cuestión es muy controvertida. Los defensores del lenguaje en los animales describen ejemplos en los que los animales utilizan combinaciones de símbolos para «describir» una nueva situación. Por ejemplo, después de aprender el signo del agua y el signo del pájaro, un chimpancé reunió ambos signos, «pájaro agua», al observar un cisne nadando. Quienes niegan la utilización del lenguaje por los animales argumentan que los animales nunca aprenden realmente el lenguaje de signos. El chimpancé puede haber realizado por separado los gestos de agua y de pájaro. Parte del problema es que los animales con frecuencia combinan símbolos de forma ilógica o ininteligible y que sólo ocasionalmente dicen algo del tipo «pájaro agua» del ejemplo anterior. Estas combinaciones aparentemente lógicas de símbolos ¿reflejan momentos de lucidez o son sólo coincidencias que los investigadores seleccionan para apoyar sus ideas? No es fácil saberlo y para ello se están llevando a cabo más experimentos controlados. La cuestión de si el lenguaje de los seres humanos es único parece ser un asunto que depende de la definición. Los animales ciertamente se comunican y, para algunos científicos, los sistemas de comunicación son lo suficientemente sofisticados como para ser considerados formas rudimentarias de lenguaje. Para otros, la distancia entre el lenguaje humano y el animal es demasiado grande como para concluir que los animales utilizan el lenguaje. Sea cual sea la conclusión a la que se llegue, es importante distinguir entre lenguaje e inteligencia. El lenguaje no es sinónimo de inteligencia. Los monos, al igual que los seres humanos que se desarrollan en ausencia de lenguaje, pueden realizar muchas tareas que requieren un razonamiento abstracto. Muchas personas creativas dicen que tienen sus mejores ideas y pensamientos en ausencia de palabras. Albert Einstein afirmó que muchas de sus ideas sobre la relatividad le llegaron a través del pensamiento visual, imaginándose en el interior de un rayo de luz, observando relojes y otros objetos. En cualquier caso, Fido piensa, pero puede que no necesite un lenguaje (fig.A).



FIGURA A
Herramientas de imágenes

Alrededor de 1770 Johann Gesner publicó una teoría relativamente moderna de la afasia, describiéndola como la incapacidad para asociar imágenes o ideas abstractas con sus símbolos verbales. Atribuyó esta pérdida a lesiones cerebrales asociadas a diversas enfermedades. La definición de Gesner realiza la importante observación de que en la afasia la capacidad cognitiva puede permanecer inalterada, pero se pierde una función específica para la expresión verbal. A pesar de la asociación incorrecta que Franz Joseph Gall y frenólogos posteriores hicieron entre la forma del cráneo y la función cerebral (v. cap. 1), realizaron una importante observación sobre la afasia. Razonaron que los casos de lesión cerebral en los que se perdía el habla pero se retenían otras facultades mentales sugerían la existencia de una región específica que el cerebro utiliza para el habla.

En 1825, basándose en el estudio de muchos casos, el médico francés Jean-Baptiste Bouillaud propuso que el habla está controlada específicamente por los lóbulos frontales. Pero transcurrieron otras cuatro décadas hasta que esta idea se aceptó de forma general. En 1861 Simon Alexandre Ernest Aubertin, el hijastro de Bouillaud, describió el caso de un hombre que se había disparado en el hueso frontal en un intento fallido de suicidio. Al tratar a este hombre, Aubertin descubrió que si presionaba una espátula contra la parte expuesta del lóbulo frontal mientras el hombre hablaba, su habla se interrumpía inmediatamente y no se recuperaba hasta liberar la presión. Dedujo que la presión sobre el cerebro alteraba la función normal de un área cortical del lóbulo frontal.

Área de Broca y área de Wernicke

También en 1861 el neurólogo francés Paul Broca tuvo un paciente que era casi incapaz de hablar. Broca invitó a Aubertin a que le examinara el cerebro, y ambos concluyeron que el paciente tenía una lesión en los lóbulos frontales. Quizás debido a un cambio del clima científico, el estudio del caso de Broca pareció dar un vuelco a la opinión popular aportando la idea de que existe un centro del lenguaje en el cerebro. En 1863 Broca publicó un artículo en el que describía ocho casos en los que el lenguaje había sido alterado por lesiones del lóbulo frontal en el hemisferio izquierdo. Otros casos similares, junto con informes de que las lesiones del hemisferio derecho no alteraban el habla, llevaron a Broca en 1864 a proponer que la expresión del lenguaje está controlada sólo por un hemisferio, casi siempre el

izquierdo. Esta idea está apoyada por los resultados de un procedimiento más moderno para explorar la función de los dos hemisferios en el lenguaje, el denominado test de Wada, en el que se logra anestesiarse sólo un hemisferio cerebral (cuadro 20-2). En la mayoría de los casos la anestesia del hemisferio izquierdo altera el habla, mientras que la del lado derecho no lo hace. Cuando se considera que un hemisferio está implicado de forma importante en una determinada tarea, se dice que es el hemisferio *dominante*. La región del lóbulo frontal izquierdo dominante que Broca identificó como crítica para articular el habla se ha denominado área de Broca (fig. 20-1). El trabajo de Broca tiene una importancia considerable, porque fue la primera demostración clara de que las funciones del cerebro son localizables anatómicamente. En 1874 el neurólogo alemán Karl Wernicke describió que las lesiones del hemisferio izquierdo en una región diferente del área de Broca también alteraban el habla. Localizada en la superficie superior del lóbulo temporal, entre la corteza auditiva y la circunvolución angular, esta región se conoce habitualmente como área de Wernicke (v. fig. 20-1). El tipo de afasia que observó Wernicke es diferente de la que se asocia a la lesión del área de Broca. Tras establecer que existen dos áreas del lenguaje en el hemisferio izquierdo, Wernicke y otros procedieron a construir mapas del procesamiento del lenguaje en el cerebro. Se plantearon las interconexiones entre la corteza auditiva, el área de Wernicke, el área de Broca y los músculos necesarios para el habla, y se atribuyeron diferentes trastornos del lenguaje a lesiones de las diferentes partes de este sistema.

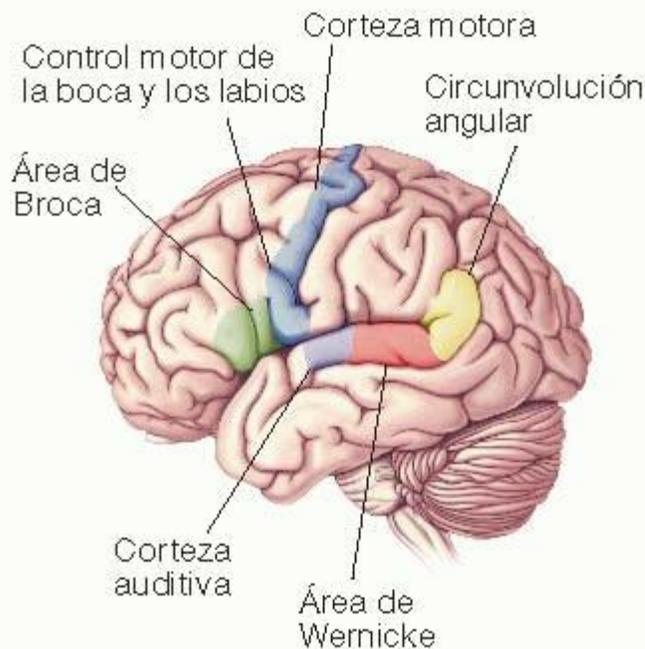


FIGURA 20-1 Componentes clave del sistema del lenguaje en el hemisferio izquierdo. El área de Broca se encuentra en el lóbulo frontal, junto al área de corteza motora que controla la boca y los labios. El área de Wernicke, en la superficie superior del lóbulo temporal, se encuentra entre la corteza auditiva y la circunvolución angular.

Herramientas de imágenes

Cuadro 20-2

El test de Wada

Desarrollado por Juhn Wada en el Montreal Neurological Institute, el test de Wada o procedimiento de Wada es una técnica sencilla que permite estudiar el funcionamiento de un único hemisferio cerebral. Se inyecta un barbitúrico de acción rápida, como el amital sódico, en la arteria carótida de un lado (fig. A). El fármaco pasa al hemisferio ipsolateral a la inyección y actúa como un anestésico durante unos 10 min. Los efectos son repentinos y llamativos. En cuestión de segundos, las extremidades del lado contralateral a la inyección se paralizan y se pierde la sensación somática.

Mediante la petición al paciente que responda a las preguntas, se puede determinar su capacidad para hablar. Si el hemisferio en el que se ha inyectado el anestésico es el dominante para el lenguaje, el paciente será completamente incapaz de hablar hasta que desaparezca la anestesia. Si es el hemisferio no dominante, la persona continuará hablando durante el procedimiento.

En el 96% de los diestros y el 70% de los zurdos el hemisferio izquierdo es el dominante para el lenguaje. Como el 90% de las personas son diestras, esto se traduce en que el hemisferio izquierdo es el dominante para el lenguaje en alrededor del 93% de las personas. Aunque un pequeño número de personas tengan un hemisferio derecho dominante, sean diestras o zurdas, la representación bilateral del habla se observa sólo en las personas zurdas. En el test de Wada esto se verifica porque la inyección de cualquiera de los dos hemisferios altera de alguna manera el habla, aunque las alteraciones pueden ser diferentes en cada hemisferio.

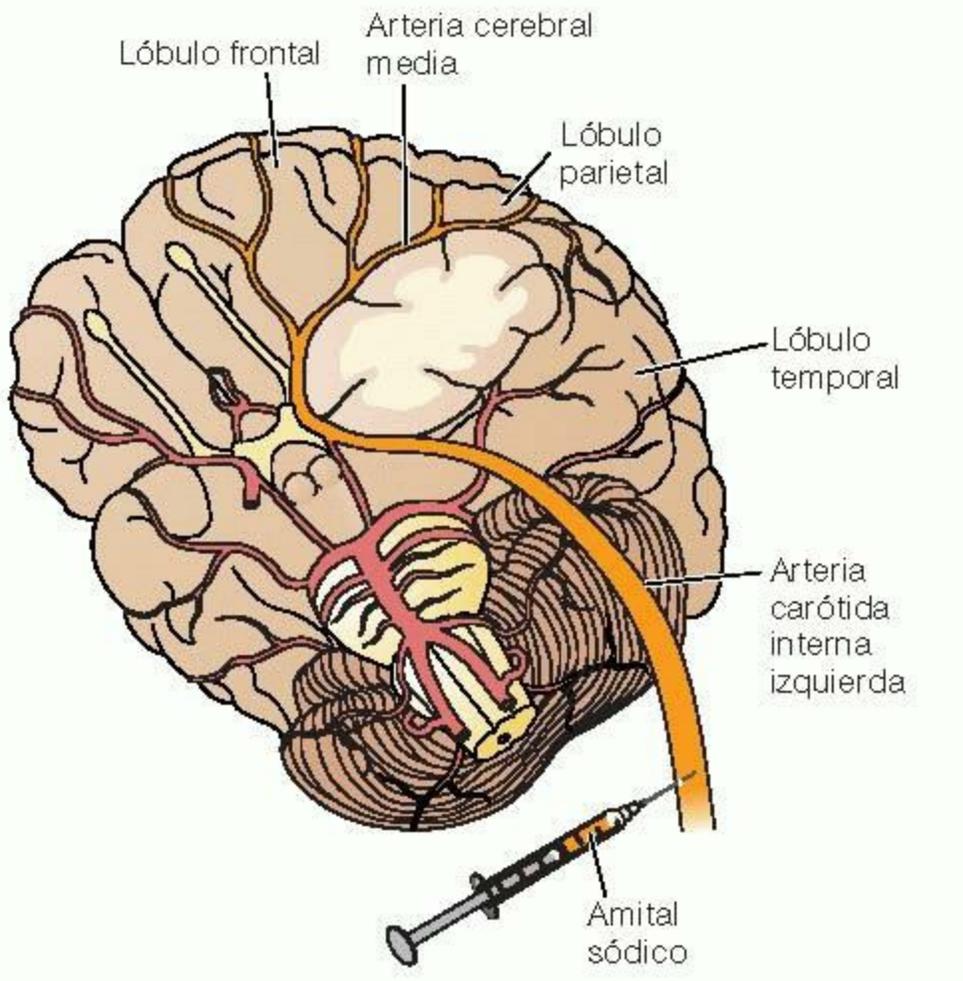


FIGURA A
Herramientas de imágenes

Aunque los términos *área de Broca* y *área de Wernicke* se utilizan todavía frecuentemente, los límites de estas áreas no están claramente definidos y parece que varían bastante de una persona a otra. Veremos también que cada área puede estar implicada en más de una función del lenguaje. Sin embargo, este descubrimiento reciente sólo tendrá sentido si entendemos primero las afasias producidas por la lesión de las áreas de Broca y de Wernicke.

Volver al principio

▼ TIPOS DE AFASIA

Como en los estudios de Broca y de Wernicke, la técnica más antigua para estudiar la relación entre el lenguaje y el cerebro implica la correlación de las deficiencias funcionales observadas con las lesiones de determinadas áreas cerebrales. La existencia de diferentes tipos de afasia, como se muestra en la tabla 20-1, sugiere que el lenguaje se procesa en varias etapas, en diferentes lugares del cerebro.

Afasia de Broca

El síndrome denominado afasia de Broca se conoce también como afasia motora o no fluente, porque la persona tiene dificultad para hablar a pesar de que puede comprender el lenguaje hablado o escrito. El caso de David Ford es un ejemplo típico. Ford era un operador de radio de la Guardia de Costas cuando, a los 39 años, tuvo un accidente vascular cerebral (AVC). Conservó la inteligencia, pero perdió la fuerza del brazo y la pierna derechos (lo que indica que la lesión se encontraba en el hemisferio izquierdo). Su lenguaje también se alteró, como lo ilustra la siguiente conversación con el psicólogo Howard Gardner:

Tabla 20-1

TIPO DE AFASIA	LUGAR DE LA LESIÓN	COMPRENSIÓN HABLA	REPETICIÓN ALTERADA	PARAFASIAS
----------------	--------------------	-------------------	---------------------	------------

Broca	Corteza de asociación motora del lóbulo frontal	Buena	No fluente, agramatical	Sí	Sí
Wernicke	Lóbulo temporal posterior	Alterada	Fluente, gramatical, sin significado	Sí	Sí
Conducción	Fascículo arqueado	Buena	Fluente, gramatical	Sí	Sí
Global	Partes de los lóbulos temporal y frontal	Alterada	Muy escasa	Sí	—
Transcortical motora	Lóbulo frontal, anterior a Broca	Buena	No fluente, agramatical	No	Sí
Transcortical sensitiva	Corteza de la encrucijada de los lóbulos temporal, parietal y occipital	Alterada	Fluente, gramatical, sin significado	No	Sí
Anómica	Lóbulo temporal inferior	Buena	Fluente, gramatical	No	

«Pregunté al Sr. Ford sobre su trabajo previo al ingreso en el hospital.

Yo soy un sig... no... hom... uh..., otra vez.» Estas palabras las emitió despacio y con un gran esfuerzo. No articulaba adecuadamente los sonidos. Pronunciaba cada sílaba de forma brusca, explosiva, con una voz ronca. Con práctica, fue posible entenderse con él, pero al principio me fue difícil.

«Déjeme ayudarlo», le dije. «Usted era un señal...»

«Un señalizador... eso», Ford completó la frase de forma triunfal.

«¿Estaba en la Guardia de Costas?»

«No, eh, sí, sí... barco... Massachu... chusetts... Guarda Costas... años.» Levantó las manos dos veces, indicando el número «diecinueve.»

«¿Me podría decir, Sr. Ford, qué ha estado haciendo en el hospital?»

«Sí, claro. Yo voy, eh, uh, P.T. nueve e punto, habla... dos veces... leer... estribir, eh, ribir, eh, escribir... práctica... mejo-rando.»

«Y, ¿ha podido ir a casa durante los fines de semana?»

«Por qué, sí... El martes, eh, eh, eh, no, eh, viernes... Bár-ba-ra... mujer... y, oh, coche... conducir... ya sabe... descansar y... tele-vii.»

«¿Y entiende todo lo que dicen en la televisión?»

«Oh, sí, sí... bueno... casi todo.» Ford sonrió un poco. (Gardner, 1974, págs. 60-61.)

Las personas con afasia de Broca tienen dificultades para decir cualquier cosa y hacen pausas a menudo para buscar la palabra adecuada. La incapacidad para encontrar las palabras se denomina anomia (ausencia del nombre). Es interesante que existen ciertas frases que se encuentran tan reforzadas que las personas con afasia de Broca las pueden decir sin mucha duda, como por ejemplo los días de la semana. Lo característico de la afasia de Broca es el lenguaje telegráfico, en el que hay sobre todo *palabras de contenido* (nombres, verbos y adjetivos con contenido referido a la frase). Por ejemplo, cuando se le preguntó al Sr. Ford sobre su trabajo, su respuesta contenía las palabras barco, Massachusetts, Guarda Costas y años, pero poco más. Muchas *palabras de función* (artículos, pronombres y conjunciones que conectan gramaticalmente las diferentes partes de la frase). No se pronuncian (no hay «si>s, ni «y)s, ni

«pero»s). Además, habitualmente los verbos no se conjugan. En la jerga de los déficit afásicos la incapacidad para construir frases gramaticalmente correctas se denomina *agramatismo*. El agramatismo de la afasia de Broca tiene algunos matices peculiares. En el caso de Ford, éste podía leer y utilizar algunas palabras más infrecuentes, mientras que era incapaz de utilizar otras palabras similares mucho más comunes. El problema no reside en el sonido, sino en que la palabra sea o no un nombre. Las personas con afasia de Broca tienen dificultad para repetir las cosas que se les dicen, aunque tienden a hacerlo mejor con nombres comunes como «libro» o «mariz». A veces sustituyen sonidos o palabras incorrectas. Ford dijo «tortazgo» por «portazgo». Éstos se conocen como *errores parafásicos*.

A diferencia de las dificultades para el habla de la afasia de Broca, la comprensión está habitualmente bastante conservada. En el diálogo anterior, Ford parece comprender las preguntas que se le hacen y dice que en general entiende lo que ve en la televisión. En el estudio de Gardner, Ford era capaz de responder a preguntas sencillas como «¿Puede flotar una piedra en el agua?» Sin embargo, preguntas más difíciles ponían de manifiesto que no tenía una comprensión completamente normal. Si se le decía «El león fue matado por el tigre, ¿qué animal está muerto?» o bien «Pon esta taza sobre el tenedor y coloca el cuchillo dentro de la taza», tenía dificultades para entenderlo. Puede que esto esté relacionado con el hecho de que habitualmente tenía problemas con las palabras de función, «por» en la primera frase y «sobre» en la segunda.

Como la dificultad más clara de la afasia de Broca se observa en la producción del habla, se considera una alteración de la parte motora del sistema del lenguaje. El lenguaje se comprende, pero cuesta producirlo. Aunque es cierto que los pacientes con afasia de Broca tienen más dificultades para hablar que los pacientes con otros tipos de afasia, diferentes observaciones sugieren que el síndrome es más completo. Como se mencionó antes, la comprensión es habitualmente correcta, pero algunas preguntas ponen de manifiesto dificultades de comprensión. Además, los pacientes presentan a veces una anomia considerable, lo que indica que tienen dificultades para «encontrar» las palabras y para emitir los sonidos adecuados.

Wernicke sugirió que el área lesionada en la afasia de Broca contiene los recuerdos de las secuencias de órdenes motoras que se requieren para articular los sonidos de las palabras. Como el área de Broca está próxima a la porción de la corteza motora que controla la boca y los labios, esta idea no carece de lógica. Algunos siguen manteniendo la teoría de Wernicke, pero también hay otras teorías sobre este problema. Por ejemplo, la diferencia en la capacidad de los afásicos para utilizar palabras de contenido y de función sugiere que el área de Broca y la corteza próxima a ésta podrían estar implicadas en construir frases gramaticales a partir de las palabras. Esto explicaría por qué el Sr. Ford de Gardner podía producir sonidos que representan palabras de contenido pero no otros sonidos parecidos que representan palabras de función.

Afasia de Wernicke

Cuando Wernicke advirtió que las lesiones temporales superiores podían provocar afasia, el síndrome que observó fue considerablemente diferente del de la afasia de Broca. Wernicke sugirió que la afasia es de dos tipos. En la afasia de Broca se altera el habla, pero la comprensión está relativamente intacta. En la afasia de Wernicke el habla es fluente pero la comprensión está alterada. Aunque estas descripciones son meras simplificaciones, son útiles para recordar los síndromes.

Consideremos el caso de Philip Gorgan, otro paciente estudiado por Gardner.

«¿Qué le ha traído al hospital?» Le pregunté a un carnicero retirado de 72 años 4 semanas después de su ingreso en el hospital.

«Chico, estoy sudando, estoy terriblemente nervioso, sabe, de vez en cuando me pongo al día, no puedo mencionar el tarripoi, hace 1 mes, bastante poco, he mejorado mucho, me impongo mucho, mientras que, por otra parte, sabe lo que quiero decir, tengo que pasear, inspeccionar, y todo ese tipo de cosas.»

Intenté interrumpirle en varias ocasiones, pero no pude hacerlo debido a lo fluente de su lenguaje. Finalmente, levanté la mano, la coloqué sobre el hombro de Gorgan y conseguí un momento de silencio.

«Gracias, Sr. Gorgan. Quiero preguntarle unas pocas...»

«Oh, claro, adelante, cualquier cosa antigua que quiera. Si pudiera lo haría. Oh, estoy eligiendo la palabra de forma errónea para decirlo, todos los barberos aquí en cualquier momento que te detienen van dando vueltas y vueltas, si sabe lo que digo, que está juntando y juntando para repocir, repociración, bueno, estábamos intentándolo lo mejor que podíamos, mientras que en otro momento era con las camas de allí la misma cosa...» (Gardner, 1974, págs. 67-68.)

Claramente, el habla del Sr. Gorgan es totalmente diferente de la del Sr. Ford. El habla de Gorgan era fluente y no tenía ningún problema para utilizar palabras de función así como palabras de contenido. Para alguien que no entendiera este idioma, el habla parecería normal debido a su fluencia. Sin embargo, el contenido no tenía mucho sentido. Era una extraña mezcla de claridad y de galimatías. Junto con la mayor fluencia en comparación con los pacientes con afasia de Broca, los pacientes con afasia de Wernicke también realizan muchas más parafasias. Gorgan en ocasiones utilizaba sonidos correctos pero en una secuencia incorrecta. A veces, se equivocaba con otra

palabra similar. Finalmente, en ocasiones, utilizaba una palabra incorrecta pero de una categoría similar a la palabra adecuada, como por ejemplo «rodilla» en vez de «codo».

Debido a la fluencia del habla ininteligible, es difícil analizar sólo con el habla si las personas con afasia de Wernicke comprenden lo que oyen o leen. Una de las cosas más intrigantes sobre la afasia de Wernicke es que frecuentemente los afásicos no parecen extrañarse por el sonido de su habla ni el de otras personas, aunque es probable que no comprendan su sentido. Habitualmente se analiza la comprensión pidiendo al paciente que responda de forma no verbal. Por ejemplo, se podría pedir al paciente que ponga el objeto A sobre el objeto B. Las preguntas y órdenes de este tipo llevan a la conclusión de que las personas con afasia de Wernicke no comprenden la mayoría de las órdenes. Son completamente incapaces de comprender preguntas que sí entienden personas con afasia de Broca. Cuando se presentó a Gorgan las órdenes escritas «Haga el gesto de adiós» o «Haga como si se lavara los dientes», él era capaz de leer las palabras, pero no las llevaba a la práctica.

El lenguaje de Gorgan también se reflejaba en su escritura y en su capacidad para tocar música. Cuando Gardner le ofreció un lápiz, espontáneamente lo cogió y escribió «Philip Gorgan. Éste es un día bueno bonito es un buen día, cuando el tempo ha sido durante mucho tiempo en esta parte campaneando. Después queremos una vuelta y volver a ello por ser primera vez...» (pág. 71). Igualmente, cuando cantó o tocó el piano, se mezclaban partes correctas de una canción con otras partes totalmente inconexas, y tenía dificultades para acabar, al igual que ocurría con su habla.

La localización del área de Wernicke en la circunvolución temporal superior, cerca de la corteza auditiva primaria, nos dice algo sobre su posible función. El área de Wernicke podría tener una función crítica a la hora de relacionar los sonidos entrantes con su significado. En otras palabras, es un área especializada en almacenar los recuerdos de los sonidos que componen palabras. Se ha sugerido que el área de Wernicke es un área de nivel superior dedicada al reconocimiento del sonido, de igual forma que la corteza temporal inferior es una área de nivel superior para el reconocimiento visual. Un defecto del reconocimiento de los sonidos podría explicar por qué los pacientes con afasia de Wernicke no comprenden lo que se les dice. Sin embargo, el área de Wernicke debe encargarse de otras cosas para explicar el extraño lenguaje de estos pacientes. Este lenguaje sugiere que el área de Broca y el sistema que dirige la producción del habla funcionan sin control. El habla va en todas direcciones, como lo haría un coche conducido por una persona medio dormida.

Afasia y modelo de Wernicke-Geschwind

Poco después de sus observaciones sobre lo que se vino a conocer como afasia de Wernicke, Wernicke propuso un modelo de procesamiento del lenguaje en el cerebro. Este modelo, que extendió Norman Geschwind en la Boston University, se conoce como modelo de Wernicke-Geschwind. Los elementos clave en el sistema son el área de Broca, el área de Wernicke, el *fascículo arqueado*, un haz de axones que conecta las dos áreas corticales, y la *circunvolución*. El modelo también incluye las áreas sensoriales y motoras que reciben y produce el lenguaje. Para entender el modelo, consideremos la realización de dos tareas diferentes.

La primera tarea consiste en la repetición de palabras (fig. 20-2). Cuando los sonidos del habla llegan al oído, el sistema auditivo procesa los sonidos y las señales nerviosas llegan a la corteza auditiva. De acuerdo con el modelo, los sonidos no se entienden como palabras inteligibles hasta que son procesados en el área de Wernicke. Para repetir las palabras, señales basadas en palabras pasan del área de Wernicke al área de Broca a través del fascículo arqueado. En el área de Broca las palabras se convierten en un código de movimientos musculares necesarios para el habla. La información que sale del área de Broca se envía a áreas motoras corticales vecinas que controlan el movimiento de los labios, la lengua, la laringe, etc.

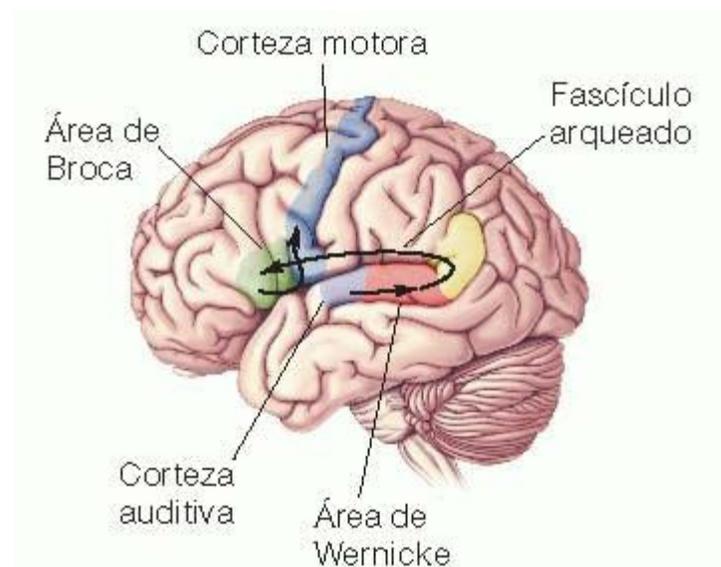


FIGURA 20-2 Repetición de una palabra hablada de acuerdo con el modelo de Wernicke-Geschwind.

Herramientas de imágenes

La segunda tarea consiste en leer un texto escrito en voz alta (fig. 20-3). En este caso, la información entrante se procesa en el sistema visual a través de la corteza estriada y las áreas visuales corticales de nivel superior. Las señales visuales pasan después a la circunvolución angular en la unión de los lóbulos occipital, parietal y temporal. En la corteza de la circunvolución angular ocurre una transformación, de forma que la salida evoca el mismo patrón de actividad en el área de Wernicke que si las palabras fueran habladas en vez de escritas. Desde este punto, el procesamiento sigue el mismo curso que en el primer ejemplo: área de Wernicke a área de Broca y a corteza motora.

Este modelo ofrece explicaciones sencillas para elementos clave de la afasia de Broca y de Wernicke. Una lesión en el área de Broca altera seriamente la producción del habla porque las señales necesarias no pueden alcanzar la corteza motora. Por otra parte, la comprensión está relativamente intacta porque el área de Wernicke está indemne. Una lesión en el área de Wernicke provoca problemas de comprensión importantes porque es el lugar en el que los sonidos se transforman en palabras. La capacidad para hablar no se afecta porque el área de Broca es todavía capaz de dirigir los músculos necesarios para el habla.

El modelo de Wernicke-Geschwind tiene diversos errores y simplificaciones excesivas. Por ejemplo, las palabras leídas no tienen que transformarse en una respuesta pseudoauditiva, como sugiere la tarea de lectura descrita anteriormente. De hecho, la información visual puede alcanzar el área de Broca desde la corteza visual sin hacer una parada en la circunvolución angular. Uno de los peligros inherentes a cualquier modelo es dar a un área cortical determinada un función determinada. Los investigadores han observado recientemente que la gravedad de las afasias de Broca o Wernicke dependen de la cantidad de corteza dañada más allá de los límites de las áreas de Broca y de Wernicke. Además, la afasia está influida por lesiones de estructuras subcorticales como el tálamo o el núcleo caudado, que no aparecen en el modelo. En casos quirúrgicos en los que se eliminaron porciones de la corteza, las deficiencias de lenguaje resultantes son habitualmente más leves que las secundarias a AVC, que afectan tanto a estructuras corticales como a subcorticales.

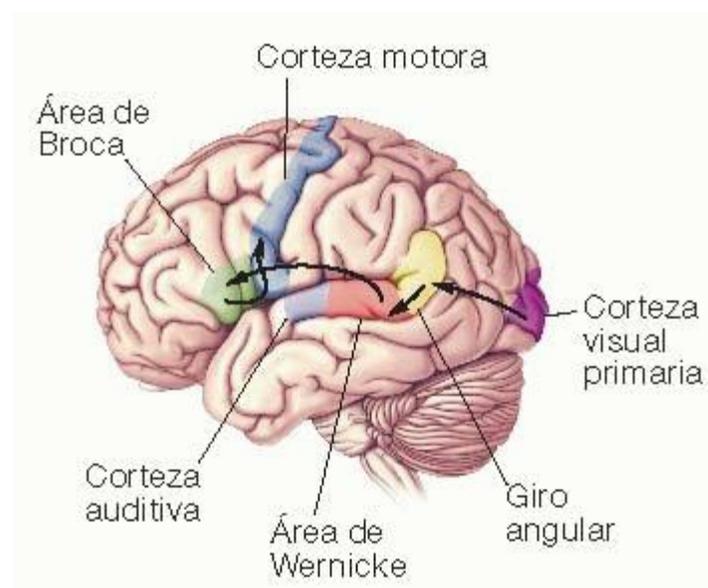


FIGURA 20-3 Repetición de una palabra escrita de acuerdo con el modelo de Wernicke-Geschwind.

Herramientas de imágenes

Otro factor importante es que después de un AVC se suele producir una recuperación significativa del lenguaje y parece que otras áreas corticales compensan a veces lo que se ha perdido. Como en muchos síndromes neurológicos, los niños se recuperan extremadamente bien, pero incluso los adultos, en especial los zurdos, pueden mostrar una buena recuperación de la función.

Palabra escrita

Palabra hablada

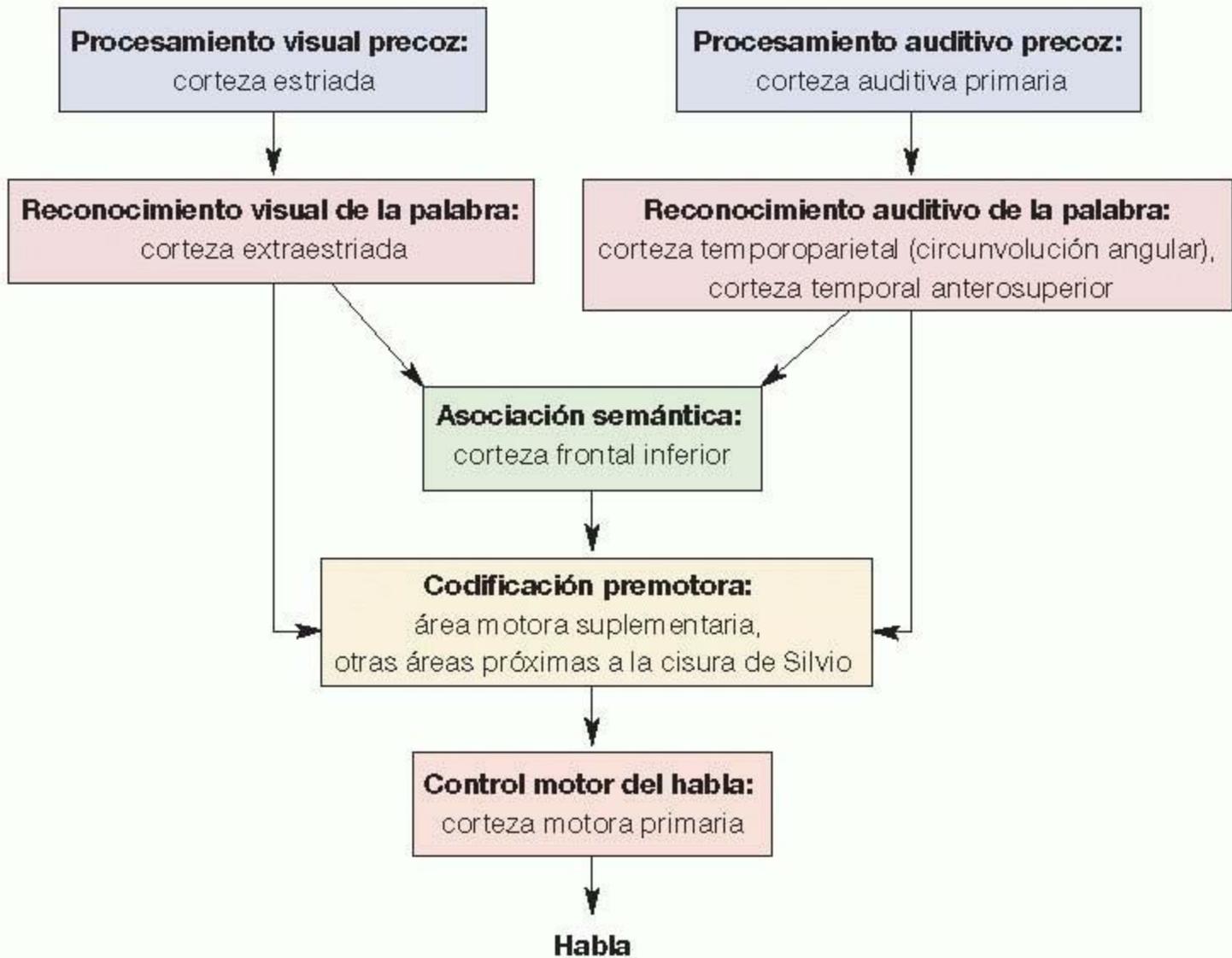


FIGURA 20-4 Modelo de procesamiento del lenguaje. Se indican las etapas de los procesos de repetir una palabra hablada o escrita. Debajo de cada etapa se muestra la localización cortical en la que se observó actividad específica de la tarea en laTEP. (Adaptado de Petersen et al., 1988, fig. 3.)

Herramientas de imágenes

Un problema más del modelo de Wernicke-Geschwind es que en la mayoría de las afasias están afectadas tanto la comprensión como la producción del lenguaje. El Sr. Ford, con una afasia de Broca, tenía una comprensión buena pero se confundía con preguntas complejas. En cambio, el Sr. Gorgan, con una afasia de Wernicke, tenía diversas anomalías del habla además de una grave pérdida de comprensión. Por tanto, en el procesamiento cortical las distinciones claras entre regiones que implica este modelo no existen realmente. En respuesta a estas limitaciones se han propuesto modelos más complicados, pero todos mantienen algunas de las características del modelo de Wernicke-Geschwind (fig. 20-4). A pesar de los problemas que presenta el modelo Wernicke-Geschwind, éste continúa teniendo utilidad clínica debido a sus simplicidad y su relativa validez.

Afasia de conducción

El valor del modelo no es sólo su capacidad para explicar observaciones previas, sino también su poder de predicción. Wernicke demostró que su modelo de procesamiento del lenguaje podía predecir que una lesión que desconectara el área de Wernicke del área de Broca, pero respetara ambas áreas, provocaría un tipo específico de afasia. En el modelo de Wernicke-Geschwind esto ocurriría por una lesión de las fibras que componen el fascículo arqueado. En realidad, una desconexión de este tipo ocurre por lesiones que afectan a la corteza parietal además de al fascículo arqueado, pero en todo caso las áreas de Broca y de Wernicke están respetadas.

Así se descubrió un tipo de afasia por lesiones de este tipo que se conoce como afasia de conducción. Como predice el modelo, debido a la indemnidad de las áreas de Broca y de Wernicke, la comprensión es correcta y el lenguaje es fluente. El paciente se expresa típicamente sin dificultades. El déficit típico de la afasia de conducción es la dificultad para repetir palabras. En respuesta a unas pocas

palabras, el paciente intenta repetir lo que se le ha dicho, pero en la repetición sustituye palabras, omite palabras e incurre en errores parafásicos. La repetición es habitualmente mejor en el caso de nombres y expresiones comunes, pero falla totalmente si las palabras son palabras de función, palabras polisilábicas o sonidos sin sentido. Es interesante observar que una persona con afasia de conducción comprende las frases que lee en voz alta, aunque lo que se diga en voz alta contenga parafasias. Esto concuerda con el hecho de que la comprensión sea correcta y el déficit ocurra entre las regiones implicadas en la comprensión y la emisión del lenguaje.

Una de las cosas tristes pero fascinantes sobre la afasia es la diversidad de síndromes que ocurren tras los AVC. Los síndromes ponen en juicio a cualquier modelo, pero a su vez cada uno de ellos ofrece una oportunidad para comprender el procesamiento del lenguaje. Las características de varios síndromes afásicos aparecen en la tabla 20-1 .

Afasia en bilingües y en sordos

Los casos de afasia en personas bilingües y en sordos proporciona una oportunidad fascinante para conocer el procesamiento del lenguaje en el cerebro. Suponga el caso de una persona que conoce dos lenguas (idiomas) antes de padecer un AVC. ¿Produce éste una afasia en una lengua y no en la otra, o afecta a ambas lenguas de igual modo? La respuesta depende de diversos factores, incluidos el orden en el que se aprendieron las lenguas, el nivel alcanzado en cada lengua y su reciente utilización. Las consecuencias de un AVC no son siempre predecibles, pero el lenguaje tiende a estar relativamente más preservado en el caso de la lengua que se conocía mejor en etapas tempranas de la vida. Si la persona aprendió dos lenguas al mismo tiempo a niveles comparables de fluencia, la lesión es probable que provoque deficiencias similares en ambas. Si las lenguas se aprendieron en momentos diferentes de la vida, es probable que una lengua esté más afectada que la otra. La conclusión lógica es que la segunda lengua puede que utilice poblaciones de neuronas diferentes, aunque se solapen con las de la primera.

El estudio de las deficiencias del lenguaje en las personas sordas o que conocen el lenguaje de signos sugiere que en el procesamiento del lenguaje en el cerebro se produce cierta universalidad. El lenguaje de signos americano utiliza gestos manuales para expresar las ideas y emociones que la mayoría de las personas expresamos hablando (fig. 20-5). Lesiones hemisféricas izquierdas en las personas que utilizan el lenguaje de signos parecen provocar deficiencias de lenguaje similares a las que se observan en afásicos verbales. En algunos casos similares a la afasia de Broca la comprensión está preservada, pero la capacidad para «hablar» mediante el lenguaje de signos está muy limitada. La capacidad para mover las manos no se encuentra afectada, es decir, el problema no es de control motor, sino que la deficiencia es específica de la utilización de los movimientos manuales para expresar el lenguaje.

También hay versiones «manuales» de la afasia de Wernicke en las que el paciente produce signos de forma continua, pero realiza muchos errores, y además tiene dificultades para comprender los signos de otras personas. En un caso típico a un hijo oyente con padres sordos que había aprendido tanto el lenguaje de signos como el verbal, un AVC en el hemisferio izquierdo le provocó una afasia global, mas con el tiempo mejoró mucho. La observación más interesante es que el lenguaje verbal y el de signos se recuperaron al mismo tiempo, como si utilizaran áreas cerebrales similares. Así pues, parece que hay afasias similares a las verbales en las personas que utilizan el lenguaje de signos, y también parece que las afasias del lenguaje de signos y las verbales se pueden deber a lesiones hemisféricas izquierdas en regiones no muy diferentes.

Yo

El dedo índice apunta hacia el pecho y lo toca.



Gato

Se dibujan dos bigotes con los dedos índice y pulgar.



FIGURA 20-5 «Habla» en el lenguaje de signos americano.
Herramientas de imágenes

[Volver al principio](#)

▼ PROCESAMIENTO ASIMÉTRICO DEL LENGUAJE EN LOS HEMISFERIOS CEREBRALES

Hemos visto cómo la lesión de determinadas partes del cerebro provoca varios tipos diferentes de afasias. Como indicaron los primeros trabajos de Broca, el lenguaje habitualmente no se procesa igualmente en los dos hemisferios cerebrales. Algunos de los hallazgos más valiosos y fascinantes de las diferencias del lenguaje en los dos hemisferios provienen de estudios de desconexión hemisférica, en los que ambos hemisferios son desconectados quirúrgicamente. La comunicación entre ambos hemisferios cerebrales se realiza por varios haces de axones conocidos como comisuras. Recuérdese del capítulo 7 que la mayor de éstas es la gran comisura cerebral, también denominada cuerpo calloso (fig. 20-6). El cuerpo calloso se compone de unos 200 millones de axones que cruzan entre ambos hemisferios. Por tanto, un haz de fibras tan enorme debe ser muy importante. Sorprendentemente, hasta la década de 1950 los

investigadores habían sido incapaces de demostrar una función importante del cuerpo caloso.

En las intervenciones de disociación del cerebro se abre el cráneo y se seccionan los axones que componen el cuerpo caloso (fig. 20-7). Los hemisferios pueden mantener cierta comunicación a través del tronco del encéfalo o a través de comisuras menores (si no son seccionadas al mismo tiempo), pero la mayor parte de la comunicación entre los hemisferios se pierde. En la década de 1950, Roger Sperry y cols., de la University of Chicago y posteriormente del California Institute of Technology, realizaron una serie de experimentos utilizando animales con desconexión hemisférica para analizar la función del cuerpo caloso y de los hemisferios cerebrales por separado. El grupo de Sperry confirmó hallazgos previos de que al seccionar el cuerpo caloso de un gato o un mono no había un efecto significativo en la conducta del animal. El temperamento no cambiaba y el animal no parecía tener alteraciones de la coordinación, la reacción a estímulos o la capacidad de aprendizaje. Sin embargo, en algunos experimentos ingeniosos el grupo de Sperry demostró que los animales actuaban en ocasiones como si tuvieran dos cerebros separados.

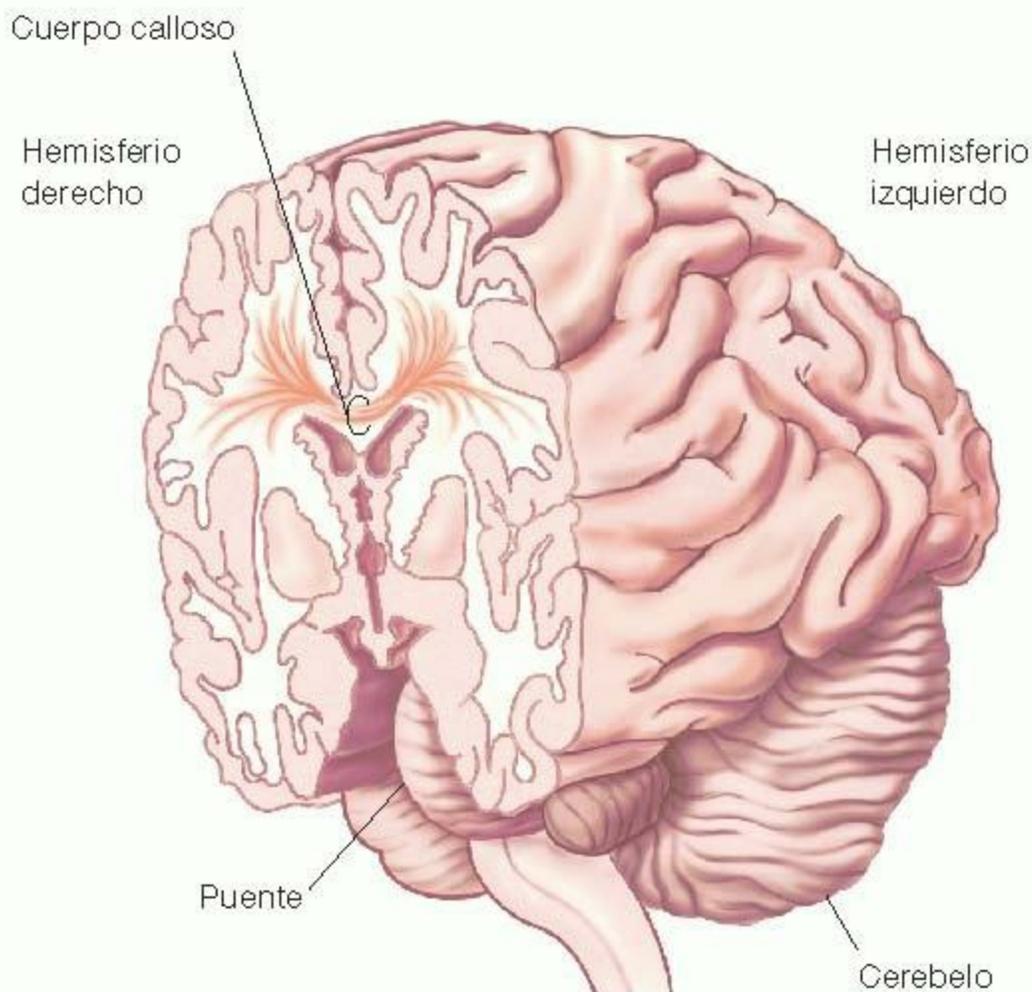


FIGURA 20-6 Cuerpo caloso. El cuerpo caloso es el mayor haz de axones que proporcionan comunicación entre los hemisferios cerebrales.

Herramientas de imágenes

Procesamiento del lenguaje en personas con desconexión hemisférica

Puesto que los monos con desconexión hemisférica no parecían tener déficit alguno importante, los neurocirujanos se animaron a seccionar el cuerpo caloso como última opción en determinadas formas de epilepsia. Esperaban evitar la extensión de la actividad epiléptica de un hemisferio al otro. Tal vez parezca dudoso seccionar 200 millones de axones asumiendo que no son muy importantes, pero la cirugía consigue en muchas ocasiones recuperar una vida libre de crisis en pacientes epilépticos. Michael Gazzaniga, en la Nueva York University, estudió un grupo de estas personas. Gazzaniga había trabajado inicialmente con Sperry, y sus técnicas eran variaciones de las utilizadas en los animales de experimentación.

En algunos de los estudios sobre personas con desconexión hemisférica, ambos hemisferios iniciaban conductas encontradas, aparentemente porque estaban pensando de forma independiente. En una de las tareas se solicitó al paciente que organizara un grupo de bloques copiando un patrón determinado. Se le pidió que lo hiciera utilizando sólo su mano derecha (hemisferio izquierdo), que habitualmente no es muy hábil en este tipo de tareas. Como la mano derecha tenía dificultades para organizar los bloques, la mano izquierda (hemisferio derecho), que sabía cómo hacerlo, se disponía a hacerlo. Sólo el experimentador podía evitar que la mano izquierda

ayudara a la derecha a solucionar el problema. En otro paciente estudiado por Gazzaniga en ocasiones se bajaba los pantalones con una mano mientras que se los levantaba con la otra. Estas conductas extrañas sugerían claramente que existen dos cerebros independientes que controlan los dos lados del cuerpo.

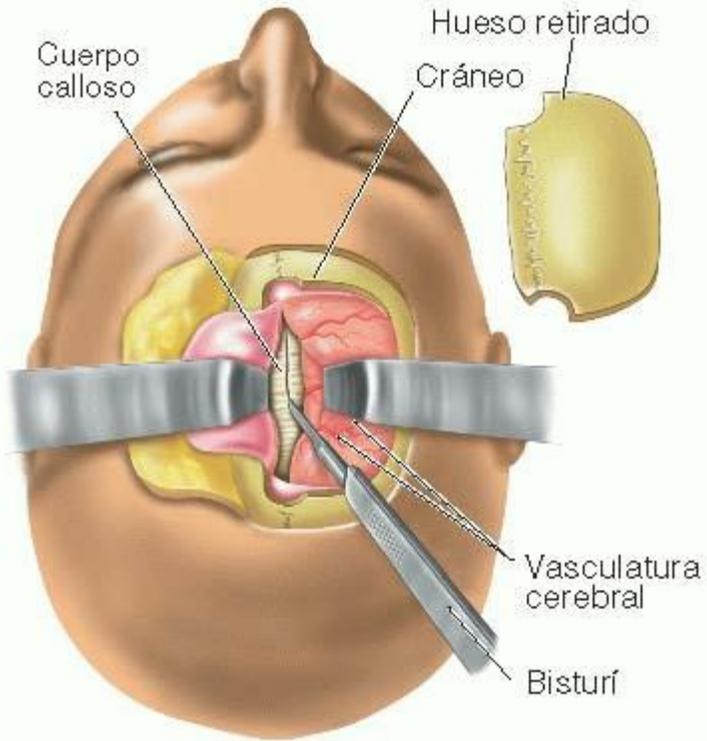


FIGURA 20-7 Callosotomía. Para llegar al cuerpo caloso, se retira parte del cráneo y se separan los hemisferios cerebrales.
Herramientas de imágenes

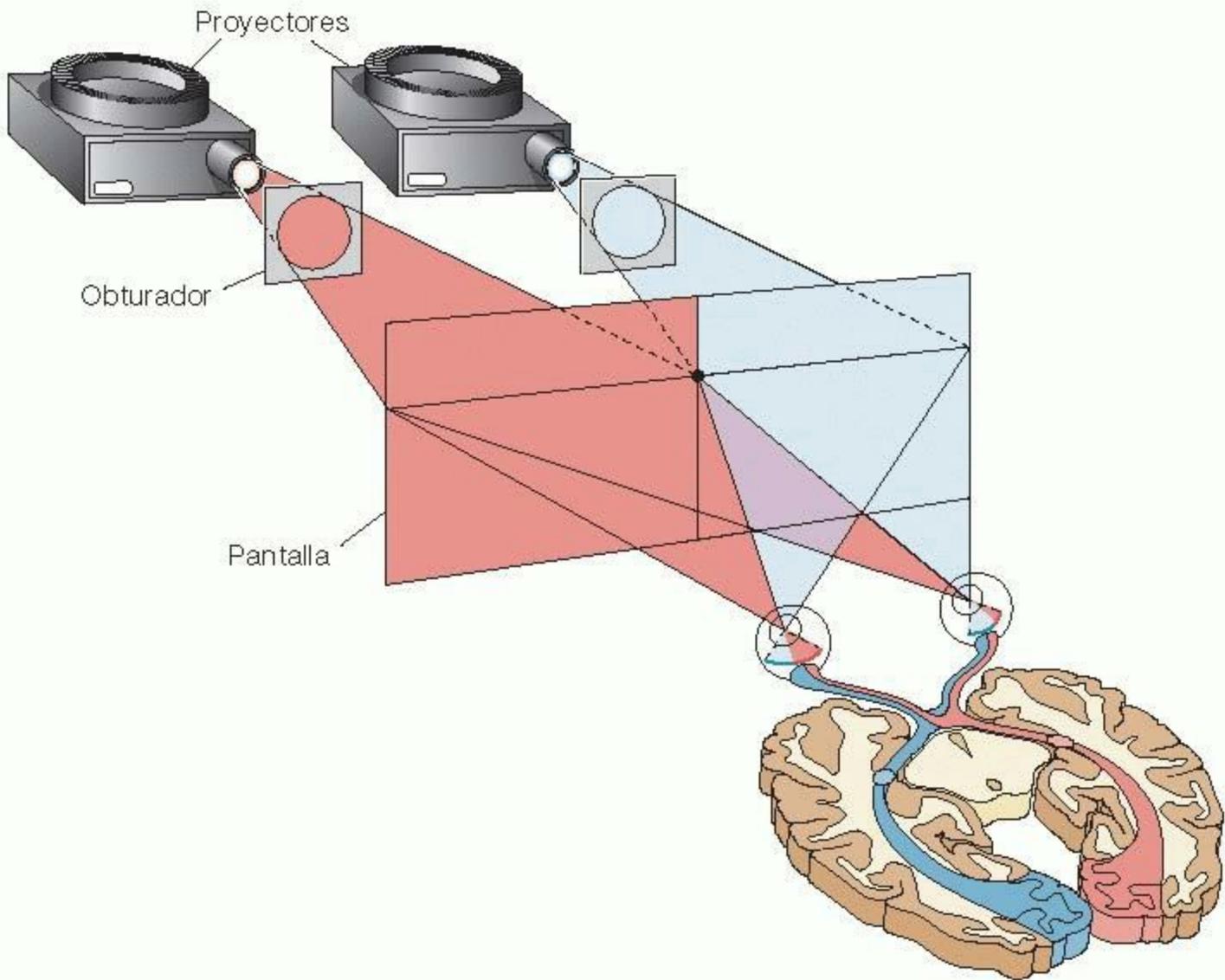


FIGURA 20-8 Estimulación visual de un hemisferio. Se presenta un estímulo visual brevemente al campo visual derecho o izquierdo mediante un obturador. La duración del estímulo es más corta que el tiempo necesario para generar un movimiento sacádico, para asegurar que sólo un hemisferio vea el estímulo.

Herramientas de imágenes

Un factor metodológico clave para estudiar a seres humanos con desconexión hemisférica es controlar cuidadosamente la presentación de estímulos visuales a sólo un hemisferio cerebral. Gazzaniga logró esto aprovechándose de que sólo el hemisferio derecho ve objetos del punto de fijación izquierdo y que sólo el hemisferio izquierdo ve objetos del hemicampo derecho mientras los ojos no se puedan mover para enfocar la imagen en la fovea (fig. 20-8). Se mostraron imágenes o palabras durante un instante utilizando un aparato similar a una cámara fotográfica. Como las imágenes se mostraron durante menos tiempo del necesario para mover los ojos, las imágenes fueron vistas sólo por un hemisferio.

Dominancia del hemisferio izquierdo para el lenguaje.

Aunque las personas con desconexión hemisférica son normales en casi todo, hay una asimetría llamativa en su capacidad para verbalizar respuestas a las preguntas dirigidas de forma separada a los dos hemisferios. Por ejemplo, si se presentan números, palabras e imágenes sólo en el campo visual derecho, se repiten o describen sin dificultad porque el hemisferio izquierdo es habitualmente el dominante para el lenguaje. Igualmente, son capaces de describir objetos que pueden ser tocados sólo por la mano derecha (fuera de la vista de los ojos). Estos hallazgos carecerían de importancia si no fuera por el hecho de que estas descripciones verbales sencillas de señales sensoriales son imposibles en el hemisferio derecho.

Si se muestra una imagen sólo al campo visual izquierdo o si se toca un objeto sólo con la mano izquierda, la persona será incapaz de describirla y dirá habitualmente que no hay nada ahí (fig. 20-9). Al colocar un objeto en la mano izquierda del paciente, no habría ningún indicio verbal del objeto, ni la persona notaría nada. En este caso, la ausencia de respuesta es una consecuencia (y a la vez demostración) de que el hemisferio izquierdo controla el habla en la mayoría de las personas. Si pensamos en las consecuencias en las

personas con desconexión hemisférica, advertiremos que éstas tienen una existencia extraña. Después de la cirugía, son incapaces de describir nada del lado izquierdo de su punto de fijación: la parte izquierda de la cara, la parte izquierda de la habitación, etc. Lo sorprendente es que este hecho no parece afectarles.

Las funciones del lenguaje del hemisferio derecho.

Aunque el hemisferio derecho sea incapaz de generar habla, esto no significa que no participe para nada en el lenguaje. Los investigadores han demostrado que el hemisferio derecho puede leer y comprender números, cartas y palabras cortas siempre y cuando la respuesta sea no verbal. En un experimento se muestra al hemisferio derecho una palabra que es un nombre. Como se mencionó previamente, la persona dirá que no ve nada. Por supuesto, el que ha hablado es el hemisferio izquierdo, que *no vio* nada. Pero si se le pide que seleccione con su mano izquierda una carta que contenga la imagen correspondiente a la palabra dicha previamente, o que escoja un objeto tocándolo, es capaz de hacerlo (v. fig. 20-9). El hemisferio derecho es incapaz de hacer esto con palabras más complejas o con frases, pero los resultados implican de forma clara que el hemisferio derecho posee cierta capacidad de comprensión del lenguaje.

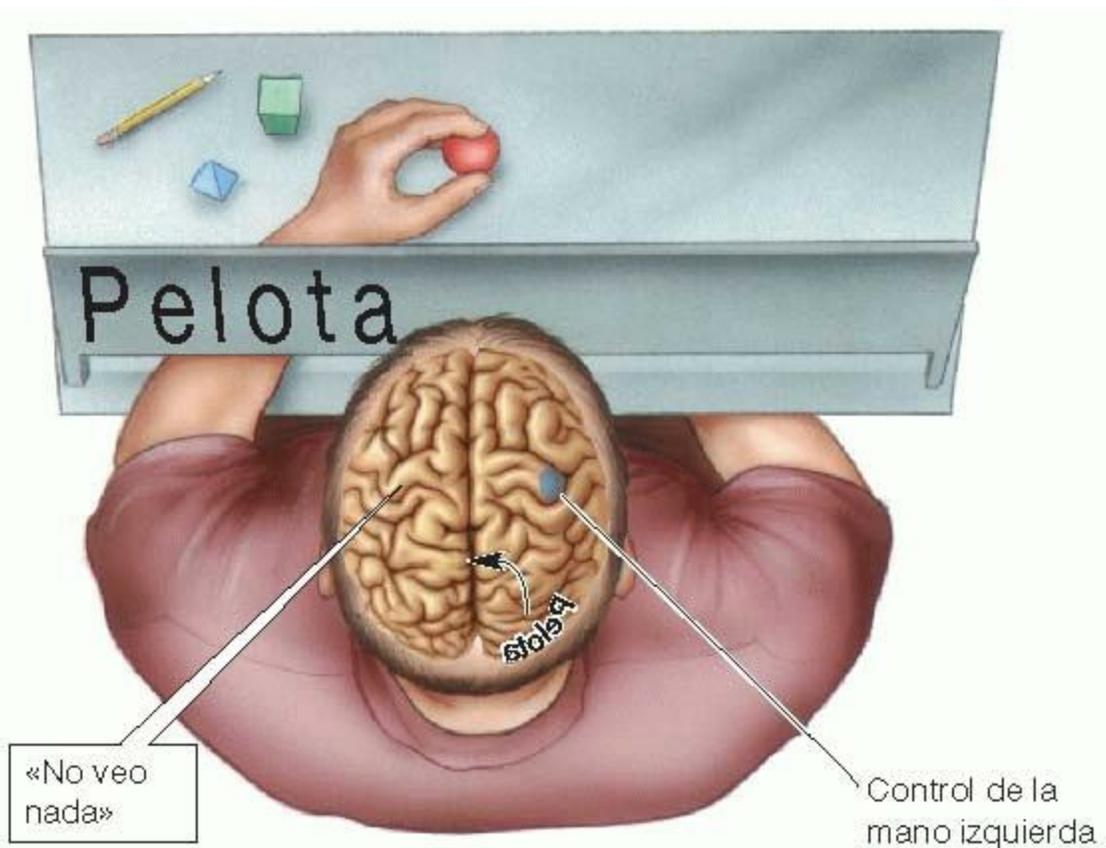


FIGURA 20-9 Procesamiento del lenguaje en el hemisferio derecho. Si una persona con desconexión hemisférica ve una palabra en el campo visual izquierdo, dirá que no ve nada. Esto ocurre porque el hemisferio izquierdo, que habitualmente controla el lenguaje, no vio la palabra, mientras que el hemisferio derecho, que vio la palabra, no puede hablar. Sin embargo, la mano izquierda, que está controlada por el hemisferio derecho, puede coger el objeto que corresponde a la palabra guiándose por el tacto.

Herramientas de imágenes

Un estudio realizado por Kathleen Baynes, Michael Gazzaniga y cols. en la University of California, Davis, sugiere que el hemisferio derecho también es capaz en ocasiones de leer aunque no pueda hablar. En la mayoría de las personas la lectura, el habla y la escritura están controlados por el hemisferio izquierdo. Sin embargo, en una mujer con desconexión hemisférica conocida como V. J. se observó que esto no era cierto. Se mostraban brevemente palabras al hemisferio izquierdo o al derecho. La mujer podía decir las palabras vistas por el hemisferio izquierdo, pero no era capaz de escribirlas. Por el contrario, podía escribir pero no decir las palabras mostradas a su hemisferio derecho. Aunque esta separación de funciones puede ser una situación anormal, el caso de V. J. es particularmente interesante porque indica que no hay necesariamente un único sistema cerebral localizado en un hemisferio para todos los aspectos del lenguaje.

También hay evidencias que sugieren que el hemisferio derecho comprende imágenes complejas a pesar de su incapacidad para expresarlas. En un experimento, se mostró a un sujeto una serie de imágenes en su campo visual izquierdo, y en un momento determinado apareció una foto de un desnudo. Cuando el investigador le preguntó lo que había visto, no dijo nada, pero comenzó a reír. Le contó al investigador que no sabía qué era lo gracioso, que quizás fuera la máquina utilizada durante el experimento.

El hemisferio derecho parece ser mejor que el izquierdo en algunas tareas. Por ejemplo, aunque los pacientes con desconexión hemisférica eran diestros y por tanto sus hemisferios izquierdos estaban mucho más entrenados en dibujar, la mano izquierda controlada por el hemisferio derecho dibujaba o copiaba figuras tridimensionales mejor que la mano derecha. Los pacientes también resolvían mejor puzzles complejos con la mano izquierda. Se ha descrito también que el hemisferio derecho es algo mejor a la hora de percibir matices de sonido.

Los resultados de los estudios de desconexión hemisférica demuestran que los dos hemisferios pueden funcionar como cerebros independientes y que tienen diferentes capacidades en cuanto al lenguaje. Aunque el hemisferio izquierdo es habitualmente el dominante para el lenguaje, el hemisferio derecho también tiene algunas habilidades en la comprensión del lenguaje. Es importante recordar que los estudios de desconexión cerebral miden la capacidad de cada hemisferio para realizar tareas por sí solo. En el cerebro intacto presumiblemente el cuerpo calloso permite interacciones sinérgicas entre los hemisferios para el lenguaje y para otras funciones.

Asimetría anatómica y lenguaje

Durante el siglo XIX se describieron diferencias anatómicas entre los dos hemisferios. Por ejemplo, los científicos observaron que la cisura lateral izquierda (cisura de Silvio) es más larga y forma un ángulo menor que la derecha (fig. 20-10). Sin embargo, no hace mucho, en la década de 1960, se dudaba de que hubiera una asimetría cortical considerable. Debido a la llamativa diferencia en el control del lenguaje demostrada mediante el test de Wada, era interesante conocer si los dos hemisferios son diferentes anatómicamente. Los primeros datos cuantitativos que demostraban diferencias hemisféricas provienen de los trabajos de Geschwind y su colaborador Walter Levitsky. Las primeras observaciones se realizaron en cerebros post mórtem, pero posteriormente se han confirmado mediante RM (v. cuadro 7-2).



FIGURA 20-10 Asimetría de la cisura de Silvio. En la mayoría de las personas diestras la cisura de Silvio del hemisferio izquierdo es más larga y menos angulada que la del hemisferio derecho. (Adaptado de Geschwind, 1979, pág. 192.)

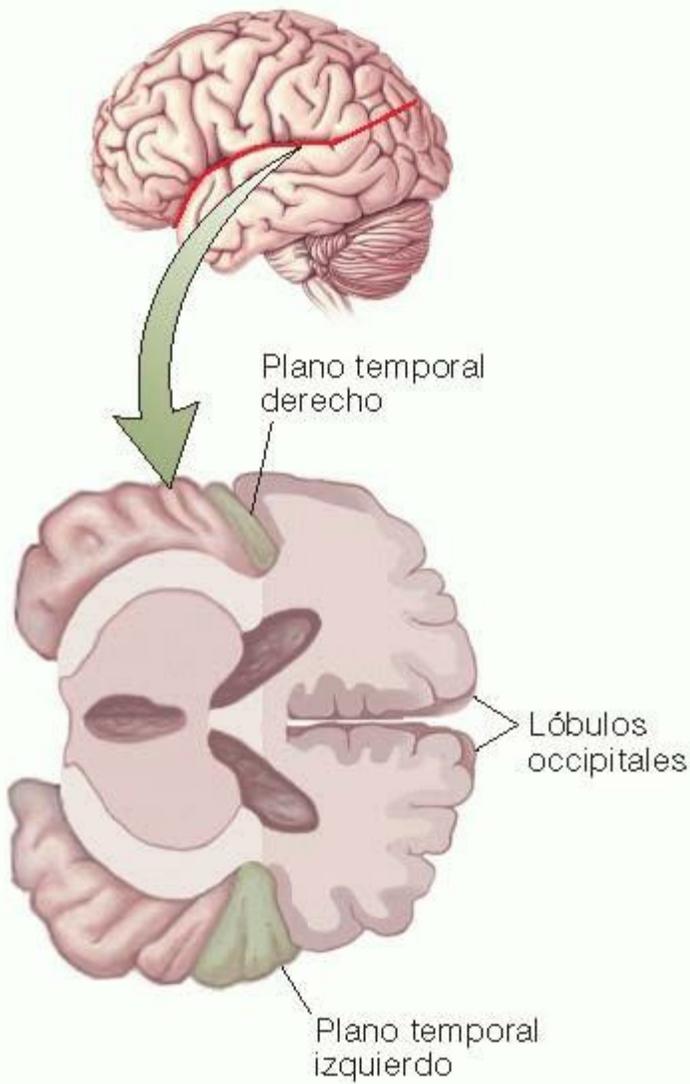


FIGURA 20-11 Asimetría del plano temporal. Esta región de la porción superior del lóbulo temporal es habitualmente bastante mayor en el hemisferio izquierdo. (Adaptado de Geschwind y Levitsky, 1968, fig. 1.)

Herramientas de imágenes

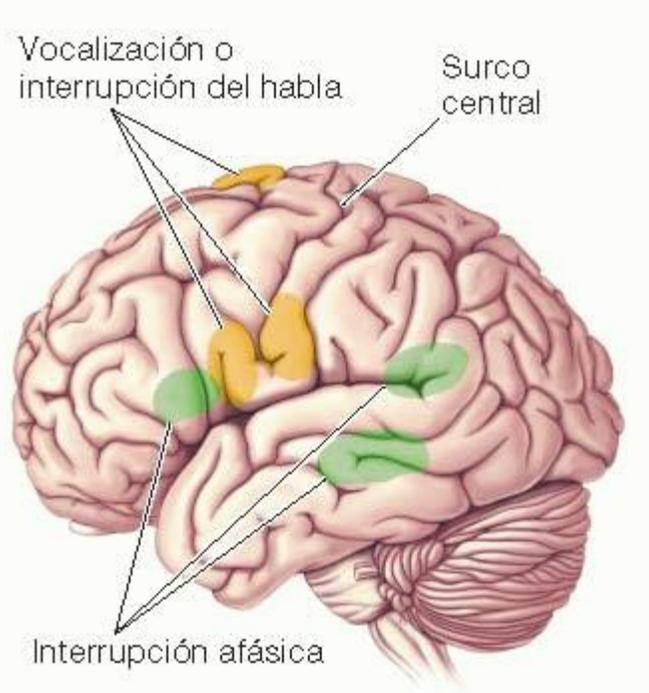


FIGURA 20-12 Lugares en los que la estimulación eléctrica del cerebro afecta al lenguaje. La estimulación de la corteza motora provoca vocalizaciones o la interrupción del habla al activar músculos faciales. En otros lugares, la estimulación provoca una interrupción afásica en la que se observa un lenguaje agramatical o una anomia. (Adaptado de Penfield y Rasmussen, 1950, fig. 56.)

Herramientas de imágenes

La diferencia más importante se encontró en una región denominada plano temporal, en la superficie superior del lóbulo temporal (fig. 20-11). Basándose en las medidas de 100 cerebros, Geschwind y Levitsky descubrieron que en aproximadamente el 65% de los cerebros el plano temporal izquierdo era mayor que el derecho, mientras que lo contrario ocurría en sólo el 10% de los casos. En algunas ocasiones el área izquierda era más de 5 veces mayor que la derecha. Los investigadores sugieren que el plano temporal izquierdo es mayor porque ese hemisferio es el dominante para el lenguaje. Sin embargo, esta hipótesis no se ha probado. La asimetría de esta área es evidente incluso en el feto humano, lo que sugiere que no es una consecuencia de la utilización del hemisferio izquierdo para el habla. Es más, los monos también tienden a tener un plano temporal izquierdo más grande. Esto sugiere la posibilidad de que, si el plano temporal está relacionado con el lenguaje, el lenguaje se hizo dominante en el hemisferio izquierdo debido a la diferencia de tamaño preexistente.

Tal vez se nos haya ocurrido que una asimetría funcional humana más obvia que la del lenguaje es la destreza manual. Más del 90% de las personas son diestras y relativamente torpes con la mano izquierda, lo que sugiere que de alguna manera el hemisferio izquierdo está especializado en el control motor fino. ¿Está esto relacionado con la dominancia izquierda para el lenguaje? La respuesta no se conoce, pero es interesante observar que los seres humanos difieren de otros primates tanto en la destreza manual como en el lenguaje. Mientras que los animales de muchas especies muestran una preferencia por utilizar una mano más que la otra, existen habitualmente igual número de animales diestros y zurdos.

Volver al principio

▼ ESTUDIO DEL LENGUAJE MEDIANTE LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL Y LA NEUROIMAGEN

Hasta hace poco, la forma de estudiar el procesamiento del lenguaje en el cerebro consistía en correlacionar las deficiencias del lenguaje con el análisis post mórtem de las lesiones cerebrales. Sin embargo, técnicas recientes permiten a los investigadores estudiar la función del lenguaje en el cerebro de las personas vivas. La estimulación cerebral eléctrica y la imagen por TEP son dos de estas técnicas.

Efectos de la estimulación cerebral sobre el lenguaje

En diferentes partes del libro hemos comentado los estudios de estimulación eléctrica cerebral de Wilder Penfield. Sin estar anestesiados, los pacientes eran capaces de explicar los efectos de la estimulación de diferentes áreas corticales. En el curso de estos experimentos Penfield observó que la estimulación de determinadas áreas afectaba al lenguaje. Los efectos que observó eran de tres tipos: vocalizaciones, interrupción del lenguaje y dificultades similares a las de las afasias.

La estimulación eléctrica de la corteza motora en el área que controla la boca y los labios provoca una inmediata interrupción del habla (fig. 20-12). Este efecto es lógico porque los músculos activados tiran de la boca hacia un lado o provocan el cierre de la mandíbula. En ocasiones, la estimulación de la corteza motora provocaba gritos o vocalizaciones rítmicas. Es importante tener en cuenta que estos efectos ocurrían al estimular la corteza motora de cualquier lado del cerebro. Penfield encontró tres áreas más en las que la estimulación eléctrica alteraba el habla, pero todas ellas se encontraban sólo en el hemisferio izquierdo dominante. Una de estas áreas parecía corresponder al área de Broca. Si se estimulaba esta área mientras la persona hablaba, la persona dejaba de hablar completamente (con una estimulación intensa) o bien dudaba (con una estimulación leve). Algunos pacientes eran incapaces de nombrar objetos que sí podían nombrar antes y después de la estimulación. En ocasiones sustituían una palabra por otra incorrecta. Aparentemente sufrían una forma transitoria de anomia. En algunas personas también ocurrían errores e interrupciones del lenguaje tras la estimulación de otros dos lugares, uno en la parte posterior del lóbulo parietal, junto a la cisura de Silvio, y otra en el lóbulo temporal. Estas dos áreas eran vecinas del fascículo arqueado y el área de Wernicke, aunque no se correspondían de forma perfecta con la localización estimada de estas áreas.

Es reconfortante ver que la estimulación eléctrica altera de forma selectiva el habla en aproximadamente las áreas cerebrales responsables de las afasias. Sin embargo, las consecuencias de la estimulación son sorprendentemente variables entre áreas corticales vecinas en sujetos diferentes. En estudios similares a los de Penfield, el neurocirujano George Ojemann, de la University of Washington, observó que los efectos de la estimulación son en ocasiones muy específicos. Por ejemplo, la estimulación de pequeñas porciones de la corteza en diferentes puntos puede interferir con la nominación, la lectura o la repetición de movimientos faciales (fig. 20-13). Lo que hace a estos hallazgos todavía más interesantes es que a veces se obtienen resultados diferentes al estimular lugares muy próximos y en otras ocasiones se obtienen resultados similares estimulando lugares distantes. Estos resultados podrían indicar que las áreas del lenguaje en el cerebro son mucho más complicadas que lo sugerido por el modelo de Wernicke-Geschwind. Las regiones cerebrales implicadas en el lenguaje son también más extensas que las áreas de Broca y de Wernicke. Así, comprenden otras áreas corticales y también partes del tálamo y del estriado. Puede que en el seno del área de Broca y de Wernicke existan regiones especializadas, posiblemente del tipo de las columnas funcionales de la corteza somatosensitiva o de las columnas de dominancia ocular de la corteza visual. Parece que las grandes áreas del lenguaje identificadas a partir de los síndromes afásicos abarcan una gran variedad de estructuras más finas.

Neuroimagen del procesamiento del lenguaje en el cerebro humano

Con la llegada de las modernas técnicas de neuroimagen ha sido posible observar el procesamiento del lenguaje en el cerebro humano. Mediante TEP y RMf se deduce la actividad nerviosa de diferentes partes del cerebro a partir del flujo sanguíneo regional (v. cuadro 7-3). En muchos aspectos la neuroimagen confirma lo que ya se conocía sobre las áreas del lenguaje en el cerebro. Por ejemplo, diversas tareas de lenguaje activan áreas corticales diferentes y las regiones activadas son habitualmente coincidentes con las propuestas a partir del estudio de las afasias.

Sin embargo, en ocasiones la neuroimagen sugiere que el procesamiento del lenguaje es más complejo. En un experimento realizado por Lehericy y cols. se registró la actividad cerebral mientras los sujetos realizaban tres tareas de lenguaje diferentes (fig. 20-14). En la primera tarea se pedía a los sujetos que dijeran la mayor cantidad posible de palabras de una categoría, por ejemplo, frutas o animales. En la segunda tarea los sujetos debían repetir para sí una frase que habían oído previamente. La tercera tarea consistía simplemente en escuchar una historia que se les leía en voz alta. Obsérvese en la figura 20-14 c ómo la localización de las áreas cerebrales activadas es globalmente consistente con las áreas de lenguaje temporal y parietal que se descubrieron durante el estudio de las afasias por lesiones cerebrales. Sorprende más la importante activación bilateral del cerebro. En base a la lateralización del lenguaje en el test de Wada, el sujeto de la figura 20-14 tenía un hemisferio izquierdo intensamente dominante. Los resultados de la RMf sugieren que en el hemisferio no dominante ocurren más cosas de las que sugiere el test de Wada. La importante activación bilateral es una observación habitual en los estudios de RMf, y hay cierto debate sobre su significado. Estudios con TEP y RMf recientes también sugieren fascinantes similitudes y diferencias en el procesamiento del lenguaje en el caso del lenguaje hablado, el lenguaje de signos y el Braille (cuadro 20-3).

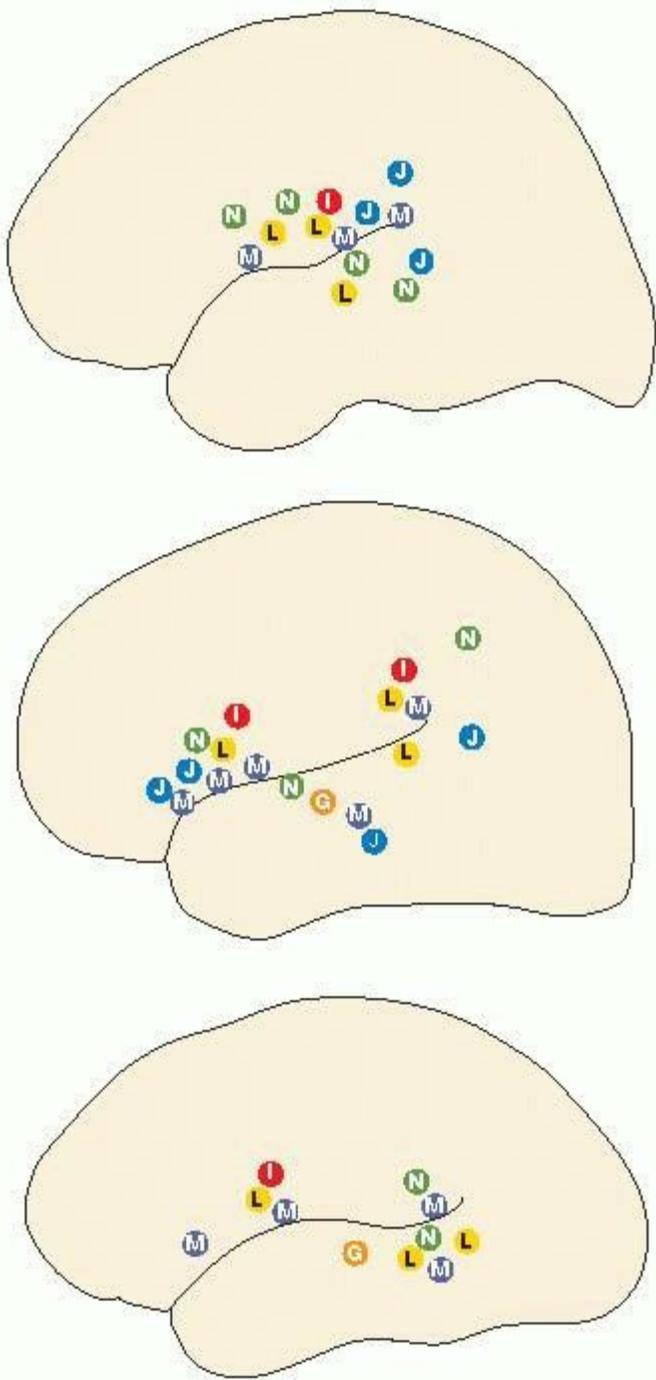


FIGURA 20-13 Efectos de la estimulación cerebral en tres pacientes operados por epilepsia. Los pacientes estaban despiertos y se anotaron las dificultades al hablar o leer. N, dificultad para nominar con habla intacta (anomia); I, interrupción del habla; G, errores gramaticales; J, jerga (habla fluente con errores frecuentes); L, dificultad para leer; M, errores en los movimientos faciales. (Adaptado de Ojemann y Mateer, 1979, fig. 1.)

Herramientas de imágenes

En otro estudio los investigadores utilizaron la TEP para observar las diferencias de la actividad cerebral entre las respuestas sensoriales a palabras y la producción del habla. Primero midieron el flujo sanguíneo cerebral del sujeto en reposo. Luego hicieron que la persona escuchara palabras que se le leían o que mirase palabras que aparecían en una pantalla de ordenador. Restando el nivel de flujo sanguíneo de reposo del nivel de flujo durante la actividad, se obtuvieron los niveles de flujo correspondientes a la actividad provocada por el estímulo sensorial. Los resultados se muestran en la mitad superior de la figura 20-15. Como era de esperar, los estímulos visuales provocaron un incremento de la actividad cerebral de la corteza estriada y la corteza extraestriada, y los estímulos auditivos provocaron la actividad de la corteza auditiva primaria y de la secundaria. Sin embargo, las áreas activadas de la corteza extraestriada y la corteza auditiva secundaria no respondían a estímulos visuales o auditivos que no correspondieran a palabras. Por tanto, estas áreas podrían estar especializadas en la codificación de palabras vistas u oídas. Los estímulos visuales no provocaron un incremento significativo de actividad en el área de la circunvolución angular ni en el área de Wernicke, como cabría esperar según el modelo de Wernicke-Geschwind.

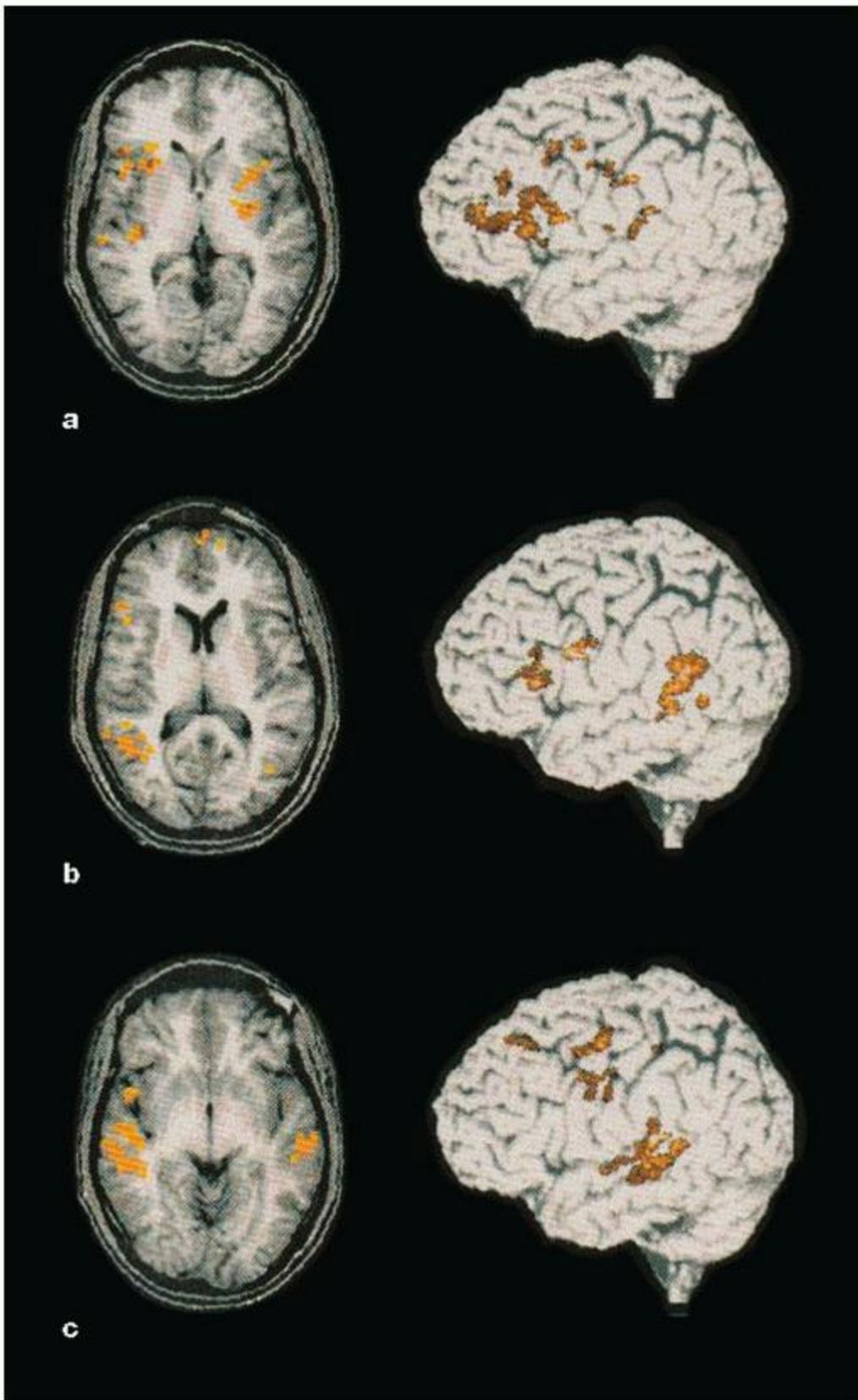


FIGURA 20-14 Activación cerebral bilateral en la RMf. Según el test de Wada, este sujeto tenía una intensa dominancia del hemisferio izquierdo para el lenguaje. Las imágenes de la RMf muestran una activación bilateral significativa de las áreas del lenguaje en a) una tarea de generación de palabras, b) en la repetición de frases en silencio y c) durante la escucha pasiva. (Adaptado de Lehericy y cols, 2000, fig. 1.)

Herramientas de imágenes

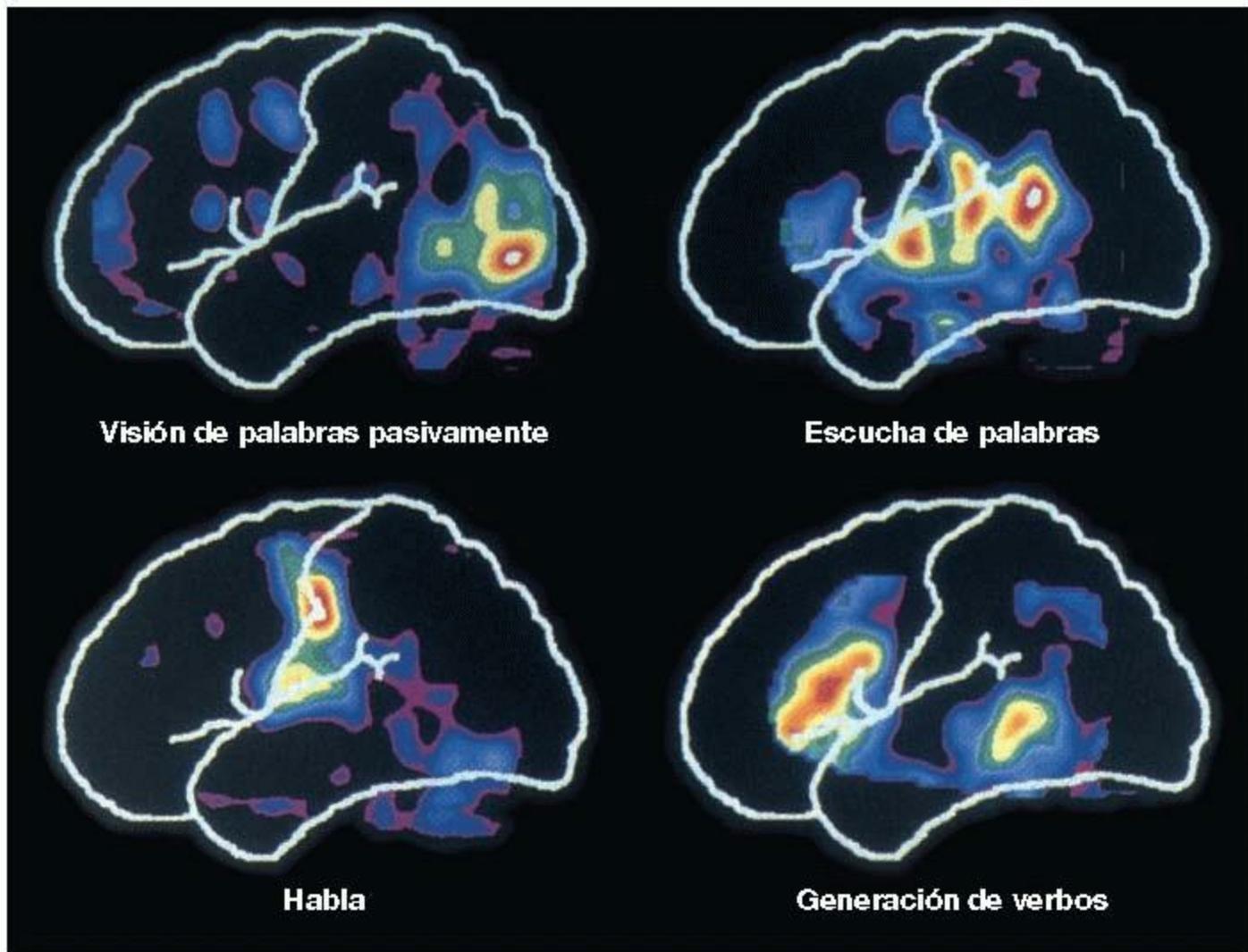


FIGURA 20-15 Imágenes porTEP del habla y de la percepción. Aparecen coloreados los diferentes niveles relativos de flujo sanguíneo cerebral. El *rojo* indica los niveles más altos, y niveles progresivamente más bajos los representan el *naranja*, *amarillo*, *verde* y *azul*. (De Posner y Raichle, 1994, pág. 115.)

Herramientas de imágenes

Otra tarea analizada mediante la TEP fue la repetición de palabras. Para saber qué palabras hay que repetir, el sujeto debe percibir y procesar las palabras mediante el sistema visual o mediante el sistema auditivo. Así pues, la actividad cerebral observada en la tarea de repetición debería incluir un componente asociado con el proceso de percepción además del proceso relacionado con el lenguaje. Para identificar el componente del lenguaje, se sustrajo el patrón de respuesta obtenido previamente en una tarea sensorial simple. En otras palabras, la imagen de «repetir palabras» es igual a la imagen de «repetir palabras escuchadas» menos la imagen correspondiente a «escuchar palabras». Después de la resta, el patrón de flujo sanguíneo indicó altos niveles de actividad en la corteza motora primaria y en el área motora suplementaria (fig. 20-15 , inferior izquierda). También había un aumento de flujo sanguíneo alrededor de la cisura de Silvio, cerca del área de Broca. Sin embargo, las imágenes por TEP mostraron actividad *bilateral*, y ésta se observaba incluso cuando se pidió a los sujetos que movieran la boca y la lengua pero sin hablar. Como existen fuertes evidencias de que el área de Broca es unilateral, puede que por razones que desconocemos ello no se esté mostrando en estas imágenes. La última tarea requería que los sujetos pensaran un poco. Para cada palabra que se le presentaba, el sujeto tenía que dar una utilidad (p. ej., si se presentaba «tarta», el sujeto decía «comer»). Para aislar la actividad específica de esta tarea de asociación verbo-nombre, se sustrajo el patrón de flujo sanguíneo obtenido previamente durante la producción de palabras. Las áreas activadas en la tarea de asociación se localizaban en el área frontal inferior izquierda, la circunvolución cingular anterior y la parte posterior del lóbulo temporal (fig. 20-15 , inferior derecha). Se piensa que la actividad de la corteza frontal y la temporal está relacionada con la realización de la tarea de asociación de palabras, mientras que la actividad de la corteza cingular puede estar relacionada con la atención (v. cap. 21).

Adquisición del lenguaje

El procesamiento del lenguaje en el cerebro del ser humano adulto depende de las complejas interacciones entre diversas áreas corticales y estructuras subcorticales. Pero, ¿cómo aprende el cerebro a utilizar el lenguaje? El aprendizaje de una lengua, la adquisición del lenguaje, es un proceso fascinante que ocurre de forma similar en todas las culturas. Los sonidos de los recién nacidos se convierten en balbuceos a los 6 meses de edad. Hacia los 18 meses, los niños comprenden unas 150 palabras y pueden decir alrededor de 50. Un niño

de 3 años puede emitir frases completas. Patricia Jul, de la University of Washington, ha estudiado este misterioso proceso y ha empezado a conocer los procesos cerebrales implicados en la adquisición del lenguaje (cuadro 20-4).

Cuadro 20-3

Oír la vista y ver el tacto

El cerebro humano es un órgano con gran capacidad de adaptación, y algunos de los ejemplos más llamativos de reorganización cerebral provienen del estudio del procesamiento del lenguaje. La parte superior de la figura A muestra una imagen por RMf de las áreas cerebrales activadas en personas angloparlantes mientras leen frases en inglés. Las áreas rojas son las más activadas por el lenguaje y las áreas amarillas están algo menos activadas. (La actividad visual no asociada con el lenguaje se ha eliminado.) En las áreas estándar del lenguaje del hemisferio izquierdo, incluyendo las áreas de Broca y Wernicke, la actividad registrada es significativa, pero en el hemisferio derecho es escasa.

La parte central de la figura A muestra cuál fue la actividad cerebral cuando angloparlantes vieron frases en el lenguaje de signos americano (ASL, *american sign language*). Si no entendían el ASL no mostraban actividad cerebral específica al responder a signos sin significado. Por otro lado, la parte inferior de la figura A muestra la respuesta al ASL en individuos sordos que crecieron con el lenguaje de signos como única lengua; muestran activación en las áreas de Broca y de Wernicke, en el hemisferio izquierdo, lo cual indica que el ASL utiliza las mismas áreas del lenguaje que los individuos que oyen y usan el inglés hablado. La gran cantidad de actividad que se registra en el hemisferio derecho es aún más sorprendente. Cabe destacar que la circunvolución temporal superior, un área que normalmente respondería a la lengua hablada en las personas que oyen, se activa en respuesta al ASL en los sujetos sordos. Como estas áreas también están activas en personas que oyen y son bilingües en ASL, parece que hay algo en el ASL que «induce» la actividad de las áreas auditivas del hemisferio derecho, además de las áreas del lenguaje habituales del hemisferio izquierdo.

En personas ciegas que leen el Braille se observa una forma diferente de reorganización cerebral. El Braille, un sistema de escritura que utiliza patrones que representan letras en relieve sobre el papel, se lee pasando las yemas de los dedos sobre el papel. Como es de esperar, la lectura en Braille activa la corteza somatosensorial, pero también activa de forma sorprendente otras áreas cerebrales. La figura B muestra la imagen de TEP de una persona que está leyendo Braille. En el polo occipital del cerebro se observa un nivel significativo de actividad (amarillo), en zonas que indudablemente pertenecen a la corteza visual. Gracias a un proceso de reorganización cerebral, el cerebro de estas personas ciegas utiliza las áreas visuales tradicionales del cerebro para procesar el Braille, igual que las personas sordas utilizan las áreas auditivas para procesar el ASL. (En los capítulos de la parte IV se analizan los mecanismos por los cuales la experiencia sensorial puede afectar a la organización cerebral y conducir al aprendizaje y la memoria.)

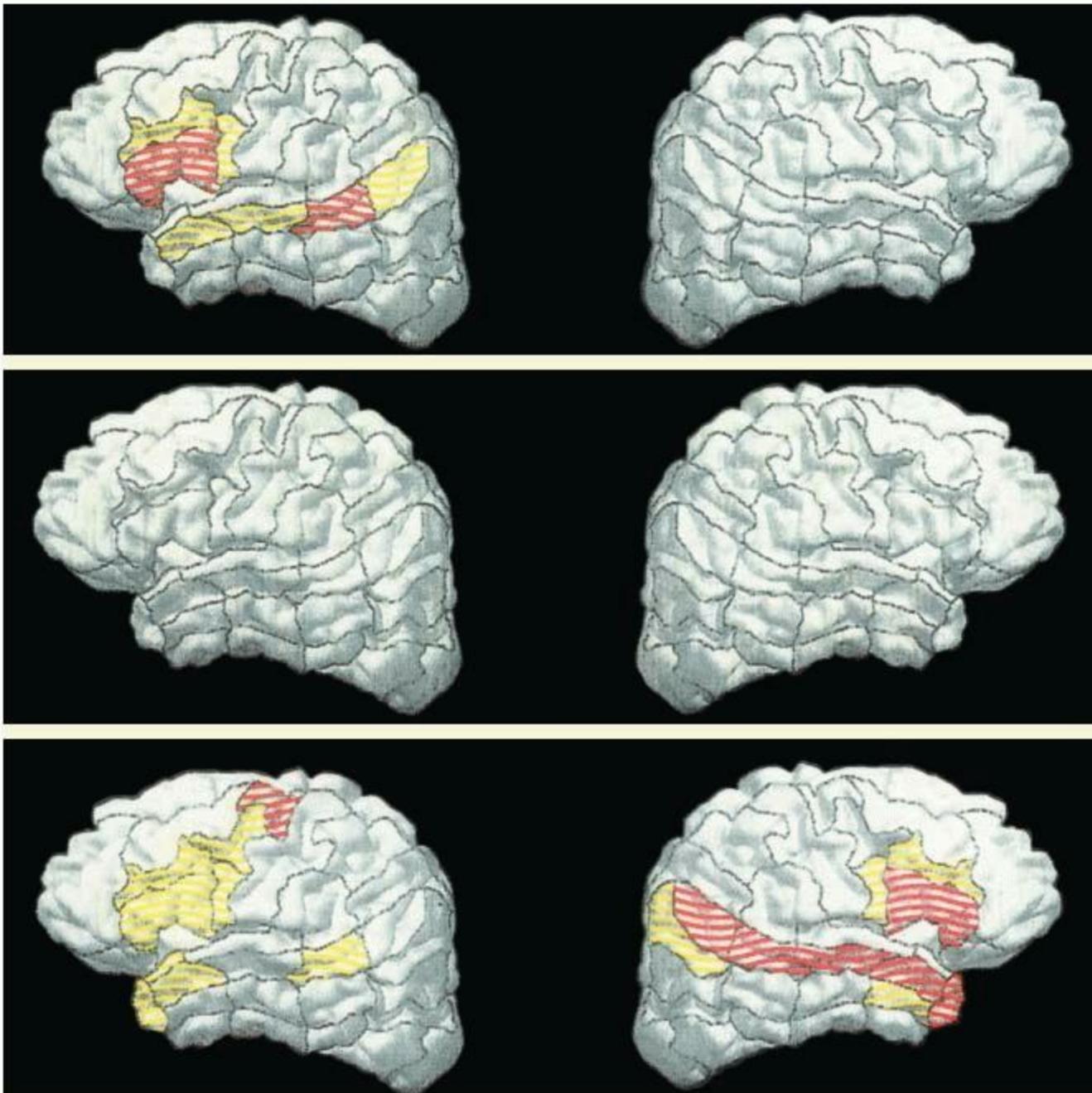


FIGURA A Parte superior: inglés escrito leído por personas que oyen. Centro: ASL visto por personas que oyen y son angloparlantes. Parte inferior: ASL visto por personas sordas. (Neville et al., 1998, pág. 925.)

Herramientas de imágenes



FIGURA B Lectura de Braille. (Sadato et al., 1996, pág. 527.)

Herramientas de imágenes

La velocidad con la que los niños aprenden una lengua hace poco evidentes todas las dificultades que implica este proceso. Cuando oímos un idioma extranjero, suena como si estuviera hablado muy rápido y es difícil percibir cuándo termina una palabra y cuándo comienza la siguiente. Éste es uno de los problemas a los que se enfrentan los niños cuando aprenden su lengua nativa. El lenguaje

hablado no indica de forma fidedigna la división entre palabras; es similar a leer un texto carente de espacios (fig. 20-16). Aun así, los niños deben aprender a conocer el significado de miles de palabras, todas ellas construidas a partir del mismo conjunto de sonidos específicos del lenguaje. Jenny Saffran y cols., de la University of Wisconsin, han encontrado que los niños distinguen las palabras mediante un aprendizaje estadístico. En otras palabras, el niño aprende que algunas combinaciones de sonidos son mucho más habituales que otras. Cuando ocurre una combinación de baja probabilidad, eso sugiere la posible localización de un límite entre palabras. Por ejemplo, en la frase «niño bonito» la probabilidad de que «ño» siga a «ni» en una palabra es mayor que la probabilidad de que «bo» siga a «ño» en una palabra. Otra clave que los niños utilizan es el énfasis silábico más frecuente del lenguaje. Por ejemplo, en inglés, el acento se encuentra habitualmente en la primera sílaba, y este patrón ayuda a determinar dónde empiezan y acaban las palabras. Cuando los adultos de ambos sexos hablan a los niños, frecuentemente les hablan más despacio y exagerando la articulación de los sonidos y las vocales. Esto ayuda al niño en el aprendizaje de los sonidos del lenguaje.

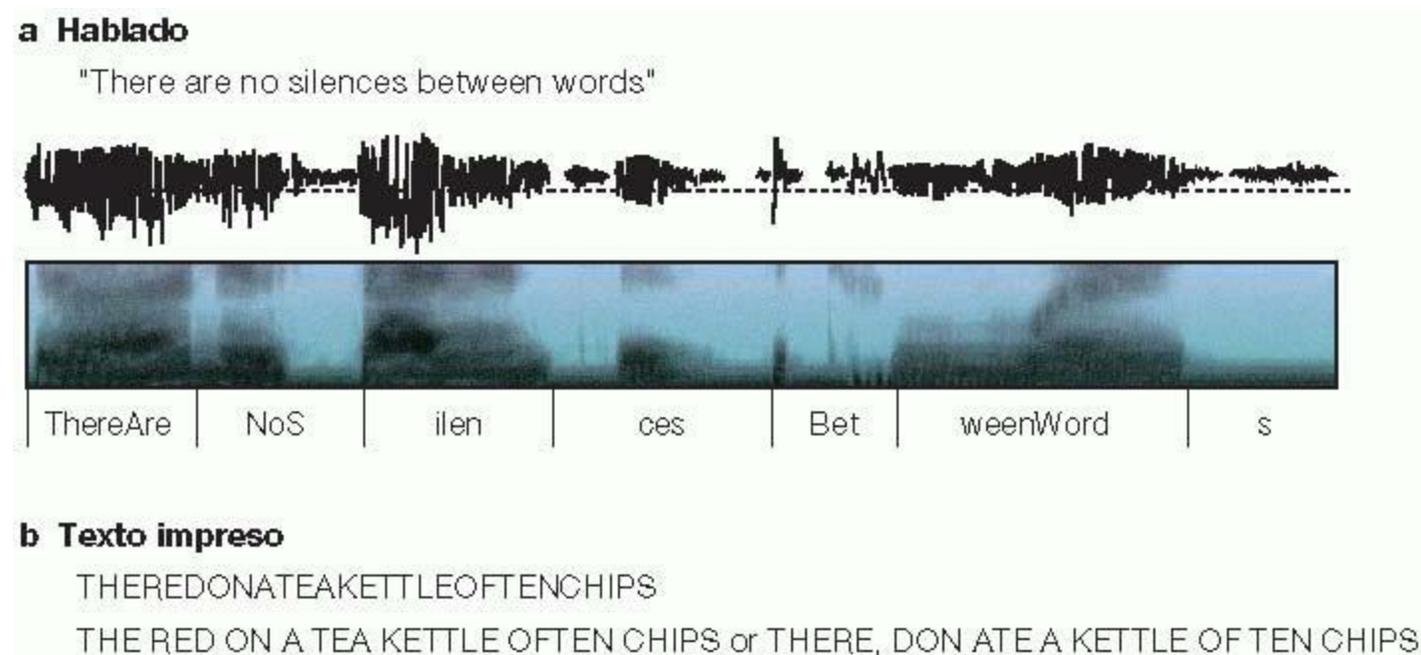


FIGURA 20-16 Fronteras entre palabras en el inglés hablado y el escrito. a) El análisis acústico de una frase hablada demuestra que las fronteras de las palabras no se pueden determinar simplemente a partir de los sonidos. b) Una situación análoga sería leer el texto sin espacios entre las palabras. De hecho, algunos patrones de letras podrían conformar más de una frase. (De Kuhl, 2004, pág. 836.)

Herramientas de imágenes

Todavía no conocemos los mecanismos cerebrales mediante los cuales los niños aprenden a distinguir y a utilizar las palabras. Sin embargo, Ghislaine Dehaene-Lambertz y cols. utilizaron la RMf y encontraron a una edad tan temprana como los 3 meses que la respuesta cerebral a las palabras habladas se distribuye de forma similar a como ocurre en los adultos (fig. 20-17). Al escuchar un lenguaje se activan extensas áreas del lóbulo temporal y la activación predomina en el hemisferio izquierdo. Estos datos no demuestran que el cerebro a esa edad procese el lenguaje de igual forma que el cerebro adulto, pero indican que existe una organización temprana similar en las áreas auditivas y en la lateralización del lenguaje. La creencia de que las capacidades lingüísticas del cerebro humano son innatas está muy extendida y las últimas investigaciones están explorando la base genética de esta predisposición (cuadro 20-5).

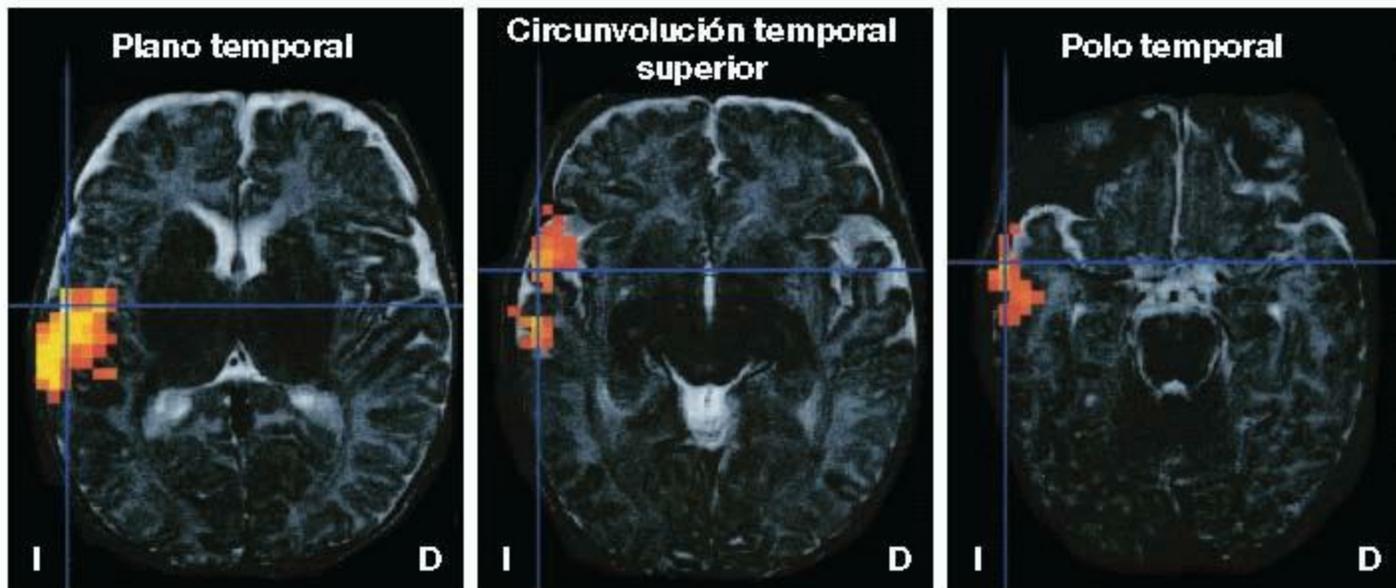
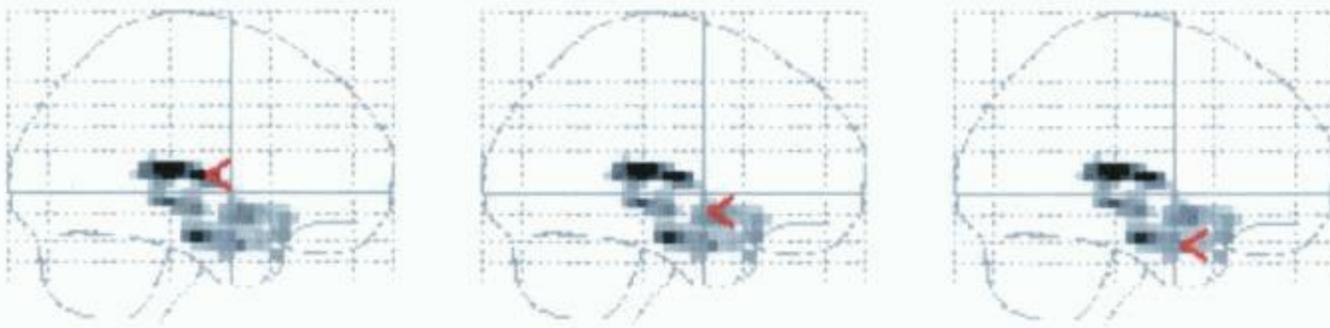


FIGURA 20-17 Actividad cerebral evocada por el habla en niños de 3 meses de edad. En la *parte superior* las *flechas rojas* indican tres áreas del lóbulo temporal que se activan significativamente cuando los niños escuchan. Estas áreas, el plano temporal, la circunvolución temporal superior y el polo del lóbulo temporal se muestran en las secciones horizontales de abajo. En las imágenes por RMf, los colores *rojo, naranja y amarillo* indican niveles crecientes de actividad cerebral. (De Dehaene-Lambertz et al., 2002, pág. 2014.)

Herramientas de imágenes

Cuadro 20-4

El origen del lenguaje: una historia de dos especies



por Patricia Kuhl

Herramientas de imágenes

¿Por qué no aprenden nuestro lenguaje los primates no humanos? Cuando era estudiante en la University of Minnesota en la década de 1960, esta pregunta ocupaba las mentes de psicólogos y lingüistas de todo el país. Diversos psicólogos habían dedicado sus carreras a tratar de enseñar a chimpancés a producir y responder al lenguaje hablado, pero los chimpancés no lo lograban. Noam Chomsky, uno de los lingüistas más destacados del mundo, introdujo una teoría excitante y revolucionaria sobre el origen del lenguaje, y encendió un debate

que enfrentaba su posición nativista con la clásica teoría del aprendizaje.

Al aceptar un puesto posdoctoral en el Central Institute for the Deaf (CID) en St. Louis en 1973, pude adentrarme en el estudio de la especificidad del lenguaje de las especies de una nueva manera, estudiando el lenguaje en el nivel fonético, en vez de en el nivel semántico o sintáctico. En aquel tiempo, la percepción del habla se entendía como si fuera un puzzle. Al Liberman en los laboratorios Haskins había descubierto la «percepción categórica» (PC) del habla, la capacidad de los adultos para escuchar estímulos lingüales en términos de categorías absolutas. En los adultos la PC ocurría sólo para los sonidos que contenían el lenguaje nativo de la persona, lo que indicaba que el aprendizaje tenía un papel, mientras que los estudios en los niños indicaban que éstos tenían PC para los sonidos de todas las lenguas.

Como posdoctorada, mi finalidad era estudiar el origen de la PC. Examiné si los animales mostraban PC y puse en marcha un laboratorio con niños para realizar comparaciones directas. En el CID mi laboratorio estaba en el espacio ocupado por Hallowell Davis, la primera persona que registró potenciales eléctricos en seres humanos en respuesta a estímulos auditivos, quien me sugirió que utilizara potenciales evocados para estudiar la percepción del habla, una técnica que utilizo en la actualidad. Junto al laboratorio de niños, Jim Miller y yo misma establecimos una técnica que estudiaba la PC en animales. Viajamos a los laboratorios Haskins para registrar exactamente los mismos estímulos que habían utilizado en experimentos previos sobre PC. En 1975 se publicaron nuestros resultados que demostraban la percepción categórica en chinchillas. Argumentamos que los resultados con animales sugerían una nueva idea, que los mecanismos perceptivos auditivos generales habían influido en la evolución del lenguaje. Tanto los resultados como la teoría han ganado apoyos. Me trasladé a la University of Washington en Seattle y repliqué estos efectos en monos. Otros laboratorios también demostraron que los animales reproducen los efectos de la percepción del habla utilizando fonemas, patrones estadísticos del habla que permiten la detección de palabras, y patrones prosódicos. Estos hallazgos cambiaron nuestras ideas.

Los teóricos (incluido Chomsky) aceptan ahora que se puede demostrar en animales no humanos ciertos aspectos clave del lenguaje y que este hecho abre la posibilidad de que al menos algunos aspectos del lenguaje humano utilicen propiedades preexistentes de los sistemas sensoriales y cognitivos. Es importante que otros estudios realizados en mi laboratorio y en otros laboratorios hayan demostrado diferencias entre los niños y los animales en tareas de lenguaje. Nuestro «efecto magnético perceptual», que se centra en la categorización del habla más que en la discriminación, se muestra en los niños a los 6 meses de edad, pero no en los animales, lo que sugiere que los niños aprenden a partir de la exposición al habla de una manera que los animales no logran.

En colaboración con el psicólogo cognitivo Andy Merlitzoff, amplié los estudios sobre el habla en los niños para examinar la imitación y la percepción auditivovisual. Descubrimos que hacia las 20 semanas de vida los niños imitan el habla y muestran una forma primitiva de lectura de labios, efectos que creemos son específicos de la especie. En colaboración con colegas de Japón, Rusia, Suecia, Finlandia, España, México, Taiwán y China, mis estudios actuales analizan la percepción del lenguaje en niños bilingües y en adultos, el fenómeno mundial del «maternés» o lenguaje de madre y el impacto de la interacción social en el aprendizaje del lenguaje.

Los miembros de mi equipo utilizamos las herramientas de la moderna neurociencia, como son los potenciales relacionados con eventos y la magnetoencefalografía, para analizar el procesamiento del lenguaje en los niños durante el primer año de vida. Así se han conseguido grandes avances. Sin embargo, el lenguaje humano todavía supone un intrigante puzzle científico. Los métodos de la neurociencia están permitiendo que en el futuro se puedan realizar importantes descubrimientos. Ahora dirijo un centro interdisciplinar, el Institute for Learning and Brain Sciences en la University of Washington, que vincula el cerebro y la conducta en el estudio de las complejas capacidades humanas.

Cuadro 20-5

La búsqueda de genes del lenguaje

Los niños y los cachorros llegan al mundo sabiendo igual de poco sobre el lenguaje que los rodea. ¿Por qué ocurre, entonces, que el niño aprende rápidamente las palabras y la gramática del lenguaje, mientras que Fido no hace otra cosa que ladrar? Para muchos científicos, la respuesta es que el cerebro humano ha desarrollado durante la evolución una organización que facilita la adquisición del lenguaje y su uso. Los trastornos del habla en ocasiones ocurren en familias enteras, lo que sugiere un papel de la genética en la base neural del lenguaje. Pero los complejos patrones de herencia que habitualmente se observan no implican claramente un gen particular.

El campo de la genética y el lenguaje cambió enormemente en 1990 cuando aparecieron las primeras publicaciones que describían una familia británica conocida como KE. En tres generaciones de esta familia la mitad de los miembros de la familia KE tienen *dispraxia* verbal, una incapacidad para producir los movimientos musculares coordinados necesarios para el habla (fig.A). Su habla es prácticamente ininteligible para el público general y para los demás miembros de su familia. De hecho, desarrollaron signos para ayudar al lenguaje hablado. Además de la dispraxia, los miembros afectados de la familia KE tienen dificultades más amplias que incluyen la gramática y el lenguaje, y un cociente intelectual inferior al de los miembros no afectados. Se cree que el déficit es más específico del lenguaje que de un deterioro cognitivo porque los problemas del lenguaje se observan también en los miembros afectados con un cociente

intelectual normal. Los escáneres cerebrales muestran que los miembros afectados tienen núcleos caudados significativamente más pequeños y áreas de Broca algo más pequeñas que los no afectados.

¿Cuál es la explicación genética para este trastorno de lenguaje familiar tan llamativo? A diferencia de trastornos del lenguaje previos que parecían implicar múltiples genes, el patrón hereditario de la familia KE sugería la mutación de un único gen. Este gen parecía afectar a la estructura del cerebro y al control muscular de la mitad inferior de la cara. La búsqueda del gen se benefició del descubrimiento de un chico externo a la familia conocido como C. S. que tenía un trastorno del lenguaje similar. Combinando lo que se conocía sobre C. S. y sobre la familia KE, se identificó el gen mutado como *FOXP2*, que codifica para un factor de transcripción que controla la activación o inactivación de otros genes.

Aunque no sería correcto llamar a *FOXP2* el gen del lenguaje, parece tener una función crítica. Cada uno de nosotros recibimos una copia de cada uno de nuestros padres, y la mutación de una sola de las copias es suficiente para provocar diversos trastornos del lenguaje. Llama la atención el hecho de que el cambio de un único gen pueda afectar a una conducta tan compleja como el habla. Pero *FOXP2*, al actuar como un factor de transcripción, es capaz de influir en numerosos otros genes que podrían estar implicados en el lenguaje.

FOXP2 se encuentra también en ratones y en chimpancés, así que ¿hay algo especial en la forma humana que explique nuestras extensas capacidades lingüísticas? La forma humana de la proteína *FOXP2* y la del chimpancé, el gorila o el mono *rhesus* sólo difieren en dos aminoácidos. La evolución de los seres humanos y de los chimpancés se separó hace unos 6 millones de años, pero se estima que las mutaciones de *FOXP2* ocurrieron en los últimos 100.000 años. Una explicación interesante es que una pequeña y relativamente reciente mutación del gen *FOXP2* en la evolución de los seres humanos hubiera permitido el desarrollo del lenguaje, necesario para las funciones cognitivas superiores y para el desarrollo de la cultura.

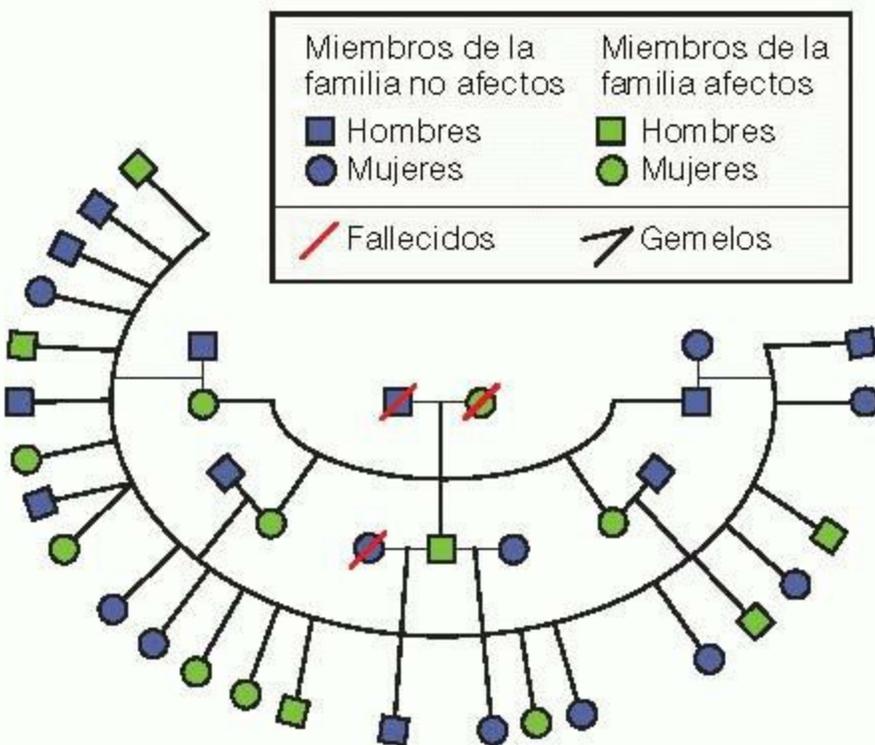


FIGURA A La herencia de las deficiencias del lenguaje en la familia KE. (Adaptado de Watkins et al., 2002, pág. 466.)
Herramientas de imágenes

[Volver al principio](#)

▼ COMENTARIOS FINALES

En cierto modo, el procesamiento del lenguaje en el cerebro se puede entender sobre la base de lo que hemos aprendido previamente acerca de los sistemas sensorial y motor. Si una persona repite la palabra que lee, la actividad inicial de la corteza visual irá seguida por una actividad de la corteza motora correspondiente a los músculos que mueven el aparato vocal. Los estudios de lesiones cerebrales asociadas a afasia, las alteraciones del habla provocadas por la estimulación cerebral y la neuroimagen en seres humanos han identificado múltiples áreas cerebrales entre los sistemas sensoriales y motores que parecen ser importantes para el lenguaje. La

neuroimagen y la estimulación coinciden habitualmente con la localización de las áreas del lenguaje deducidas a partir de los estudios de la afasia.

Parece, sin embargo, que el procesamiento del lenguaje implica algo más que una simple interacción entre las dos principales áreas del lenguaje (Broca y Wernicke). Quizás esto no sea sorprendente, porque el lenguaje implica muchas habilidades diferentes como la nominación, la articulación, la utilización de la gramática y la comprensión. También hay grandes diferencias entre el procesamiento del lenguaje de los dos hemisferios cerebrales. Una cuestión clave es si hay sistemas separados implicados en las diversas habilidades del lenguaje. Todavía nos queda mucho por conocer. Estudios futuros por la neuroimagen contribuirán a aclarar la organización de los sistemas del lenguaje en el cerebro a una escala más fina de lo que era posible mediante el estudio de las consecuencias de las lesiones cerebrales.

PALABRAS CLAVE

El descubrimiento de las áreas de lenguaje especializadas en el cerebro

afasia (pág. 618)

test de Wada (pág. 620)

área de Broca (pág. 620)

área de Wernicke (pág. 620)

Tipos de Afasia

afasia de Broca (pág. 621)

anomia (pág. 622)

afasia de Wernicke (pág. 623)

modelo de Wernicke-Geschwind (pág. 625)

afasia de conducción (pág. 627)

Procesamiento asimétrico del lenguaje en los hemisferios cerebrales

estudio de la desconexión hemisférica (pág. 628)

cuerpo calloso (pág. 628)

plano temporal (pág. 632)

Estudio del lenguaje mediante la estimulación cerebral y la neuroimagen

adquisición del lenguaje (pág. 636)

PREGUNTAS DE REVISIÓN

1. ¿Cómo es posible que una persona con desconexión hemisférica hable de forma inteligible? ¿No va esto en contra del hecho de que el hemisferio izquierdo tenga que dirigir la corteza motora de ambos hemisferios para coordinar los movimientos bucales?
2. ¿Qué puede concluir sobre la función del área de Broca a partir de la observación de que habitualmente la comprensión esté alterada en la afasia de Broca? ¿Indica eso que el área de Broca en sí misma está directamente implicada en la comprensión?
3. Se puede enseñar a las palomas a presionar un botón cuando tienen hambre y otros botones cuando ven un estímulo visual determinado. Esto significa que la paloma puede «nombrar» los objetos que ve. ¿Cómo verificaría si la paloma está utilizando un nuevo lenguaje (el «botonés»)?
4. ¿Qué explica el modelo de procesamiento del lenguaje de Wernicke-Geschwind? ¿Qué datos no son consistentes con este modelo?
5. ¿De qué manera es el hemisferio izquierdo habitualmente el dominante para el lenguaje? ¿Cómo contribuye el hemisferio derecho?

6. ¿Qué evidencia hay de que el área de Broca no es simplemente el área premotora para el habla?

[Volver al principio](#)

LECTURAS RECOMENDADAS

Boekeheimer S. 2002. Functional MRI of language: new approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. *Annual Review of Neuroscience* 25:51-188.

Kuhl PK. 2004. Early language acquisition: cracking the speech code. *Nature Reviews Neuroscience* 5:831-843.

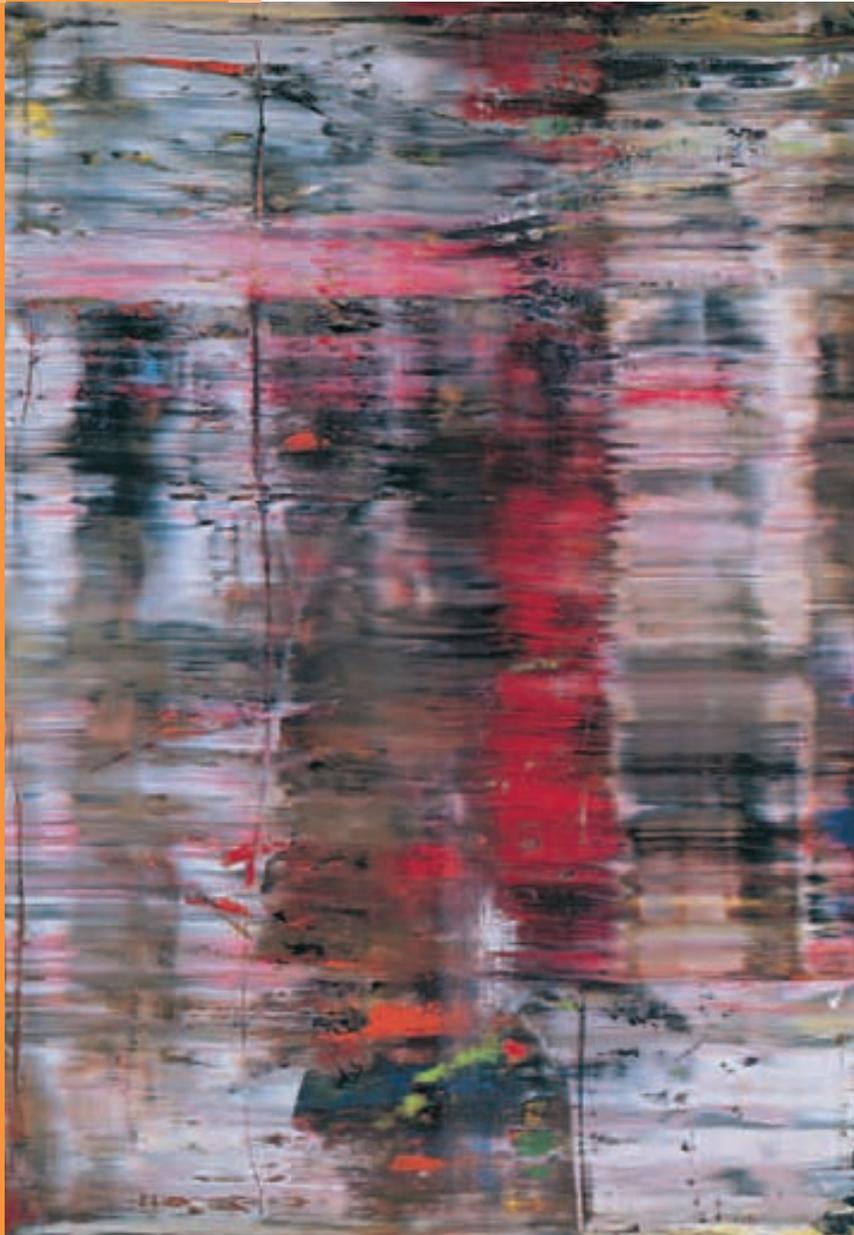
Saffran EM. 2000. Aphasia and the relationship of language and brain. *Seminars in Neurology* 20: 409-418.

Scott SK, Johnsrude IS. 2002. The neuroanatomical and functional organization of speech perception. *Trends in Neurosciences* 26:100-107.

Vargha-Khadem F, Gadian DG, Copp A, Mishkin M. 2005. FOXP2 and the neuroanatomy of speech and language. *Nature Reviews Neuroscience* 6:131-138.

13

Aprendizaje y memoria: mecanismos básicos



r e s u m e n

■ Naturaleza del aprendizaje

Resumen intermedio

■ Aprendizaje y plasticidad sináptica

Inducción de potenciación a largo plazo

Papel de los receptores NMDA

Mecanismos de plasticidad sináptica

Depresión a largo plazo

Otras formas de potenciación a largo plazo

Papel de la potenciación a largo plazo en el aprendizaje

Resumen intermedio

■ Aprendizaje perceptivo

Aprender a reconocer estímulos visuales específicos

Memoria perceptiva a corto plazo

Resumen intermedio

■ Condicionamiento clásico

Resumen intermedio

■ Condicionamiento instrumental y aprendizaje motor

Ganglios basales

Corteza premotora

Refuerzo

Resumen intermedio

En 1954, James Olds, un joven profesor ayudante, diseñó un experimento para comprobar si la formación reticular interviene en el aprendizaje. Estudios recientes habían sugerido que la formación reticular estaba implicada en el nivel de activación: cuando se activaba, al parecer aumentaban la atención y la vigilancia del animal. Olds decidió situar un electrodo en el encéfalo de ratas para estimular eléctricamente la formación reticular. Quizá la estimulación incrementaría la atención de la rata a su entorno y facilitaría que aprendiera una tarea de laberinto. Si los animales que habían sido estimulados aprendían la tarea más deprisa que los que no lo habían sido, su hipótesis tendría un sólido apoyo.

Olds consiguió la ayuda de Peter Milner, un estudiante graduado que tenía experiencia en el procedimiento quirúrgico requerido para implantar los electrodos en el encéfalo. Debido a que el procedimiento se había desarrollado hacía poco y no era muy preciso, uno de los electrodos acabó en un lugar equivocado —de hecho, cerca del extremo opuesto del encéfalo—. Esta equivocación fue una suerte para los investigadores, puesto que descubrieron un fenómeno que no hubieran observado de estar el electrodo situado donde pretendían ponerlo.

Olds y Milner habían escuchado una charla de otro psicólogo fisiológico, Neal Miller, quien refirió haber descubierto que la estimulación eléctrica de ciertas partes del encéfalo podía ser aversiva: los animales se esforzaban por evitar que se descargara la corriente. Los investigadores decidieron que antes de comenzar su estudio se asegurarían de que no se estaba produciendo la estimulación aversiva, ya que esto podría interferir en la ejecución del animal en el laberinto. La conducta de la mayoría de los animales no fue digna de mención, pero he aquí el informe de Olds sobre lo que sucedió cuando examinó a la rata con el electrodo colocado erróneamente:

Apliqué una breve descarga de corriente eléctrica de ondas senoidales de 60 hercios cada vez que el animal se situaba en un rincón del recinto. El animal no se mantuvo fuera de aquel rincón, sino que más bien volvió rápidamente tras una breve escapatoria después de la primera estimulación,

y regresó aún más deprisa tras la más breve escapatoria que siguió a la segunda estimulación. Cuando se hubo aplicado el tercer estímulo eléctrico, parecía indudable que el animal estaba «viniendo a por más» (Olds, 1973, p. 81).

Al darse cuenta de que acababan de contemplar algo verdaderamente importante, Olds y Milner colocaron más electrodos en el encéfalo de ratas, dejando que éstas presionaran una palanca que controlaba la descarga eléctrica al encéfalo. Las ratas aprendieron rápidamente a presionar la palanca con una frecuencia mayor de 700 veces por hora. En estudios posteriores se obtuvieron frecuencias de respuesta de varios miles de presiones por hora. El efecto reforzante de la estimulación eléctrica cerebral resultó ser muy potente: cuando se daba a elegir entre presionar la palanca y comer, beber o copular, los animales escogían la palanca.

El descubrimiento de Olds y Milner probablemente tuvo más impacto en Psicología que cualquier otro experimento realizado por psicólogos fisiológicos. Los artículos de la prensa popular especularon acerca de la naturaleza de los «centros del placer» en el encéfalo. Algunos escritores advirtieron de que una sociedad totalitaria podría controlar algún día a la población poniéndoles electrodos en el encéfalo y dándoles estimulación gratificante cuando hicieran lo que se suponía que tenían que hacer, y privándoles de ella cuando no lo hicieran. Tales especulaciones incitaron a Eliot Valenstein a escribir un libro desmitificando el fenómeno, viéndolo en perspectiva futura (Valenstein, 1973).

El interés por la estimulación cerebral reforzante ha disminuido, pero dado que los circuitos descubiertos por Olds y Milner son responsables del intenso potencial adictivo de drogas como la cocaína, la investigación que ellos comenzaron todavía continúa. Muchos investigadores están intentando comprender la función que desempeñan estos circuitos y cómo se relacionan con los efectos adictivos de las drogas y la eficacia de los refuerzos naturales. (Por cierto, resultó que la estimulación eléctrica de la formación reticular no facilita el aprendizaje, pero esa es otra historia).

Las experiencias nos cambian; afrontar nuestro entorno altera nuestra conducta, al modificar nuestro sistema nervioso. Como han manifestado muchos investigadores, el mayor reto de la investigación en Neurociencia es comprender la fisiología de la memoria. El encéfalo es complejo, y también lo son el aprendizaje y la memoria. Aunque los cambios que ocurren en células cerebrales individuales puedan ser relativamente sencillos, el encéfalo está compuesto por muchos miles de millones de neuronas. Por lo tanto, aislar e identificar los cambios específicos responsables de un determinado tipo de memoria resulta sumamente difi-

cil. Del mismo modo, aunque los componentes de una determinada tarea de aprendizaje puedan ser sencillos, lo que ésta requiere de un organismo puede resultar complejo. La conducta que el investigador observa y evalúa puede ser sólo una de las muchas que cambian como resultado de una experiencia. Sin embargo, pese a estas dificultades, parece ser que los largos años de trabajo finalmente están dando su fruto. Basándose en los antiguos, se han desarrollado nuevas orientaciones y nuevos métodos, y se ha logrado un verdadero progreso en el conocimiento de la anatomía y la fisiología del aprendizaje y la memoria.

Naturaleza del aprendizaje

El término *aprendizaje* se refiere al proceso mediante el cual las experiencias modifican nuestro sistema nervioso y, por lo tanto, nuestra conducta. A estos cambios les llamamos *recuerdos*. Aunque resulta práctico describir los recuerdos como si fueran notas guardadas en archivadores, en verdad no es así cómo el cerebro refleja las experiencias. Las experiencias no se «almacenan»; más bien, cambian el modo en que percibimos, actuamos, pensamos y planificamos. Hacen esto cambiando la estructura del sistema nervioso, alterando los circuitos neurales que participan en percibir, actuar, pensar y planificar.

La función primordial de la capacidad de aprender es desarrollar conductas que se adapten a un entorno que cambia constantemente. La capacidad de aprender nos permite conseguir alimento cuando tenemos hambre, calor cuando tenemos frío y compañía cuando estamos solos. También nos permite evitar objetos o situaciones que podrían dañarnos. Sin embargo, el hecho de que el objetivo final del aprendizaje sea producir un cambio provechoso de la conducta no significa que el aprendizaje tenga lugar sólo en las regiones cerebrales que controlan el movimiento. El aprendizaje puede presentar al menos cuatro formas básicas: aprendizaje perceptivo, aprendizaje estímulo-respuesta, aprendizaje motor y aprendizaje relacional. En este capítulo se estudian los tres primeros tipos de aprendizaje; en el capítulo 14 se examinará el aprendizaje relacional.

El **aprendizaje perceptivo** es la capacidad para aprender a reconocer estímulos que ya se han percibido antes. La función básica de este tipo de aprendizaje es aportar la capacidad de identificar y catalogar objetos (incluyendo a otros miembros de nuestra especie) y situaciones. A menos que hayamos aprendido a reconocer algo, no podemos saber cómo deberíamos actuar ante ello (no nos beneficiaremos de nuestra experiencia con ello, y beneficiarse de la experiencia es lo que sobre todo caracteriza al aprendizaje).

En cada uno de nuestros sistemas sensoriales puede darse aprendizaje perceptivo. Podemos aprender a reconocer los objetos por su aspecto visual, por los sonidos que emiten, por la sensación táctil que producen o por su olor. Podemos reconocer a las personas por la forma de su cara, por cómo se mueven al caminar o por el sonido de su voz. Cuando las oímos hablar podemos reconocer las palabras que están diciendo y, quizás, su estado emocional. Como se verá, parece ser que el aprendizaje perceptivo se lleva a cabo fundamentalmente mediante cambios en la corteza sensorial asociativa. Es decir, aprender a reconocer estímulos visuales complejos implica cambios en la corteza visual de asociación, aprender a reconocer estímulos auditivos complejos

implica cambios en la corteza auditiva de asociación, y así sucesivamente.

El **aprendizaje estímulo-respuesta** consiste en la capacidad de aprender a ejecutar una conducta determinada cuando se presenta un estímulo determinado. De modo que involucra el establecimiento de conexiones entre los circuitos que participan en la percepción y los que participan en el movimiento. La conducta podría ser una respuesta automática, como un reflejo de defensa, o una compleja secuencia de movimientos previamente aprendidos. El aprendizaje estímulo-respuesta incluye dos categorías principales de aprendizaje que han sido ampliamente estudiadas por los psicólogos: el *condicionamiento clásico* y el *condicionamiento instrumental*.

El **condicionamiento clásico** es una forma de aprendizaje en la que un estímulo sin importancia adquiere las propiedades de uno importante. Implica una *asociación entre dos estímulos*. Un estímulo que previamente tenía escasa repercusión en la conducta llega a ser capaz de producir una conducta refleja, típica de especie. Por ejemplo, una respuesta defensiva de parpadeo puede condicionarse a un tono. Si administramos un breve soplo de aire en el *ojo* de un conejo, automáticamente parpadeará. Dicha respuesta se denomina **respuesta incondicionada (RI)**, porque ocurre de modo incondicionado, sin ningún entrenamiento especial. El estímulo que la produce (el soplo de aire) se llama **estímulo incondicionado (EI)**. Iniciamos ahora el entrenamiento. Presentamos una serie de tonos breves de 1.000 Hz, cada uno de ellos seguido por un soplo de aire 500 ms más tarde. Después de varios ensayos, el conejo empieza a cerrar el párpado antes de que suceda el soplo. Se ha producido un condicionamiento clásico; el **estímulo condicionado (EC —el tono de 1.000 Hz—)** provoca ahora la **respuesta condicionada (RC)** —el parpadeo— (véase la *figura 13.1*).

¿Qué tipos de cambios se dan en el encéfalo cuando tiene lugar un condicionamiento clásico? En la figura 13.1 se representa un circuito neural simplificado que podría explicar este tipo de aprendizaje. Para simplificar, asumiremos que el EI (el soplo) es detectado por una sola neurona del sistema somatosensorial, y que el EC (el tono de

aprendizaje perceptivo Aprender a reconocer un estímulo determinado.

aprendizaje estímulo-respuesta Aprender a dar automáticamente una respuesta determinada ante un estímulo determinado; incluye el condicionamiento clásico y el instrumental.

condicionamiento clásico Una forma de aprendizaje: cuando un estímulo que inicialmente no produce una determinada respuesta se acompaña varias veces de un **estímulo incondicionado** que produce una respuesta defensiva o apetitiva (la **respuesta incondicionada**), el primer estímulo (desde entonces llamado **estímulo condicionado**) provoca por sí mismo la respuesta (desde entonces llamada **respuesta condicionada**).

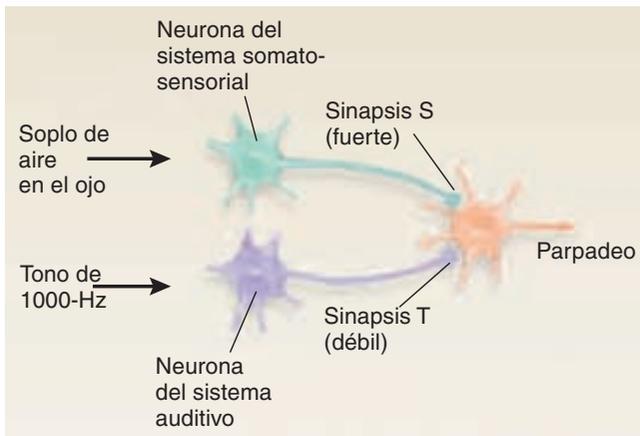


figura 13.1

Modelo neural simplificado del condicionamiento clásico. Cuando se presenta un tono de 1.000 Hz justo antes de un soplo de aire en el ojo, la sinapsis T se refuerza.

1.000 Hz) es detectado por una sola neurona del sistema auditivo. También asumiremos que la respuesta (el parpadeo) está controlada por una sola neurona del sistema motor (véase la *figura 13.1*).

Consideremos ahora cómo funciona el circuito. Si presentamos un tono de 1.000 Hz, vemos que el animal no muestra ninguna reacción debido a que la sinapsis que conecta la neurona sensible al tono con la neurona del sistema motor es débil. Es decir, cuando un potencial de acción alcanza el botón terminal de la sinapsis T (correspondiente al tono), el PEP que provoca en la dendrita de la neurona motora es demasiado reducido para hacer que la neurona emita un potencial de acción. Sin embargo, si presentamos un soplo de aire en un ojo, éste parpadea. Esta reacción ocurre porque la naturaleza ha dotado al animal de una sinapsis fuerte entre la neurona somatosensorial y la motoneurona que ocasiona el parpadeo (sinapsis S, de «soplo»). Para establecer un condicionamiento clásico, primero presentamos el tono de 1.000 Hz y luego, casi inmediatamente después, un soplo de aire. Después de repetir varias veces este emparejamiento de estímulos, vemos que se puede prescindir del soplo de aire: el tono de 1.000 Hz produce por sí mismo el parpadeo.

Hace más de cincuenta años, Hebb propuso un teorema que podría explicar cómo la experiencia cambia las neuronas de un modo que ocasionaría cambios en la conducta (Hebb, 1949). El **principio de Hebb** defiende que si una sinapsis se activa repetidamente al mismo tiempo que la neurona postsináptica emite potenciales de acción, tendrán lugar una serie de cambios en la estructura o en la neuroquímica de la sinapsis que la reforzarán. ¿Cómo se aplicaría el principio de Hebb a nuestro circuito? Si el tono de 1.000 Hz se presenta en primer lugar, la sinapsis débil T (de «tono») se activa. Si el soplo se administra inmediatamente

después, entonces la sinapsis fuerte S se activa y hace que la motoneurona descargue impulsos nerviosos. La descarga neural refuerza en este caso cualquiera de las sinapsis con la motoneurona *que acaban de estar activas*. Por supuesto, esto implica a la sinapsis T. Después de varios emparejamientos de los dos estímulos, y tras varios aumentos de la fuerza sináptica, la sinapsis T llega a ser lo suficientemente fuerte como para hacer por sí misma que la motoneurona se active. Se ha dado el aprendizaje (véase la *figura 13.1*).

Obviamente, el sistema auditivo del conejo tiene más de una neurona, como es el caso del sistema motor. Las neuronas del sistema auditivo establecen conexiones con todos los tipos de neuronas del sistema motor —con las que controlan los movimientos de las orejas y el hocico, correr, oler, masticar y otras cosas que pueden hacer los conejos—. Pero antes de que tenga lugar el aprendizaje, todas estas conexiones son débiles; la audición de un tono de 1.000 Hz produce una activación tan pequeña en las neuronas del sistema motor que el animal no da una respuesta manifiesta. (Por descontado, un ruido podría sobresaltar al animal, pero esta respuesta por lo general desaparece cuando el tono se presenta unas cuantas veces). De los miles de sinapsis del sistema motor que han sido activadas por el tono de 1.000 Hz, sólo se reforzarán las localizadas en las neuronas que han descargado en ese momento. Si se acaba de presentar el EI y el animal acaba de parpadear, la mayor parte de las células activadas recientemente serán las que controlan el parpadeo, y sólo las sinapsis con estas células se verán reforzadas.

Cuando Hebb formuló su hipótesis, no pudo comprobar si era cierto o falso. En la actualidad, por fin, las técnicas de laboratorio han progresado lo suficiente para poder determinar la fuerza de sinapsis individuales; y los investigadores están estudiando las bases fisiológicas del aprendizaje. Los resultados de algunas de estas aproximaciones se verán en el próximo apartado de este capítulo.

El segundo de los principales tipos de aprendizaje estímulo-respuesta es el **condicionamiento instrumental** (también llamado *condicionamiento operante*). Mientras que el condicionamiento clásico implica respuestas automáticas, típicas de especie, el condicionamiento instrumental implica conductas que se han aprendido. Y mientras que el condicionamiento clásico supone una asociación

principio de Hebb Hipótesis propuesta por Donald Hebb según la cual la base celular del aprendizaje implica el fortalecimiento de una sinapsis que se activa repetidamente cuando descarga la neurona postsináptica.

condicionamiento instrumental Una forma de aprendizaje por el cual los efectos de una conducta concreta en una situación concreta aumentan (reforzando) o disminuyen (castigando) la probabilidad de que se de dicha conducta; también se denomina condicionamiento operante.

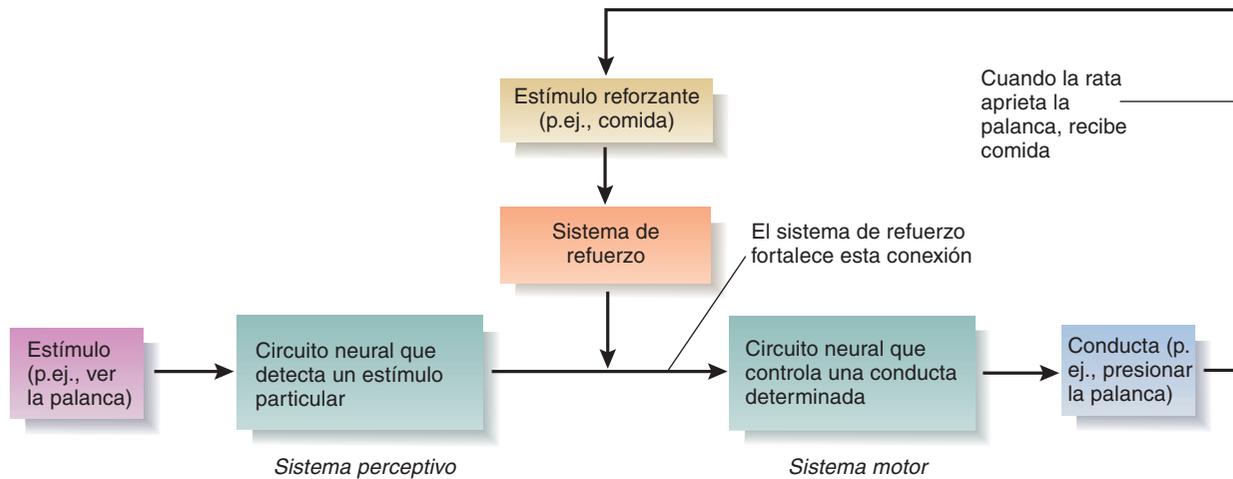


figura 13.2

Modelo neural simplificado del condicionamiento instrumental.

entre dos estímulos, el instrumental supone una *asociación entre una respuesta y un estímulo*. El condicionamiento instrumental es una forma más flexible de aprendizaje. Permite que un organismo modifique su conducta en función de las consecuencias que acarrea. Esto es, cuando una conducta se sigue de consecuencias favorables, ésta tiende a darse con mayor frecuencia; cuando se sigue de consecuencias desfavorables, tiende a realizarse con menos frecuencia. En conjunto, se alude a las «consecuencias favorables» como **estímulos reforzantes** y a las «consecuencias desfavorables» como **estímulos punitivos**. Por ejemplo, una respuesta que permite que un organismo hambriento encuentre alimento será reforzada, y una respuesta que cause dolor será castigada. (Los psicólogos suelen referirse a ellos como *refuerzos* —o *reforzadores*— y *castigos*).

Analicemos el proceso del refuerzo. En pocas palabras, el refuerzo produce cambios en el sistema nervioso de un animal que aumentan la probabilidad de que un determinado estímulo induzca una determinada respuesta. Por ejemplo, cuando se coloca por primera vez a una rata hambrienta en una jaula operante (una «jaula de Skinner»), no es muy probable que apriete la palanca instalada en uno de sus paneles. Sin embargo, si la aprieta y recibe algo de comida inmediatamente después, aumenta la probabilidad de que vuelva a dar esa respuesta. Dicho de otro modo, el refuerzo hace que ver la palanca sirva de estímulo que provoca la respuesta de apretarla. No es exacto decir simplemente que una determinada conducta se hace más frecuente. Si no hay palanca, una rata que ha aprendido a apretarla no levantará la pata en el aire. Se necesita *ver una palanca* para que produzca la respuesta. Así pues, el proceso del refuerzo refuerza una conexión entre los circuitos neurales implicados en la percepción (ver la palanca) y los implicados en el movimiento (apretar la

palanca). Como se verá más adelante en este capítulo, el encéfalo tiene un mecanismo de refuerzo que controla tal proceso (véase la *figura 13.2*).

La tercera categoría principal de aprendizaje, el **aprendizaje motor**, es en realidad una forma especial de aprendizaje estímulo-respuesta. Simplificando, se puede considerar al aprendizaje perceptivo como el establecimiento de cambios en los sistemas sensoriales del encéfalo, al aprendizaje estímulo-respuesta como el establecimiento de conexiones entre sistemas sensoriales y sistemas motores, y al aprendizaje motor como el establecimiento de cambios en los sistemas motores. Pero, de hecho, el aprendizaje motor no puede suceder sin la guía sensorial del entorno. Por ejemplo, la mayoría de los movimientos de precisión implican la interacción con objetos: bicicletas, máquinas «del millón», agujas de hacer punto, etc. Incluso los que hacemos sin objetos, como los pasos de baile en solitario, suponen retroalimentación de las articulaciones, los músculos, el aparato vestibular, los ojos o el contacto entre los pies y el suelo. El aprendizaje motor se diferencia de otras formas de aprendizajes principalmente en el grado en que se aprenden nuevas formas de conducta: cuanto más desconocidas sean, más circuitos neurales de los sis-

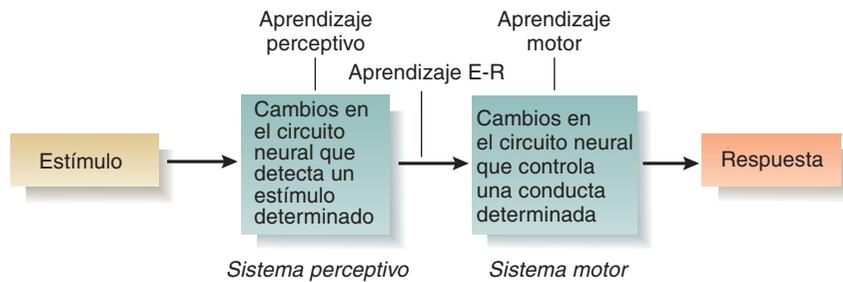
estímulo reforzante Un estímulo apetitivo que deriva de una conducta determinada, haciendo así que esa conducta sea más frecuente.

estímulo punitivo Un estímulo aversivo que deriva de una conducta determinada, haciendo así que esa conducta sea menos frecuente.

aprendizaje motor Aprender a ejecutar una nueva respuesta.

figura 13.3

Panorámica general de la relación entre aprendizaje perceptivo, aprendizaje estímulo-respuesta (E-R) y aprendizaje motor.



temas motores cerebrales han de ser modificarse (véase la **figura 13.3**).

En una circunstancia concreta de aprendizaje pueden intervenir, en diferente grado, los tres tipos de aprendizaje que se han descrito aquí hasta ahora: perceptivo, estímulo-respuesta y motor. Por ejemplo, si se enseña a un animal a dar una nueva respuesta cada vez que se le presente un estímulo que no ha visto nunca, ha de aprender a reconocer ese estímulo (aprendizaje perceptivo) y a ejecutar la respuesta (aprendizaje motor); y tiene que establecerse una conexión entre estos dos nuevos recuerdos (aprendizaje estímulo-respuesta). Si se le enseña a ejecutar una respuesta que ya ha aprendido cada vez que se le presente un nuevo estímulo, sólo tendrán lugar un aprendizaje perceptivo y un aprendizaje estímulo-respuesta.

Las tres formas de aprendizaje descritas hasta aquí consisten básicamente en cambios que suceden en un sistema sensorial, entre un sistema sensorial y el sistema motor o en el sistema motor. Pero es evidente que el aprendizaje suele ser una cuestión más compleja. El cuarto tipo de aprendizaje supone aprender las *relaciones* que existen entre estímulos individuales. Por ejemplo, una forma de aprendizaje perceptivo algo más compleja requiere conexiones entre diferentes áreas de la corteza asociativa. Cuando oímos el maullido de un gato en la oscuridad podemos imaginar el aspecto del gato y lo que sentiríamos si le tocáramos la piel. Así pues, los circuitos neurales de la corteza auditiva de asociación que reconocen el maullido se conectan de algún modo con los circuitos correspondientes de la corteza visual de asociación y la corteza somatosensorial de asociación. Estas interconexiones se logran asimismo como resultado del aprendizaje.

La percepción de la localización espacial —*aprendizaje espacial*— implica también aprender las relaciones existentes entre diversos estímulos. Por ejemplo, pensemos en lo que tenemos que aprender para familiarizarnos con lo que hay en una habitación. Primero, hemos de aprender a reconocer cada uno de los objetos. Además, tenemos que aprender cómo se localizan uno respecto a otro. En consecuencia, cuando nos encontramos en un lugar determinado de la habitación, percibir esos objetos y su localización con respecto a nosotros nos indica exactamente dónde estamos.

Otros tipos de aprendizaje relacional son incluso más complejos. El *aprendizaje episódico* —recordar secuencias de acontecimientos (episodios) que se han presenciado— conlleva seguir la pista no sólo de estímulos individuales, sino también del orden en que suceden. El *aprendizaje observacional* (aprendizaje basado en observar e imitar a otras personas) supone recordar lo que otro hace, la situación en la que se realiza la conducta y la relación entre los movimientos de la otra persona y los propios. Como se verá en el capítulo 14, un sistema especial que incluye al hipocampo y a estructuras asociadas parece cumplir las funciones de coordinación que requieren muchos tipos de aprendizaje que van más allá del simple aprendizaje perceptivo, aprendizaje estímulo-respuesta y aprendizaje motor.

resumen intermedio

Naturaleza del aprendizaje

El aprendizaje produce cambios en el modo en que percibimos, actuamos, pensamos y sentimos. Lo hace provocando cambios en el sistema nervioso en los circuitos que se encargan de la percepción, en los que controlan los movimientos y en las conexiones entre ambos sistemas.

El aprendizaje perceptivo consiste básicamente en cambios en los sistemas perceptivos que nos posibilitan reconocer estímulos, de modo que podamos responder a ellos de manera adecuada. El aprendizaje estímulo-respuesta se asienta en conexiones entre sistemas perceptivos y sistemas motores. Las principales formas son el condicionamiento clásico y el condicionamiento instrumental. El condicionamiento clásico ocurre cuando un estímulo neutro se sigue de un estímulo incondicionado (EI) que de manera natural induce una respuesta incondicionada (RI). Tras este emparejamiento, el estímulo neutro se convierte en un estímulo condicionado (EC): pasa a inducir por sí mismo la respuesta condicionada (RC).

El condicionamiento instrumental acontece cuando una respuesta se sigue de un estímulo reforzante, tal como lo es el agua para un animal sediento. El estímulo reforzante aumenta la probabilidad de que otros estímulos presentes cuando se realizó la respuesta evoquen dicha respuesta. Ambas formas de aprendizaje estímulo-respuesta pueden ocu-

rrir como resultado del fortalecimiento de las conexiones sinápticas, tal como describió el principio de Hebb.

En cuanto al aprendizaje motor, aunque fundamentalmente supone cambios en los circuitos neurales que controlan el movimiento, está guiado por estímulos sensoriales; por lo tanto, en realidad es una forma de aprendizaje estímulo-respuesta. El aprendizaje relacional, la forma más compleja de aprendizaje, se describirá en el capítulo 14. Incluye la capacidad de reconocer objetos mediante más de una modalidad sensorial, de reconocer la localización relativa de los objetos en el entorno y de recordar la secuencia en que han ocurrido los acontecimientos durante episodios concretos.

Aprendizaje y plasticidad sináptica

Basándose sólo en consideraciones teóricas parecería que el aprendizaje ha de implicar plasticidad sináptica: cambios en la estructura o en la bioquímica de las sinapsis que alteran sus efectos sobre las neuronas postsinápticas. En los últimos años se ha observado una explosión de investigaciones sobre este tema, en gran parte estimuladas por el desarrollo de métodos que permiten a los investigadores observar cambios morfológicos y bioquímicos en estructuras microscópicas: los componentes presinápticos y postsinápticos de las sinapsis.

Inducción de potenciación a largo plazo

Tal como se vio en el primer apartado de este capítulo, el principio de Hebb postula que si una sinapsis está activa aproximadamente al mismo tiempo que lo está la neurona postsináptica, dicha sinapsis se fortalecerá. Como se verá en este apartado, la investigación acerca de un fenómeno que inicialmente se descubrió en la formación hipocampal ha confirmado el principio de Hebb y ha revelado al menos una de las maneras en que opera.

La estimulación eléctrica de circuitos de la formación hipocampal puede desembocar en cambios sinápticos a largo plazo que parecen figurar entre los responsables del aprendizaje. Lømo (1966) descubrió que la estimulación eléctrica de alta intensidad de los axones que conducen información desde la corteza entorrinal hasta la circunvolución dentada ocasionaba un aumento a largo plazo en la magnitud de los potenciales excitatorios postsinápticos en las neuronas postsinápticas; este incremento ha recibido el nombre de **potenciación a largo plazo**. (La palabra *potenciación* significa «fortalecer, hacer más potente»).

En primer lugar se revisará la anatomía. La **formación hipocampal** es una región especializada de la corteza límbica, localizada en el lóbulo temporal. (En la figura 13.17 se

muestra dónde se localiza en el encéfalo humano). Debido a que la formación hipocampal está plegada en una dimensión y luego curvada en otra, tiene una forma tridimensional compleja. Por lo tanto, es difícil representar su aspecto en un diagrama bidimensional en una hoja de papel. Por suerte, la estructura de la formación hipocampal es sistemática: una sección de cualquier parte perpendicular a su curvo eje longitudinal contiene los mismos circuitos.

La formación hipocampal incluye el complejo subicular, el hipocampo propiamente dicho y la circunvolución dentada. En la figura 13.4(a) se muestra una microfotografía de una sección horizontal a través de la formación hipocampal del encéfalo de una rata y en la parte (b) se representan sus conexiones intrínsecas. Las principales aferencias y eferencias neocorticales de la formación hipocampal se conducen a través de la **corteza entorrinal**. Las neuronas de la corteza entorrinal transmiten la información afrente a las **células granulosas** de la **circunvolución dentada** mediante un haz de axones llamado **vía perforante**. Estas neuronas envían luego axones al **campo CA3** del hipocampo. El hipocampo también se denomina «asta de Amón» o, en latín, *cornu ammonis*. Este hecho puede parecer algo trivial, pero explica porqué sus dos divisiones principales se denominan CA1 y CA3. (También existen los campos CA2 y CA4, pero aquí no será necesario hablar de ellos). Los terminales de las fibras procedentes de la circunvolución dentada establecen sinapsis con espinas dendríticas de las **células piramidales** del campo CA3. Los cuerpos celulares de

potenciación a largo plazo Aumento a largo plazo de la excitabilidad de una neurona ante una aferencia sináptica determinada, debido a la recurrente actividad de alta frecuencia de dicha aferencia.

formación hipocampal Estructura del prosencéfalo situada en el lóbulo temporal, que constituye una parte importante del sistema límbico; incluye al hipocampo mismo (asta de Amón), la circunvolución dentada y el subículo.

corteza entorrinal Región de la corteza límbica que constituye la principal fuente de aferencias a la formación hipocampal.

célula granulosa Una pequeña célula granular; las células de este tipo que se encuentran en la circunvolución dentada envían sus axones al campo CA3 del hipocampo.

circunvolución dentada Parte de la formación hipocampal; recibe aferencias de la corteza entorrinal y las proyecta al campo CA3 del hipocampo.

vía perforante Sistema de axones que viajan desde las células de la corteza entorrinal a la circunvolución dentada de la formación hipocampal.

campo CA 3 Parte del hipocampo; recibe aferencias de la circunvolución dentada y proyecta al campo CA1.

célula piramidal Tipo de neuronas de gran tamaño con forma de pirámide; se hallan en la corteza cerebral y el asta de Amón en la formación hipocampal.

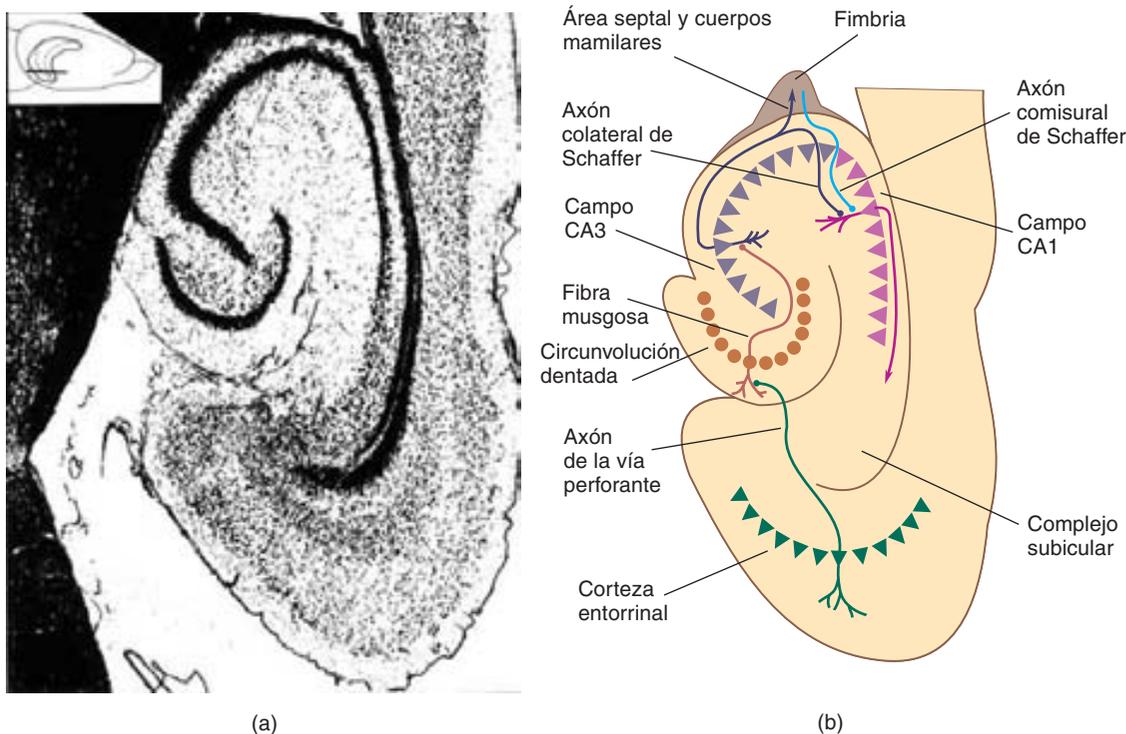


figura 13.4

Conexiones entre las partes constituyentes de la formación hipocampal.

(Fotografía de Swanson, L.W., Köhler, C. y Björklund, A., en *Handbook of Chemical Neuroanatomy*. Vol. 5: *Integrated Systems of the CNS*, Part I. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1987).

estas células tienen la forma que sugiere su nombre. El axón surge de la base de la pirámide y se dirige hacia abajo, mientras que un grueso y largo tronco dendrítico se dirige hacia arriba. Esta dendrita y sus ramificaciones están salpicadas de unas 30.000 espinas dendríticas. Como se verá, es en esas espinas donde ocurren los cambios estructurales y bioquímicos responsables de la potenciación a largo plazo.

Los axones de las células piramidales de CA3 se ramifican en dos direcciones. Una de ellas termina en el **campo CA1** adyacente, donde forma sinapsis con las espinas dendríticas de otras células piramidales. La otra rama viaja a través del trigono cerebral hacia estructuras del prosencéfalo basal, entre ellas el área septal y los cuerpos mamilares. Otro sistema de axones conecta las células piramidales de CA1 de un hemisferio cerebral con las correspondientes del otro. Las células piramidales de CA1 constituyen la principal fuente de eferencias del hipocampo: envían axones a neuronas del complejo subicular, cuyos axones proyectan a su vez desde la formación hipocampal a la corteza entorrinal y también al prosencéfalo basal a través de la *fimbria* [franja] (véase la *figura 13.4*).

En la figura 13.5 puede verse un procedimiento típico para producir potenciación a largo plazo. Se coloca un electrodo de estimulación en los axones de la vía perforante y un electrodo de registro en la circunvolución den-

tada, cerca de las neuronas granulosas que reciben aferencias de estos axones (véase la *figura 13.5*). En primer lugar, se administra una única descarga de estimulación eléctrica a la vía perforante, y se registra la resultante población de PEPs en la circunvolución dentada. La **población de PEPs** es una medida extracelular de los potenciales excitatorios postsinápticos (PEPs) producidos por las sinapsis de los axones de la vía perforante con las neuronas granulosas de la circunvolución dentada. La amplitud de la primera población de PEPs indica la fuerza de las conexiones sinápticas *antes* de que haya ocurrido la potenciación a largo plazo. Ésta puede inducirse estimulando los axones de la vía perforante con una salva de unas cien descargas de estimulación eléctrica, administradas en pocos segundos. La prueba de que ha ocurrido la potenciación a largo plazo se obtiene administrando de manera periódica descargas sueltas a la vía perforante y registrando la respuesta de la circunvolución dentada. Si la res-

campo CA1 Parte del hipocampo; recibe aferencias del campo CA3 y proyecta fuera de la formación hipocampal a través del subículo.

población de PEPs Potencial evocado que representa los PEPs de una población de neuronas.

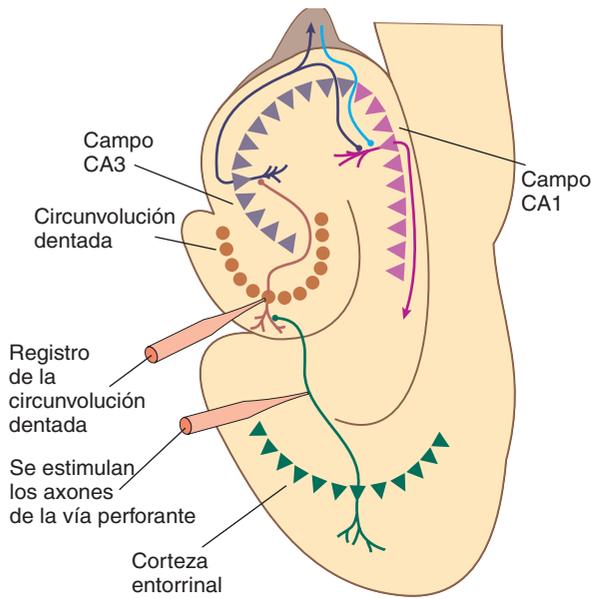


figura 13.5

Procedimiento para provocar la potenciación a largo plazo.

puesta es mayor que antes de la administración de estimulación de alta frecuencia, se ha producido potenciación a largo plazo (véase la **figura 13.6**).

La potenciación a largo plazo puede provocarse en otras regiones de la formación hipocampal y, tal como se verá, en otros lugares del encéfalo. El fenómeno puede persistir varios meses (Bliss y Lomo, 1973). Puede producirse asimismo en secciones aisladas de la formación hipocampal así como en el encéfalo de animales vivos, lo que permite a

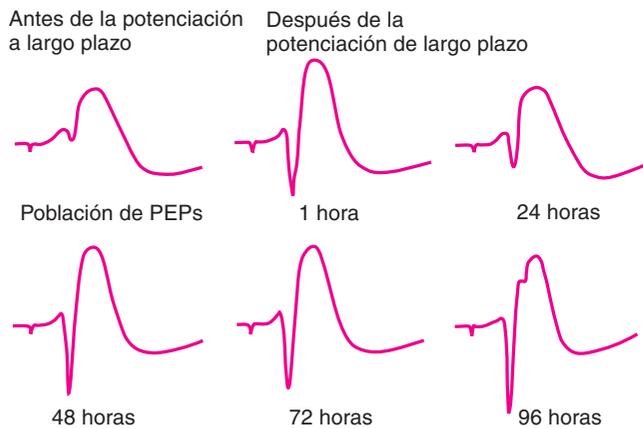


figura 13.6

Registro de una población de PEPs en la circunvolución dentada antes y después de la estimulación eléctrica que origina la potenciación a largo plazo.

(De Berger, T. W. *Science*, 1984, 224, 627-630. Copyright 1984 por la American Association for the Advancement of Science).

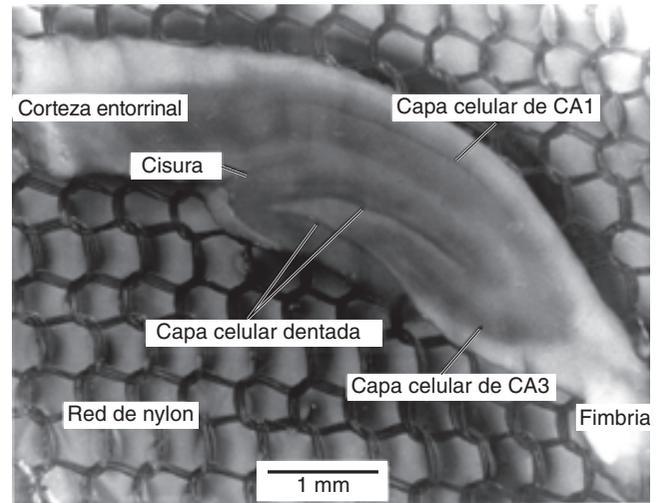


figura 13.7

Fotografía de una sección del hipocampo en un cultivo hístico. (De Teyler, T. J. *Brain Research Bulletin*, 1980, 5, 391-403. Reproducido con permiso).

los investigadores estimular neuronas individuales y obtener registros de ellas, y analizar los cambios bioquímicos. Se extrae el encéfalo del cráneo, se secciona el complejo hipocámpal y se colocan las secciones en una cubeta que contiene un líquido similar al líquido intersticial, a una temperatura controlada. La figura 13.7 muestra una sección de 400 micrómetros de la formación hipocámpal conservada en un recipiente hístico. En condiciones óptimas, la sección se mantiene viva durante varios días (véase la **figura 13.7**).

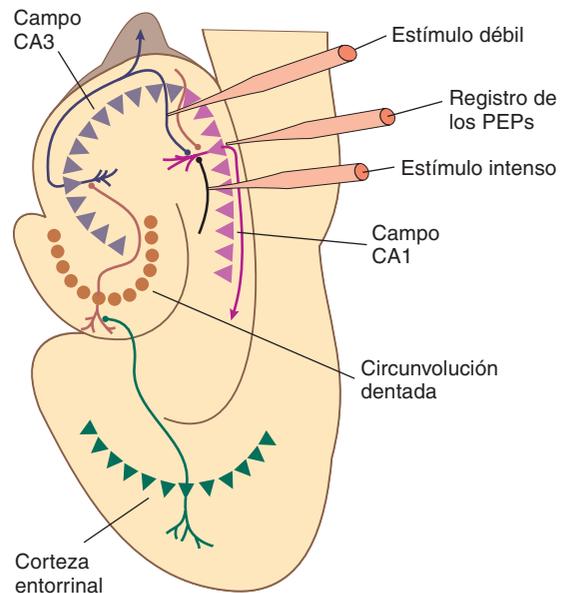


figura 13.8

Un procedimiento utilizado para instaurar la potenciación a largo plazo asociativa.

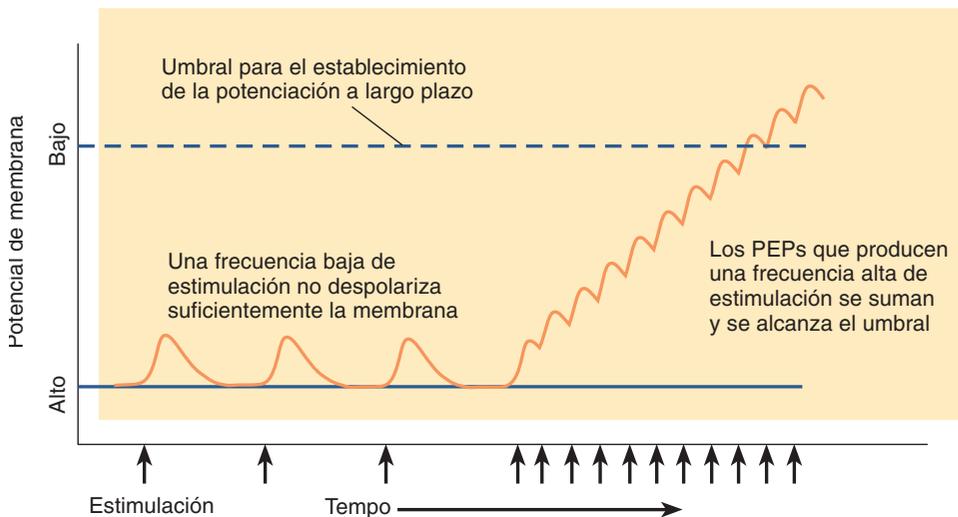


figura 13.9

Papel de la sumación en la potenciación a largo plazo. Si se estimulan los axones rápidamente, los PEPs que producen los botones terminales se suman y la membrana postsináptica se despolariza lo suficiente para que ocurra la potenciación a largo plazo. Si los axones se estimulan lentamente, los PEPs no se suman y no se da la potenciación a largo plazo.

Muchos experimentos han demostrado que la potenciación a largo plazo en secciones hipocampales puede seguir el principio de Hebb. Es decir, cuando las sinapsis débiles y fuertes de una misma neurona se estimulan aproximadamente al mismo tiempo, la sinapsis débil se fortalece. Este fenómeno se denomina **potenciación a largo plazo asociativa**, puesto que se produce debido a la asociación (en el tiempo) entre la actividad de dos grupos de sinapsis (véase la *figura 13.8*).

Papel de los receptores NMDA

La potenciación a largo plazo no asociativa requiere algún tipo de efecto aditivo. Esto es, una serie de pulsos administrados a una alta frecuencia en una sola ráfaga producirá potenciación a largo plazo, pero no así la misma cantidad de pulsos administrados a baja frecuencia. (De hecho, como se verá, la estimulación de baja frecuencia puede acarrear el efecto contrario: *depresión* a largo plazo). Ahora se conoce la razón de este fenómeno. Un ritmo rápido de estimulación hace que los potenciales excitatorios postsinápticos se sumen porque cada uno de los sucesivos PEPs ocurre antes de que el anterior se haya extinguido. Esto significa que la estimulación rápida despolariza la membrana postsináptica mucho más que la lenta (véase la *figura 13.9*).

Varios experimentos han demostrado que se da un fortalecimiento sináptico cuando las moléculas del neurotransmisor se unen a receptores postsinápticos localizados en una espina dendrítica que ya está despolarizada. Kelso, Ganong y Brown (1986) encontraron que si utilizaban

microelectrodos para despolarizar artificialmente las neuronas de CA1 y luego estimulaban a los axones que formaban sinapsis con ellas, las sinapsis se fortalecían. Sin embargo, si la estimulación de las sinapsis y la despolarización de la neurona ocurrían en momentos diferentes no se observaba efecto alguno; así pues, los dos acontecimientos tenían que darse juntos (véase la *figura 13.10*).

Experimentos como los que se acaban de describir indican que la potenciación a largo plazo requiere dos sucesos: activación de las sinapsis y despolarización de la neurona postsináptica. La explicación de este fenómeno, al menos en algunas regiones del encéfalo, reside en las características de un tipo muy especial de receptor. Como se vio en el capítulo 4, el neurotransmisor excitatorio más importante del encéfalo es el ácido glutámico (generalmente denominado *glutamato*). También se vio que los efectos postsinápticos del glutamato están mediados por varios tipos diferentes de receptores. Uno de ellos, el receptor NMDA, desempeña una función primordial en la potenciación a largo plazo.

El **receptor NMDA** tiene algunas propiedades poco frecuentes. Se encuentra en la formación hipocampal, espe-

potenciación a largo plazo asociativa Potenciación a largo plazo en la que la estimulación concomitante de las sinapsis débiles y fuertes que recibe una determinada neurona fortalece las sinapsis débiles.

receptor NMDA Receptor ionotrópico especializado para el glutamato que controla un canal de calcio habitualmente bloqueado por iones de Mg^{2+} ; está implicado en la potenciación a largo plazo.

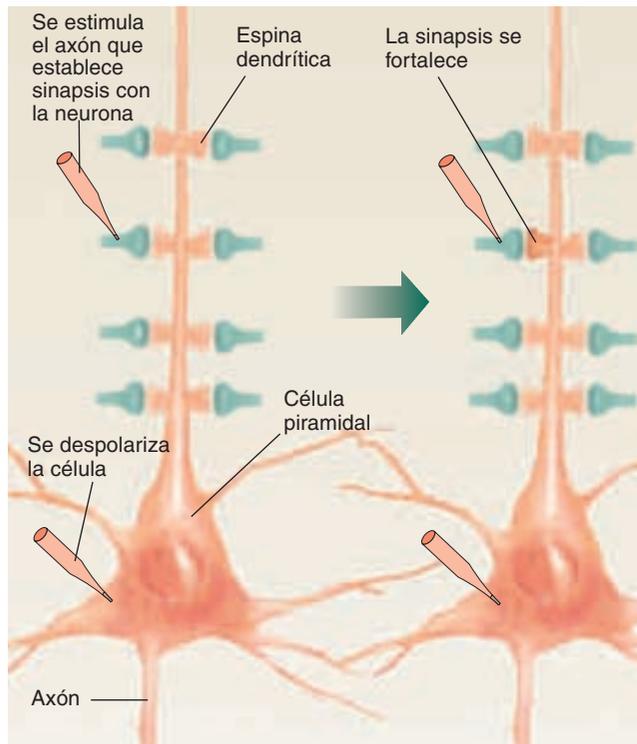


figura 13.10

Potenciación a largo plazo El reforzamiento sináptico tiene lugar cuando las sinapsis están activas mientras la membrana de la célula postsináptica está despolarizada.

cialmente en el campo CA1. Recibe su nombre del fármaco que lo activa específicamente: *N*-metil-D-aspartato. El receptor NMDA controla un canal iónico de calcio. Sin embargo, este canal habitualmente está bloqueado por un ión de magnesio (Mg^{2+}), el cual impide que los iones de calcio penetren en la célula incluso cuando el receptor es estimulado por el glutamato. Pero si la membrana postsináptica está despolarizada, el Mg^{2+} es expulsado del canal iónico y éste deja paso libre a los iones de Ca^{2+} . Así, estos últimos entran en la célula a través de canales controlados por receptores NMDA sólo cuando el glutamato está presente y la membrana postsináptica está despolarizada. Esto significa que el canal iónico controlado por el receptor NMDA es un canal iónico controlado por neurotransmisor y por voltaje (véase la **figura 13.11** y la **animación 13.1: El receptor NMDA**).

La prueba más sólida que implica a los receptores NMDA en la potenciación a largo plazo procede de la investigación con fármacos que bloquean los receptores NMDA, como hace el AP5 (2-amino-5-fosfonopentanoato). Este compuesto impide que se establezca la potenciación a largo plazo en el campo CA1 y en la circunvolución dentada. Sin embargo, no repercute en la potenciación a largo

Para saber más acerca del receptor NMDA, véase el CD interactivo.

AP5 2-amino-5-fosfonopentanoato; compuesto que bloquea los receptores NMDA.

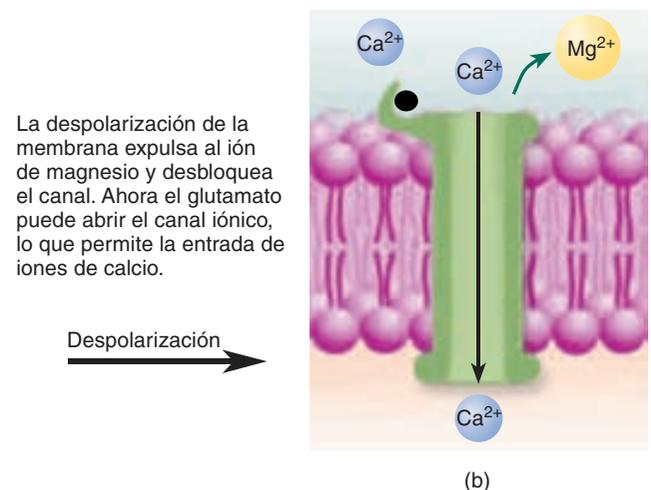
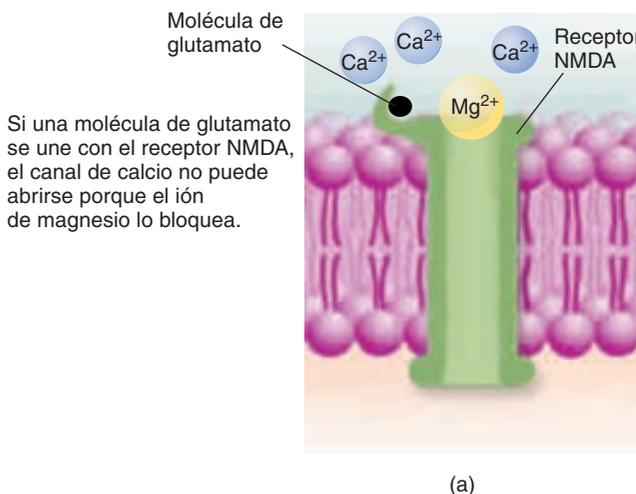


figura 13.11

El receptor NMDA, un neurotransmisor y canal iónico controlado por voltaje. (a) Cuando la membrana postsináptica presenta un potencial de reposo, el Mg^{2+} bloquea el canal iónico, impidiendo la entrada de Ca^{2+} . (b) Cuando la membrana está despolarizada, el ion de magnesio es desalojado. Así, la adhesión del glutamato a los lugares de unión hace que los canales iónicos se abran, permitiendo que entren los iones de calcio en la espinilla dendrítica.

plazo que ya se ha establecido (Brown y cols., 1989). Así pues, aunque para la potenciación a largo plazo se requiere la activación de los receptores NMDA, la transmisión en las sinapsis potenciadas implica a receptores *no*-NMDA —fundamentalmente, **receptores AMPA**—.

Los biólogos celulares han descubierto que muchas células se sirven de los iones de calcio como segundos mensajeros. La entrada de iones de calcio a través de canales iónicos controlados por receptores NMDA es una etapa esencial de la potenciación a largo plazo. Lynch y cols. (1984) demostraron esto inyectando EGTA directamente en las células piramidales del hipocampo. Esta sustancia química se une al calcio y lo hace insoluble, destruyendo su actividad biológica. La EGTA bloqueó el establecimiento de la potenciación a largo plazo en las células en que se inyectó; su excitabilidad no aumentó con la estimulación de alta frecuencia de los axones que establecían sinapsis con ellas. Sin embargo, las células vecinas, en las que no se inyectó EGTA, mostraron potenciación a largo plazo.

En el capítulo 2 se aprendió que sólo los axones pueden producir potenciales de acción. En realidad, también pueden darse en las dendritas de algunos tipos de neuronas piramidales, entre ellas las del campo CA1 de la formación hipocampal. El umbral de excitación para las **espigas dendríticas** (así se llaman estos potenciales de acción) es bastante elevado. Hasta donde se sabe, únicamente ocurren cuando se desencadena un potencial de acción en el axón de la neurona piramidal. La oleada de reflujo de la despolarización a través del soma celular desencadena una espiga dendrítica, la cual se propaga hacia arriba hasta el tronco de la dendrita. Esto significa que siempre que una neurona piramidal descarga potenciales de acción, todas sus espinas dendríticas se despolarizan durante un corto tiempo.

El desarrollo de una técnica especial, la microscopía de barrido láser de dos fotones, ha hecho posible que actualmente los investigadores puedan visualizar espinas individuales de las dendritas de neuronas piramidales vivas en secciones de hipocampo. Yuste y sus colegas (Yuste y Denk, 1995; Yuste y cols., 1999) inyectaron calcio-verde-1, una tinción fluorescente que les permitió observar la entrada de calcio, en neuronas piramidales individuales de CA1 de secciones hipocampales. Hallaron que la actividad de sinapsis individuales desencadenaba la entrada de una pequeña cantidad de calcio en la espina dendrítica. El flujo hacia el interior de calcio ocurría en unos cuantos milisegundos y no se propagaba a las espinas adyacentes. Cuando se originaba un potencial de acción en el axón de la neurona piramidal, una oleada despolarizante retrocedía hacia la dendrita, causando la entrada de una pequeña cantidad de calcio en la dendrita y en todas sus espinas. Cuando estos dos sucesos —activación de sinapsis individuales y despolarización de toda la dendrita— ocurrían al mismo tiempo, penetraba una gran cantidad de calcio en las espinas activas. La cantidad de calcio que entraba era mucho mayor que la suma de las dos reducidas cantidades. Cuando se añadió AP5 a la solución en que estaban

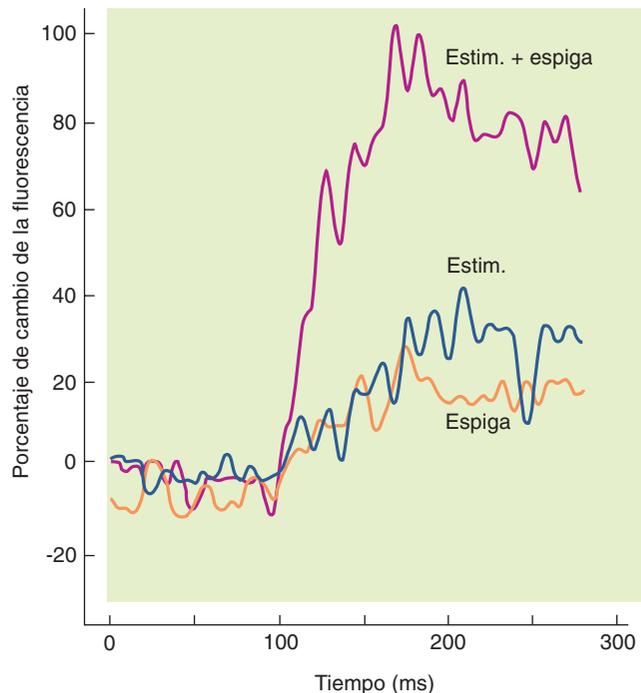


figura 13.12

Resultados del experimento de Yuste y Denk (1995). Cambios en la concentración de calcio en espinas dendríticas individuales, evaluados mediante el porcentaje de cambio en la fluorescencia. *Estim.* = sólo estimulación del axón; *Espiga* = sólo desencadenamiento del potencial de acción; *Estim. + espiga* = estimulación del axón y desencadenamiento del potencial de acción simultáneamente.

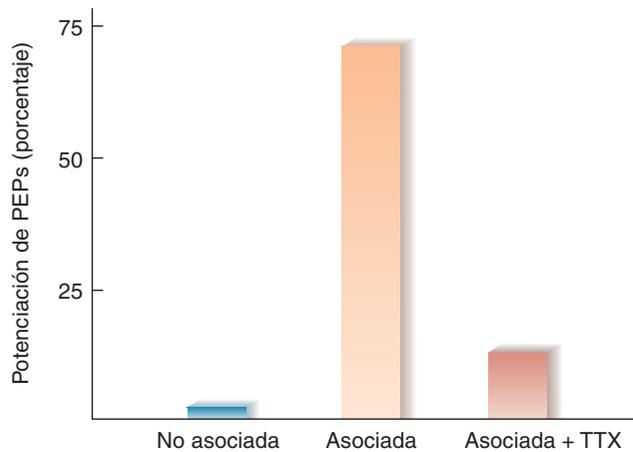
(Modificado de Yuste, R. y Denk, W. *Nature*, 1995, 375, 682-684).

sumergidas las secciones, entraba muy poco calcio en las espinas dendríticas, lo cual indica que los receptores NMDA eran responsables de este fenómeno (recuérdese que el AP5 bloquea los receptores NMDA). (Véase la **figura 13.12**).

Un estudio realizado por Magee y Johnston (1997) demostró que el acontecimiento simultáneo de activación sináptica y espiga dendrítica fortalece a la sinapsis activa. Los investigadores midieron tanto la entrada de calcio en dendritas individuales de células piramidales de CA1 como los potenciales excitatorios postsinápticos producidos por la activación de terminales que establecían sinapsis con esas dendritas. Al igual que Yuste y colaboradores, encontraron que cuando las sinapsis se activaban al mismo tiempo que se había desencadenado una espiga dendrítica, se producían «puntos calientes» de entrada de calcio cerca de las sinapsis activadas. Además, aumentaba la amplitud del

receptor AMPA Receptor ionotrópico glutamatérgico que controla un canal de sodio; cuando está abierto produce PEPs.

espiga dendrítica Potencial de acción que se da en la dendrita de algunos tipos de células piramidales.

**figura 13.13**

Potenciación a largo plazo producida por la asociación de activación sináptica con espigas dendríticas desencadenadas por la estimulación de células piramidales. El efecto se abolió mediante la infusión de TTX, que bloquea la generación de espigas dendríticas.

(Modificado de Magee, J. C. y Johnston, D. *Science*, 1997, 275, 209-213).

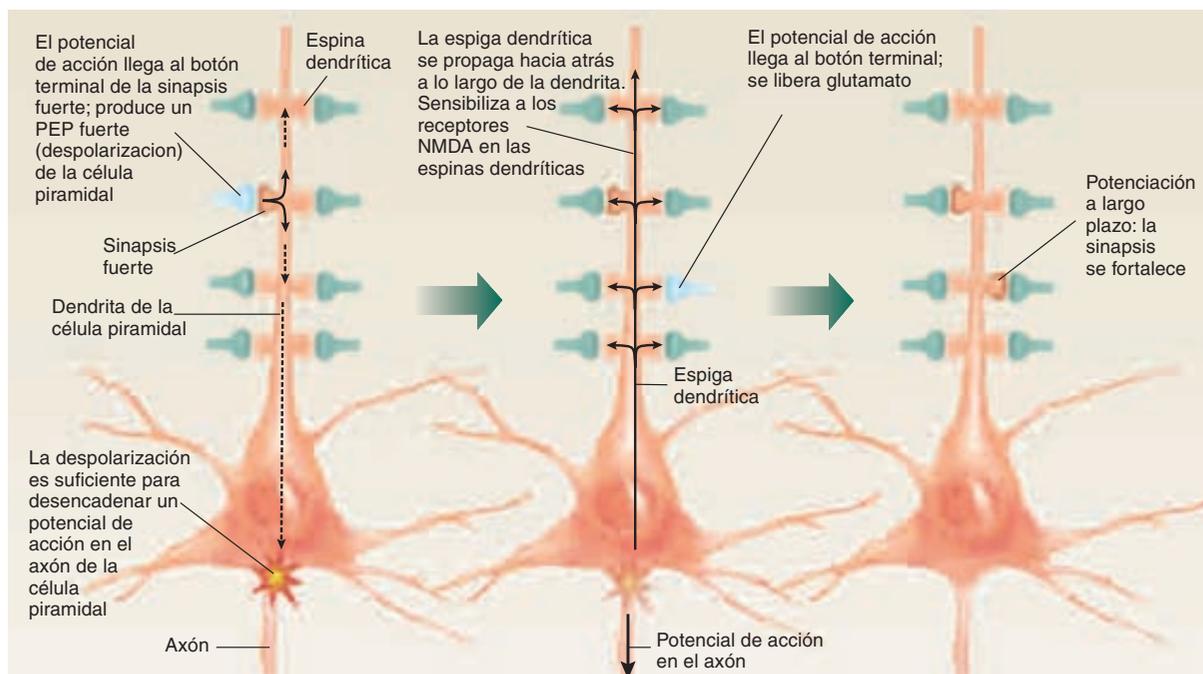
potencial excitatorio postsináptico producido por estas sinapsis activadas. En otras palabras, estas sinapsis se habían reforzado. Para confirmar que se requerían las espigas dendríticas para que ocurriera la potenciación, los investiga-

dores infundieron una pequeña cantidad de TTX (tetrodotoxina) en la base de la dendrita justo antes de desencadenar un potencial de acción. (La tetrodotoxina impidió la formación de espigas dendríticas al bloquear los canales iónicos controlados por voltaje). En estas condiciones no hubo potenciación (véase la **figura 13.13**).

Considerando lo que se ha aprendido hasta aquí sobre la potenciación asociativa a largo plazo, se puede prever el papel que representan los receptores NMDA en este fenómeno. Si se activan por sí mismas las sinapsis débiles no sucede nada, puesto que la membrana de la espina dendrítica no se despolariza lo suficiente para que se abran los canales de calcio controlados por los receptores NMDA. (Recuérdese que para que se abran estos canales, la membrana postsináptica ha de despolarizarse y desalojar a los iones Mg^{2+} que habitualmente los bloquean). Pero si la actividad de las sinapsis fuertes localizadas en alguna otra parte de la neurona postsináptica ha provocado que ésta descargue, entonces una espiga dendrítica despolarizará a la membrana postsináptica lo suficiente como para que el calcio penetre a través

Para saber más sobre la PLP asociativa, véase el CD interactivo.

de los canales iónicos controlados por receptores NMDA. Así, las propiedades especiales de los receptores NMDA explican no sólo la existencia de la potenciación a largo plazo, sino también su naturaleza asociativa (véase la **figura 13.14** y la **animación 13.2: PLP asociativa**.)

**figura 13.14**

Potenciación a largo plazo asociativa. Si la actividad de las sinapsis fuertes es suficiente para desencadenar un potencial de acción en la neurona, la espiga dendrítica despolarizará la membrana de las espinas dendríticas, sensibilizando así a los receptores NMDA de modo que cualquier sinapsis débil activa en ese momento resultará reforzada.

Mecanismos de plasticidad sináptica

¿A qué se debe el incremento de la fuerza sináptica que ocurre durante la potenciación a largo plazo? Las investigaciones señalan que se dan al menos dos tipos de modificaciones cuando una sinapsis se fortalece: las sinapsis individuales se refuerzan y se producen nuevas sinapsis. Parece ser que el fortalecimiento de una sinapsis individual se logra gracias a un aumento de la cantidad de receptores AMPA postsinápticos —esto es, receptores glutamatérgicos **no** NMDA— existentes en dicha sinapsis. Por ejemplo, Liao, Hessler y Malinow (1995) registraron los potenciales postsinápticos producidos por la actividad de sinapsis individuales sobre espinas dendríticas de neuronas piramidales de CA1. Despolarizando la membrana postsináptica o manteniéndola en el potencial de reposo, pudieron controlar si el Mg^{2+} bloqueaba o no los receptores NMDA. Al principio, encontraron pruebas de que las espinas de muchas de las sinapsis contenían sólo receptores NMDA. Pero después de que se indujera potenciación a largo plazo en las aferencias de esas neuronas, observaron que las espinas también contenían entonces receptores AMPA. Así pues, parece ser que uno de los efectos de la potenciación a largo plazo es la inserción de nuevos receptores AMPA en la membrana postsináptica. Cuando hay más receptores AMPA, el glu-

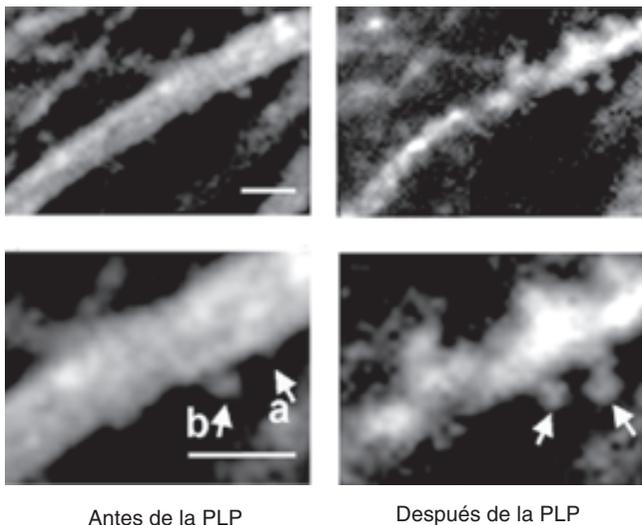


figura 13.15

Microscopía de barrido con láser de dos fotones de la región CA1 de secciones hipocámpales de tejido vivo que muestra la distribución de receptores AMPA en el interior de las espinas dendríticas tras potenciación a largo plazo. Los receptores AMPA se marcaron con una molécula de tinte fluorescente. Las dos fotografías de la parte inferior son ampliaciones de las de la parte superior. Las flechas *a* y *b* señalan las espinas dendríticas que se colmaron de receptores AMPA después de que se indujera la potenciación a largo plazo.

(De Shi, S.-H., Hayashi, Y., Petralia, R. S., Zaman, S. H., Wenthold, R. J., Svoboda, K., y Malinow, R. *Science*, 1999, 284, 1811-1816).

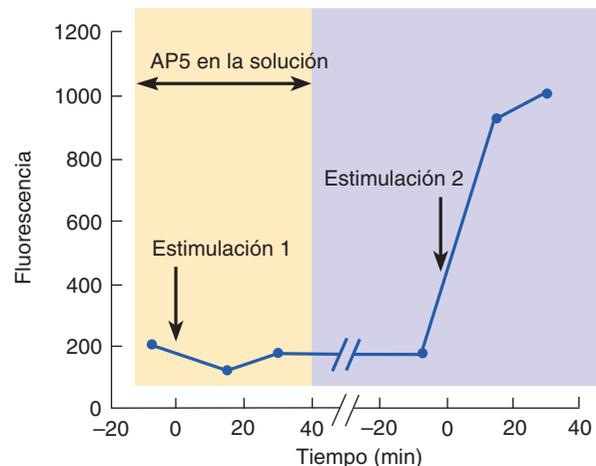


figura 13.16

Cambios de fluorescencia en espinas dendríticas de neuronas CA1 (lo que indica la existencia de receptores AMPA) tras estimulación eléctrica con o sin AP5 en el líquido que baña las secciones hipocámpales. El AP5 bloqueó los receptores NMDA e impidió el movimiento de los receptores AMPA en el interior de las espinas.

(Modificado de Shi, S.-H., Hayashi, Y., Petralia, R.S., Zaman, S. H., Wenthold, R. J., Svoboda, K. y Malinow, R. *Science*, 1999, 284, 1811-1816).

tamato liberado por el botón terminal ocasiona un potencial postsináptico más amplio.

¿De dónde proceden estos nuevos receptores AMPA? Shi y cols. (1999) prepararon un gen para una subunidad del receptor AMPA que llevaba acoplada una molécula de un tinte fluorescente. Utilizaron un virus inofensivo para introducir este gen en neuronas de secciones hipocámpales. Tal procedimiento permitió a los investigadores usar un microscopio de barrido láser de dos fotones para ver la localización exacta de los receptores AMPA en las espinas dendríticas de neuronas de CA1. Indujeron una potenciación a largo plazo estimulando axones que formaban sinapsis con esas dendritas. Antes de que se hubiera inducido ésta, observaron receptores AMPA agrupados en la base de las espinas dendríticas. Quince minutos después de la inducción de la potenciación a largo plazo, los receptores AMPA inundaron las espinas y se desplazaron hasta sus extremos —su localización en la membrana postsináptica—. Este movimiento de los receptores AMPA era impedido por AP5, el fármaco que bloquea los receptores NMDA (véanse las *figuras 13.15* y *13.16*).

Como se vio, la entrada de iones de calcio en las espinas dendríticas es el acontecimiento que inicia el proceso que desemboca en la potenciación a largo plazo. El paso siguiente parece implicar a la **CaM-KII**

CaM-KII Calcio calmodulina cinasa tipo II, una enzima que ha de ser activada por el calcio; podría facilitar que se constituya la potenciación a largo plazo.

(calcio calmodulina cinasa tipo II), una enzima que se halla en las espinas dendríticas. La CaM-KII es una enzima *controlada por calcio*, que está inactiva hasta que un ión de calcio se une a ella y la activa. Muchos estudios han demostrado que la CaM-KII desempeña una función esencial en la potenciación a largo plazo. Por ejemplo, Silva y cols. (1992a) produjeron una mutación dirigida del gen responsable de la producción de CaM-KII en ratones. Éstos no tenían anomalías neuroanatómicas evidentes, y la respuesta de sus receptores NMDA fue normal. Sin embargo, los investigadores no pudieron inducir potenciación a largo plazo en el campo CA1 de secciones hipocampales obtenidas de estos animales. Lledo y cols. (1995) encontraron que al inyectar directamente CaM-KII activada en células piramidales se reproducían los efectos de la potenciación a largo plazo: la transmisión sináptica en dichas células se reforzaba.

Shen y Meyer (1999) se sirvieron de un virus para insertar una molécula con un tinte fluorescente acoplada a la CaM-KII en un cultivo de neuronas hipocampales. Observaron que después que se hubiera inducido la potenciación a largo plazo, las moléculas de CaM-KII se concentraban en la densidad postsináptica de las espinas dendríticas, lugar donde se localizan los receptores postsinápticos (véase la **figura 13.17**).

Como se estudió en el capítulo 3, cuando se examinan las sinapsis con un microscopio electrónico, se observa una franja oscura justo dentro de la membrana postsináptica. Esta franja, conocida como *densidad postsináptica*, contiene una serie de proteínas: receptores, enzimas, proteínas mensajeras y proteínas de anclaje —proteínas estructurales que fijan en su lugar a los receptores, enzimas y mensajeros (Allison y cols., 2000)—. Dosemeci y cols. (2001) observaron que cuando se exponía a neuronas hipocampales de un cultivo celular a altos niveles de glutamato, la densidad postsináptica se hacía más densa al migrar allí nuevas proteínas, entre ellas, la CaM-KII (véase la **figura 13.18**).

Lisman y Zhabotinsky (2001) presentaron un modelo hipotético para explicar el papel que desempeña la CaM-KII activada en la inserción de nuevos receptores AMPA en la membrana postsináptica. Los receptores NMDA normalmente están ensamblados a una proteína de anclaje, denominada PSD95, que se localiza dentro de la membrana postsináptica. Las investigaciones han demostrado que la CaM-KII activada puede ligarse a un componente intracelular del receptor NMDA —y también a un conjunto de proteínas de enlace que pueden unirse a los receptores NMDA—. Los receptores AMPA son transportados en vesículas hasta la membrana postsináptica de las espinas dendríticas. Se unen a los receptores NMDA, las proteínas de enlace se ligan a ellos, y luego los receptores AMPA se unen a las proteínas de enlace (véase la **figura 13.19**).

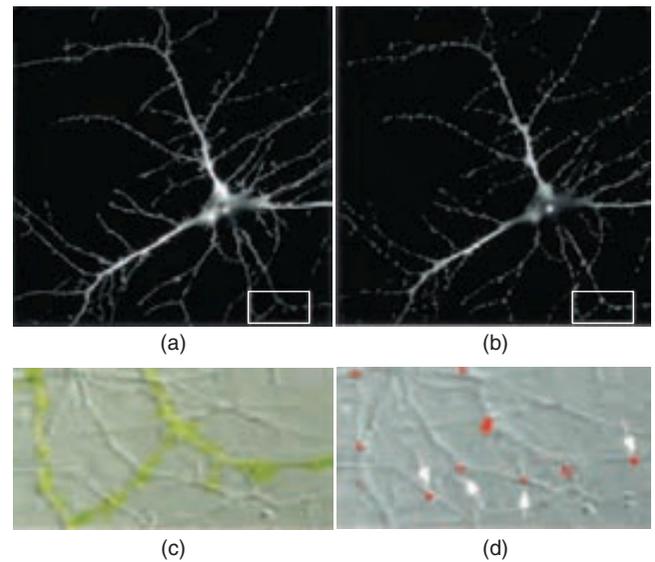


figura 13.17

Migración de moléculas de CaM-KII a las zonas densas de las espinas dendríticas después de potenciación a largo plazo. (a) Una neurona piramidal del hipocampo, teñida para detectar la presencia de CaM-KII, antes de la estimulación del receptor NMDA. (b) La misma neurona tras estimulación del receptor NMDA. (c) Ampliación del área de (a) marcada con un rectángulo blanco. La presencia de CaM-KII se indica en verde. (d) Ampliación del área de (b) marcada con un rectángulo blanco. (d) La CaM-KII que se ha trasladado al interior de las espinas dendríticas se indica en rojo. (De Shen, K. y Meyer, T. *Science*, 1999, 284, 162-166).

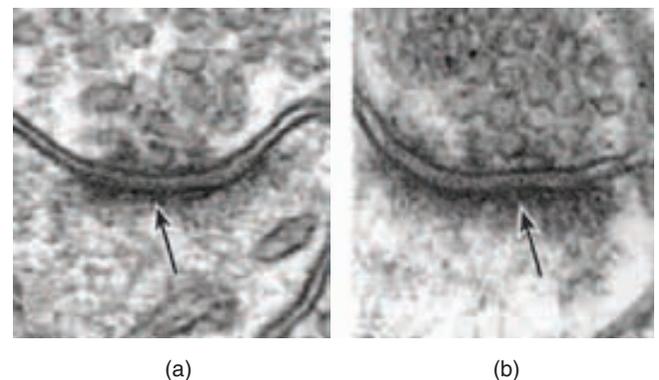


figura 13.18

Aumento de grosor de la densidad postsináptica (flechas) de espinas dendríticas expuestas a niveles altos de glutamato. La incorporación de nuevas proteínas, incluyendo CaM-KII, aumentó la densidad. (a) Sinapsis no estimulada. (b) Sinapsis estimulada por altos niveles de glutamato.

(De Dosemeci, A., Tao-Cheng, J.-H., Vinade, L., Winters, C. A., Pozzo-Miller, L. y Reese, T. S. *Proceedings of the National Academy of Science*, USA, 2001, 98, 10428-10432).

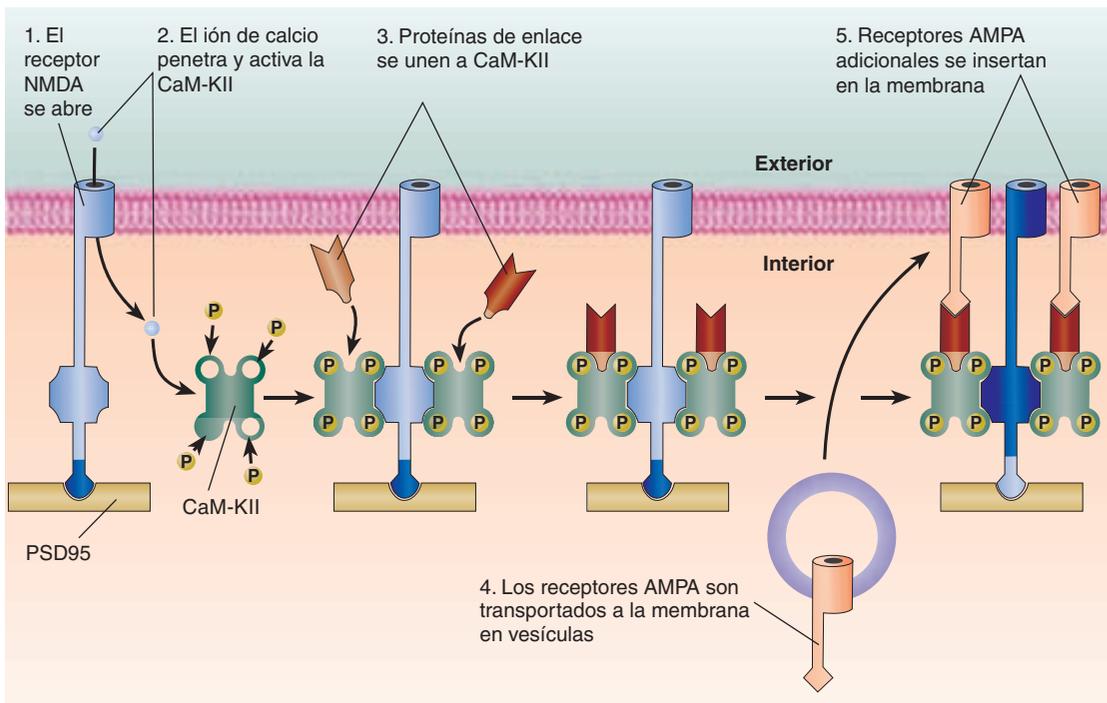


figura 13.19

Modelo hipotético que describe la inserción de nuevos receptores AMPA en la membrana postsináptica de espinas dendríticas tras potenciación a largo plazo. Cuando hay glutamato y la membrana está despolarizada, se abren los receptores NMDA. Los iones de calcio penetran y activan las moléculas de CaM-KII, añadiendo grupos fosfato (P), proceso conocido como *fosforilación*. Proteínas de enlace se unen a la CaM-KII activada, y los receptores AMPA, transportados a la membrana postsináptica en vesículas, se unen a estas proteínas. La adición de nuevos receptores AMPA produce potenciales postsinápticos de mayor amplitud cuando los botones terminales liberan glutamato.

(Modificado de Lisman, J., Schulman, H. y Cline, H. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2002, 3, 175-190).

Un segundo cambio que parece asociarse a la potenciación a largo plazo es la proliferación de nuevas conexiones sinápticas. Buchs y Muller (1996) utilizaron una tinción especial que marcaba el calcio con el fin de identificar las espinas dendríticas que formaban parte de sinapsis que habían experimentado potenciación a largo plazo. Observaron que la mayoría de las densidades postsinápticas de las espinas marcadas parecían estar «perforadas». Edwards (1995) sugirió que la espinas dendrítica desarrolla una protuberancia parecida a un dedo que se proyecta en el botón terminal, dividiendo la zona activa en dos partes. Entonces cada zona activa crece. En el botón terminal, se introducen más elementos del mecanismo necesario para la liberación del neurotransmisor en la membrana presináptica. Luego se insertan más receptores AMPA en la membrana postsináptica de la espinas dendrítica (véase la **figura 13.20** y la **animación 13.3: PLP de larga duración**).

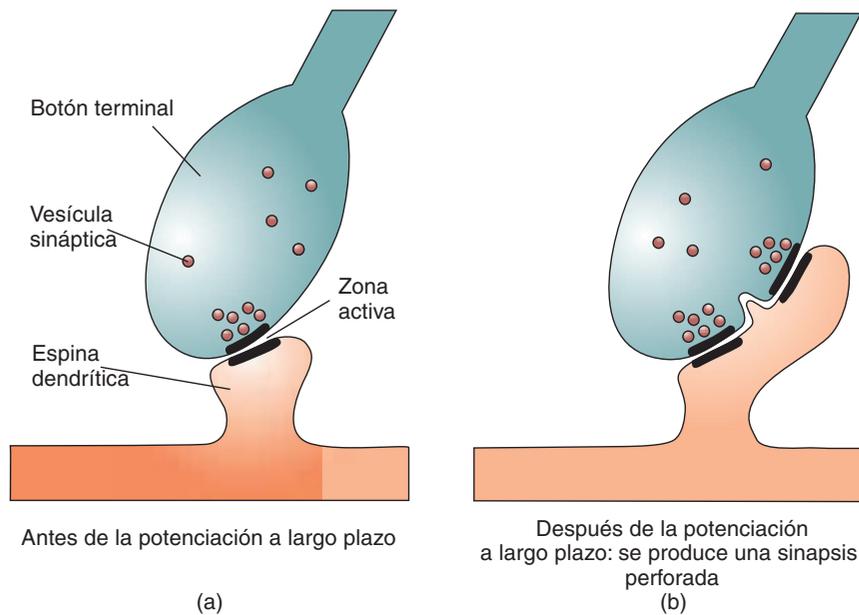
Toni y cols. (1999) hallaron pruebas a favor de la idea de que las sinapsis perforadas son un punto intermedio en el camino de producción de nuevas sinapsis. Estos inves-

Para saber más sobre la PLP de larga duración, véase el CD interactivo.



tigadores provocaron potenciación a largo plazo en secciones hipocampales y después las trataron con un compuesto que precipita la entrada de calcio. Cortaron el tejido en secciones muy finas y prepararon micrografías electrónicas que revelaban la localización del calcio intracelular. Escanearon estas micrografías y emplearon un programa informático para obtener reconstrucciones tridimensionales de sinapsis que habían sido sometidas a potenciación a largo plazo, como lo indicaba la presencia de una gran cantidad de calcio. Al examinar diferentes cortes hipocampales tras distintos intervalos después de la inducción de potenciación a largo plazo, pudieron seguir la evolución de los cambios estructurales. En un principio vieron sinapsis perforadas, pero éstas desaparecieron pronto, y en su lugar se triplicaron los botones terminales que establecían sinapsis con dos o más espinas. No observaron sinapsis con espinas múltiples cuando trataron previamente las secciones hipocampales con una sustancia química que impide el establecimiento de la potenciación a largo plazo (véanse las **figuras 13.21** y **13.22**).

Los investigadores opinan que la potenciación a largo plazo también puede implicar un tercer tipo de modifi-

**figura 13.20**

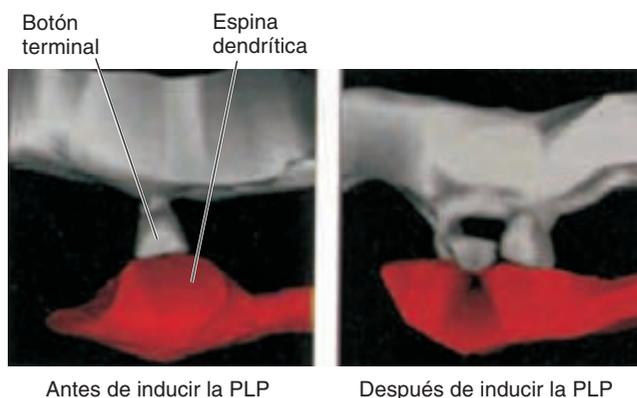
Cambios que posiblemente produce la potenciación a largo plazo en la estructura de las sinapsis sobre espinas dendríticas (a) Antes de la potenciación a largo plazo. (b) Después de la potenciación a largo plazo. La espina dendrítica desarrolla una protuberancia similar a un dedo que presiona el botón terminal, dividiendo la zona activa en dos partes. Cada zona activa se desarrolla y en la membrana presináptica del botón terminal se insertan más mecanismos necesarios para la liberación del neurotransmisor.

(Modificado de Hosokawa, T., Rusakov, D A., Bliss, T. V. P. y Fine, A. *Journal of Neuroscience*, 1995, 15, 5560-5573).

cación sináptica: cambios *presinápticos*, tales como un aumento de la cantidad de glutamato liberado por los botones terminales. Pero ¿cómo puede un proceso que ocurre a nivel postsináptico, en las espinas dendríticas, producir cambios presinápticos? Una posible respuesta la aporta el descubrimiento de que una simple molécula, el monóxido de nitrógeno, lleva mensajes de una célula a otra. Conforme se expuso en el capítulo 4, el monóxido de nitrógeno [u óxido nítrico (NO)] es un gas soluble producido a partir del aminoácido arginina gracias a la actividad de una enzima conocida como **monóxido de nitrógeno-sintasa**. Los investigadores han hallado que el NO

actúa como mensajero en muchas partes del organismo; por ejemplo, interviene en el control de los músculos de las paredes intestinales, dilata los vasos sanguíneos de las regiones cerebrales en las que aumenta el metabolismo, y estimula los cambios de los vasos sanguíneos que ocasionan la erección del pene (Culotta y Koshland, 1992). Una vez producido, el NO se degrada en poco tiempo. Es decir, si se produjera en espinas dendríticas de la formación hipocampal podría difundirse sólo a los botones terminales cercanos, donde produciría cambios relacionados con la inducción de potenciación a largo plazo.

Varios experimentos sugieren que el NO podría ser, en efecto, un mensajero retrógrado involucrado en la potenciación a largo plazo. (*Retrógrado* significa «que se mueve hacia atrás»; en este contexto, se refiere a los mensajes que se transmiten desde la espina dendrítica hacia el botón terminal). Casi simultáneamente, cuatro laboratorios comunicaron que los fármacos que bloquean la enzima monóxido de nitrógeno-sintasa impedían el establecimiento de potenciación a largo plazo en secciones hipocampales (O'Dell y cols., 1991; Schuman y Madison, 1991; Bon y cols., 1992; Haley, Wilcox y Chapman, 1992). Endoh, Maiese y Wagner (1994) encontraron que un tipo de NO-sintasa activada por el calcio se halla en varias regiones del encéfalo, entre ellas la circunvolución dentada y los campos CA1 y CA3 del hipocampo. Por último, Zhang y Wong-Riley (1996) observaron que la mayoría de las células que contienen NO-sintasa también contienen receptores NMDA. Pese a que existen sólidas pruebas de

**figura 13.21**

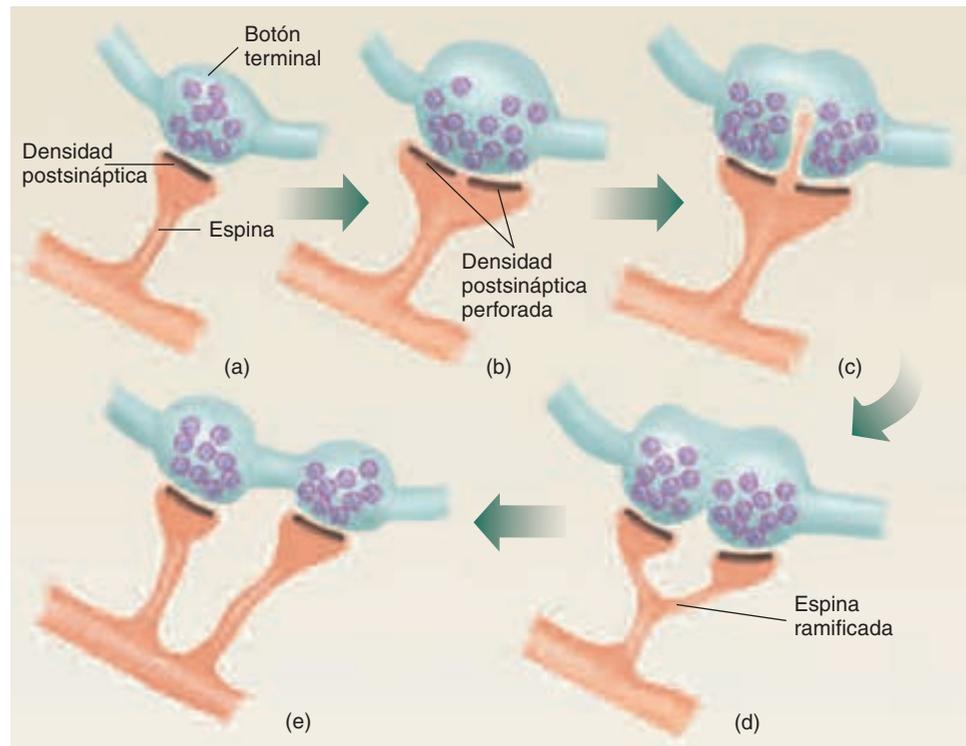
Resultados del estudio de Toni y cols. (1999). Reconstrucciones tridimensionales de sinapsis en secciones hipocampales antes y después de la potenciación a largo plazo. La potenciación a largo plazo aumentó la cantidad de sinapsis con múltiples espinas dendríticas. (Cortesía de Dominique Muller, Universidad de Ginebra, Suiza).

monóxido de nitrógeno-sintasa Enzima responsable de la producción de monóxido de nitrógeno.

figura 13.22

Serie hipotética de cambios que suceden en las sinapsis después de la potenciación a largo plazo.

(Modificado de Sorra, K. E., Fiala, J. C. y Harris, K. M. Critical assessment of the involvement of perforations, spinules, and spine branching in hippocampal synapse formation. *Journal of Comparative Neurology*, 1998, 398, 225-240).



que el NO es una de las señales que utilizan las espinas dendríticas para comunicarse con los botones terminales, la mayoría de los investigadores piensan que debe haber otras señales más. Después de todo, las alteraciones en las sinapsis requieren cambios coordinados en los elementos presinápticos y postsinápticos.

Durante varios años después de su descubrimiento, los investigadores creyeron que la potenciación a largo plazo suponía un proceso único. Desde entonces se ha hecho evidente que ésta consta de varias fases. La potenciación a largo plazo de *larga duración* —es decir, la que dura más de unas pocas horas— requiere la síntesis de proteínas. Frey y sus colegas (Frey y cols., 1988; Frey y Morris, 1997) hallaron que fármacos que bloquean la síntesis de proteínas podían bloquear el establecimiento de potenciación a largo plazo de larga duración en el campo CA1. Si se administraba la droga antes, durante o inmediatamente después de que se suministrara una salva prolongada de estimulación, ocurría la potenciación a largo plazo, pero desaparecía unas cuantas horas después. Sin embargo, si se administraba la droga una hora después de estimular las sinapsis, la potenciación persistía. Al parecer, la síntesis de proteínas necesaria para que se establezca la fase más tardía, de larga duración, de la potenciación a largo plazo se lleva a cabo en el plazo de una hora de estimulación.

¿Dónde tiene lugar la síntesis de proteínas? Como se vio, la potenciación a largo plazo afecta a sinapsis individuales. Sólo se fortalecen las sinapsis que están activadas

cuando se despolariza la membrana postsináptica. Pero la síntesis de proteínas normalmente ocurre en el soma celular. Si la fase de larga duración de la potenciación a largo plazo requiere síntesis de proteínas, parecería que las proteínas sintetizadas en el soma tendrían que distribuirse sólo a las espinas dendríticas apropiadas. Pero ¿cómo podría efectuarse este proceso de distribución dirigida?

La respuesta es que la síntesis de proteínas se produce donde éstas se necesitan: en las propias dendritas. Hay estudios que han demostrado que las dendritas contienen todo lo que necesitan para sintetizar proteínas: ribosomas, ARNs mensajeros, ARNs de transferencia y varias enzimas que participan en el proceso (Tiedge y Brosius, 1996; Steward y Schuman, 2001). El análisis de los ARN mensajeros presentes en las dendritas indica que éstos codifican para la producción de componentes de la densidad postsináptica: proteínas de anclaje, proteínas cinasas y receptores. Está claro que dichos productos podrían estar implicados en el establecimiento de los cambios estructurales requeridos para la potenciación a largo plazo de larga duración.

La figura 13.23 resume los aspectos bioquímicos expuestos en este subapartado. El autor supone que el lector puede sentirse abrumado por todos los términos nuevos que se han introducido, y espera que la figura le ayude a dilucidar el tema. Los datos revisados hasta el momento indican que la entrada de iones calcio a través de canales controlados por receptores NMDA activa la CaM-KII, una proteína cinasa controlada por calcio. La CaM-KII activada

se traslada a la densidad postsináptica de las espinas dendríticas, donde prepara a los receptores AMPA, enviados a las espinas dendríticas en vesículas, para unirse con receptores NMDA, los cuales están anclados en cadenas de PSD95, la proteína de anclaje que mantiene a las moléculas en su lugar en la densidad postsináptica. Además, la potenciación a largo plazo inicia una serie de rápidos cambios en la estructura sináptica, tales como el desarrollo de una densidad sináptica perforada (véase la **figura 13.23**). La entrada de calcio también activa una NO sintetasa controlada por calcio, y entonces el NO recién producido probablemente se difunda fuera de la espina dendrítica, de vuelta al botón terminal. Allí, puede que desencadene reacciones químicas aún no conocidas que aumenten la liberación de glutamato (véase la **figura 13.23**). Por último, la potenciación a largo plazo de larga duración requiere la síntesis de nuevas proteínas, las cuales pueden incluir componentes del citoesqueleto, proteínas cinasas y receptores (véase la **animación 3.4: Bioquímica de la PLP**).

Para saber más acerca de la bioquímica de la PLP, véase el CD interactivo.

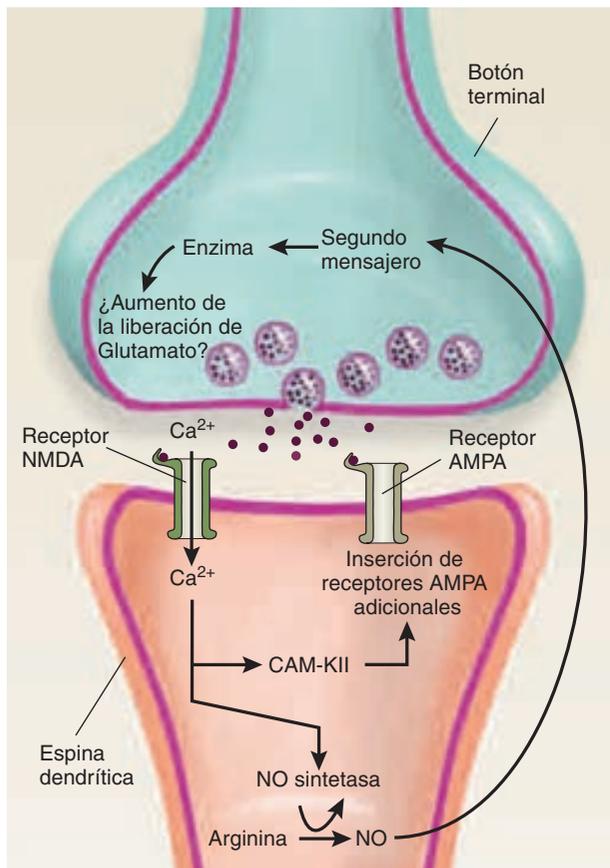


figura 13.23

Potenciación a largo plazo. Resumen de las reacciones químicas que parece desencadenar la entrada de una cantidad adecuada de calcio en la espina dendrítica.

Depresión a largo plazo

Ya se ha mencionado anteriormente que la estimulación de baja frecuencia de las aferencias sinápticas a una célula, puede *disminuir* en lugar de aumentar la fuerza de sus sinapsis. Este hecho, llamado **depresión a largo plazo**, también tiene una función en el aprendizaje. Al fin y al cabo, aunque hay una elevada cantidad de sinapsis en el encéfalo, ésta es limitada, pero los animales pueden seguir aprendiendo a lo largo de su vida. Por ello, no parece probable que cuando una sinapsis se ha reforzado permanezca así para siempre. Dudek y Bear (1992) estimularon los colaterales de Schaffer aferentes a las neuronas de CA1 en secciones hipocampales con 900 pulsos de corriente eléctrica, con una frecuencia de 1 a 50 Hz. Hallaron que las frecuencias por encima de 10 Hz ocasionaban potenciación a largo plazo, mientras que las frecuencias por debajo de 10 Hz causaban depresión a largo plazo. Ambos efectos eran bloqueados cuando se aplicaba AP5, un bloqueante del receptor NMDA; por tanto, ambos efectos requieren la activación de este tipo de receptores (véase la **figura 13.24**).

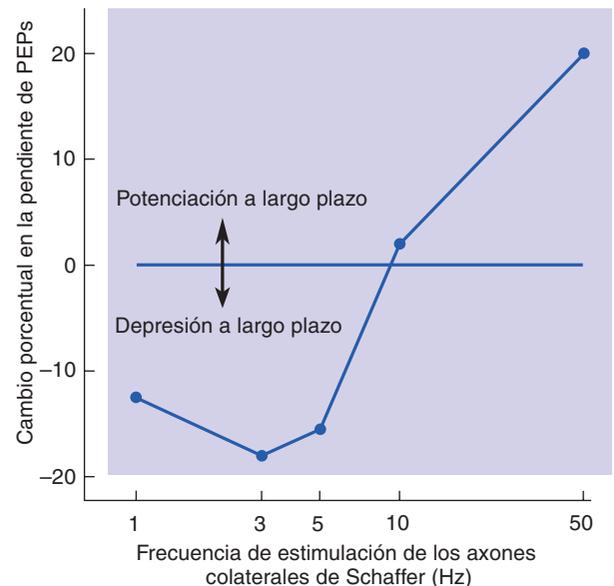


figura 13.24

Potenciación a largo plazo y depresión a largo plazo. Cambios en la sensibilidad de las sinapsis de los axones colaterales de Schaffer con las células piramidales tras estimulación eléctrica de varias frecuencias (Modificado de Dudek, S. M. y Bear, M. F. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1992, 89, 4363-4367).

depresión a largo plazo (DLP) Disminución, que perdura a largo plazo, de la excitabilidad de una neurona ante una aferencia sináptica determinada, debido a la estimulación de los botones terminales mientras que la membrana postsináptica está hiperpolarizada o sólo ligeramente despolarizada.

Stanton y Sejnowski (1989) comprobaron que la depresión a largo plazo asociativa puede darse en el campo CA1. Observaron que cuando un aferencia débil se asociaba con un aferencia fuerte se producía potenciación a largo plazo. Sin embargo, cuando se estimulaban las dos aferencias en momentos distintos, se producía *depresión* a largo plazo. Otros estudios han demostrado que la depresión a largo plazo se ocasiona cuando las aferencias sinápticas se activan en el momento en que la membrana postsináptica está o bien ligeramente despolarizada o hiperpolarizada (Debanne, Gähwiler y Thompson, 1994; Thiels y cols., 1996).

Como se vio, la potenciación a largo plazo conlleva un aumento de la cantidad de receptores AMPA en la membrana postsináptica de las espinas dendríticas. Parece ser que la depresión a largo plazo implica el mecanismo opuesto: una *disminución* del número de receptores AMPA (Carroll y cols., 1999). Y así como los receptores AMPA son transportados a las espinas dendríticas por vesículas durante la potenciación a largo plazo, son retirados de las espinas en vesículas durante la depresión a largo plazo (Lüscher y cols., 1999)

Así pues, al menos en algunas sinapsis el principio de Hebb parece operar en ambas direcciones: las aferencias que se relacionan con aferencias fuertes (o con activación de la neurona postsináptica) se refuerzan, mientras que las aferencias que *no* se relacionan con aferencias fuertes (o se relacionan con *falta de activación* de la neurona postsináptica) se debilitan. Puede que este mecanismo permita que se inviertan cambios sinápticos previamente establecidos cuando cambian las circunstancias ambientales.

Otras formas de potenciación a largo plazo

La potenciación a largo plazo se descubrió en la formación hipocampal y se ha estudiado más en esta región que en otras, pero también se da en otras partes del encéfalo. Hasta ahora se ha demostrado en las áreas prefrontal, piriforme, entorrinal, motora y visual de la corteza; en el tálamo y en la amígdala (Gerren y Weinberger, 1983; Clugnet y LeDoux, 1990; Aroniadou y Teyler, 1991; Baranyi, Szente y Woody, 1991; Lynch y cols., 1991). Incluso se ha demostrado en secciones de neocorteza humana extirpadas durante intervenciones quirúrgicas para tratar convulsiones epilépticas (Chen y cols., 1996). Los receptores NMDA probablemente estén implicados en la potenciación que tiene lugar en la corteza piriforme y la entorrinal y en la amígdala, pero no hay informes de investigaciones sobre el papel de estos receptores en otras regiones. Al menos una de las formas de potenciación a largo plazo que ocurre en la corteza visual no involucra a los receptores NMDA (Aroniadou y Teyler, 1991).

Dentro de la formación hipocampal, la mayor concentración de receptores NMDA se halla en el campo CA1 del hipocampo y en la circunvolución dentada. Sin embargo, en la región del campo CA3 que recibe aferencias de las fibras musgosas de la circunvolución dentada hay muy pocos receptores NMDA (Monaghan y Cotman, 1985). La estimulación de alta frecuencia de las fibras musgosas produce una potenciación a largo plazo que decae gradualmente a lo largo de un período de varias horas (Lynch y cols., 1991). El AP5, fármaco que bloquea los receptores NMDA e impide el establecimiento de la potenciación a largo plazo en las neuronas del campo CA1, no tiene efectos sobre la potenciación a largo plazo del campo CA3. Todavía no se sabe cuál es el mecanismo responsable de la potenciación a largo plazo en el campo CA3.

En los últimos años, el fenómeno de la potenciación a largo plazo ha recibido una considerable atención por parte de científicos interesados por las bases celulares del aprendizaje, y su interés parece estar justificado. El hecho de que la potenciación a largo plazo pueda producirse en varias regiones además de en la formación hipocampal sugiere que los mecanismos subyacentes a este fenómeno pueden estar esparcidos en el encéfalo. El descubrimiento de las funciones del receptor NMDA aporta una sólida prueba de que, al menos, existe un mecanismo que produce el tipo de sinapsis postuladas por Hebb hace medio siglo. No obstante, existen asimismo otros mecanismos de plasticidad sináptica, y poco es lo que se sabe acerca de ellos. El progreso realizado durante los últimos años en la investigación de las bases celulares del aprendizaje sugiere que algún día llegaremos realmente a entenderlo.

Papel de la potenciación a largo plazo en el aprendizaje

Si los cambios sinápticos que constituyen el aprendizaje se llevan a cabo mediante la potenciación a largo plazo, sería de esperar que la alteración de la potenciación a largo plazo alterara también el aprendizaje; y así es. La inyección de AP5 en la formación hipocampal, lo que interrumpe la potenciación a largo plazo mediada por NMDA, interfiere en el aprendizaje. Además, algunas experiencias de aprendizaje producen cambios sinápticos en la formación hipocampal. Puesto que la función que desempeña el hipocampo en el aprendizaje es compleja, las investigaciones sobre este tema se estudiarán en el capítulo 14, que se ocupa del aprendizaje relacional.

Varios estudios han demostrado que la potenciación a largo plazo interviene en el condicionamiento clásico y el instrumental; dichos trabajos se estudiarán más adelante en este capítulo.

r e s u m e n

i n t e r m e d i o

Aprendizaje y plasticidad sináptica

El estudio de la potenciación a largo plazo en la formación hipocampal ha sugerido que existe un mecanismo que podría ser responsable de, al menos, algunos de los cambios sinápticos que ocurren durante el aprendizaje. Un circuito de neuronas atraviesa la formación hipocampal, desde la corteza entorrinal a la circunvolución dentada, a los campos CA3 y CA1, y al subículo. La estimulación de alta frecuencia de los axones de este circuito fortalece las sinapsis: lleva a un incremento del tamaño de los PEPs en las espinas dendríticas de las neuronas postsinápticas. También puede darse potenciación a largo plazo asociativa, mediante la cual las sinapsis débiles son fortalecidas por la acción de las fuertes. De hecho, lo único que se necesita para que ocurra la potenciación a largo plazo es que la membrana postsináptica esté despolarizada al mismo tiempo que las sinapsis están activas.

En el campo CA1 y en la circunvolución dentada, los receptores NMDA desempeñan una función especial en la potenciación a largo plazo. Estos receptores, sensibles al glutamato, controlan los canales de calcio pero sólo pueden abrirlos si la membrana ya está despolarizada. Así, la combinación de despolarización de la membrana (por ejemplo, por una espiga dendrítica producida por la actividad de las sinapsis fuertes) y de la activación de un receptor NMDA produce la entrada de iones calcio. El aumento de calcio activa diversas enzimas controladas por calcio, entre ellas la CaM-KII. La inhibición de CaM-KII afecta a la potenciación a largo plazo; probablemente, esta enzima hace que se inserten receptores AMPA en la membrana de la espina dendrítica, aumentando así su sensibilidad al glutamato liberado por el botón terminal. Este cambio se acompaña de variaciones estructurales en la forma de la espina dendrítica, como es la aparición de una sinapsis perforada por «dedos» insertados en el botón terminal, lo cual podría ser el primer paso hacia la formación de más sinapsis. La potenciación a largo plazo puede implicar asimismo cambios presinápticos, mediante la activación de NO-sintasa, una enzima que se encarga de la producción de monóxido de nitrógeno (u óxido nítrico). Este gas soluble puede difundirse a los botones terminales cercanos, donde facilita la liberación de glutamato. La potenciación a largo plazo, duradera, requiere la síntesis de proteínas, lo cual parece ocurrir en la dendrita adyacente a las espinas dendríticas.

La depresión a largo plazo ocurre cuando una sinapsis es activada cuando la membrana postsináptica está hiperpolarizada o sólo ligeramente despolarizada. Si la potenciación y la depresión a largo plazo únicamente sucedieran en la formación hipocampal, su descubrimiento seguiría siendo un hallazgo interesante, pero el hecho de que también se produzcan en muchas otras regiones del encéfalo sugiere que han de representar un importante papel en muchos tipos de aprendizaje.

Aprendizaje perceptivo

El aprendizaje nos permite adaptarnos a nuestro entorno y responder a los cambios que se dan en él. En particular, nos dota de la capacidad de realizar la conducta apropiada en la situación apropiada. Las situaciones pueden ser tan sencillas como oír una sirena o tan complejas como la interacción social de un grupo de personas. La primera parte del aprendizaje implica aprender a percibir estímulos determinados.

El aprendizaje perceptivo entraña aprender *acerca de* las cosas, no *qué hacer* cuando se presentan. (Aprender qué hacer es un tema que se examinará en los apartados siguientes de este capítulo). El aprendizaje perceptivo puede implicar aprender a reconocer estímulos absolutamente nuevos, o a reconocer cambios o variaciones en estímulos conocidos. Por ejemplo, si un amigo se cambia de peinado o cambia sus gafas por lentes de contacto, nuestra memoria visual de esa persona cambia. También aprendemos que determinados estímulos se hallan en determinados lugares o contextos o cuando se dan otros estímulos. Incluso podemos aprender y recordar *episodios* concretos: secuencias de acontecimientos que ocurren en un momento y lugar determinados. Las formas más complejas de aprendizaje perceptivo se estudiarán en el capítulo 14, dedicado al aprendizaje relacional.

El aprendizaje perceptivo sencillo —aprender a reconocer estímulos concretos o categorías de estímulos— parece darse en las regiones correspondientes de la corteza sensorial asociativa. Es decir, aprender a reconocer un sonido concreto tiene lugar en la corteza auditiva de asociación; aprender a reconocer un objeto concreto mediante la vista tiene lugar en la corteza visual de asociación, y así sucesivamente. En este apartado se describen investigaciones sobre aprendizaje perceptivo que ilustran algunos de los progresos realizados en el conocimiento de dicho tema.

Aprender a reconocer estímulos visuales específicos

En mamíferos con un encéfalo grande y complejo el reconocimiento visual de los objetos se efectúa mediante circuitos neuronales de la corteza visual asociativa. El aprendizaje visual puede darse muy rápidamente y la cantidad de elementos que pueden recordarse es enorme. De hecho, Standing (1973) mostró 10.000 diapositivas en color a un grupo de personas, encontrando que los sujetos eran capaces de reconocer la mayoría de ellas transcurridas varias semanas. Otros primates pueden recordar elementos que sólo han visto durante unos cuantos segundos, y tal experiencia cambia la respuesta de neuronas de la corteza visual de asociación (Rolls, 1995b).

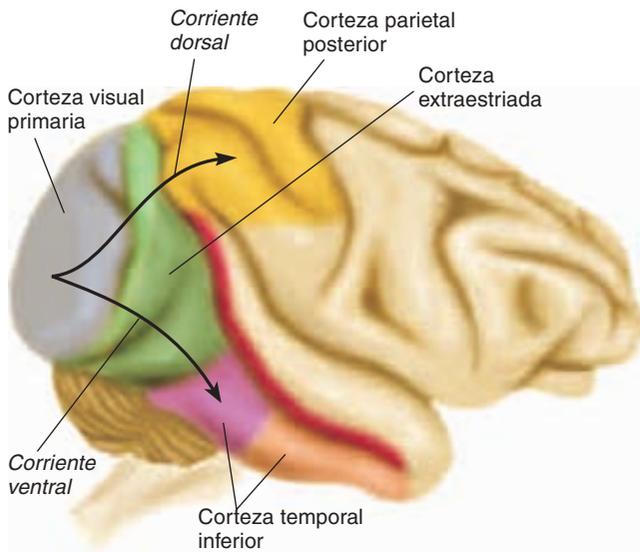


figura 13.25

Principales divisiones de la corteza visual del macaco de la India. Las flechas indican la dirección principal del flujo de información en las corrientes dorsal y ventral.

Como se vio en el capítulo 6, la corteza visual primaria recibe información del núcleo geniculado lateral del tálamo. En el interior de la corteza visual primaria, módulos individuales de neuronas analizan la información procedente de regiones delimitadas de la escena visual referentes a movimiento, orientación, color, disparidad binocular y frecuencia espacial. La información acerca de cada uno de dichos atributos se recoge en subregiones de la corteza extraestriada, la cual rodea a la corteza visual primaria (corteza estriada). Por ejemplo, hay regiones específicas dedicadas a analizar la forma, el color y el movimiento. Después de analizar los atributos específicos de la escena visual, las subregiones de la corteza extraestriada envían el resultado de su análisis al siguiente nivel de la corteza visual de asociación. Según se explicó en el capítulo 6, el segundo nivel de la corteza visual asociativa se divide en dos «corrientes». La *corriente ventral*, implicada en el reconocimiento de objetos, comienza en la corteza extraestriada y sigue su curso en dirección ventral hacia la corteza temporal inferior. La *corriente dorsal*, que participa en la percepción de la localización de los objetos, se inicia igualmente en la corteza extraestriada del lóbulo occipital, pero continúa en dirección dorsal hacia la corteza parietal posterior. Como han señalado algunos investigadores, la función de la corriente ventral atañe al *qué* de la información visual; la de la corriente dorsal atañe al *dónde* (véase la **figura 13.25**).

En muchos estudios se ha demostrado que las lesiones que afectan a la corteza inferotemporal —la cual forma parte de la corriente ventral— alteran la capacidad de discriminar entre diferentes estímulos visuales. Mishkin (1966) descubrió que si se impedía la llegada de la información

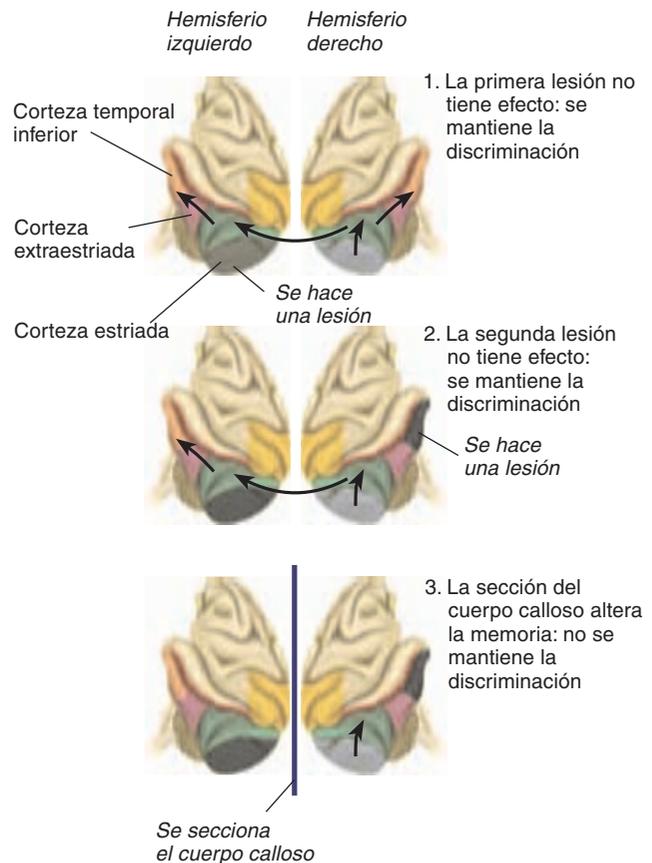


figura 13.26

Procedimiento utilizado por Mishkin (1966). Las flechas indican el flujo de información desde la corteza estriada a la corteza extraestriada, y de ahí a la corteza temporal inferior. No se representan todos los grupos de referencia de los que se valió el experimento.

(Modificado de Mishkin, M., en *Frontiers in Physiological Psychology*, editado por R. W. Russell, Nueva York: Academic Press, 1966).

visual a la corteza inferotemporal, los monos perdían la capacidad de distinguir entre diferentes configuraciones visuales. En primer lugar, extirpó la corteza estriada de uno de los hemisferios cerebrales y examinó la capacidad de los animales para discriminar configuraciones visuales. Su rendimiento fue bueno. Luego extirpó la corteza inferotemporal contralateral: tampoco se produjeron déficits. Por último, seccionó el cuerpo calloso, con lo cual aisló el resto de la corteza inferotemporal del resto de la corteza visual primaria. Esta vez, los animales ya no pudieron ejecutar la tarea de discriminación visual. Por lo tanto, se puede concluir que para discriminar configuraciones visuales se requiere la integridad de la corteza inferotemporal y que ésta tiene que recibir información procedente de la corteza visual primaria (véase la **figura 13.26**).

Las personas con una lesión la corteza visual de asociación presentan déficits similares a los observados en

monos. Dichas lesiones dificultan su capacidad de percibir (y por tanto, de aprender a reconocer) determinados tipos de información visual. Tal como se vio en el capítulo 6, quienes sufren un daño en la corteza temporal inferior pueden tener una visión excelente pero no pueden reconocer objetos familiares, cotidianos —tales como tijeras, pinzas o bombillas— ni las caras de amigos y familiares.

Supuestamente, aprender a reconocer un determinado estímulo visual se efectúa mediante cambios en las conexiones sinápticas de la corteza temporal inferior, las cuales establecen nuevos circuitos neurales —cambios como los descritos en el apartado anterior de este capítulo—. Al final, cuando el animal vuelve a ver el mismo estímulo y se transmite el mismo patrón de actividad a la corteza inferotemporal, dichos circuitos se vuelven a activar. Esta actividad constituye el reconocimiento del estímulo —la «lectura en voz alta» de la memoria visual, por así decirlo—.

Como se expuso en el capítulo 6, algunas neuronas de la corteza temporal inferior presentan una notable especificidad en las características de sus respuestas, lo que sugiere que forman parte de circuitos que detectan la presencia de estímulos específicos. Por ejemplo, las neuronas localizadas cerca del surco temporal superior se activan cuando al animal se le enseñan imágenes de rostros. Baylis, Rolls y Leonard (1985) hallaron que la mayoría de estas neuronas responden ante rostros de individuos *determinados*. Rolls y Baylis (1986) observaron que las respuestas de algunas de estas neuronas no varían aunque la imagen sea borrosa o cambie de color, tamaño o distancia. Por tanto, estas neuronas forman parte de circuitos neuronales que reconocen la identidad de rostros determinados, y no que simplemente responden ante una visión concreta.

Veamos algunos datos de estudios con seres humanos a favor de la conclusión de que la activación de circuitos neurales de la corteza sensorial de asociación constituye la «lectura en voz alta» de la memoria perceptiva. Hace ya muchos años, Penfield y Perot (1963) descubrieron que al estimular la corteza visual y auditiva de asociación de pacientes a los que se les estaba realizando cirugía de la epilepsia, éstos relataban recuerdos de imágenes o sonidos —por ejemplo, imágenes de una calle conocida o el sonido de la voz de su madre—. (Se recordará del capítulo 3 que la cirugía de la epilepsia se lleva a cabo bajo anestesia local, de modo que los cirujanos pueden examinar los efectos de la estimulación cerebral sobre las funciones cognitivas del paciente).

Más recientemente, estudios de neuroimagen funcional han hallado que las tareas que requieren recuerdo de información visual o auditiva activan las regiones correspondientes de la corteza sensorial de asociación. Wheeler y cols. (2000) presentaron a sujetos cuarenta palabras impresas seguidas de o bien imágenes o bien sonidos. Por ejemplo, la palabra PERRO se seguía de una imagen de un perro o del sonido de un ladrido. Una vez que los sujetos habían aprendido los pares de estímulos, se medía con

RMf el grado de activación cerebral mientras miraban cada palabra. *No* vieron ninguna imagen ni escucharon ningún sonido mientras se estaba explorando así su encéfalo. Los resultados indicaron que las palabras impresas servían de estímulo para inducir el recuerdo visual o auditivo que previamente se había asociado con ellos. Las palabras emparejadas con imágenes activaban principalmente la corteza visual de asociación, mientras que las palabras emparejadas con sonidos activaban básicamente la corteza auditiva de asociación (véase la *figura 13.27*).

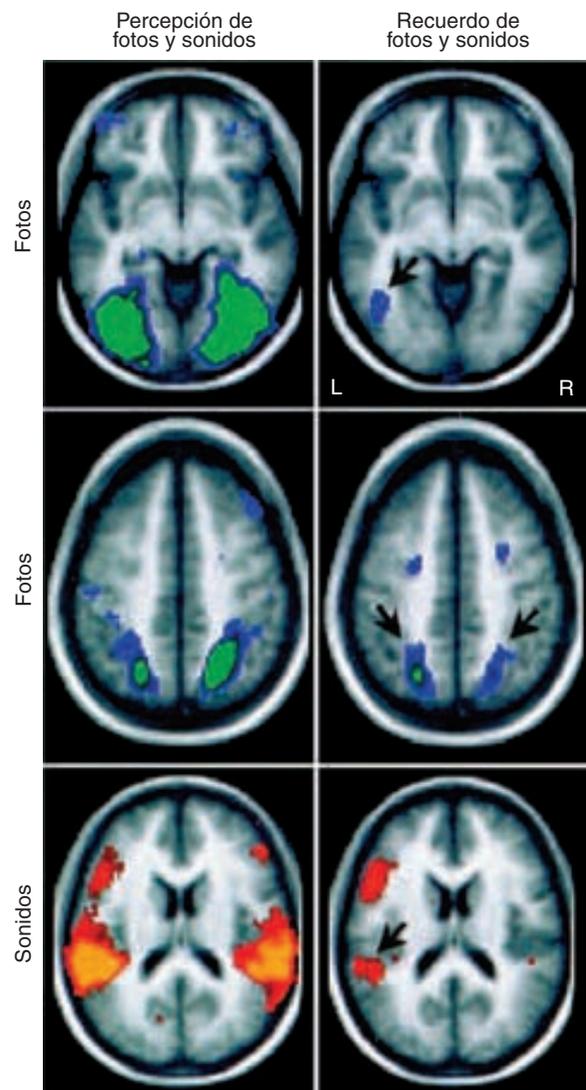


figura 13.27

Activación que causa la recuperación de recuerdos auditivos (en rojo/naranja) y visuales (en verde/azul), observada mediante imágenes de RMf. Los sujetos leen palabras que previamente se habían acompañado de sonidos o de imágenes.

(De Wheeler, M. E., Petersen, S. E. y Buckner, R. L. *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, 2000, 97, 11125-11129).

Kourtzi y Kanwisher (2000) encontraron que tipos específicos de información visual pueden activar regiones muy específicas de la corteza visual de asociación. Tal como se vio en el capítulo 6, dos regiones adyacentes de la corteza visual asociativa, MT y MST, desempeñan un papel esencial en la percepción del movimiento. (En dicho capítulo se describe el caso de una mujer con una lesión en dichas áreas que no podía detectar el movimiento aunque, por lo demás, tenía una visión normal. También se vio que la estimulación magnética transcranial de esas regiones interfiere en la detección del movimiento en sujetos normales). Kourtzi y Kanwisher enseñaron a sujetos fotografías que implicaban movimiento —por ejemplo, un atleta preparado para lanzar un disco—. Observaron que imágenes como esas, pero no imágenes de personas quietas, activaban el área MT/MST. Obviamente, las fotografías no se movieron, pero es de suponer que los recuerdos de los sujetos contenían información sobre movimientos que habían visto antes (véase la *figura 13.28*).

Moscovitch y cols., (1995) demostraron que la evocación de recuerdos perceptivos de la identidad y la localización de objetos en el cerebro humano requiere la actividad de las corrientes ventral y dorsal, respectivamente. Estos investi-

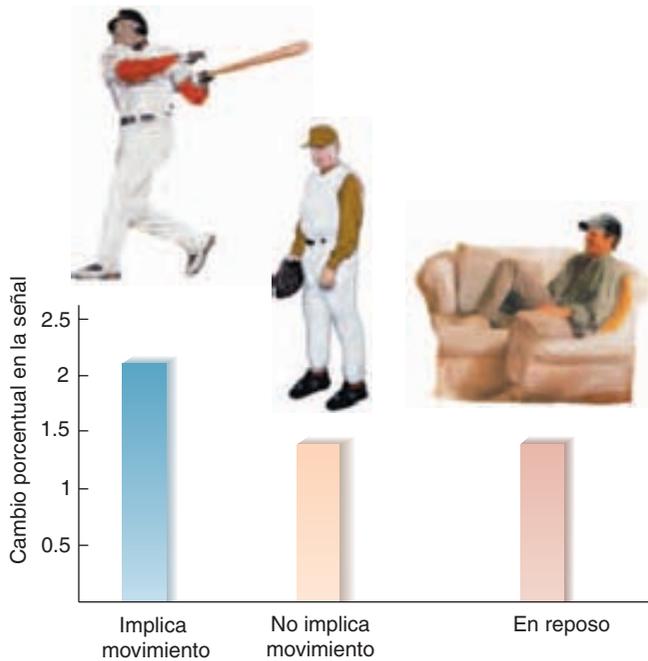


figura 13.28

Evidencia de recuperación de recuerdos visuales del movimiento. Las barras representan el nivel de activación, medido con RMf, de las regiones MT/MST, regiones de la corteza visual de asociación que responden al movimiento. Los sujetos miraron fotografías de escenas estáticas o escenas que implicaban un movimiento similar a los que aquí se representan.

(Modificado de Kourtzi, A. y Kanwisher, N. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2000, 12, 48-55.)

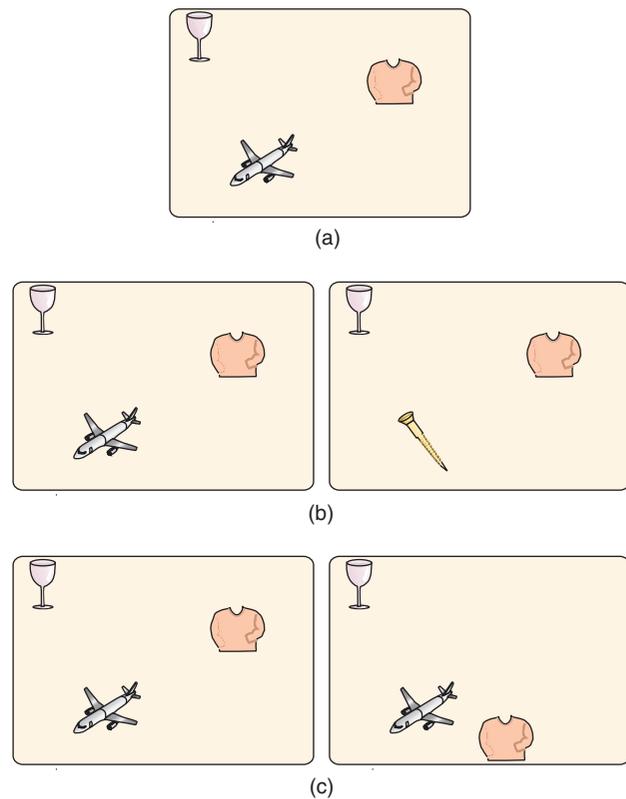


figura 13.29

Ejemplos del tipo de estímulos utilizados en el estudio con TEP de Moscovitch y cols (1995). (a) Uno de los estímulos a recordar. (b) Tarea de recuperación de recuerdo de objetos. Uno de los objetos de la figura de la derecha no es el correcto. (c) Tarea de recuperación de recuerdo espacial. Uno de los objetos de la figura de la derecha está situado en un lugar erróneo.

(Modificado de Moscovitch, M., Kapur, S., Koehler, S. y Houle, S. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1995, 92, 3721-3725).

gadores registraron la actividad del encéfalo humano durante el recuerdo de la identidad y localización de estímulos visuales —en otras palabras, la recuperación de recuerdos perceptivos de objetos y su localización—. Primero hicieron que un grupo de personas examinaran y memorizaran 28 imágenes diferentes, como las que se representan en la figura 13.29. En cada imagen había un conjunto de tres objetos colocados en un lugar específico de la pantalla. Más tarde se les mostró a los sujetos un par de imágenes, una que ya habían visto antes y otra que no habían visto nunca, y se les pidió que indicaran cuál era cuál. Las imágenes diferían en uno de dos aspectos. Durante la *tarea de recuperación de recuerdos de objetos*, uno de los objetos de la imagen conocida se reemplazó por un objeto nuevo. Durante la *tarea de recuperación de recuerdos espaciales*, los tres objetos eran los mismos, pero uno de ellos se presentó en un lugar diferente. Mientras realizaban estas tareas se registró el flujo sanguíneo cerebral regional de los sujetos mediante TEP (véase la *figura 13.29*).

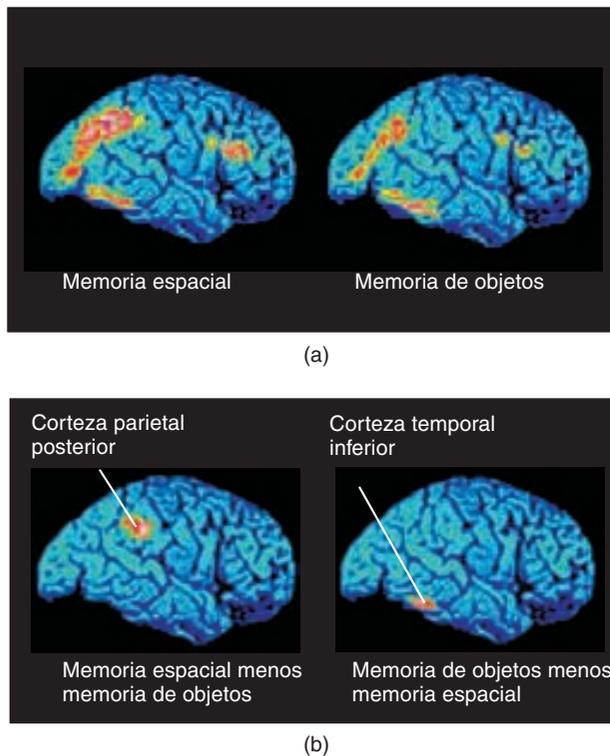


figura 13.30

Resultados del examen con TEP durante la tarea representada en la figura 13.29.

(De Moscovitch, M., Kapur, S., Koehler, S. y Houle, S. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1995, 92, 3721-3725).

Los resultados del experimento se muestran en la figura 13.30. Las dos tareas estimularon la actividad de la corteza visual de asociación en el lóbulo occipital, temporal y parietal, así como en una región de la corteza frontal (véase la *figura 13.30a*). Las dos imágenes de abajo revelan las diferencias que hay entre las dos imágenes de arriba. Como puede verse, la tarea de recuerdo de objetos activó la corriente ventral de la corteza temporal inferior, mientras que la tarea de recuerdo espacial activó la corriente dorsal en la corteza parietal posterior (véase la *figura 13.30b*).

Memoria perceptiva a corto plazo

Hasta ahora, todos los estudios aquí mencionados implican reconocimiento de estímulos, ya sea de un objeto determinado o de su localización. A menudo, todo lo que se necesita es reconocer: se ve un estímulo e inmediatamente se da la respuesta apropiada. Pero a veces la situación requiere aplazar esta respuesta, incluso hasta que el estímulo ya no puede verse. Por ejemplo, supongamos que hemos conducido hasta un gran aparcamiento, y dado que deberemos cargar muchos paquetes, nos gustaría aparcar lo más cerca posible de la entrada de la tienda que está

justo enfrente de nosotros. Miramos a la izquierda y vemos un sitio a unos 30 metros. Después miramos a la derecha y vemos otra plaza libre a unos 15 metros. Comparamos mentalmente las distancias y giramos a la derecha. Ya que no podemos mirar al mismo tiempo a ambos lados, tenemos que comparar la distancia a la segunda plaza con nuestro recuerdo de la distancia a la primera. Dicho de otro modo, hemos tenido que comparar una percepción con un recuerdo a corto plazo de algo que acabamos de percibir. Una **memoria a corto plazo** es un recuerdo que dura poco tiempo —por lo general, unos cuantos segundos— de un estímulo o un acontecimiento.

Como se vio en el subapartado anterior, *aprender* a reconocer un estímulo conlleva que se den cambios sinápticos en las regiones pertinentes de la corteza sensorial asociativa, las cuales establecen nuevos circuitos neuronales. El *reconocimiento* de un estímulo tiene lugar cuando las aferencias sensoriales activan esta serie de circuitos neurales. La *memoria a corto plazo* de un estímulo implica la actividad de estos circuitos —o de otros circuitos que son activados por ellos—; actividad que continúa incluso después de que el estímulo desaparezca. Por ejemplo, aprender a reconocer la cara de un amigo involucra cambios en la fuerza sináptica en nuestra corteza visual de asociación, reconocer que está presente implica la activación de los circuitos que se han establecido debido a dichos cambios, y recordar que está todavía en la habitación aun cuando miremos a otra parte implica que la actividad de estos circuitos (o de circuitos relacionados) continúe.

Muchos estudios acerca de la memoria a corto plazo emplean una **tarea de emparejamiento demorado con la muestra**, la cual requiere que el animal recuerde un determinado estímulo durante un período de tiempo. A un sujeto se le presenta un estímulo (la muestra) y luego, tras un cierto tiempo, tiene que indicar cuál de varias alternativas es la misma que la muestra. Estos estudios han demostrado que las neuronas de la corteza temporal inferior que se activan al ver un determinado estímulo continuarán descargando durante el intervalo de demora —después de que el estímulo se haya retirado— (Fuster y Jervey (1981). Presumiblemente, estas neuronas forman parte de circuitos de neuronas que reconocen determinados estímulos, y su actividad mantenida durante el período de demora representa la memoria a corto plazo de esos estímulos. Hay también experimentos que han comprobado que las neuronas del lóbulo parietal posterior —pertenecientes a la corriente dorsal— retienen información sobre la localización de un estímulo visual que se acaba de percibir (Constantinidis y Steinmetz, 1996).

memoria a corto plazo Memoria de un estímulo que acaba de percibirse.

tarea de emparejamiento demorado con la muestra Tarea que requiere que el sujeto indique cuál de diversos estímulos es el que acaba de percibir.

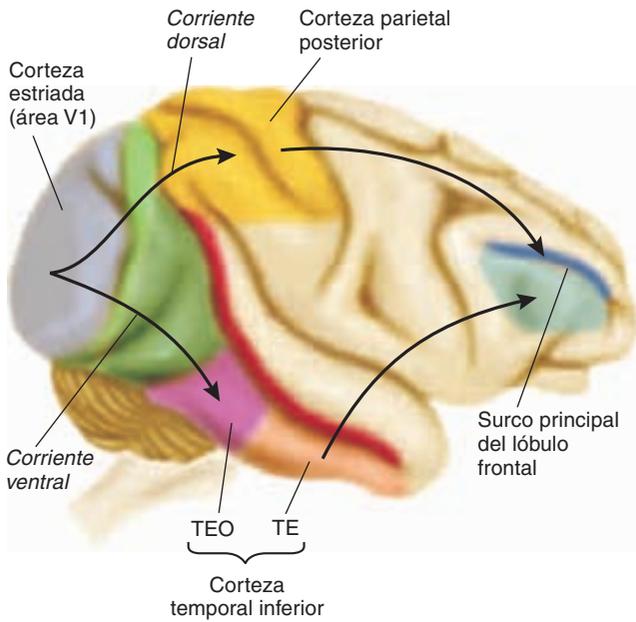


figura 13.31

Conexiones de las corrientes dorsal y ventral de la corteza visual de asociación con la corteza prefrontal.

Como se mencionó en el capítulo 6, la estimulación magnética transcraneal (EMT) de la corteza visual de asociación interfiere en la percepción visual. La EMT induce una débil corriente eléctrica en el encéfalo que altera la actividad neural, interfiriendo así en las funciones normales de la región estimulada. Oliveri y cols. (2001) enseñaron a unos sujetos una tarea de emparejamiento demorado con la muestra, la cual requería que recordaran o bien figuras abstractas o la localización de un cuadrado blanco en una pantalla de vídeo. En algunos ensayos los investigadores aplicaron EMT en la corteza asociativa correspondiente a la corriente ventral o a la corriente dorsal durante el periodo de demora, después de que el estímulo de muestra se hubiera retirado. Hallaron que, como se esperaba, la estimulación de la corriente ventral interfería en la memoria a corto plazo de configuraciones visuales, mientras que la estimulación de la corriente dorsal alteraba la memoria a corto plazo de la localización. En un estudio similar que exploró una modalidad sensorial diferente, Harris y cols. (2002) encontraron que la EMT aplicada a la corteza somatosensorial afectaba a la memoria somatosensorial a corto plazo (recordar la frecuencia con que vibraba un estímulo aplicado en la punta del dedo).

Aunque los circuitos neurales responsables de aprender a reconocer estímulos concretos parecen residir en la corteza visual de asociación, la memoria perceptiva a corto plazo implica también a otras regiones cerebrales —especialmente la corteza prefrontal—. Por ejemplo, las dos regiones principales de la corteza visual de asociación —la corriente ventral de la corteza temporal inferior y la corriente dorsal de la corteza parietal posterior— tienen

conexiones directas y recíprocas con la corteza prefrontal. En el encéfalo del mono, la corriente dorsal está conectada con la región que se halla dentro y justo por detrás del *surco principal*; mientras que la corriente ventral tiene conexiones con la región situada delante de este surco (Wilson, Ó Scalaidhe y Goldman-Rakic, 1993) (véase la *figura 13.31*). De hecho, la corteza prefrontal está implicada en la memoria a corto plazo de todas las modalidades sensoriales. El daño de esta región o la desactivación temporal por enfriamiento de la corteza afecta a la ejecución de una serie de tareas de emparejamiento demorado con la

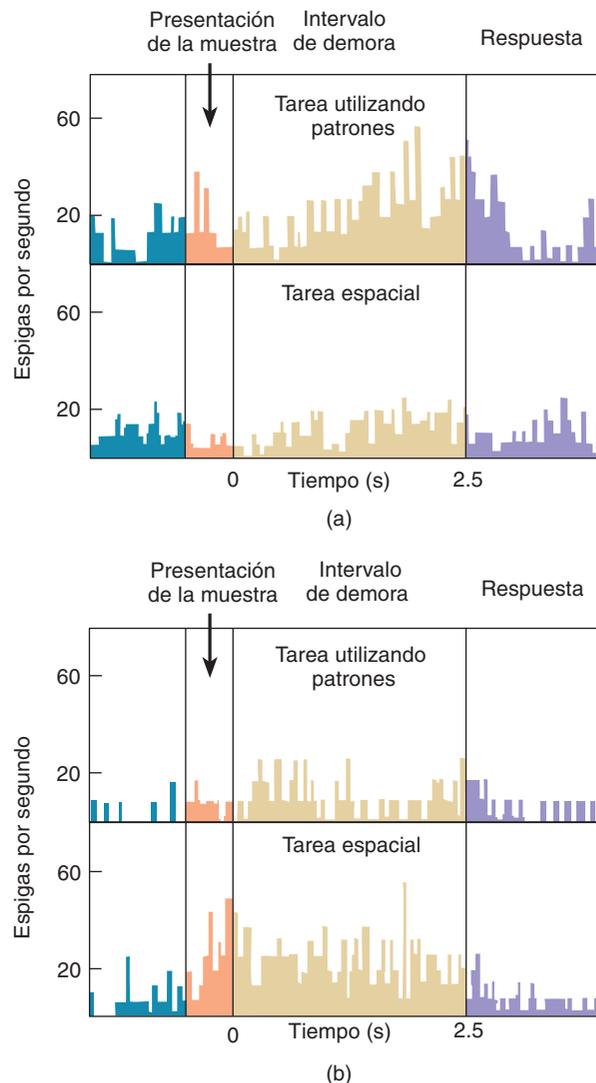


figura 13.32

Respuestas de neuronas de la corteza prefrontal durante tareas visuales de emparejamiento con la muestra. (a) Respuestas de una neurona en la zona ventral al surco principal. (b) Respuestas de una neurona del surco principal. (Modificado de Wilson, F. A. W., Ó Scalaidhe, S. P. O. y Goldman-Rakic, P. S. *Science*, 1993, 260, 1955-1958).

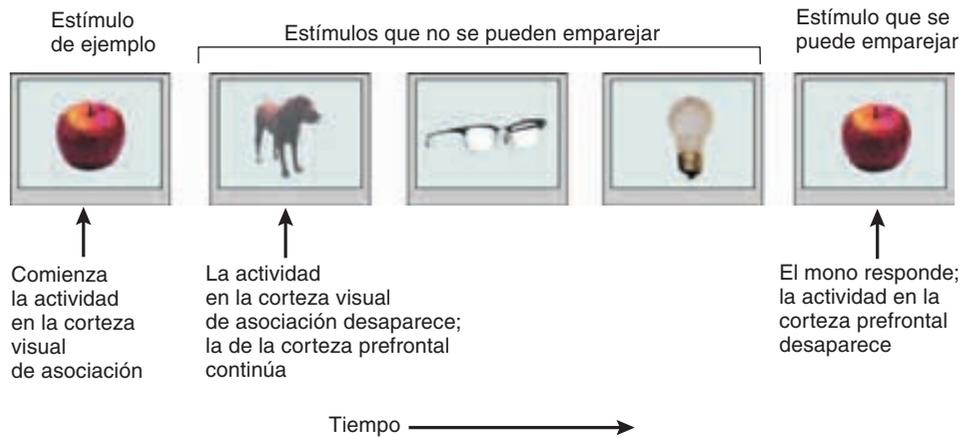


figura 13.33

Procedimiento utilizado en el experimento de Miller, Erickson y Desimone (1996).

muestra que se sirven de estímulos visuales, táctiles o auditivos (Passingham, 1975; Bauer y Fuster, 1976; Shindy, Posley y Fuster, 1994; Bodner, Kroger y Fuster, 1996).

Como se vio, los investigadores han observado que las neuronas de la corteza visual de asociación parecen codificar la memoria a corto plazo de estímulos visuales. Varios estudios han comprobado que neuronas de la corteza prefrontal hacen lo mismo. Hay muchas neuronas de esta región que responden selectivamente a estímulos visuales determinados (configuraciones o localizaciones espaciales) y mantienen su actividad durante el intervalo de aplazamiento de la respuesta de una tarea de emparejamiento demorado con la muestra (Wilson, Ó Scalaidhe y Goldman-Rakic, 1993; Miller, Erickson y Desimone, 1996). En la figura 13.32 se muestran las respuestas de neuronas localizadas dorsal y ventralmente al surco central. Como se puede ver, las neuronas de la región dorsal se activaron durante el periodo de demora de una tarea espacial, mientras que las de la región ventral se activaron durante el intervalo de demora de una tarea que utilizó configuraciones de estímulos (véase *figura 13.32*).

Un estudio de Courtney y cols. (1998) con neuroimagen funcional halló que dos regiones de la corteza prefrontal humana se activaban también durante una tarea de emparejamiento demorado con la muestra. La corteza prefrontal dorsolateral llegaba a activarse durante el intervalo de demora cuando los estímulos eran configuraciones distintas; a su vez, la corteza prefrontal inferior lo hacía cuando los estímulos eran localizaciones espaciales específicas. Por lo tanto, el modelo de conexiones que existe en el encéfalo humano se parece al observado en el encéfalo del mono.

Pero ¿por qué ha de haber actividad neural que codifique información sensorial en los lóbulos frontales? Mantener en dos lugares distintos del cerebro información equivalente sobre estímulos recién percibidos sería derrochar. En realidad, la actividad de la corteza visual asociativa y la de la corteza prefrontal parecen desempeñar funciones distintas. Miller, Erickson y Desimone (1996) adiestraron a monos en una tarea de emparejamiento demorado con la muestra en la que los estímulos a emparejar se presentaban

en serie, uno cada vez, tras el intervalo de demora. En cuanto el animal veía un estímulo de la prueba que correspondía con el estímulo muestra, daba una respuesta. Si era correcta, se le recompensaba al animal con zumo de fruta.

Miller y sus colegas observaron que la actividad específica producida por el estímulo continuaba dándose durante el intervalo de demora, tanto en la corteza visual de asociación como en la corteza prefrontal, hasta que presentaban un estímulo de prueba que no se correspondía con el de muestra. En este momento desaparecía la actividad de la corteza de asociación visual que representaba al estímulo de muestra, pero se mantenía la de la corteza prefrontal. Esta última continuaba hasta que los experimentadores presentaban un estímulo de prueba que se correspondía con el estímulo muestra, momento en el cual el animal respondía. Así pues, es posible que la actividad de la corteza prefrontal pueda retener la memoria a corto plazo del estímulo muestra, permitiendo a la corteza visual de asociación ocuparse de la percepción visual. A fin de cuentas, un animal tiene que poder percibir nueva información incluso mientras está reteniendo una memoria visual a corto plazo (véase la *figura 13.33*).

Otro posible cometido de la corteza prefrontal en la memoria a corto plazo es representar la información que se acaba de percibir en términos de asociaciones aprendidas previamente. Por ejemplo, supongamos que un animal aprende una **tarea de emparejamiento asociado**. El animal aprende que si ve el estímulo A, recibirá una recompensa si elige el estímulo B. Si ve el estímulo C, se le recompensará si escoge el estímulo D, y así sucesivamente. Analicemos el papel que puede desempeñar la corteza prefrontal en una tarea de emparejamiento asociado demorada. Ve el estímulo A en una pantalla de vídeo, y luego la pantalla se queda en blanco. Ya ha aprendido que el estímulo B es la opción correcta, y aguarda a

tarea de emparejamiento asociado Tarea que requiere que el sujeto aprenda a reconocer pares de estímulos.

que éste se presente en la pantalla. ¿Qué información cabría esperar que se represente en la corteza prefrontal? Rainer, Rao y Miller (1999) hallaron que al principio del intervalo de demora las neuronas de la corteza prefrontal codificaban información sobre el estímulo A, la muestra, pero después cambiaban al estímulo B: la opción correcta. Este cambio tiene sentido. Quizá la representación del estímulo que el mono estaba esperando le dice a la corteza visual asociativa que esté atenta al estímulo B. Como señalaron Rainer y sus colegas, si se está buscando una llave se puede utilizar la memoria visual a largo plazo para imaginar qué aspecto tiene la llave. Entonces si la información que se está recibiendo del sistema visual coincide con esta imagen, se acaba de ver justo lo que se estaba buscando.

Quintana y Fuster (1992) observaron que, bajo ciertas condiciones, las neuronas de la corteza prefrontal codifican asimismo información relativa a la *respuesta* que el animal está a punto de hacer, y no simplemente del estímulo que ha visto (o está esperando ver). Los investigadores enseñaron a monos una tarea de respuesta demorada en la que el color de una señal luminosa indicaba cuál de dos posibles respuestas debía darse. Una luz amarilla significaba que el mono tenía que apretar el botón de la derecha tras un período de espera, y una luz azul significaba que debía apretar el botón de la izquierda. Así pues, en cuanto los monos veían el estímulo sabían qué respuesta tenían que dar. Los investigadores observaron que algunas neuronas de la corteza prefrontal codificaban información sobre el color de la señal luminosa durante el periodo de demora, pero otras codificaban información acerca de la naturaleza de la respuesta que iba a darse.

El estudio de Quintana y Fuster sugiere que ciertas tareas permiten que el sujeto recuerde una *respuesta*, no simplemente el estímulo que se ha presentado. Por ejemplo, si alguien nos muestra una palabra escrita podemos recordar qué aspecto tiene la palabra, cómo suena o qué movimientos que tendríamos que hacer para pronunciarla. Podemos, por lo tanto, predecir que ver una palabra activará en primer lugar a neuronas de la corteza visual de asociación, pero que después también se activarán neuronas de la corteza auditiva de asociación o de la corteza motora de asociación. Como se verá en el capítulo 15 al estudiar las capacidades verbales, esto parece ser exactamente lo que sucede.

resumen intermedio

Aprendizaje perceptivo

El aprendizaje perceptivo ocurre como resultado de cambios en las conexiones sinápticas en el interior de la corteza sensorial de asociación. La lesión de la corteza temporal inferior de un mono (el nivel superior de la corteza visual de asociación) altera la discriminación visual. Los estudios de registro eléctrico han demostrado que algunas neuronas responden

preferentemente a determinados estímulos complejos, entre ellos los rostros. Los estudios de neuroimagen funcional con seres humanos han puesto de manifiesto que la recuperación de recuerdos de imágenes, sonidos, movimientos o localizaciones espaciales activan las regiones correspondientes de la corteza sensorial de asociación.

La memoria perceptiva a corto plazo implica la actividad mantenida de neuronas de la corteza sensorial de asociación. Los estudios de registro eléctrico han revelado que algunas neuronas de la corteza temporal inferior codifican la información presentada durante el período de prueba (cuando se presenta la muestra) de una tarea de emparejamiento demorado con la muestra, y que éstas continúan descargando durante el periodo de aplazamiento de la respuesta. En seres humanos, la estimulación magnética transcranial de varias regiones de la corteza sensorial de asociación altera la memoria perceptiva a corto plazo. La corteza prefrontal dorsolateral también interviene en la memoria a corto plazo. Las lesiones o la desactivación temporal de esta región cerebral afectan a la ejecución de tareas de emparejamiento demorado con la muestra utilizando varias modalidades sensoriales diferentes. Las neuronas de dicha región codifican información relativa al estímulo que ha de recordarse o, en ciertas tareas, las respuestas que han de darse.

Condicionamiento clásico

Los neurocientíficos han estudiado las bases anatómicas y fisiológicas del condicionamiento clásico sirviéndose de muchos modelos, tales como el reflejo de retirada del manto en *Aplysia* (un invertebrado marino), o el reflejo palpebral del conejo (Carew, 1989; Lavond; Kim y Thompson, 1993). Se ha escogido un modelo sencillo del condicionamiento clásico en mamíferos —la respuesta emocional condicionada— para ilustrar los resultados de tales investigaciones.

El núcleo central de la amígdala desempeña un importante papel organizando un patrón de respuestas emocionales, tanto aprendidas como no aprendidas, provocadas por los estímulos aversivos. Como se expuso en el capítulo 11, cuando se activa este núcleo sus conexiones eferentes con otras regiones cerebrales desencadenan varias respuestas comportamentales, neurovegetativas y endocrinas provocadas por los estímulos aversivos. La mayor parte de los estímulos que ocasionan una respuesta emocional aversiva no son intrínsecamente aversivos: hemos de *aprender* a sentir miedo ante ellos. El núcleo central de la amígdala forma parte de un sistema fundamental que interviene en una forma específica de aprendizaje estímulo-respuesta (E-R): las respuestas emocionales condicionadas mediante condicionamiento clásico.

Un estímulo aversivo, como una descarga eléctrica dolorosa en una pata, produce una serie de respuestas

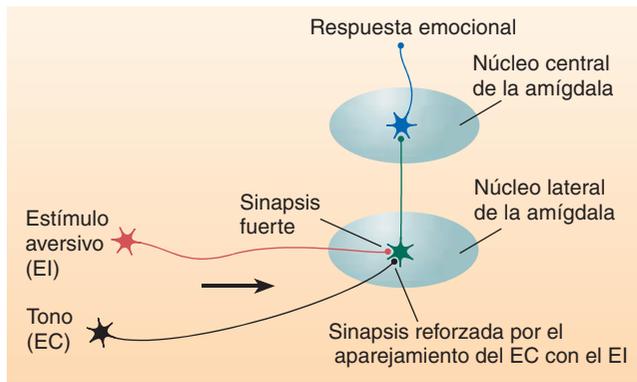


figura 13.34

Probable localización de los cambios de fuerza sináptica producidos por la respuesta emocional condicionada mediante condicionamiento clásico derivada de emparejar un tono con una descarga eléctrica en la pata.

comportamentales, neurovegetativas y hormonales: paralización, aumento de la tensión arterial, secreción de hormonas suprarrenales de estrés, etc. Una respuesta emocional condicionada clásicamente se establece emparejando un estímulo neutro (por ejemplo, un tono de una frecuencia determinada) con un estímulo aversivo (como una breve descarga en la pata). Según se vio en el capítulo 11, después de que estos estímulos se hayan emparejado, el tono se convierte en un EC: cuando se presenta sólo provoca por sí mismo un tipo de respuestas idénticas a las producidas por el estímulo incondicionado.

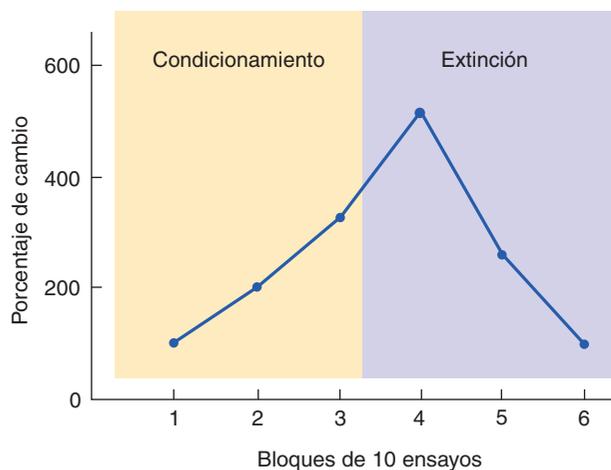


figura 13.35

Cambio en la frecuencia de descarga de neuronas de la amígdala lateral en respuesta al tono, respecto a los valores iniciales.

(Modificado de Quirk, G. J., Repa, J. C. y LeDoux, J. E. *Neuron*, 1995, 15, 1029-1039).

Una respuesta emocional condicionada puede darse sin que intervenga la corteza auditiva (LeDoux y cols., 1984); así pues esta exposición se limitará a los componentes subcorticales de dicho proceso. La información relativa al EC (el tono) llega al núcleo lateral de la amígdala. Este núcleo también recibe información del EI (la descarga en la pata), procedente del sistema somatosensorial. Por lo tanto, estas dos fuentes de información convergen en el núcleo lateral, lo cual significa que los cambios responsables del aprendizaje podrían tener lugar en esta zona.

En la figura 13.34 se representa un circuito neural hipotético. En el núcleo lateral de la amígdala hay células piramidales cuyos axones proyectan al núcleo central. Los botones terminales de neuronas que transmiten información auditiva y somatosensorial al núcleo lateral establecen sinapsis con espinas dendríticas de estas células piramidales. Cuando una rata se enfrenta a un estímulo doloroso, se activan las sinapsis fuertes del núcleo lateral; como resultado, las neuronas piramidales de dicho núcleo comienzan a descargar, lo que activa a neuronas del núcleo central, evocando una respuesta emocional no aprendida (incondicionada). Si el estímulo doloroso se empareja con un tono, las sinapsis débiles de la amígdala lateral resultan reforzadas gracias al principio de Hebb (véase la **figura 13.34**).

Esta hipótesis ha recibido un apoyo considerable. Las lesiones del núcleo lateral o central de la amígdala (pero no de otras regiones de la amígdala) alteran las respuestas emocionales condicionadas en las que intervienen un estímulo auditivo sencillo como EC y una descarga eléctrica en la pata como EI (Kapp y cols., 1979; Nader y cols, 2001). De modo que los cambios sinápticos responsables de este aprendizaje parecen tener lugar en este circuito.

Wilensky, Schafe y LeDoux (1999) inactivaron temporalmente la amígdala lateral mediante una infusión de muscimol, un compuesto que activa los receptores para GABA inhibitorios, suprimiendo así las descargas neuronales. Encontraron que si la amígdala lateral estaba inactivada durante el entrenamiento, los animales no adquirían una respuesta emocional condicionada cuando se emparejaba el EC con el EI.

Quirk, Repa y LeDoux (1995) obtuvieron pruebas de cambios sinápticos en el núcleo lateral de la amígdala. En ratas con libertad de movimientos, registraron la actividad de las neuronas de este núcleo antes, durante y después de emparejar un tono con una descarga en la pata. Tras pocos ensayos, las neuronas se hicieron más sensibles al tono y muchas que previamente no habían respondido a él empezaron a hacerlo (véase la **figura 13.35**). El mayor aumento se observó en las respuestas de latencia corta, que se reciben directamente desde el tálamo; así pues, los cambios sinápticos tienen que haberse producido en el circuito que se representa en la figura 13.34, no en otras regiones cerebrales. Maren (2000) confirmó estos resultados y también encontró que existía una relación entre la magnitud del incremento en la frecuencia de descarga

de las neuronas del núcleo lateral y la magnitud de la respuesta emocional condicionada.

Collins y Paré (2000) enseñaron a animales una tarea de respuesta emocional condicionada *diferencial*. Presentaron dos tonos de frecuencias diferentes. Uno de ellos (el EC⁺) se seguía de una breve descarga en la pata. El otro (el EC⁻) siempre se presentó sólo. Después de varios ensayos los animales manifestaron una respuesta emocional condicionada cuando se presentaba el EC⁺, pero no cuando se presentaba el EC⁻. Los registros eléctricos de la actividad de neuronas individuales de la amígdala lateral mostraron que después de que hubiera tenido lugar el aprendizaje, el EC⁺ inducía una respuesta mayor, mientras que el EC⁻ producía una *menor*. Por lo tanto, el condicionamiento diferencial puede haber producido tanto una potenciación a largo plazo como una depresión a largo plazo en la amígdala lateral (véase la **figura 13.36**).

Datos de varios estudios apoyan la hipótesis de que los cambios en la amígdala lateral responsables de la adquisición de una respuesta emocional condicionada implican potenciación a largo plazo. Se ha demostrado experimentalmente que la potenciación a largo plazo puede tener

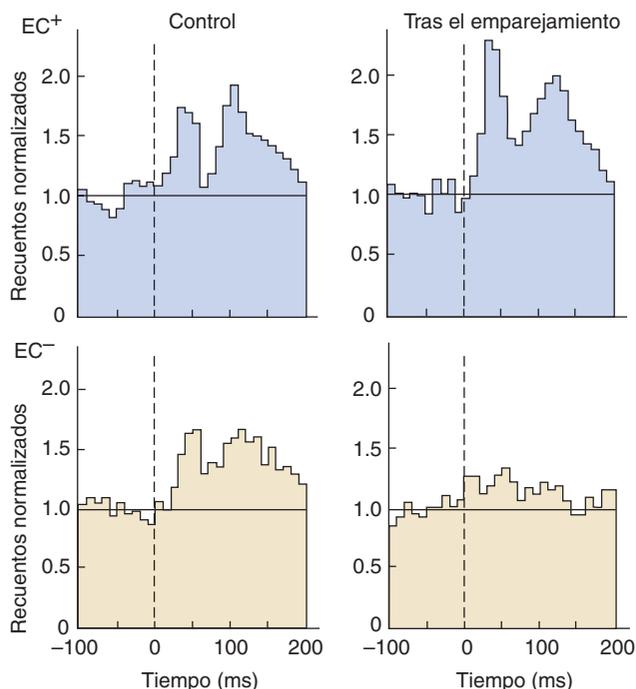


figura 13.36

Efectos del condicionamiento clásico diferencial sobre la actividad neural de la amígdala lateral. El EC⁺ se emparejó con una breve descarga eléctrica en la pata, pero no así el EC⁻. Después de que hubiera tenido lugar el entrenamiento, la respuesta al EC⁺ fue mayor que antes y la respuesta al EC⁻ fue menor.

(Modificado de Collins, D. R. y Paré, D. *Learning and Memory*, 2000, 7, 97-103).

lugar en las conexiones sinápticas del núcleo lateral de la amígdala. Por ejemplo, Clugnet y LeDoux (1990) encontraron que la estimulación del núcleo geniculado medial producía potenciación a largo plazo en la amígdala lateral. Y lo que es más, Rogan y LeDoux (1995) observaron que cuando se producía potenciación a largo plazo en el núcleo lateral de la amígdala, las neuronas allí localizadas se volvían más sensibles a los estímulos auditivos.

Como se ha visto, la potenciación a largo plazo en al menos algunas regiones del encéfalo se logra mediante la activación de receptores NMDA. Las investigaciones sugieren que estos receptores participan asimismo en la plasticidad sináptica que sucede en la amígdala. Rodrigues, Schafe y LeDoux (2001) utilizaron un compuesto llamado *ifenprodilo* para bloquear la subunidad NR2B del receptor NMDA. Los investigadores hallaron que la infusión de este fármaco en la amígdala lateral bloquea la adquisición de la respuesta emocional condicionada, pero no su manifestación. Esto es, si el ifenprodilo se infundía justo antes del entrenamiento, los animales no adquirían la respuesta emocional condicionada, pero si se infundía el fármaco a animales que ya habían adquirido la respuesta emocional condicionada, éstos continuaban dando la respuesta cuando se presentaba el EC. Por otra parte, como se verá en el capítulo 14, una manipulación genética que aumente la cantidad de receptores NR2B en el prosencéfalo del ratón facilita tanto la potenciación a largo plazo como la adquisición de una respuesta emocional condicionada (Tang y cols., 1999). Estos estudios indican claramente que la potenciación a largo plazo en la amígdala lateral, mediada por receptores NMDA, desempeña una función básica en el establecimiento de las respuestas emocionales condicionadas.

Algunos resultados experimentales sugieren que la plasticidad sináptica controlada por la activación de receptores NMDA podría intervenir asimismo en la *extinción* de una respuesta emocional condicionada clásicamente. El condicionamiento clásico no siempre se mantiene indefinidamente. Si, después de que se haya establecido un condicionamiento clásico emparejando un EC con un EI, se presenta varias veces el EC sólo, la respuesta condicionada finalmente desaparecerá —este proceso se denomina **extinción**—. Falls, Miserendino y Davis (1992) encontraron que treinta presentaciones de exclusivamente el EC eran suficientes para extinguir una respuesta emocional condicionada con el procedimiento clásico. Sin embargo, si inyectaban AP5 en la amígdala justo antes de estos treinta ensayos de extinción, la respuesta *no* se extinguía. Santini, Muller y Quirk (2001) confirmaron estos resultados empleando una sustancia diferente para bloquear

extinción En el contexto del condicionamiento clásico, se refiere a la reducción o supresión de una respuesta condicionada al presentar repetidamente el estímulo condicionado sin el estímulo incondicionado.

los receptores NMDA. Por tanto, parece ser que tanto para el aprendizaje como para la extinción se requiere la plasticidad sináptica mediada por receptores NMDA.

Como se vio antes en este capítulo, para la potenciación a largo plazo duradera se necesita la síntesis de proteínas. Schafe y LeDoux (2000) observaron que la anisomicina, un fármaco que impide la potenciación a largo plazo duradera al alterar la síntesis de proteínas, también bloquea la retención a largo plazo de la respuesta emocional condicionada cuando se inyecta en la amígdala lateral. En consecuencia, la potenciación a largo plazo duradera parece ser esencial para esta forma de aprendizaje estímulo-respuesta.

resumen

intermedio

Condicionamiento clásico

Ya se ha discutido la respuesta emocional condicionada en el capítulo 11 y en el apartado anterior de este capítulo, donde se expuso el aprendizaje perceptivo. Cuando se empareja un estímulo auditivo (EC) con una descarga eléctrica en la pata (EI), los dos tipos de información convergen en el núcleo lateral de la amígdala. Este núcleo está conectado, directamente y a través del núcleo basal y el núcleo basal accesorio, con el núcleo central; el cual es responsable de los diversos componentes de la respuesta emocional. Las lesiones de cualquier parte de este circuito alteran la respuesta.

Los registros de neuronas individuales del núcleo lateral de la amígdala indican que el condicionamiento clásico cambia la respuesta de las neuronas al EC. Parece ser que el mecanismo de plasticidad sináptica que opera en este sistema es la potenciación a largo plazo mediada por receptores NMDA. La estimulación eléctrica de alta frecuencia de las aferencias a la amígdala lateral produce potenciación a largo plazo, mientras que cuando dicho fenómeno se da en la amígdala lateral aumenta la respuesta de las neuronas allí localizadas ante estímulos auditivos. Por otra parte, la infusión de un bloqueante del receptor NMDA en la amígdala lateral impide que ocurra el condicionamiento clásico, pero no repercute en el condicionamiento que se ha establecido previamente. Los fármacos que bloquean los receptores NMDA impiden asimismo la extinción de una respuesta emocional condicionada.

Condicionamiento instrumental y aprendizaje motor

El condicionamiento instrumental (operante) es el medio a través del cual nosotros (y otros animales) nos beneficiamos de la experiencia. Si, en una situación con-

creta, nuestra respuesta tiene consecuencias favorables, tenderemos a dar esa respuesta otra vez. En ocasiones es una respuesta que ya sabemos ejecutar, lo que significa que todo lo que se requiere es un fortalecimiento de las conexiones entre los circuitos neurales que detectan los estímulos relevantes y los que controlan la respuesta relevante. Pero si se trata de una respuesta que no hemos realizado nunca es probable que nuestra ejecución sea lenta y torpe. A medida que practiquemos la respuesta, nuestra conducta se irá haciendo más rápida, fluida y automática. En otras palabras, se habrá producido asimismo un aprendizaje motor. En este apartado primero se describen las vías neurales implicadas en el condicionamiento instrumental y de su pariente cercano, el aprendizaje motor; y luego se analizan las bases neurales del refuerzo.

Ganglios basales

Conforme se vio anteriormente en este capítulo, el condicionamiento instrumental conlleva el fortalecimiento de conexiones entre los circuitos neurales que detectan un determinado estímulo con otros circuitos que producen una determinada respuesta. Está claro que los circuitos subyacentes al condicionamiento instrumental surgen de diversas regiones de la corteza sensorial de asociación, donde tiene lugar la percepción, y terminan en la corteza motora de asociación del lóbulo frontal, la cual controla los movimientos. Pero, ¿cuáles son las vías responsables de estas conexiones y dónde ocurren los cambios sinápticos responsables de que suceda el aprendizaje?

Existen dos vías principales entre la corteza sensorial de asociación y la corteza motora de asociación: conexiones transcorticales directas y conexiones vía ganglios basales y tálamo. (También hay una tercera vía, que implica al cerebelo y el tálamo; pero hasta hace poco los neurocientíficos han prestado poca atención a su papel en el condicionamiento instrumental). Parece ser que ambas vías participan en el condicionamiento instrumental, aunque desempeñan papeles diferentes.

Las conexiones directas entre la corteza sensorial de asociación y la corteza motora de asociación están involucradas, como se vio antes, en la memoria a corto plazo. Junto con la formación hipocámpal, participan asimismo en la adquisición de memorias episódicas —memorias perceptivas complejas de secuencias de acontecimientos que hemos presenciado o nos han contado—. (La adquisición de este tipo de memorias se estudia en el capítulo 14). Las conexiones transcorticales también intervienen en la adquisición de conductas complejas que implican deliberación o conocimiento. Por ejemplo, una persona que está aprendiendo a conducir un coche con cambio manual de marchas, podría decir: «Veamos, piso el embrague, muevo la palanca de cambio de marchas a la izquierda y luego hacia delante —así, ya está, la marcha metida—; ahora dejo de apretar el embrague —¡oh! se ha calado—, tendría que haber dado más gas. Ve-

mos, aprieto el embrague, giro la llave...». Memorizar una serie de reglas (o tener alguien que nos instruya sentado a nuestro lado) nos ofrece un guión a seguir. Por descontado, este proceso no tiene que poder oírse, ni siquiera implicar movimientos reales de los músculos del habla; una persona puede pensar con palabras, dándose una actividad neural que no produce ninguna conducta manifiesta. (Los animales que no pueden comunicarse mediante el lenguaje pueden adquirir respuestas complejas observando e imitando la conducta de otros animales).

Al principio, ejecutar una conducta basándose en la observación o siguiendo un conjunto de reglas resulta lento y laborioso. Y debido a que gran parte de los recursos cerebrales se dedican a recordar las reglas y aplicarlas a nuestra conducta, no podemos responder a otros estímulos del entorno —tenemos que hacer caso omiso de lo que pueda distraernos—. Pero luego, con la práctica, la conducta se hace mucho más fluida. Finalmente, acabaremos por realizarla sin pensar y podremos hacer con facilidad al mismo tiempo otras cosas, como mantener una conversación con los otros ocupantes del coche.

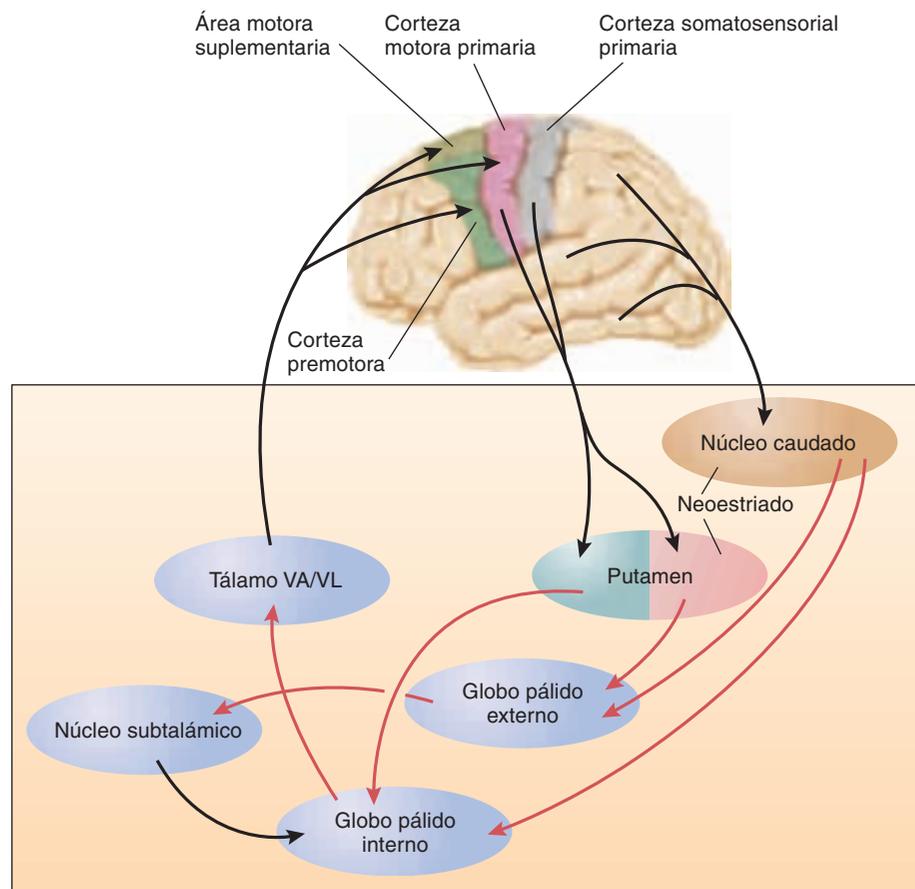
La evidencia sugiere que cuando las conductas aprendidas se vuelven automáticas y rutinarias, son «transferidas» a los ganglios basales. El proceso parece operar como sigue. Cuando llevamos a cabo deliberadamente una conducta compleja, los ganglios basales reciben información

acerca de los estímulos presentes y de las respuestas que estamos haciendo. Al principio, los ganglios basales son «observadores» pasivos de la situación, pero a medida que la conducta se repite una y otra vez empiezan a aprender qué es lo que tienen que hacer. Al final acaban por encargarse de casi todos los detalles del proceso, dejando libres a los circuitos transcorticales para hacer otras cosas. Ya no necesitamos pensar en lo que estamos haciendo.

Antes de discutir algunas de las pruebas que apoyan la idea de que los ganglios basales están involucrados en el condicionamiento instrumental, se revisará la anatomía de los ganglios basales, descrita ya en el capítulo 8. El neocórtex —el núcleo caudado y el putamen— recibe información sensorial de todas las regiones de la corteza cerebral. También recibe información procedente de los lóbulos frontales respecto a los movimientos que se han planificado o están en curso. (Así, como puede verse, los ganglios basales cuentan con toda la información que necesitan para controlar los progresos de alguien que está aprendiendo a conducir). Las eferencias del núcleo caudado y el putamen se envían a otra parte de los ganglios basales: el globo pálido. Las eferencias de esta estructura se transmiten a la corteza frontal: a las áreas premotora y motora suplementaria, donde se planifican los movimientos, y a la corteza motora primaria, desde donde se ejecutan (véase la *figura 13.37*).

figura 13.37

Diagrama esquemático de los ganglios basales y sus conexiones.



Revisemos algunas de las pruebas a favor de que los ganglios basales intervienen en el aprendizaje. En estudios con animales de laboratorio se ha encontrado que las lesiones de los ganglios basales afectan al condicionamiento instrumental, pero no a otras formas de aprendizaje. Divac, Rosvold y Szwarcbart (1967) observaron que las lesiones del núcleo caudado en monos dificultaban aprender una tarea sencilla de condicionamiento instrumental —una tarea de discriminación visual—. Gaffan y sus colaboradores (Gaffan y Harrison, 1987; Gaffan y Eacott, 1995) comprobaron que seccionar todas las conexiones entre la corteza visual de asociación y la corteza frontal, *excepto* las que atraviesan los ganglios basales, no repercutía en los resultados obtenidos en una tarea de discriminación visual. Razonando por exclusión, concluyeron que la adquisición de la respuesta en esta tarea tenía que implicar a las conexiones a través de los ganglios basales.

Varios trabajos han obtenido resultados similares en ratas. En un estudio de seguimiento a otro realizado por Packard, Hirsh y White (1989), McDonald y White (1993) examinaron el rendimiento en tres tareas de aprendizaje diferentes de tres grupos de animales, con lesiones en tres regiones cerebrales diferentes. Una de las tareas implicaba aprendizaje episódico (recordar los lugares en los que había estado la rata en el día), otra requería aprender que un determinado estímulo se asociaba con un refuerzo, y la tercera involucraba una tarea instrumental: una sencilla discriminación de intensidad luminosa. El daño de la formación hipocámpal sólo alteraba el aprendizaje episódico, la lesión de la amígdala sólo afectaba a la capacidad de aprender a asociar un estímulo con un refuerzo, y la lesión del núcleo caudado y el putamen disminuía la capacidad para aprender la tarea instrumental. Es obvio que diferentes vías neurales intervienen en diferentes tipos de aprendizaje.

Levy y cols. (1997) hicieron que unos monos ejecutaran una tarea en la que tenían que retener información en la memoria a corto plazo sobre o bien la localización o bien la identidad de estímulos visuales. Utilizaron el procedimiento de autorradiografía con 2-DG para analizar si durante estas tareas se activaba el núcleo caudado. Observaron que recordar información espacial aumentaba la actividad de neuronas de la cabeza del núcleo caudado, la cual recibe aferencias de la corriente dorsal de información visual (a través de la corteza prefrontal dorsolateral); y que recordar información sobre la identidad de un objeto elevaba la actividad de neuronas del cuerpo del núcleo caudado, el cual recibe aferencias directamente de la corriente ventral.

Fernández Ruiz y cols. (2001) corroboraron que los ganglios basales participan en una tarea de discriminación operante. Los investigadores destruyeron las partes del núcleo caudado y el putamen que reciben información visual desde la corriente ventral. Encontraron que aunque

las lesiones no alteraron el aprendizaje perceptivo visual, la capacidad de los monos para aprender a dar una respuesta operante guiada visualmente estaba afectada.

Como se vio en el apartado anterior, la potenciación a largo plazo parece ser un factor fundamental en el condicionamiento clásico. Esta forma de plasticidad neural parece estar implicada asimismo en el condicionamiento instrumental. Packard y Teather (1997) hallaron que bloquear los receptores NMDA en los ganglios basales mediante una inyección de AP5 perturbaba el aprendizaje guiado por una señal visual sencilla.

Los estudios con seres humanos también indican que los ganglios basales tienen un papel importante en el aprendizaje automático, no deliberado. Los investigadores han estudiado a personas con la enfermedad de Parkinson, un trastorno neurológico que afecta a los ganglios basales. Como se mencionó en los capítulos 4 y 8, la enfermedad de Parkinson se debe a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas del sistema nigroestriatal. Los cuerpos celulares de estas neuronas se hallan en la sustancia negra del mesencéfalo, y sus axones acaban en el neostriado: el núcleo caudado y el putamen. Cuando dicha degeneración provoca que la liberación de dopamina en el neostriado disminuya hasta un nivel suficientemente bajo, los ganglios basales dejan de funcionar normalmente.

En el pasado, los síntomas de la enfermedad de Parkinson se han descrito como «déficits motores». No obstante, algunos de ellos pueden considerarse fallos de las memorias automáticas. Por ejemplo, aunque los pacientes con la enfermedad de Parkinson tienen suficiente fuerza muscular, les cuesta llevar a cabo muchas de las tareas cotidianas, como levantarse de una silla. Además, si alguien tropieza con ellos cuando están de pie, es probable que se caigan, y no adelantarán las manos para sujetarse. Por supuesto, estos síntomas pueden calificarse de déficits motores. Pero también pueden verse como un fallo en recordar cómo se hace algo. Levantarse de una silla no suele considerarse como una conducta aprendida, pero seguramente debe serlo. Supone inclinarse hacia adelante para situar el centro de gravedad sobre los pies antes de empezar a contraer los músculos extensores de las piernas. Salvo que la enfermedad esté muy avanzada, estos pacientes pueden levantarse de una silla pero para ello necesitan cierto tiempo, como si tuvieran que pensar cómo se hace. Igualmente, no pensamos que extender las manos hacia adelante para frenar la caída sea una respuesta aprendida, pero quizá lo sea.

Varios experimentos han demostrado que las personas con enfermedades que afectan a los ganglios basales tienen déficits que definitivamente pueden atribuirse a dificultades en el aprendizaje de respuestas automáticas. Por ejemplo, Owen y cols. (1992) hallaron que los pacientes con enfermedad de Parkinson tenían dificultades para aprender una tarea de discriminación visual. Los pacientes tuvieron un rendimiento normal en una prueba de

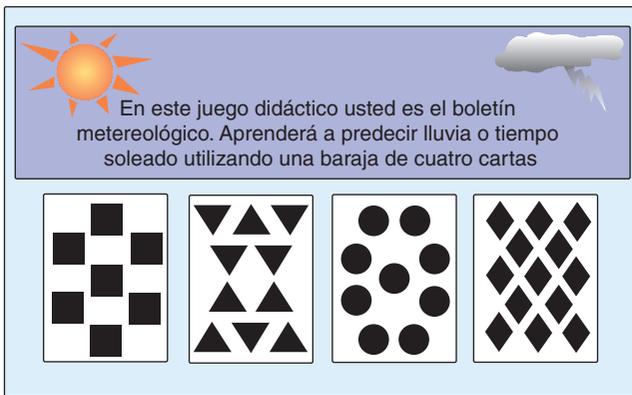


figura 13.38

Tarea de aprendizaje de probabilidades utilizada por Knowlton, Mangels y Squire.

(Modificado de Knowlton, B. J., Mangels, J. A. y Squire, L. R. *Science*, 1996, 273, 1399-1402).

reconocimiento visual, lo que indica que su alteración no se debía a un déficit perceptivo. Partiot y cols. (1996) hallaron que pacientes con enfermedad de Parkinson mostraban un déficit en tareas en las que se necesita retener la información en la memoria a corto plazo. Paulsen y cols. (1993) encontraron que pacientes con enfermedad de Huntington (una enfermedad neurodegenerativa de los ganglios basales) no lograban aprender una secuencia de apretar un botón.

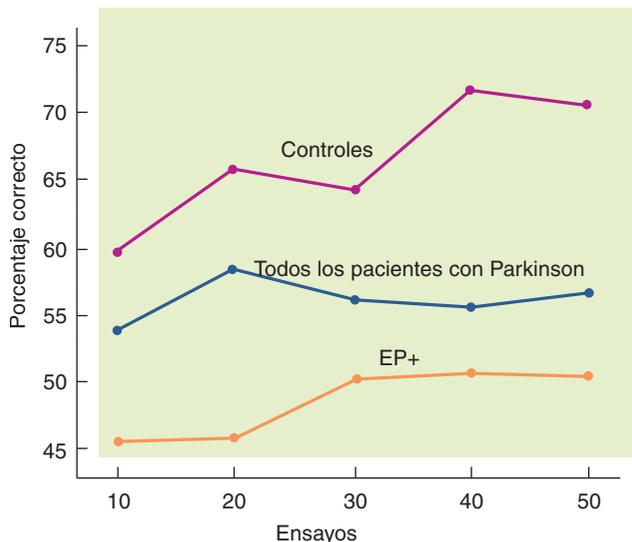


figura 13.39

Resultados de los sujetos en la tarea ilustrada en la figura 13.38. La curva denominada EP+ hace referencia a los pacientes con enfermedad de Parkinson que presentaron los síntomas motores más acentuados.

(Modificado de Knowlton, B. J., Mangels, J. A. y Squire, L. R. *Science*, 1996, 273, 1399-1402).

Knowlton, Mangels y Squire (1996) descubrieron que pacientes con enfermedad de Parkinson tenían un bajo rendimiento en una tarea de aprendizaje de probabilidades. La tarea pretendía que predijeran el tiempo. En cada ensayo se les enseñaron de una a tres cartas, cada una de las cuales con una configuración determinada. Cada configuración predecía o bien un tiempo soleado o bien lluvia, con una probabilidad de un 25 a un 75 por ciento (véase la *figura 13.38*). Los sujetos normales mejoran gradualmente en esta tarea, pero la mayoría de ellos siguen sin ser conscientes de lo que han aprendido: no pueden explicar en qué reglas se basan para predecir el tiempo. Knowlton y sus colaboradores hallaron que los pacientes con Parkinson grave no conseguían aprender esta tarea. Evidentemente, estos resultados no pueden atribuirse a un déficit motor (véase la *figura 13.39*).

Corteza premotora

Los datos revisados indican que los ganglios basales intervienen en el aprendizaje. Y, tal como se vio en el apartado previo de este capítulo, la corteza prefrontal dorsolateral, junto con la corteza sensorial de asociación, están implicadas en el recuerdo de los estímulos que se acaban de percibir y, en algunos casos, la respuesta que está a punto de darse. Como se vio en el capítulo 8, la mayoría de las eferencias de los ganglios basales se dirigen, a través del tálamo, hacia la corteza premotora y el área motora suplementaria adyacente (véase la *figura 13.40*). Puesto que estas regiones corticales participan en la planificación y ejecución de los movimientos, cabría esperar que también lo hicieran en el aprendizaje, especialmente en el aprendizaje motor.

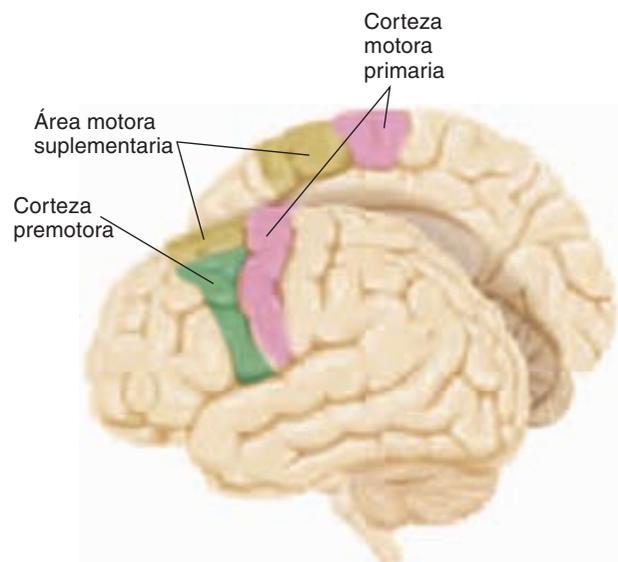
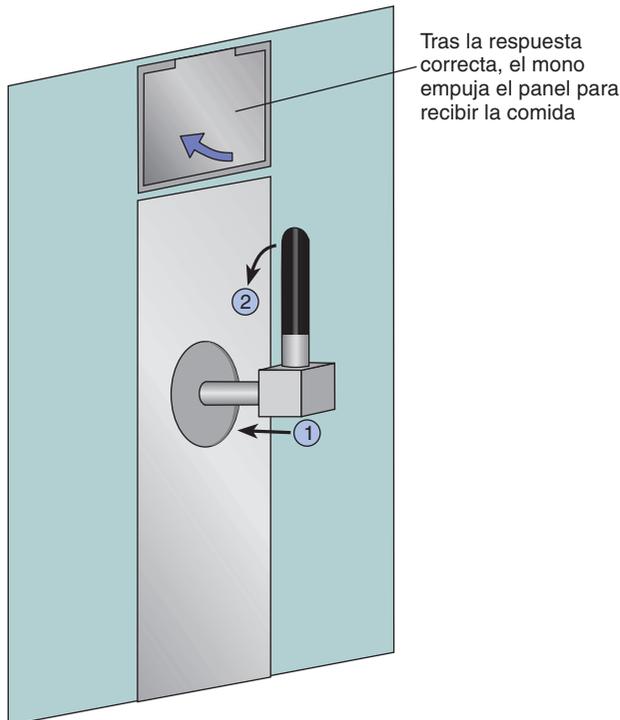


figura 13.40

Corteza promotora: corteza promotora lateral y área motora suplementaria.


figura 13.41

Palanca empleada en el experimento de Chen y cols. (1995). Al mono se le requirió (1) presionar la palanca, (2) girarla a la izquierda, recibiendo por ello una ración de comida en la casilla situada encima de la palanca tras ejecutar cada componente de la secuencia.

(Modificado de Chen, Y.-C., Thaler, D., Nixon, P. D., Stern, C. E. y Passingham, R. E. *Experimental Brain Research*, 1995, 102, 461-473).

Una considerable cantidad de estudios indican que así es. Parece ser que la lesión del área motora suplementaria no afecta marcadamente el rendimiento en tareas de discriminación sencillas, en las que un estímulo sirve de señal para que el sujeto de una respuesta. Sin embargo, afecta la capacidad de aprender secuencias de respuestas en las que la ejecución de una respuesta constituye la señal de que ha de darse la respuesta siguiente. Chen y cols. (1995) descubrieron que las lesiones del área motora suplementaria afectaban gravemente la capacidad del mono para ejecutar una sencilla secuencia de dos respuestas. La tarea requería que presionaran una palanca y luego la giraran a la izquierda; tras cada respuesta recibían un cacahuete (véase la *figura 13.41*).

En un estudio de registro de neuronas individuales se llegó a conclusiones similares. Mushiake, Inase y Tanji (1991) adiestraron a monos para que realizaran una serie de respuestas memorizadas, apretando tres botones siguiendo una secuencia determinada. Mientras los monos estaban ejecutando esta tarea se activaron más de la mitad de las neuronas del área motora suplementaria. Sin embargo, cuando la secuencia estaba pautada por estí-

mulos visuales —los monos sólo tenían que apretar el botón iluminado—, estas neuronas mostraban una escasa actividad.

Shima y Tanji (2000) enseñaron a monos seis secuencias de tres respuestas motoras. Por ejemplo, una de las secuencias consistía en apretar, tirar y luego girar. Registraron la actividad de neuronas del área motora suplementaria, encontrando neuronas cuya actividad parecía codificar componentes de estas secuencias. Por ejemplo, algunas neuronas respondían justo antes de que ocurriera una secuencia determinada de tres movimientos; otras respondían entre dos respuestas determinadas; y otras lo hacían cuando el mono se estaba preparando para dar la última respuesta de la secuencia. Supuestamente, dichas neuronas pertenecían a circuitos que codificaban la información necesaria para realizar las seis secuencias.

Shima y Tanji (1998) inactivaron temporalmente el área motora suplementaria en monos inyectándoles muscimol. Observaron que después de inactivar esta región, los monos aún podían alcanzar objetos o hacer determinados movimientos en respuesta a señales visuales, pero ya no podían hacer la secuencia de tres movimientos que habían aprendido previamente.

En un estudio de TEP con seres humanos se obtuvieron resultados semejantes. Hikosaka y cols. (1996) enseñaron a unos sujetos una secuencia de movimientos de presionar botones y mientras tanto se examinó su actividad cerebral mediante una TEP. Durante el aprendizaje, se activó la región anterior del área motora suplementaria; y luego, durante la ejecución de la secuencia aprendida, se activó la región posterior del área motora suplementaria —la parte inmediatamente adyacente a la corteza motora primaria—. Como han demostrado los estudios anatómicos, las regiones anterior y posterior del área motora suplementaria tienen diferentes aferencias y eferencias. La región posterior parece estar «río abajo» (a un nivel inferior) respecto a la región anterior. Sólo la región posterior tiene conexiones directas con la corteza motora primaria (Luppino y cols., 1993).

La otra región principal de la corteza motora de asociación, la corteza premotora, parece intervenir programando los movimientos complejos y utilizando la información sensorial para escoger un movimiento determinado. Por ejemplo, Kakei, Hoffman y Strick (2001) registraron la actividad eléctrica de neuronas individuales de la corteza promotora de monos mientras los animales realizaban movimientos en diferentes direcciones colocando las muñecas en diferentes posiciones. Encontraron que se activaban diferentes neuronas cuando se hacían diferentes movimientos y que la mayoría de ellas parecían codificar la dirección del movimiento en el espacio, independientemente de cuál fuera la postura del brazo. Estos resultados sugieren que la corteza promotora parece ocuparse de en qué parte del espacio se ha de hacer el movimiento, no de las contracciones musculares concre-

tas que tienen que hacerse para producir dicho movimiento. Es decir, esas neuronas se relacionan con los objetivos de los movimientos, no con los detalles de las contracciones musculares necesarias para alcanzar dichos objetivos.

Los resultados de varios estudios sugieren que la corteza promotora se encarga de servirse de estímulos arbitrarios para indicar qué movimiento debe hacerse. Por ejemplo, alcanzar un objeto que vemos en un lugar determinado se requiere información espacial *no arbitraria*, —esto es, la información visual que aporta la localización del objeto especifica el lugar exacto donde debemos dirigir nuestro movimiento para alcanzarlo—. No obstante, tenemos la capacidad de aprender a hacer movimientos basados en información *arbitraria* —información que no se relaciona directamente con el movimiento que esto señala—. Por ejemplo, una persona puede señalar un objeto determinado cuando alguien lo nombra, o un bailarín puede hacer un movimiento determinado cuando el coreógrafo se lo pide. Diferentes lenguas usan diferentes voces para designar los objetos, y diferentes coreógrafos pueden inventar diferentes nombres para los movimientos que adoptan en sus danzas. O a una persona se le puede decir: «Mueva la mano izquierda cuando escuche el zumbido y tóquese la nariz cuando escuche la campanilla». Las asociaciones entre estos estímulos y los movimientos a los que aluden son arbitrarias y han de aprenderse.

Kurata y Hoffman (1994) adiestraron a monos para que movieran la mano hacia la derecha o la izquierda en respuesta a una señal, según fuera espacial o no espacial. La señal espacial instaba a los animales a moverla en la dirección indicada por las señales luminosas situadas a la derecha y a la izquierda de su mano. La señal no espacial consistía en un par de luces, una roja y otra verde, situadas en medio de la imagen. La señal roja indicaba un movimiento hacia la izquierda, mientras que la verde indicaba un movimiento hacia la derecha. Los investigadores inactivaron temporalmente la corteza promotora con inyecciones de muscimol. Cuando se inactivó esta región, los monos pudieron seguir moviendo la mano hacia una señal luminosa localizada a la izquierda o a la derecha (una señal no arbitraria), pero ya no pudieron hacer el movimiento adecuado cuando se iluminaban las señales roja o verde.

Se han observado resultados análogos en personas con daño en la corteza promotora. Halsband y Freund (1990) descubrieron que pacientes con este tipo de lesiones podían aprender a hacer seis movimientos diferentes en respuesta a pistas espaciales, pero no a pistas visuales arbitrarias. Es decir, eran capaces de aprender a señalar una de las seis localizaciones en las que acababan de ver un estímulo visual, pero no de aprender a utilizar un conjunto de pistas visuales, auditivas y táctiles para ejecutar movimientos determinados.

En un estudio de neuroimagen funcional, Grafton, Fagg y Arbib (1998) enseñaron a personas a servirse de señales espaciales para alcanzar uno de tres objetos y luego cogerlo de uno de dos modos diferentes. Hallaron que cuando el tipo de asimiento que tenían que emplear se indicaba mediante señales visuales arbitrarias (el color de una luz), se activaban la corteza parietal y la corteza premotora dorsal. Como se vio en el capítulo 6, la corteza parietal, parte de la corriente dorsal del procesamiento visual, interviene en guiar los movimientos señalados por estímulos visuales. Por ejemplo, el daño de esta región afecta a la capacidad de las personas de adaptar la forma de su mano en vista del tamaño y la forma del objeto al que se dirigen y piensan coger (Jakobson y cols., 1991). De hecho, la corteza parietal es una de las principales fuentes de aferencias a la corteza premotora dorsal (Tanne y cols., 1995).

Refuerzo

El aprendizaje nos proporciona un medio para beneficiarnos de nuestra propia experiencia —de dar respuestas que tengan consecuencias favorables—. Cuando suceden cosas buenas (es decir, cuando ocurren estímulos reforzantes), se activan los mecanismos cerebrales del refuerzo y se facilita que se establezcan cambios sinápticos. El descubrimiento de la existencia de tales mecanismos del refuerzo se dio por casualidad.

Circuitos neurales implicados en el refuerzo

Como se ha podido leer en el caso que introduce este capítulo, la conducta de un animal puede ser reforzada mediante estimulación eléctrica del encéfalo. Las investigaciones subsiguientes han encontrado que la estimulación de muchas partes del cerebro tiene efectos reforzantes (Olds y Fobes, 1981). El mejor punto, y el más relevante, es el **haz prosencefálico medial** (HPM), un fascículo de axones que viajan siguiendo un eje rostro-caudal desde el mesencéfalo hasta la zona rostral del prosencéfalo basal. El HPM atraviesa el hipotálamo lateral, y es en esta región donde la mayor parte de los investigadores sitúa la punta de sus electrodos.

Aunque bien puede haber más de un mecanismo de refuerzo, la actividad de las neuronas dopaminérgicas desempeña una función especialmente importante en este fenómeno. Como se vio en el capítulo 4, existen tres sistemas principales de neuronas dopaminérgicas: el *sistema nigroestriatal*, el *sistema mesolímbico* y el *sistema mesocortical*.

haz prosencefálico medial (HPM) Fascículo de fibras que transcurre en dirección rostrocaudal a través del prosencéfalo basal y el hipotálamo lateral; la estimulación eléctrica de estos axones tiene un efecto reforzante.

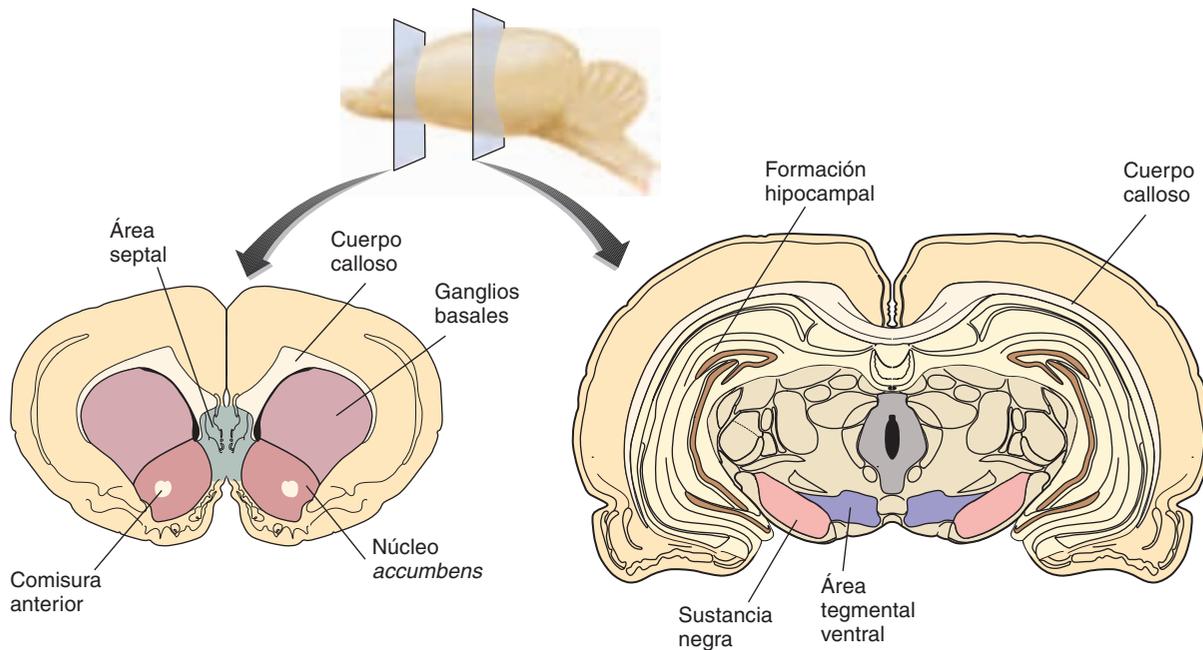


figura 13.42

Secciones frontales de un encéfalo de rata en el que se muestra la localización del área tegmental ventral y del núcleo *accumbens*.

(Modificado de Swanson, L. W. *Brain Maps: Structure of the Rat Brain*. Nueva York: Elsevier, 1992).

El sistema mesolímbico se origina en el **área tegmental ventral (ATV)** del mesencéfalo y se proyecta en dirección rostral a varias regiones prosencefálicas, entre ellas la amígdala, el hipocampo y el **núcleo accumbens (NAC)**. Este núcleo se halla en el prosencéfalo basal, localizado rostralmente al área preóptica y justo al lado del área septal. (De hecho, el nombre completo de esta región es *nucleus accumbens septi*, o «núcleo inclinado hacia el área septal») (véase la **figura 13.42**). El sistema mesocortical también desempeña un papel en el refuerzo. Este sistema surge asimismo del área tegmental ventral, pero se proyecta hacia la corteza prefrontal, la corteza límbica y el hipocampo.

Un conjunto importante de datos experimentales indican que las proyecciones de la vía mesolímbica que terminan en el núcleo *accumbens* son las responsables, al menos en parte, de los efectos reforzantes de la estimulación eléctrica cerebral. Estas neuronas tienen también una función destacada en los efectos reforzantes de la amfetamina y la cocaína, así como de otras drogas adictivas. (Dicha función se tratará más detalladamente en el capítulo 16). Los tratamientos que estimulan los receptores dopaminérgicos del núcleo *accumbens* llegan a reforzar conductas; de modo que los animales presionarán un pedal que produce la estimulación eléctrica del área tegmental ventral, del haz prosencefálico medial o del propio núcleo *accumbens* (Routtenberg y Malsbury, 1969; Crow, 1972; Olds y Fobes, 1981). También presionarán una

palanca que les administra una inyección directa en el núcleo *accumbens* de cantidades mínimas de dopamina o de amfetamina (Hoebel y cols., 1983; Guerin y cols., 1984). Y en el caso de que se inyecte directamente en el núcleo *accumbens* un fármaco que bloquee los receptores dopaminérgicos, la estimulación eléctrica de la vía mesolímbica se hace menos reforzante (Stellar, Kelley y Corbett, 1983) (véase la **figura 13.43**).

En el capítulo 5 se describió una técnica de investigación denominada *microdialisis*, que permite al investigador analizar el contenido del líquido intersticial en una región específica del encéfalo. Los investigadores que han utilizado esta técnica han demostrado que la estimulación eléctrica reforzante del haz prosencefálico medial o del área tegmental ventral, así como la administración de cocaína o de amfetamina, ocasionan la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* (Moghaddam y Bunney, 1989;

área tegmental ventral (ATV) Grupo de neuronas dopaminérgicas localizadas en la zona ventral del mesencéfalo cuyos axones forman los sistemas mesolímbico y mesocortical; desempeña una función básica en el refuerzo.

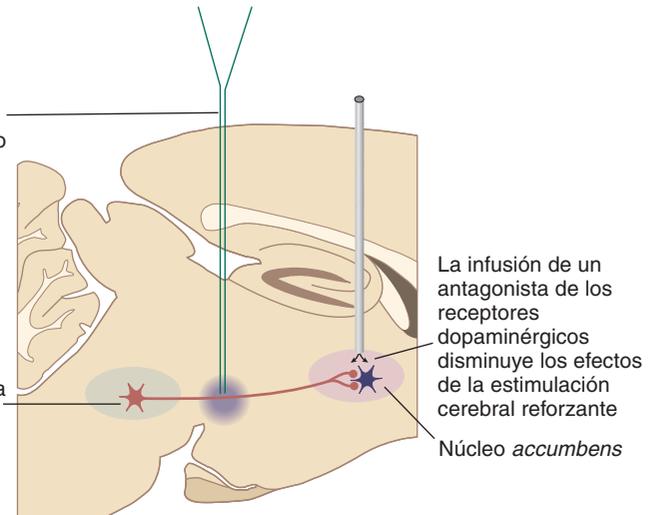
núcleo accumbens Núcleo del prosencéfalo basal cercano al área septal; recibe botones terminales que segregan dopamina pertenecientes a neuronas que proceden de la zona ventral del área tegmental y se piensa que está implicado en el refuerzo y la atención.

figura 13.43

Experimento de Stellar, Kelley y Corbet (1983). El bloqueo de los receptores dopaminérgicos en el núcleo *accumbens* reduce los efectos reforzantes de la estimulación eléctrica del haz prosencefálico medial.

El electrodo descarga estimulación eléctrica en el haz prosencefálico medial

Neurona dopaminérgica del área tegmental ventral



Nakahara y cols., 1989; Phillips y cols., 1992) (véase la **figura 13.44**). En estudios de microdiálisis también se ha observado que refuerzos naturales, como agua, comida o una pareja sexual, estimulan la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*. Por lo tanto, parece ser que los efectos de la estimulación cerebral reforzante son similares en muchos aspectos a los de los reforzadores naturales.

Aunque no se instalan sondas de microdiálisis en el encéfalo humano con fines experimentales, los estudios de neuroimagen funcional han demostrado que los sucesos reforzantes activan el núcleo *accumbens* en seres humanos. Por ejemplo, Knutson y cols. (2001) descubrieron que este núcleo se hace más activo (y, posiblemente, libere dopamina) cuando a un grupo de personas se les presentaron estímulos indicativos de que recibirían dinero. Aharon y cols. (2001) encontraron que varones jóvenes heterosexuales apretaban una palanca mediante la cual se mostraban fotografías de hermosas mujeres (pero no de hombres atractivos) y que al ver estas fotografías aumentaba la actividad del núcleo *accumbens*.

Hay que señalar que en los estudios con microdiálisis se ha hallado que los estímulos aversivos, así como los reforzantes, pueden originar que se libere dopamina en varias partes del encéfalo, incluyendo el núcleo *accumbens* (Salamone, 1992). Así pues, es evidente que el refuerzo no es la única función de las neuronas dopaminérgicas; parece ser que estas neuronas intervienen asimismo en el estrés. Además, debido a que la estimulación de tantas regiones cerebrales resulta reforzante, el sistema mesolímbico es sólo uno de los muchos sistemas de refuerzo. Este sistema es, con diferencia, al que se le ha prestado mayor atención; poco se sabe acerca de otros posibles mecanismos.

Funciones del sistema del refuerzo

¿Qué nos dice la estimulación reforzante del cerebro acerca de los mecanismos cerebrales implicados en el condicionamiento instrumental? La mayoría de los inves-

tigadores opinan que la estimulación eléctrica de algunas partes del encéfalo tiene un carácter reforzante porque activa los mismos sistemas que son activados por los refuerzos naturales, como la comida, el agua o el contacto sexual. Un sistema de refuerzo ha de cumplir dos funciones: detectar la presencia de un estímulo reforzante (es decir, reconocer que acaba de suceder algo bueno) y fortalecer las conexiones entre neuronas que detectan los estímulos que sirven para discriminar (como la visión de una palanca) y

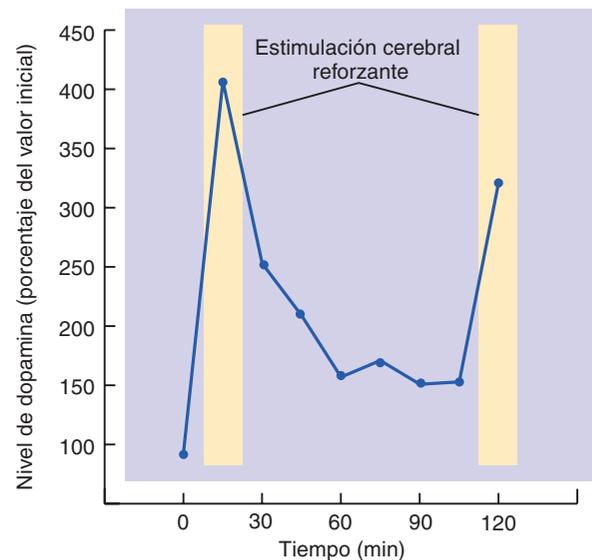


figura 13.44

Liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, medida con microdiálisis, producida cuando una rata presionaba una palanca que descargaba un estímulo eléctrico en el área tegmental ventral.

(Modificado de Phillips, A. G., Cury, A., Fiorino, D., LePiane, F. G., Brown, E. y Fibiger, H. C. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1992, 654, 199-206).

las neuronas que producen la respuesta instrumental (apretar la palanca) (véase de nuevo la **figura 13.2**).

Asumiendo que el mecanismo propuesto es correcto, siguen pendientes varias preguntas: ¿Qué es lo que activa a las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo, provocando que sus botones terminales liberen dopamina? ¿Qué función desempeña la liberación de dopamina en el fortalecimiento de las conexiones sinápticas? ¿Dónde tienen lugar estos cambios sinápticos? En el resto de este apartado se analizan las investigaciones que han propuesto algunas respuestas preliminares a estas cuestiones.

■ **Detección de estímulos reforzantes** El refuerzo se produce cuando circuitos neurales detectan un estímulo reforzante y provocan la activación de neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. La detección de un estímulo reforzante no es algo sencillo; un estímulo que sirve de refuerzo en una ocasión puede no hacerlo en otra. Por ejemplo, la presencia de comida reforzará la conducta de un organismo hambriento, pero no la de uno que acaba de comer. Así pues, el sistema de refuerzo no se activa automáticamente cuando están presentes determinados estímulos; su activación depende también del estado del animal.

En general, si un estímulo induce al animal a iniciar una conducta apetitiva (esto es, si hace que se aproxime al estímulo en lugar de alejarse de él), dicho estímulo puede reforzar la conducta del animal. Cuando acontece el estímulo, se activa el mecanismo cerebral de refuerzo, y la conexión entre el estímulo discriminativo y la respuesta instrumental se fortalece.

Los estudios de Schultz y sus colaboradores en los que registraron la actividad de neuronas dopaminérgicas en el núcleo *accumbens*, han descubierto que el sistema de refuerzo parece ser activado por estímulos reforzantes *inesperados*. Por ejemplo, Mirenowicz y Schultz (1994, 1996) enseñaron a monos una tarea operante que requería que dieran una respuesta al escuchar un estímulo auditivo. Durante el entrenamiento, las neuronas dopaminérgicas del ATV respondían rápidamente cuando se administraba el estímulo reforzante (un sabroso líquido). Sin embargo, una vez que los animales habían aprendido la tarea, las neuronas del ATV se activaban cuando se presentaba el estímulo auditivo, pero no cuando se administraba el estímulo reforzante. Los animales no sabían exactamente cuando se presentaría el estímulo auditivo, de modo que, en este sentido, el sonido les sorprendía. No obstante, sabían que si daban entonces la respuesta, recibirían una recompensa. En un estudio de neuroimagen funcional realizado por Berns y cols. (2001) se obtuvieron resultados similares en seres humanos. La figura 13.45 muestra que cuando se vierte inesperadamente una pequeña cantidad de zumo de fruta en la boca de personas, el núcleo *accumbens* se activaba; pero cuando la administración de zumo era previsible no se daba tal actividad (véase la **figura 13.45**). Los estudios de Schultz y colaboradores sugieren que la activación de las neuronas dopaminérgicas

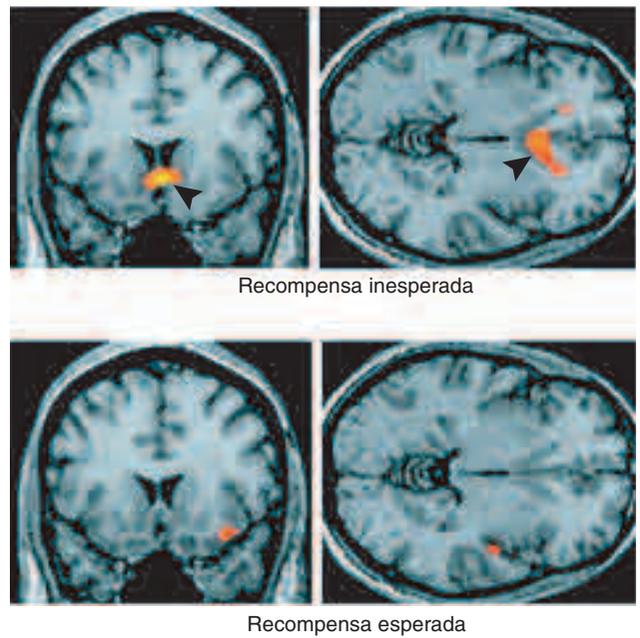


figura 13.45

Efectos de refuerzos esperados e inesperados (sorbos de zumo de fruta) sobre la actividad del núcleo *accumbens* (flechas) en seres humanos, tal como se observa en imágenes de RM funcional.

(De Berns, G. S., Mc Clure, S. M., Pagnoni, G. y Montague, P. R. *Journal of Neuroscience*, 2001, 2, 2793-2798).

del ATV notifica a otros circuitos del encéfalo que acaba de ocurrir un suceso que tiene valor informativo respecto a un estímulo potencialmente reforzante. En otras palabras, la actividad de dichas neuronas envía una señal de que hay algo que aprender. Si la administración del refuerzo ya se esperaba, entonces no hay nada que aprenderse.

Los estudios de Schultz y colaboradores indican que las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral no sólo son activadas por estímulos reforzantes primarios, tales como comida, sino también por estímulos reforzadores condicionados —en este caso, el sonido que le indicó al mono que si daba la respuesta se le recompensaría—. Cuando un estímulo neutro se empareja varias veces con un estímulo reforzante, adquiere la capacidad de actuar por sí mismo como estímulo reforzante —se convierte en un estímulo **reforzador condicionado**—. El proceso de condicionamiento clásico es responsable de este fenómeno: la respuesta que da un animal al reforzador primario llega a unirse al reforzador condicionado. Del mismo modo, cuando un estímulo neutro se empareja con

estímulo reforzador condicionado Estímulo previamente neutro que tras ser emparejado con un estímulo apetitivo puede llegar a reforzar una respuesta por sí mismo.

un estímulo aversivo, se convierte en un **estímulo punitivo condicionado**. Nuestra conducta puede ser reforzada por una gran variedad de reforzadores condicionados, entre ellos el dinero, buenas calificaciones o palabras de elogio. También puede ser castigada por estímulos punitivos condicionados, como multas, malos resultados académicos o demostraciones de reproche.

¿Cuáles son los circuitos neurales responsables de detectar la presencia de un estímulo reforzante (primario o condicionado) y luego activar a las neuronas dopaminérgicas de dicha región? El área tegmental ventral recibe aferencias de muchas regiones del encéfalo. Pese a que todavía es muy poco lo que se sabe sobre cómo se detectan los estímulos reforzantes, las tres aferencias que posiblemente desempeñen la función más importante en el refuerzo sean las procedentes de la amígdala, el hipotálamo lateral y la corteza prefrontal.

Tal como se vio en el capítulo 11 y de nuevo en este capítulo, la amígdala interviene en el condicionamiento clásico de respuestas emocionales. Varios estudios han demostrado que el complejo de la amígdala basolateral (integrado por los núcleos lateral, basal y basal accesorio) es imprescindible para aprender asociaciones entre estímulos neutros y estímulos reforzantes, lo que incluye el establecimiento de reforzadores condicionados. Por ejemplo, la destrucción de la amígdala o su desconexión del sistema visual no repercute en la capacidad de los monos para reconocer determinados estímulos visuales mediante la vista, pero altera su capacidad de recordar cuál de ellos se había emparejado previamente con comida (Spiegler y Mishkin, 1981; Gaffan, Gaffan y Harrison, 1988).

Hatfield y cols. (1996) adiestraron a ratas normales y ratas con lesiones neurotóxicas en la amígdala basolateral para acercarse a un recipiente con pienso y comer un poco de él cada vez que se encendía una luz. Todas las ratas aprendieron a hacerlo. Luego se sometió a las ratas a cuatro sesiones destinadas a establecer un estímulo auditivo como reforzador condicionado. Durante estas sesiones los experimentadores emparejaron un tono de 1.500 Hz con la luz. Los resultados se presentan en la figura 13.46. Como puede verse, todas las ratas aprendieron a meter la cabeza en el recipiente de comida cuando se encendía la luz, pero las ratas con lesión en la amígdala basolateral no exploraron el recipiente de comida cuando se presentó el tono (véase la **figura 13.46**). En un estudio con monos se observaron resultados similares (Parkinson y cols., 2001).

La amígdala basolateral tiene conexiones directas tanto con el ATV como con el núcleo *accumbens*. Howland, Taepavarapruk y Phillips (2002) encontraron que la estimulación de la amígdala basolateral producía un incremento duradero de la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, estimado mediante microdiálisis. Supuestamente, estas conexiones se activan cuando un estímulo neutro se empareja con un estímulo reforzante, lo que lleva al establecimiento de un reforzador condicionado.

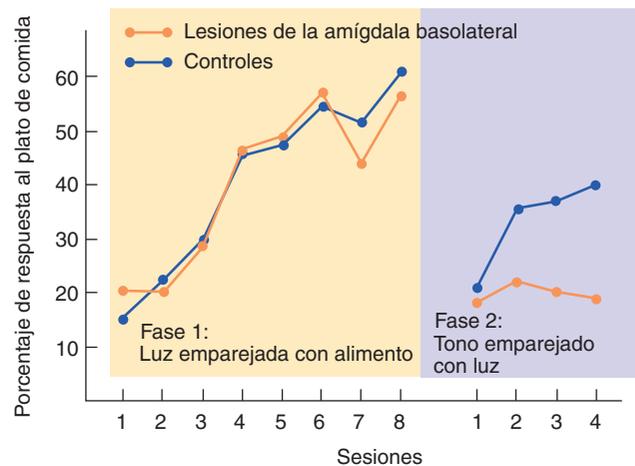


figura 13.46

Efectos de lesiones en la amígdala basolateral sobre el refuerzo condicionado. Durante la primera fase, todos los animales aprendieron a alcanzar el recipiente con comida y a comer la comida que se les daba cada vez que se encendía la luz. Las ratas normales, pero no las ratas con lesiones en la amígdala basolateral, aprendieron a alcanzar el recipiente con comida cuando se presentaba el tono.

(Modificado de Holland, P. C. y Gallagher, M. *Trends in Cognitive Sciences*, 1999, 3, 65-73. Basado en datos de Hatfield y cols., 1996).

Las aferencias del área tegmental ventral procedentes del hipotálamo lateral parecen intervenir asimismo en la detección de los estímulos reforzantes. Por ejemplo, Burton, Rolls y Mora (1976) estudiaron las características de la respuesta de neuronas individuales del hipotálamo lateral y de la sustancia *innominata* (una región próxima al prosencéfalo basal). Observaron que algunas neuronas allí localizadas respondían tanto a la visión como al sabor de la comida, pero *sólo si el animal estaba hambriento*. Rolls y colaboradores (1986) descubrieron que la frecuencia de descarga de esas neuronas se relacionaba con la preferencia del animal por un tipo particular de alimento. Una vez que el animal había comido todo lo que quería de un alimento determinado, la frecuencia de descarga de estas neuronas disminuía. Luego, si los investigadores presentaban un nuevo alimento que el mono quería comer, la frecuencia de descarga aumentaba de nuevo. En principio, las conexiones entre neuronas como éstas y neuronas del área tegmental ventral podrían transmitir información acerca de la presencia de estímulos reforzantes.

La corteza prefrontal es también una importante fuente de aferencias al área tegmental ventral. Los botones terminales de los axones que conectan estas dos áreas segregan

estímulo punitivo condicionado Estímulo previamente neutro al que ha seguido un estímulo aversivo, y luego puede llegar a castigar una respuesta por sí mismo.

glutamato, un neurotransmisor excitatorio; y la actividad de dichas sinapsis provoca que las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral descarguen una salva de disparos, lo cual aumenta en gran medida la cantidad de dopamina que liberan en el núcleo *accumbens* (Gariano y Groves, 1988). En general, la corteza prefrontal se relaciona con discurrir estrategias, planificar, evaluar los progresos realizados para alcanzar una meta, juzgar la conveniencia de la propia conducta, y aspectos relacionados (Mesulam, 1986). Tal vez la corteza prefrontal ponga en marcha los mecanismos de refuerzo cuando estime que la conducta que se está desarrollando acerca al organismo a sus objetivos— en otras palabras, que la estrategia actual es operativa—.

Incluso las conductas internas, como pensar y planificar, pueden estar sujetas al refuerzo: Por ejemplo, recordemos la última vez que estuvimos reflexionando sobre un problema y, de repente, se nos ocurrió una idea que podía ayudarnos a solucionarlo. ¿No nos sentimos de pronto eufóricos y felices? Sería interesante poder registrar la actividad de los axones que llevan la información desde la corteza prefrontal hasta el área tegmental ventral en momentos como ese.

■ Fortalecimiento de las conexiones neurales: dopamina y plasticidad neural Al igual que el condicionamiento clásico, el condicionamiento instrumental involucra el fortalecimiento de sinapsis de neuronas que acaban de estar activadas. No obstante, el condicionamiento instrumental implica tres elementos: un estímulo discriminativo, una respuesta y un estímulo reforzante. ¿Cómo se combinan las manifestaciones neurales de estos tres elementos?

Imaginemos a una rata hambrienta que está aprendiendo a presionar una palanca para obtener comida. Como

en el condicionamiento clásico, uno de los elementos (el estímulo discriminativo —en este caso, la palanca—) activa sinapsis débiles sobre neuronas motoras responsables de un movimiento que hace apretar la palanca. El segundo elemento —la circunstancia particular que sucedió induciendo al animal a presionarla— activa sinapsis fuertes, haciendo que las neuronas descarguen. El tercer elemento entra en juego sólo si la respuesta se sigue de un estímulo reforzante. Si esto sucede, el mecanismo de refuerzo desencadena la secreción de un neurotransmisor o un neuromodulador en toda la región donde están ocurriendo los cambios sinápticos. Esta sustancia química es el tercer elemento; sólo si está presente pueden fortalecerse las sinapsis. Parece ser que la dopamina desempeña esta función. Varios estudios sugieren que la potenciación a largo plazo es imprescindible para que se de el condicionamiento instrumental y que la dopamina refuerza la potenciación a largo plazo. Así pues, la dopamina puede representar el tercer elemento descrito en el párrafo anterior.

Kelley, Smith-Roe y Holahan (1997) hallaron que la infusión de AP5 en el núcleo *accumbens* impedía que las ratas aprendieran a presionar un pedal rara recibir una ración de comida. Sin embargo, la infusión de AP5 no tuvo efectos sobre la conducta de los animales que ya habían aprendido a apretar la palanca. Estos resultados indican que el bloqueo de los receptores NMDA del núcleo *accumbens* (y, por lo tanto, la supresión del establecimiento de potenciación a largo plazo en dicho lugar) interfiere en el aprendizaje, pero no en la ejecución, de una tarea que ya se ha aprendido (véase la **figura 13.47**). En un estudio subsiguiente realizado por Baldwin y cols. (2000) se descubrió que el condicionamiento instrumental puede alterarse mediante la infusión de AP5 en dos otras partes del encéfalo que, como se acaba

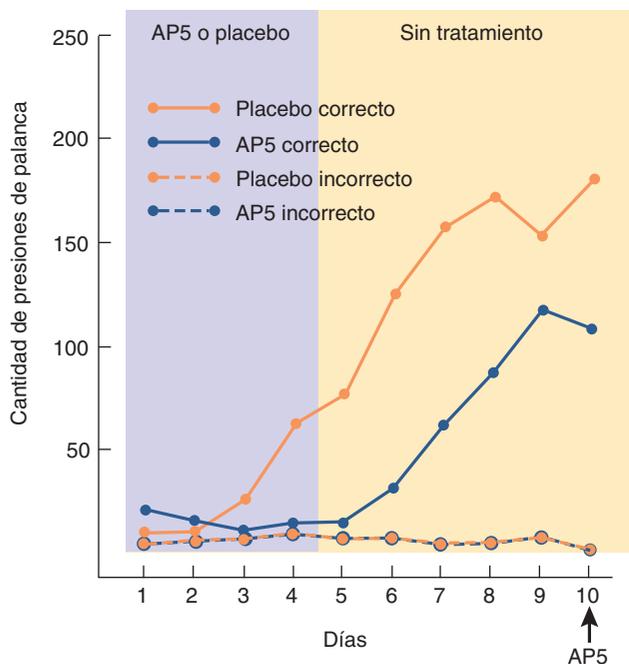


figura 13.47

Efectos del AP-5, un bloqueante del NMDA, o del condicionamiento instrumental. En el aparato había dos palancas y sólo las respuestas en la palanca «correcta» se reforzaron con comida. Durante las primeras cuatro sesiones, a los animales se les administró una infusión de AP5 o de una sustancia placebo en el núcleo accumbens. Durante este tiempo, los animales tratados con placebo empezaron a presionar la palanca «correcta». Los animales tratados con el fármaco no lo hicieron; así pues, el AP5 alteró la adquisición de la respuesta en esta tarea. Sin embargo, el tratamiento con AP5 en el décimo día no tuvo efectos sobre la conducta de los animales que ya habían aprendido la tarea.

(Modificado de Kelley, A. E., Smith-Roe, S. L. y Holahan, M. R. *Proceedings of the National Academy of Science, USA, 1997, 94, 12174-12179*).

de ver, representan un papel en esta forma de aprendizaje: la amígdala y la corteza prefrontal.

Smith-Roe y Kelley (2000) encontraron que la presencia de dopamina y la activación de los receptores NMDA en el núcleo *accumbens* parecen ambos ser necesarios para que tenga lugar el condicionamiento instrumental. Observaron que una dosis baja de un antagonista de los receptores dopaminérgicos D1 o una dosis baja de AP5 en el núcleo *accumbens* no repercutían en la capacidad de las ratas para aprender a apretar la palanca. Sin embargo, la infusión simultánea de las mismas dosis de los dos fármacos alteraba gravemente la capacidad de los animales para aprender dicha tarea.

Como se mencionó antes, la corteza prefrontal puede activar el sistema de refuerzo cuando detecta que la conducta del animal le está llevando a alcanzar una meta. Pero la corteza prefrontal es un *órgano de actuación* de las neuronas dopaminérgicas así como una fuente de su control. Por ejemplo, Stein y Belluzzi (1989) observaron que las ratas presionarán una palanca si esto produce la inyección de un agonista dopaminérgico en dicha región. Duvauchelle y Ettenberg (1991) hallaron que si se estimula eléctricamente la corteza prefrontal de una rata mientras el animal se halla en un lugar preciso, éste aprenderá a preferir dicho lugar a otros en los que no recibió la estimulación. Parece ser que este aprendizaje implica la liberación de dopamina, ya que la inyección de un fármaco que bloquee los receptores dopaminérgicos lo impide. Asimismo, en un estudio de microdiálisis llevado a cabo por Hernández y Hoebel (1990) se descubrió que los niveles de dopamina en la corteza prefrontal aumentaban cuando las ratas estaban ejecutando una tarea de presionar una palanca, reforzada por comida.

La dopamina modula la potenciación a largo plazo en la corteza prefrontal así como en el núcleo *accumbens*. Gurden, Tassin y Jay (1999) descubrieron que la estimulación del ATV reforzaba la potenciación a largo plazo, producida por estimulación eléctrica del hipocampo, en la corteza prefrontal. Gurden, Takita y Jay (2000) hallaron que la infusión de agonistas de los receptores D1 en la corteza prefrontal también lo hacía, pero que los antagonistas D1 afectaban a la potenciación a largo plazo. Un estudio de Rosenkranz y Grace (1999) sugiere que la dopamina puede facilitar la potenciación a largo plazo asimismo en la amígdala basolateral. Estos datos aportan más pruebas de que la dopamina desempeña un papel modulador de la plasticidad sináptica en partes del encéfalo que están implicadas en el refuerzo.

resumen intermedio

Condicionamiento instrumental y aprendizaje motor

El condicionamiento instrumental comporta el fortalecimiento de conexiones entre circuitos neurales que detectan estímulo

los y circuitos neurales que producen respuestas. Parece ser que una de las sedes de estos cambios son los ganglios basales, especialmente en lo que se refiere a los cambios responsables del aprendizaje de conductas automatizadas y rutinarias. Los ganglios basales reciben desde la neocorteza información sensorial e información sobre la planificación de movimientos. El daño de los ganglios basales afecta al condicionamiento instrumental en animales de laboratorio, y la enfermedad de Parkinson altera las respuestas motoras automáticas (en contraposición a las respuestas deliberadas), e incluso altera el aprendizaje de ciertas tareas que no implican el aprendizaje de movimientos determinados. Estudios de registro eléctrico, de lesión y de neuroimagen funcional indican que el área motora suplementaria interviene en el aprendizaje de secuencias de movimientos y que la corteza promotora está implicada en la selección de movimientos concretos para dar una respuesta a estímulos arbitrarios.

Olds y Milner descubrieron que las ratas llegaban a ejecutar una respuesta que ocasionaba la administración de corriente eléctrica al encéfalo a través de un electrodo implantado en su interior; por lo tanto, la estimulación era reforzante. Estudios posteriores encontraron que la estimulación eléctrica de muchas regiones cerebrales tenía efectos reforzantes, pero que la del haz prosencefálico medial producía los efectos más intensos y fiables.

Aunque en el refuerzo pueden estar implicados varios neurotransmisores, uno de ellos es particularmente importante: la dopamina. Los cuerpos celulares del principal sistema de neuronas dopaminérgicas se localizan en el área tegmental ventral, y sus axones proyectan al núcleo *accumbens*, la corteza prefrontal y la amígdala.

La infusión de agonistas dopaminérgicos directamente en el núcleo *accumbens* refuerza la conducta de un animal. Tanto los animales de laboratorio como los seres humanos pueden administrarse a sí mismos agonistas dopaminérgicos, tales como anfetamina y cocaína; los animales de laboratorio llegan a presionar una palanca para obtener una inyección de anfetamina, suministrada directamente en el núcleo *accumbens*. Los estudios de microdiálisis han demostrado asimismo que los reforzadores naturales y artificiales estimulan la liberación de dopamina en dicho núcleo. El sistema de neuronas que detecta los estímulos reforzantes y activa las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico y el mesocortical probablemente implique a la amígdala, el hipotálamo lateral y la corteza prefrontal; estas neuronas descargan en respuesta a diversos tipos de estímulos capaces de reforzar la conducta de un animal. La lesión de la amígdala afecta al refuerzo condicionado. La corteza prefrontal también podría desempeñar un papel en el refuerzo que tiene lugar cuando la conducta que estamos realizando nos lleva más cerca de conseguir una meta.

La dopamina induce plasticidad sináptica al facilitar la potenciación asociativa a largo plazo. Existen datos indicativos de que la dopamina puede facilitar la potenciación a largo plazo en el núcleo *accumbens*, la amígdala y la corteza prefrontal.

Lecturas recomendadas

Gazzaniga, M. S.: *The Mind's Past*. Berkeley, CA: University of California Press, 1998.

Lisman, J., Schulman, H. y Cline, H.: *The molecular basis of CaM-KII function in synaptic and behavioural memory*. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2002, 3, 175-190.

McGaugh, J. L., Weinberger, N. M. y Lynch, G.: *Brain and Memory: Modulation and Mediation of Neuroplasticity*. Nueva York, Oxford University Press, 1995.

Squire, L. R. y Kandel, E. R.: *Memory: From Mind to Molecules*. Nueva York: Scientific American Library, 1999.

Direcciones de internet recomendadas

Neural Plasticity and LTP Page (Plasticidad neural y página sobre la PLP)

<http://hallux.medschool.hscbklyn.edu/~eric/#Plastica>

Página de seminarios relacionados con la plasticidad neural y la potenciación a largo plazo.

Medial Temporal Lobe and Memory (Lóbulo temporal medial y memoria)

<http://thalamus.wustl.edu/course/limbic.html>

Esta página contiene una panorámica de la anatomía del sistema límbico, que incorpora varias figuras que ilustran la anatomía de la amígdala y del hipocampo.

Learning and Memory (Aprendizaje y memoria)

<http://brembs.net/>

Esta página proporciona un seminario básico acerca de los mecanismos del aprendizaje y la memoria.

Tutorials on Learning and Memory (Seminarios sobre aprendizaje y memoria)

<http://psy7l.dur.ac.uk/Education/memory/index.html>

Página que enlaza con un seminario sobre los mecanismos del aprendizaje y la memoria

14

Aprendizaje relacional y amnesia



Roberto Matta-Echaurren, *L'Inconnu (El Inexperto)*, 1951. © 2003 Artists Rights Society (ARS) New York/ADAGP, Paris. © Erich Lessing/Art Resource, NY.

r e s u m e n

■ Amnesia anterógrada en seres humanos

Descripción básica

Capacidades de aprendizaje preservadas

Memoria declarativa y no declarativa

Amnesia anterógrada: fallo del aprendizaje relacional

Anatomía de la amnesia anterógrada

Papel del lóbulo temporal medial en la memoria espacial

Papel del lóbulo temporal medial en la recuperación de recuerdos

Confabulación: papel de la corteza prefrontal en la evaluación de la veracidad de los recuerdos

Resumen intermedio

■ Aprendizaje relacional en animales de laboratorio

Recordar los lugares visitados

Percepción espacial y aprendizaje

Papel de la formación hipocampal en la consolidación de la memoria

Células de lugar de la formación hipocampal

Papel de la potenciación a largo plazo en el aprendizaje relacional

Modulación de las funciones hipocampales por aferencias monoaminérgicas y colinérgicas

Explicaciones teóricas del funcionamiento hipocampal

Resumen intermedio

El paciente H. M. padecía una amnesia relativamente pura. Su capacidad intelectual y su memoria verbal inmediata parecen ser normales. Puede repetir siete cifras en orden directo y cinco en orden inverso, puede mantener una conversación, formular frases y realizar cálculos aritméticos mentalmente. No puede acordarse de los acontecimientos que ocurrieron varios años antes de su intervención quirúrgica, pero puede evocar muy bien los recuerdos más antiguos. No presentó ningún cambio de personalidad después de la intervención y parece ser habitualmente educado y afable.

Sin embargo, desde la intervención ha sido incapaz de aprender nada nuevo. No puede identificar por su nombre a las personas que conoció después de la operación (realizada en 1953, cuando tenía 27 años). Su familia se cambió de domicilio después de su intervención y él nunca aprendió a orientarse en su nuevo barrio. (Actualmente vive en una institución, donde pueden cuidar de él). Es consciente de su trastorno y a menudo dice cosas como éstas:

Cada día no tiene relación con los demás, sean cuales sean las satisfacciones o los disgustos que haya tenido... Incluso ahora mismo me estoy preguntado si he dicho o hecho algo inconveniente. Verá, en este momento todo me parece claro, pero ¿qué acaba de pasar hace un momento? Eso es lo que me preocupa. Es como despertar de un sueño: no recuerdo nada (Milner, 1970, p. 37).

H. M. puede recordar una reducida cantidad de información verbal siempre que no se le distraiga; la repetición constante permite que mantenga la información en su memoria inmediata durante bastante tiempo. Sin embargo, la repetición no parece tener ningún efecto a largo plazo: si se distrae un momento, olvida por completo lo que estaba repitiendo. Desempeña muy bien las tareas repetitivas. Desde luego, ya que olvida tan pronto lo que ha sucedido antes, no se aburre con facilidad. Puede leer indefinidamente la misma revista o reírse de los mismos chistes, creyendo cada vez que son recientes y nuevos. Acostumbra a pasar el tiempo resolviendo crucigramas y viendo la televisión.

En el capítulo 13 se examinaron formas relativamente simples de aprendizaje, que pueden entenderse como cambios en los circuitos neuronales que detectan determinados estímulos o como un fortalecimiento de las conexiones entre neuronas que analizan información sensorial y neuronas que producen respuestas. Pero la mayoría de las formas de aprendizaje son más complejas: la mayor parte de los recuerdos de objetos y sucesos reales se relacionan con otros recuerdos. Ver la fotografía de un viejo amigo puede hacer recordar su nombre y los movimientos de fonación que hay que hacer para pronunciarlo. Asimismo puede hacer recordar cosas que se han hecho con ese amigo: lugares que se han visitado, conversaciones que se han mantenido y experiencias que se han

compartido. Cada uno de estos recuerdos puede incluir una serie de acontecimientos, a los que se añaden imágenes visuales y sonidos, que se podrán recordar en la secuencia adecuada. Obviamente, los circuitos neurales de la corteza visual de asociación que reconocen la cara del amigo se conectan con circuitos de muchas otras regiones del encéfalo, y estos circuitos se conectan con muchos otros. En este capítulo se examinan las investigaciones sobre aprendizaje relacional, el cual incluye el establecimiento y la recuperación de recuerdos de acontecimientos y de episodios.

Amnesia anterógrada en seres humanos

Uno de los fenómenos más espectaculares e intrigantes que causan las lesiones cerebrales es la amnesia anterógrada; ésta, a primera vista, parece ser una incapacidad de aprender nueva información. No obstante, cuando se examina este fenómeno más detenidamente se observa que las capacidades básicas de aprendizaje perceptivo, aprendizaje estímulo-respuesta y aprendizaje motor se mantienen, aunque el aprendizaje relacional complejo, del tipo que se acaba de describir, ha desaparecido. En el presente apartado se estudia la naturaleza de la amnesia anterógrada en seres humanos y su sustrato anatómico. En el apartado siguiente se analizan las investigaciones referentes a este tema realizadas con animales de laboratorio.

El término **amnesia anterógrada** se refiere a las dificultades para aprender información nueva. Una persona con amnesia anterógrada pura puede recordar sucesos ocurridos en el pasado, en la época previa a que ocurriera la lesión cerebral; pero no puede retener la información con que se encontró *después de la lesión*. En contraposición, el término **amnesia retrógrada** alude a la incapacidad de recordar acontecimientos que ocurrieron antes de que tuviera lugar la lesión cerebral (véase la *figura 14.1*). Como se verá, la amnesia anterógrada pura es poco frecuente; habitualmente se da también un cierto grado de amnesia retrógrada respecto a los sucesos ocurridos durante un período de tiempo previo a la lesión.

amnesia anterógrada Amnesia de los acontecimientos que ocurren después de alguna alteración cerebral, como un traumatismo craneoencefálico o ciertas enfermedades cerebrales degenerativas.

amnesia retrógrada Amnesia de los acontecimientos que precedieron a una alteración cerebral, como traumatismo craneoencefálico o choque electroconvulsivo.

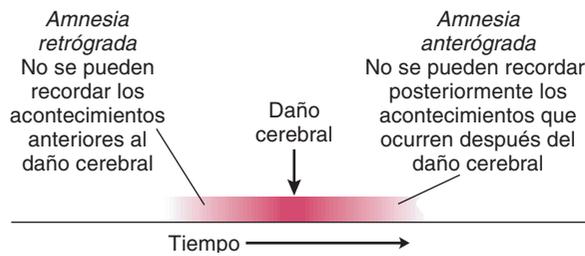


figura 14.1

Definición esquemática de la amnesia retrógrada y la amnesia anterógrada.

En 1889, Sergei Korsakoff, un médico ruso, describió por primera vez un grave deterioro de la memoria provocado por daño cerebral, trastorno que ha recibido su nombre. El síntoma más básico del **síndrome de Korsakoff** es una amnesia anterógrada grave: los pacientes parecen incapaces de fijar nuevos recuerdos, aunque todavía consiguen recordar los antiguos. Pueden conversar con normalidad y recordar acontecimientos que sucedieron mucho antes de que ocurriera el daño cerebral, pero no son capaces de recordar acontecimientos sucedidos después.

El síndrome de Korsakoff, por lo general (pero no siempre) es una consecuencia del alcoholismo crónico. El trastorno se debe en realidad a una deficiencia de tiamina (vitamina B₁), causada por el alcoholismo (Adams, 1969; Haas, 1988). Debido a que los alcohólicos reciben una importante cantidad de calorías del alcohol que ingieren, su dieta suele ser deficiente, de modo que su ingesta de vitaminas es, en consecuencia, escasa. Por otra parte, el alcohol interfiere en la absorción intestinal de tiamina. La deficiencia resultante produce daño cerebral. La tiamina es esencial para uno de los pasos del metabolismo: la carboxilación del piruvato, un producto intermedio en la degradación de carbohidratos, grasas y aminoácidos. En ocasiones, el síndrome de Korsakoff se manifiesta en personas que han estado gravemente desnutridas y por ello se les han administrado infusiones intravenosas de glucosa; las células cerebrales resultan dañadas al disponer repentinamente de glucosa sin tener la cantidad adecuada de tiamina para metabolizarla, probablemente debido a que acumulan piruvato. De ahí que el tratamiento médico habitual sea administrar tiamina junto con la glucosa intravenosa a los pacientes gravemente desnutridos. La localización del daño cerebral que origina el síndrome de Korsakoff se estudiará más adelante en este capítulo.

Otro síntoma del síndrome de Korsakoff es la **confabulación**. Cuando a una persona que sufre este trastorno se le pregunta sobre lo que le ha ocurrido recientemente, a menudo se inventa algo en vez de decir simplemente: «No lo recuerdo». (Adviértase que *confabular* tiene la

misma raíz que *fábula*). En las confabulaciones pueden mezclarse cosas que han ocurrido en realidad, o pueden ser por completo ficticias. Las personas que confabulan no están tratando de engañar deliberadamente; parecen creer que lo que están diciendo ha sucedido realmente. Más adelante en este capítulo se describirán algunas investigaciones sobre la confabulación.

La amnesia anterógrada también puede deberse a lesiones del lóbulo temporal. Scoville y Milner (1957) refirieron que la extirpación bilateral de la región medial del lóbulo temporal producía en seres humanos un deterioro mnésico que, aparentemente, era idéntico al observado en el síndrome de Korsakoff. Se habían realizado una treintena de intervenciones en sujetos psicóticos en un intento de aliviar su trastorno mental, pero hasta que tal intervención se le practicó al paciente H. M. no se descubrió la amnesia anterógrada. La conducta de los pacientes psicóticos estaba ya tan alterada que no se había detectado su amnesia. Sin embargo, el paciente H. M. tenía un nivel de inteligencia razonable y no era psicótico; por lo que su déficit posoperatorio se descubrió inmediatamente. Se le había practicado la intervención quirúrgica como tentativa de tratar sus extremadamente graves síntomas de epilepsia, la cual no podía controlarse siquiera con elevadas dosis de medicamentos anticonvulsivos. Parece ser que la epilepsia había sido provocada por un traumatismo craneoencefálico que sufrió cuando, a la edad de nueve años, le atropelló una bicicleta (Corkin y cols., 1997).

La intervención quirúrgica solucionó satisfactoriamente las crisis epilépticas de H. M., pero se hizo evidente que la operación le había producido un grave deterioro de memoria. Posteriormente, Scoville y Milner (1957) examinaron a ocho de los pacientes psicóticos que tenían un grado de lucidez suficiente como para cooperar con ellos. Una evaluación minuciosa reveló que algunos de estos pacientes también padecían amnesia anterógrada; el déficit de memoria parecía darse sólo si se había extirpado el hipocampo. Los investigadores concluyeron que el hipocampo era la estructura fundamental destruida por la cirugía. Desde que se descubrió que la lobectomía temporal medial bilateral provoca amnesia anterógrada, los neurocirujanos dejaron de hacerlas y actualmente tienen la precaución de intervenir sólo en uno de los lóbulos temporales.

síndrome de Korsakoff Amnesia anterógrada permanente provocada por un daño cerebral resultante de alcoholismo crónico o malnutrición.

confabulación Relato de recuerdos de acontecimientos que no han ocurrido, sin intención de engañar; se observa en personas con síndrome de Korsakoff.

Descripción básica

La historia de H. M. y sus déficits de memoria se han descrito en la introducción de este capítulo (Milner, Corkin y Teuber, 1968; Milner, 1970; Corkin y cols., 1981). Debido a que es un caso de amnesia relativamente pura, se ha estudiado exhaustivamente. Milner y sus colaboradores basaron las siguientes conclusiones en este patrón de déficits:

1. *El hipocampo no es la sede de la memoria a largo plazo, ni es necesario para la recuperación de recuerdos a largo plazo.* Si lo fuera, H. M. no hubiera sido capaz de recordar acontecimientos de etapas tempranas de su vida, no hubiera sabido como hablar ni cómo vestirse, etc.
2. *El hipocampo no es la sede de la memoria inmediata (a corto plazo).* Si lo fuera, H. M. no hubiera sido capaz de mantener una conversación, porque no recordaría el tiempo suficiente lo que el otro le había dicho como para pensar en una respuesta.
3. *El hipocampo interviene en la transformación de la memoria inmediata (a corto plazo) en memoria a largo plazo.* Esta conclusión se basa en una hipótesis concreta sobre la función de la memoria: la memoria inmediata de un acontecimiento se retiene mediante la actividad neural, y la memoria a largo plazo consiste en cambios bioquímicos o estructurales relativamente permanentes de las neuronas. Esta conclusión parece explicar razonablemente el hecho de que, cuando se le presentaba información nueva, H. M. parecía comprenderla y recordarla mientras estaba pensando en ella, pero nunca consiguió registrar la información de modo permanente.

Como se verá, estas tres conclusiones son demasiado simples. Estudios posteriores de pacientes con amnesia anterógrada indican que los hechos son más complejos (y más interesantes) de lo que parecían en un principio. Pero para apreciar el significado de los hallazgos de investigaciones más recientes, se han de comprender estas tres conclusiones y recordar los datos que condujeron a ellas.

Muchos psicólogos piensan que el aprendizaje consta de, al menos, dos fases: memoria a corto plazo y memoria a largo plazo. Entienden la memoria a corto plazo como un modo de almacenar temporalmente una cantidad limitada de información, y la memoria a largo plazo como un medio de almacenar una cantidad ilimitada (o, por lo menos, una cantidad considerablemente elevada) de información de manera permanente. La **memoria a corto plazo** es una memoria inmediata de los estímulos que se acaban de percibir. Se puede recordar un nuevo elemento de información (como un número de teléfono) durante tanto tiempo como se quiera practicando un tipo particular de conducta: la repetición. Sin embargo, una vez que se deja de repetir la información, se podrá o no ser

capaz de recordarla más tarde; es decir, la información podrá ser almacenada, o no, como **memoria a largo plazo**.

La memoria a corto plazo sólo puede retener una cantidad limitada de información. Para comprobar este hecho, léanse los siguientes números sólo una vez y luego, con los ojos cerrados, repítanse.

1 4 9 2 3 0 7

Seguramente no se habrán tenido problemas para recordarlos. Ahora, inténtese recordar la siguiente serie de números, leyéndolos una sola vez antes de cerrar los ojos.

7 2 5 2 3 9 1 6 5 8 4

Muy pocas personas son capaces de repetir once números; de hecho, quizás ni siquiera se haya intentado hacerlo al ver que eran muchos números. Por lo tanto, la memoria a corto plazo tiene límites definidos. Claro está que, si se quisiera hacerlo, se podrían recitar los números una y otra vez hasta memorizarlos; es decir, se podría repasar la información existente en la memoria a corto plazo hasta que finalmente se almacenara como memoria a largo plazo. Ésta no tiene límites conocidos; como sugiere su nombre, es relativamente duradera. Supuestamente, es el resultado de cambios en la fuerza de las sinapsis, tales como los cambios responsables de la potenciación a largo plazo. Si se deja de pensar en algo que se acaba de percibir (es decir, algo que está en la memoria a corto plazo), se puede recordar o no la información más tarde. Sin embargo, la información de la memoria a largo plazo no necesita repetirse continuamente; una vez que se ha aprendido algo se puede dejar de pensar en ello hasta que se necesite la información en un futuro.

El modelo más sencillo del proceso de memoria sostiene que la información sensorial ingresa en la memoria a corto plazo, la repetición la mantiene allí y, por último, la información sigue su camino hasta la memoria a largo plazo, donde se almacena de modo permanente. La transformación de la memoria a corto plazo en memoria a largo plazo se ha denominado **consolidación**, ya que los recuerdos, por decirlo así, se «solidifican» (véase la *figura 14.2*).

Ahora se pueden entender las conclusiones originales de Milner y colaboradores: si la memoria a corto plazo

memoria a corto plazo Memoria inmediata de los acontecimientos, que puede consolidarse o no en memoria a largo plazo.

memoria a largo plazo Memoria relativamente estable de acontecimientos que ocurrieron en un pasado lejano, por contraposición a la memoria a corto plazo.

consolidación Proceso por el cual las memorias a corto plazo se convierten en memorias a largo plazo.

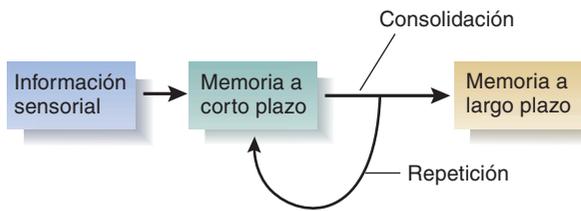


figura 14.2

Modelo simplificado del proceso de aprendizaje.

de H. M. está intacta y puede recordar acontecimientos previos a la intervención, el problema ha de ser que la consolidación no ocurre. Así pues, el papel de la formación hipocampal en la memoria consiste en consolidar (convertir la memoria a corto plazo en memoria a largo plazo).

Capacidades de aprendizaje preservadas

El déficit de memoria de H. M. resulta sorprendente y espectacular. Sin embargo, cuando se estudia más detenidamente a H. M. y a otros pacientes con amnesia anterógrada se hace evidente que la amnesia no constituye una incapacidad total de aprendizaje. Cuando se entrena y se examina adecuadamente a los pacientes, se observa que tienen capacidad de llevar a cabo tres de los cuatro tipos principales de aprendizaje descritos en el capítulo 13: aprendizaje perceptivo, aprendizaje estímulo-respuesta y aprendizaje motor.

En primer lugar se analizará el aprendizaje perceptivo. En la figura 14.3 se muestran dos de los elementos de una prueba para apreciar la capacidad de reconocer dibujos incompletos; obsérvese que los dibujos se van completando sucesivamente (véase la **figura 14.3**). Primero se muestra a los sujetos la versión menos completa (serie I) de cada uno de los veinte dibujos diferentes. Si no reconocen una de las figuras (la mayoría de las personas no reconocen la serie I), se les presenta una versión más completa hasta que la identifican. Una hora más tarde, se vuelve a examinar a los sujetos para evaluar su grado de retención, empezando por la serie I. A H. M. se le aplicó esta prueba, y, cuando se le volvió a pasar una hora después, mostró una mejoría considerable (Milner, 1970). Al aplicársela cuatro meses más tarde, *aún* seguía mostrando esta mejoría. Su rendimiento no era tan bueno como el de los sujetos normales del grupo de referencia, pero daba señales inequívocas de retención a largo plazo. (Puede intentarse hacer esta tarea viendo la **animación 14.1: Tareas de memoria implícita: dibujos incompletos.**)

Para saber más acerca de los dibujos incompletos, véase el CD interactivo



figura 14.3

Ejemplos de dibujos incompletos.

(Reproducido con autorización del autor y los editores de Gollin, E. S.: *Developmental studies of visual recognition of incomplete objects. Perceptual and Motor Skills*, 1960, 11, 289-298).

Johnson, Kim y Risse (1985) hallaron que pacientes con amnesia anterógrada podían aprender a reconocer rostros y melodías. Interpretaron melodías desconocidas de canciones coreanas a pacientes amnésicos, y observaron que al examinarlos más tarde preferían estas melodías a las que no habían oído nunca. Los investigadores también les presentaron fotografías de dos hombres, junto con la historia de sus vidas. Uno de ellos era deshonesto, mezquino y depravado, y el otro era lo suficientemente amable como para invitar a otra persona a cenar a su casa. Veinte días después, los pacientes con amnesia dijeron que les gustaba más la fotografía del hombre «amable» que la del «deshonesto».

Los científicos han logrado asimismo demostrar que H. M. y otros sujetos con amnesia eran capaces de un aprendizaje estímulo-respuesta. Por ejemplo, Woodruff-Pak (1993) advirtió que H. M. y otro paciente con amnesia anterógrada podían aprender una respuesta de parpadeo adquirida mediante condicionamiento clásico. H. M. incluso demostraba recordar la tarea dos años más tarde: volvió a adquirir la respuesta tras una décima parte del número de ensayos que se habían necesitado la vez anterior. Sidman, Stoddard y Mohr (1968) lograron enseñar al paciente H. M. una tarea de condicionamiento



figura 14.4

Tarea de dibujo en espejo.

instrumental —una tarea de discriminación visual en la que se le daba dinero cuando la respuesta era correcta—.

Por último, varios estudios han demostrado que pacientes con amnesia anterógrada tienen capacidad de aprendizaje motor. Milner y sus colegas presentaron a H. M. una tarea de dibujo en espejo (Milner, 1965). Este procedimiento requiere que el sujeto marque con un lápiz el contorno de una figura (en este caso, una estrella) mientras la está viendo en un espejo (véase la *figura 14.4*). Esta tarea puede parecer sencilla, pero en realidad es más bien difícil y se precisa cierto entrenamiento para hacerla bien. Con la práctica, H. M. llegó a tener habilidad en la tarea de dibujo en espejo; sus errores disminuyeron considerablemente durante la primera sesión, y esta mejoría se mantuvo en los días siguientes a la prueba. (El autor ha elaborado una versión computarizada de esta tarea en la *animación 14.1: Tareas de memoria implícita: dibujo en espejo*.)

Reber y Squire (1998) averiguaron que sujetos con amnesia anterógrada podían aprender a apretar una tecla de modo secuencial. Sentados frente a una pantalla de ordenador, veían que aparecía un asterisco —aparentemente al azar— en uno de cuatro posibles emplazamientos. Su tarea consistía en pulsar aquella de las cuatro teclas que correspondía al emplazamiento del asterisco. En cuanto lo hacían; éste cambiaba a una nueva posición y ellos pulsaban la tecla correspondiente (véase la *figura 14.5*).

Para saber más acerca del dibujo en espejo, véase el CD interactivo.



Aunque los experimentadores no se lo decían a los sujetos, la secuencia de pulsaciones de la tecla especificada por el asterisco móvil no era aleatoria. Por ejemplo, ésta podía ser DBCACBDCBA, una serie de 10 elementos que se repetía continuamente. Con la práctica, los sujetos llegaron a hacer la tarea cada vez más deprisa. Es obvio que su ritmo aumentaba porque habían aprendido la secuencia, ya que si ésta cambiaba, su rendimiento disminuía. Los sujetos con amnesia aprendieron la tarea exactamente igual que los sujetos normales.

Como se puede ver, los pacientes con amnesia anterógrada tienen capacidad de diversos tipos de aprendizaje perceptivo, aprendizaje estímulo-respuesta, y aprendizaje motor.

Memoria declarativa y no declarativa

Si los pacientes con amnesia pueden aprender semejantes tareas, cabría preguntarse ¿por qué se les llama *amnésicos*? La respuesta es la siguiente: aunque los pacientes pueden aprender a realizarlas, no recuerdan nada respecto a haberlas aprendido. No recuerdan a los experimentadores, ni la habitación en la que tuvo lugar el entrenamiento, ni los instrumentos que se utilizaron, ni algún suceso que ocurriera durante el entrenamiento. Aunque H. M. aprendió a reconocer los dibujos incompletos, decía no haberlos visto nunca. Aunque los pacientes amnésicos del estudio de Johnson, Kim y Risse aprendieron a preferir algunas de las melodías coreanas, no reconocían haberlas oído antes; ni tampoco recordaban haber visto las fotografías de los dos hombres jóvenes. Aunque H. M. adquirió satisfactoriamente mediante condicionamiento clásicamente una respuesta de parpa-

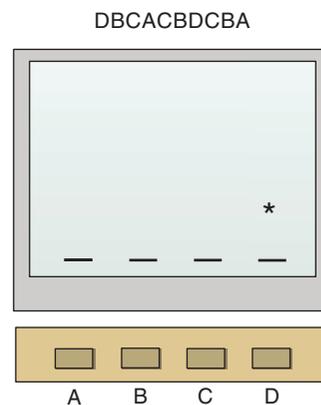


figura 14.5

Procedimiento utilizado en el estudio de Reber y Squire (1998). Los sujetos pulsaban la tecla correspondiente, siguiendo la secuencia indicada por el movimiento del asterisco que aparece en la pantalla.

deo, no recordaba al experimentador, ni el aparato ni la cinta que llevaba en la cabeza para sujetar el dispositivo que soplabla aire en su ojo.

En el experimento de Sidman, Stoddard y Mohr, pese a que H. M. aprendió a ejecutar la respuesta correcta (apretar un panel con el dibujo de un círculo), no podía recordar haberlo hecho. Así, cuando H. M. ya había aprendido la tarea, los investigadores le interrumpieron, hicieron que contara su dinero (para distraerle un rato) y le pidieron que dijera lo que se suponía tenía que hacer. H. M. pareció sorprenderse con la pregunta; no tenía la más remota idea. Pero cuando volvieron a presentarle los estímulos dio inmediatamente la respuesta correcta. Por último, aunque los sujetos con amnesia del estudio de Reber y Squire obviamente aprendieron la secuencia de movimientos de los dedos, eran por completo inconscientes de que en realidad se trataba de una secuencia: creían que el movimiento del asterisco era aleatorio.

Ya debería estar claro que los términos *aprendizaje* y *memoria* se refieren a una serie de procesos diferentes. Por ejemplo, tal como se vio en los capítulos 11 y 13, la amígdala interviene en el aprendizaje emocional —especialmente en el establecimiento de las respuestas emocionales condicionadas—. El estudio realizado por Bechara y cols. (1995) demostró que el hipocampo y la amígdala desempeñan funciones muy distintas en la formación de los recuerdos emocionales y los episódicos. Los investigadores estudiaron a pacientes con lesiones cerebrales diferentes. El paciente S. M. tenía un daño bilateral de la amígdala, mientras que el paciente W. C. tenía un daño bilateral del hipocampo. Se les presentó a los pacientes una serie aleatoria de luces rojas, verdes, amarillas y azules. Cada vez que se presentaba la luz azul, los experimentadores hacían sonar una bocina de barco que hacía un ruido muy fuerte —y muy desagradable—. El ruido provocó una reacción emocional en todos los sujetos: un cambio en la resistencia eléctrica de la piel debido al aumento de actividad del sistema nervioso simpático. El paciente W. C., que tenía daño hipocámpal, presentó una respuesta emocional condicionada: un cambio en la resistencia de la piel cuando se presentaba la luz azul. Como se podría predecir, el paciente S. M., con lesión en la amígdala, no mostró dicha respuesta. Por lo tanto, las lesiones de la amígdala alteran el establecimiento de respuestas emocionales condicionadas sencillas, pero no así las lesiones del hipocampo.

memoria declarativa Memoria que puede expresarse verbalmente, como el recuerdo de los acontecimientos que sucedieron en el pasado de una persona.

memoria no declarativa Memoria cuya formación no depende de la formación hipocámpal; término genérico que incluye a la memoria perceptiva, de estímulo-respuesta y motora.

Al preguntar a los pacientes acerca de lo que había ocurrido, se observó el patrón opuesto. El paciente S. M., con lesión en la amígdala, dijo que la bocina de barco había sonado cada vez que se presentaba la luz azul. El paciente W. C., que tenía daño hipocámpal, no pudo recordar nada de lo sucedido durante el procedimiento experimental. (Un tercer paciente, R. H., sufría daño bilateral tanto del hipocampo como de la amígdala. En este paciente ambos tipos de aprendizaje estaban afectados). Es evidente que los recuerdos episódicos y los recuerdos emocionales condicionados implican circuitos neurales diferentes; saber que un estímulo se asocia con el suceso de un acontecimiento nocivo no es lo mismo que tener una respuesta condicionada de miedo ante ese estímulo.

Obviamente, la distinción entre lo que las personas con amnesia anterógrada pueden o no pueden aprender es importante, ya que refleja la organización básica del proceso de aprendizaje. Es evidente que hay al menos dos categorías principales de memoria. Los psicólogos les han dado varios nombres diferentes. Por ejemplo, algunos investigadores (Eichenbaum, Otto y Cohen, 1992; Squire, 1992) sugieren que los pacientes con amnesia anterógrada no pueden establecer **memorias declarativas**, que se han definido como aquellas «explícitamente disponibles para el recuerdo deliberado de hechos, acontecimientos o estímulos específicos» (Squire, Shimamura y Amaral, 1989, p. 218). Es obvio que el término *declarativa* procede de *declarar*, el cual significa «proclamar, anunciar». Dicho término refleja el hecho de que los pacientes con amnesia anterógrada no pueden hablar de las experiencias vividas a partir del momento de la lesión cerebral. Por tanto, según Squire y sus colaboradores, la memoria declarativa es memoria de acontecimientos y hechos acerca de los que se puede pensar y hablar.

La otra categoría de memoria, a menudo denominada **memoria no declarativa**, incluye casos de aprendizaje perceptivo, estímulo-respuesta y motor de los que no necesariamente se es consciente. (Algunos psicólogos se refieren a estas dos categorías como memorias *explícita* e *implícita*, respectivamente.) Las memorias no declarativas parecen operar de manera automática. No requieren un intento deliberado de memorizar algo por parte de quien aprende. No parecen incluir hechos; en cambio, controlan comportamientos. Ante una pregunta sobre un hecho que se ha aprendido o sobre algo que se ha experimentado, se evocan imágenes en el sistema de memoria declarativa (o explícita) que pueden describirse con palabras. Por ejemplo, supongamos que alguien nos pregunta cuántas ventanas tiene nuestra casa. Si nunca antes hemos respondido a esa pregunta, probablemente lo hagamos recorriendo mentalmente la casa, yendo de habitación en habitación y contando las ventanas que vemos. La pregunta evoca la imagen (es decir, hace que invoquemos un recuerdo), que entonces se examina.

Por lo contrario, las memorias no declarativas (implícitas) no son algo sobre lo que se pueda contestar preguntas. Supongamos que aprendemos a montar en bicicleta. Lo hacemos de modo bastante consciente y establecemos una memoria declarativa de nuestros intentos: quién nos ayudó a aprender, por dónde fuimos, cómo nos sentimos, cuantas veces nos caímos, etc. Pero también formamos memorias no declarativas del tipo estímulo-respuesta y motor: *aprendemos a montar* en bicicleta. Aprendemos a hacer ajustes automáticos con las manos y el cuerpo que mantengan nuestro centro de gravedad encima de las ruedas. La mayoría de nosotros no es capaz de describir las reglas que rigen esa conducta. Por ejemplo, ¿qué se supone que se debería hacer si uno está a punto de caerse hacia la derecha mientras monta en bicicleta? Muchos ciclistas dirían que lo compensan inclinándose hacia la izquierda. Pero están equivocados: lo que en realidad hacen es girar el manillar a la derecha. Inclinarse hacia la izquierda de hecho haría que se cayeran antes, porque ello forzaría a la bicicleta aún más hacia la derecha. Lo importante es que, pese a haber aprendido a hacer los movimientos adecuados (lo cual implica un aprendizaje estímulo-respuesta y un aprendizaje motor), no necesariamente son capaces de describir con palabras cuáles son esos movimientos.

Graf, Squire y Mandler (1984) demostraron que existe aprendizaje perceptivo de estímulos verbales en sujetos con amnesia anterógrada. Presentaron listas de palabras de seis letras a sujetos con amnesia y sin amnesia, pidiéndoles que estudiaran atentamente cada una de las palabras y las calificaran atendiendo a cuánto les gustaban. El objetivo de la calificación era asegurarse de que los sujetos dedicaran cierto tiempo a pensar en cada palabra. Luego les administraron dos tipos de pruebas de memoria. En el caso de *memoria explícita* (memoria declarativa) se les pedía a los sujetos que recordaran las palabras que habían visto. En el caso de *memoria implícita* (memoria no declarativa) presentaban tarjetas con las tres primeras letras de las palabras. Por ejemplo, si una de las palabras presentadas había sido DEFINIR, se les mostraba una tarjeta con las letras DEF. Varias otras palabras de siete letras, además de *definir*, empiezan con las letras DEF, tales como *defecar*, *defecto*, *defensa*, *deferir*, *déficit* y *deforme*, así que hay varias respuestas posibles. Los investigadores pidieron sólo a los sujetos que dijeran la primera palabra que se les ocurriera que empezara con esas letras. Como se representa en la figura 14.6, los sujetos con amnesia recordaron explícitamente menos de la mitad de las palabras que los sujetos del grupo de referencia, pero ambos grupos tuvieron un rendimiento similar en la tarea de memoria implícita (véase la *figura 14.6*).

En la tabla 14.1 se enumeran las tareas de memoria declarativa y no declarativa hasta aquí descritas.

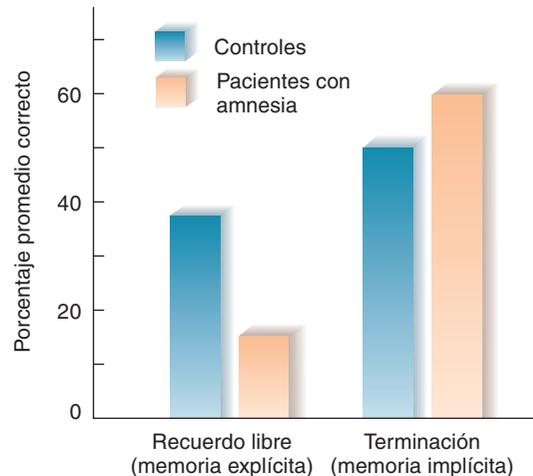


figura 14.6

Memoria explícita e implícita de pacientes con amnesia y sujetos del grupo de referencia. El rendimiento de los pacientes con amnesia se vio afectado cuando se les instruyó para que intentaran recordar palabras que habían visto previamente, pero no cuando se les pidió que dijeran la primera palabra que les viniera a la cabeza.

(Basado en datos de Graf, Squire y Mandler, 1984).

Amnesia anterógrada: fallo del aprendizaje relacional

Como se ha visto, la amnesia anterógrada parece ser una pérdida de la capacidad de establecer nuevas memorias declarativas; la capacidad de establecer nuevas memorias no declarativas (perceptivas, de estímulo-respuesta o motoras) se conserva. ¿Qué son, exactamente, las memorias declarativas? ¿Son memorias *verbales*? ¿Se trata sólo de que las personas con amnesia anterógrada no pueden aprender nueva información verbal?

Es evidente que el aprendizaje verbal *está* afectado en la amnesia anterógrada. Gabrieli, Cohen y Corkin (1988) observaron que no parece que el paciente H. M. hubiera aprendido ninguna palabra incorporada a la lengua inglesa después de su operación. Por ejemplo, H. M. definió los términos ingleses *biodegradable* (igual en castellano) como «dos grados», *flower child* (niño hippie) como «persona joven que cultiva flores»; y *soul food* (cocina tradicional de los negros americanos) como «indulgencia». Conforme señalaron los investigadores, el inglés actual era para H. M. hasta cierto punto, una lengua extranjera. Pero las memorias declarativas no son necesariamente memorias *verbales*, consisten en volver a describir cosas o acontecimientos de los que se ha tenido una experiencia previa.

La amnesia anterógrada consiste en algo más que un déficit de memoria verbal. Pensemos en las formas más complejas de memoria declarativa: los recuerdos de epi-

tabla 14.1

Ejemplos de tareas de memoria declarativa y no declarativa

TAREAS DE MEMORIA DECLARATIVA	
Recordar experiencias pasadas	
Aprender palabras nuevas	
Recordar palabras (DEF___)	
TAREAS DE MEMORIA NO DECLARATIVA	TIPO DE APRENDIZAJE
Dibujos incompletos	Perceptivo
Reconocimiento más rápido de palabras e imágenes	Perceptivo
Reconocimiento de rostros	Perceptivo (¿y estímulo-respuesta?)
Reconocimiento de melodías	Perceptivo
Condicionamiento clásico (palpebral)	Estímulo-respuesta
Condicionamiento instrumental (escoger círculo)	Estímulo-respuesta
Dibujo en espejo	Motor
Secuencia de pulsación de una tecla	Motor
Respuesta emocional condicionada (luz azul + bocina de barco)	Estímulo-respuesta
Completar palabras (DEF___)	Estímulo-respuesta

sodios concretos. La **memoria episódica** consiste en un repertorio de percepciones de acontecimientos, organizadas temporalmente e identificadas por un contexto particular. Por ejemplo, analicemos nuestro recuerdo acerca del desayuno de esta mañana. Yo me he puesto la bata y las zapatillas, he bajado las escaleras, he hecho café, me he tomado un zumo de naranja, he hecho unas tortitas, y me lo he comido en la mesa que está al lado de la ventana. Si quisiera (y pensara que al lector le interesa), podría dar muchos más detalles. Lo que importa es que la memoria contiene muchos sucesos, organizados en el tiempo. Pero ¿diríamos que mi memoria es una memoria *verbal*? Está claro que no; lo que recuerdo acerca de mi experiencia de esta mañana son percepciones de una serie de *acontecimientos*, no una serie de *palabras*. No recuerdo palabras sino percepciones: la imagen de la nieve cayendo fuera, la sensación del suelo frío reemplazada por el calor confortable de las zapatillas, el olor de los granos de café al abrir el recipiente, el ruido áspero del molinillo de café, etc.

¿Qué ha desatado mis recuerdos del desayuno de esta mañana? En este caso, los suscitaron mis reflexiones

sobre cómo explicar un determinado concepto. Pero supongamos que alguien nos pide que le hablemos de nuestro desayuno de hoy. Sus palabras nos traerán a la mente recuerdos sobre lo que ha ocurrido, y luego le describiríamos estos recuerdos. Esto parece bastante sencillo, pero en realidad lo que ocurre ha de ser extraordinariamente complejo. La frase el *desayuno de esta mañana* nos hace pensar en un episodio concreto. Nuestra memoria contiene muchos detalles acerca de muchos desayunos, y, si quisiéramos, podríamos describir gran cantidad de ellos. La característica que los distingue es el contexto: el desayuno de hoy, el de ayer, el primer desayuno en la habitación de un hotel de París, etc. ¿Cómo los mantenemos cada uno en su lugar y hablamos del desayuno pertinente?

Obviamente, los recuerdos han de estar organizados. Cuando alguien nos pregunta acerca del desayuno de esta mañana, sus palabras traen a nuestra mente un *conjunto* de memorias perceptivas (recuerdos de acontecimientos que sucedieron en un momento y lugar determinados). ¿Qué tiene que ver la formación hipocampal con dicha habilidad? La explicación más probable es que durante la experiencia original de algún modo vincule una serie de percepciones, de manera que sus recuerdos, asimismo, quedan ligados. La formación hipocampal nos capacita para aprender la *relación* que existe entre los estímulos que estaban presentes en dicho momento —el *contexto* en el cual ocurrió el episodio— y los acontecimientos en sí mismos. Como se expuso anteriormente, quienes padecen amnesia anterógrada pueden establecer memorias perceptivas. Como han demostrado los estudios de aprendizaje perceptivo (*priming*), una vez que han visto algo es más probable que lo reconozcan en una ocasión posterior. Pero sus memorias perceptivas están aisladas; los recuerdos referentes a objetos y acontecimientos específicos no están vinculados entre sí o al contexto en el que sucedieron. De manera que ver a una persona determinada no les hace acordarse de otras veces en que la han visto, ni las cosas que han hecho juntos. La amnesia anterógrada parece consistir en una pérdida de la capacidad para aprender lo que se refiere a relaciones entre estímulos, incluyendo el momento y el lugar en el que sucedieron y el orden en que ocurrieron.

¿Por qué se ha introducido aquí el término *aprendizaje relacional*? ¿Por qué no se utiliza sólo el término *declarativo*? Si únicamente se tiene en cuenta a seres humanos, quizá no habría razón alguna para introducir un nuevo término. Pero, tal como se verá más adelante, los animales que carecen de lenguaje también pueden presentar

memoria episódica Memoria de un conjunto de percepciones de sucesos, organizadas en el tiempo y reconocidas por darse en un contexto determinado.

amnesia anterógrada. Y es evidente que el término *declarativo* no puede aplicarse a animales que son incapaces de hablar. Por lo tanto, hay que ir más allá de la distinción entre verbal y no verbal para comprender cuáles son las funciones que se han alterado. Y eso es exactamente lo que se hará cuando se consideren, más adelante en este capítulo, las investigaciones realizadas con animales de laboratorio. Allí se explicará más detenidamente la noción de aprendizaje relacional, en la sección dedicada a las hipótesis sobre el funcionamiento del hipocampo.

Anatomía de la amnesia anterógrada

El fenómeno de la amnesia anterógrada (y sus implicaciones para la naturaleza del aprendizaje relacional) ha llevado a los investigadores a estudiarlo en animales de laboratorio. Pero, antes de revisar aquí dichas investigaciones (que han aportado algunos resultados muy interesantes), deberíamos examinar el daño cerebral que origina la amnesia anterógrada. Hay algo que se sabe a ciencia cierta: la lesión del hipocampo, o de regiones que le suministran aferencias y que reciben sus eferencias, produce amnesia anterógrada.

Conexiones de la formación hipocampal con el resto del encéfalo

Como se vio en el capítulo 13, la formación hipocampal incluye a la circunvolución dentada, los campos CA del propio hipocampo y el subículo (y sus subregiones). La aferencia más importante que recibe la formación hipocampal proviene de la corteza entorrinal; las neuronas de ésta última tienen axones que terminan en la circunvolución dentada, en el campo CA3 y en el campo CA1. A su vez, la corteza entorrinal recibe sus aferencias de la amígdala, de varias regiones de la corteza límbica y de todas las regiones de neocorteza asociativa; ya sea directamente o a través de dos regiones adyacentes de corteza límbica: la **corteza perirrinial** y la **corteza parahipocampal**. En conjunto, estas tres regiones constituyen la corteza límbica del lóbulo temporal medial (véase la *figura 14.7*).

corteza perirrinial Región de la corteza límbica adyacente a la formación hipocampal que, junto con la corteza parahipocampal, transmite información entre la corteza entorrinal y otras regiones cerebrales.

corteza parahipocampal Región de la corteza límbica adyacente a la formación hipocampal que, junto con la corteza perirrinial, transmite información entre la corteza entorrinal y otras regiones cerebrales.

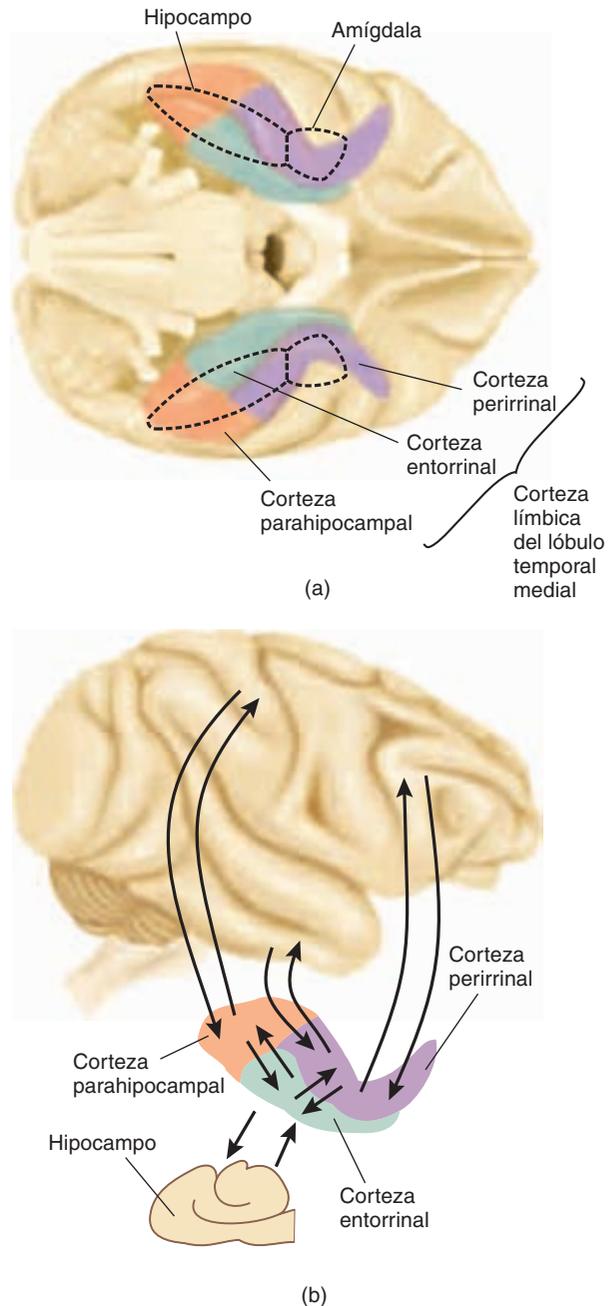


figura 14.7

Conexiones corticales de la formación hipocampal. (a) Vista de la base del encéfalo de mono. (b) Conexiones con la corteza cerebral.

Las eferencias del sistema hipocampal proceden básicamente del campo CA1, y del subículo. La mayoría de estas eferencias son enviadas de vuelta, a través de la corteza entorrinal, perirrinial y parahipocampal, a las mismas regiones de la corteza asociativa que aportan las aferencias.

Como se mencionó antes en este capítulo, el hipocampo no es dónde se almacena la memoria a corto plazo

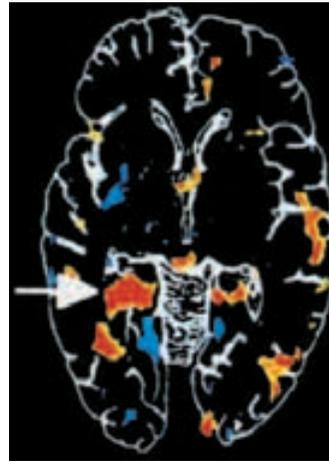
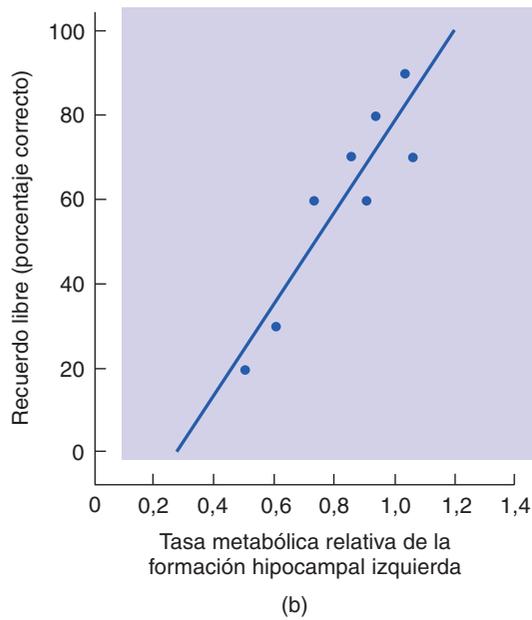


figura 14.8

Implicación de la formación hipocampal en la codificación de la memoria declarativa. (a) Regiones cuya actividad metabólica durante el aprendizaje se relacionó con la probabilidad de recordarlo posteriormente. Los colores «cálidos» indican una relación positiva; los colores «fríos», una relación negativa. La flecha señala la formación hipocampal. (b) Porcentaje de respuestas correctas durante una tarea de recuerdo libre en función del índice metabólico de la formación hipocampal izquierda de los nueve sujetos del estudio.

(Modificado de Alkire, M. T., Haier, R. J., Fallon, J. H., y Cahill, L. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1998, 95, 14506-14510).

ni la memoria a largo plazo; después de todo, los pacientes que tienen lesionada la formación hipocampal pueden recordar sucesos que ocurrieron antes de que se produjera la lesión, y su memoria a corto plazo es relativamente normal. Pero, sin lugar a dudas, la formación hipocampal interviene en el proceso mediante el que se establecen las memorias declarativas. La mayor parte de los investigadores opinan que el proceso opera más o menos cómo sigue: el hipocampo recibe información de lo que está sucediendo desde la corteza sensorial y motora asociativa y algunas regiones subcorticales, como los ganglios basales y la amígdala. Procesa dicha información y luego, a través de sus conexiones eferentes con estas regiones, modifica las memorias que allí se están consolidando, ensamblándolas de un modo que permitirá recordar las relaciones entre sus elementos: por ejemplo, el orden en que se producen los acontecimientos, el contexto en el que se percibe un elemento concreto, y así sucesivamente. Sin la formación hipocampal, sólo se tendrían recuerdos independientes, aislados, sin la conexión que hace posible recordar episodios y contextos.

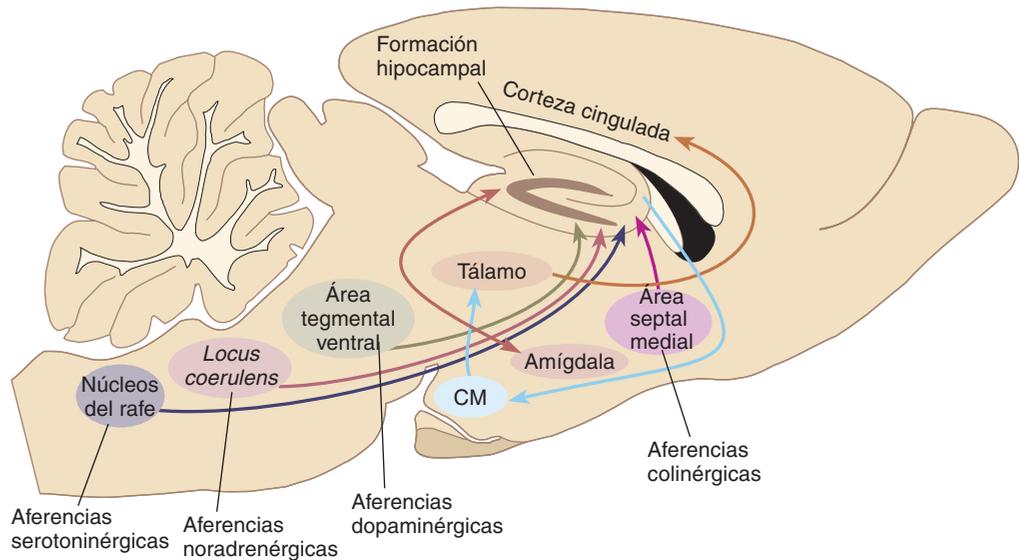
Si el hipocampo modifica los recuerdos mientras se están estableciendo, las experiencias que se traducen en memorias declarativas deberían activar la formación hipocampal. De hecho, en varios estudios se ha encontrado que esta suposición es cierta. En términos generales, la información gráfica o espacial activa la formación hipocampal derecha, mientras que la información verbal activa la formación hipocampal izquierda. Por ejemplo, Brewer y cols. (1998), hicieron que sujetos normales miraran una serie de complejas fotografías en color y más tarde estudiaron su capacidad para decir si las recordaban. (Como se ha visto, las personas con amnesia anterógrada son capaces de realizar un aprendizaje perceptivo, pero no pueden decir si han visto un elemento determinado).

Mientras los individuos estaban examinando las imágenes por primera vez, los investigadores registraron su actividad cerebral regional mediante RM funcional. Brewer y sus colegas observaron que las imágenes que los sujetos tenían más probabilidad de recordar posteriormente eran las que provocaban la máxima activación de la región hipocampal derecha, lo que sugiere que dicha región interviene en la fase de codificación del establecimiento de la memoria. En un estudio de Alkire y cols. (1998) se comprobó que la activación de la formación hipocampal izquierda se relacionaba con la capacidad de recordar una lista de palabras: los sujetos con el mayor grado de activación tuvieron el mejor rendimiento en recuerdo de palabras (véase *figura 14.8*).

La formación hipocampal recibe asimismo aferencias procedentes de regiones subcorticales a través del trígono cerebral. Hasta donde se sabe, estas aferencias seleccionan y modulan las funciones de la formación hipocampal, pero no le proporcionan información específica. (Una analogía puede ayudar a entender esta diferenciación. Una antena provee a la radio de la información que se está emitiendo, mientras que el interruptor, el mando del volumen y el dial de emisoras controlan las funciones de la radio). La formación hipocampal recibe aferencias dopaminérgicas desde el área tegmental ventral, noradrenérgicas desde el *locus coeruleus*, serotoninérgicas desde los núcleos del rafe y colinérgicas desde el área septal medial. La liberación de estos neurotransmisores modula las funciones hipocampales. Asimismo, la formación hipocampal envía, a través del trígono cerebral, un conjunto de fibras eferentes a núcleos de los cuerpos mamilares, localizados en la parte caudal del hipotálamo. Parece ser que estas fibras contienen información que ha sido procesada por la formación hipocampal. Los cuerpos

figura 14.9

Vista sagital medial del encéfalo de rata, en la que se representan las principales conexiones subcorticales de la formación hipocampal.



mamillares envían axones al tálamo anterior, que a su vez los envía a la corteza cingulada (véase la **figura 14.9**).

Pruebas de que las lesiones hipocampales causan amnesia anterógrada

La prueba más clara de que la lesión de la formación hipocampal produce amnesia anterógrada la aporta un caso estudiado por Zola-Morgan, Squire y Amaral (1986). El paciente R. B., un hombre de 52 años de edad con un historial de problemas cardíacos, sufrió un paro cardíaco. Aunque fue posible reanimarlo, el período de anoxia causado por la interrupción temporal del flujo sanguíneo le produjo daños

cerebrales. El principal síntoma de este daño fue una amnesia anterógrada permanente, que Zola-Morgan y sus colaboradores comprobaron minuciosamente. Cinco años después de la manifestación de la amnesia, R. B. falleció a causa de una insuficiencia cardíaca. Su familia dio permiso para que se hiciera un examen histológico de su encéfalo.

Los investigadores descubrieron que el campo CA1 de la formación hipocampal había desaparecido; sus neuronas habían degenerado por completo. Estudios posteriores refirieron casos de otros pacientes con amnesia anterógrada provocada por lesiones en CA1 (Victor y Agamonolis, 1990; Kartsounis, Rudge y Stevens, 1995; Rempel-Clower y cols., 1996) (véase la **figura 14.10**). Igual-

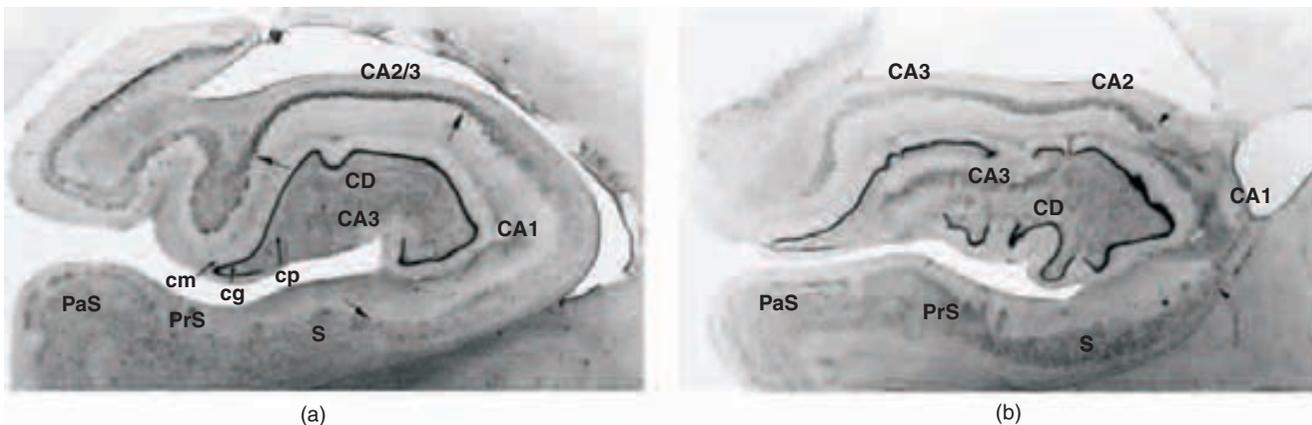


figura 14.10

Daño del campo CA1 provocado por anoxia. (a) Sección a través de un hipocampo normal. (b) Sección a través del hipocampo del paciente G. D. Las células piramidales del campo CA1 (entre las dos puntas de flecha) han degenerado. CD = circunvolución dentada, cg, cm, cp = capas de la circunvolución dentada, PaS = parasubiculo, PrS = presubiculo, S = subiculo).

(De Rempel-Clower, N. L., Zola, S. M., Squire, L. R., y Amaral, D. G. *Journal of Neuroscience*, 1996, 16, 5233–5255. Reproducido con autorización).

mente, varios estudios han demostrado que un cierto período de anoxia produce daño del campo CA1 en monos y en ratas, y que este daño causa asimismo amnesia anterógrada en dichas especies (Auer, Jensen y Whishaw, 1989; Zola-Morgan y cols., 1992).

¿Por qué el campo CA1 de la formación hipocampal es tan sensible a la anoxia? La respuesta parece basarse en el hecho de que esa región es especialmente rica en receptores NMDA. Por alguna razón, varios tipos de alteraciones metabólicas, tales como convulsiones, anoxia o hipo-glucemia, provocan que los terminales glutamatérgicos liberen una cantidad excesiva de glutamato. El efecto de esta liberación de glutamato es estimular a los receptores NMDA, lo que permite la entrada de calcio. En pocos minutos, el exceso de calcio intracelular empieza a destruir las neuronas. Si se trata previamente a los animales con fármacos que bloqueen los receptores NMDA, la probabilidad de que un periodo de anoxia cause daño cerebral es mucho menor (Rothman y Olney, 1987). Las neuronas de CA1 contienen muchos receptores NMDA, de modo que en esta región puede establecerse rápidamente potenciación a largo plazo. Sin duda, esta flexibilidad contribuye a nuestra capacidad de aprender tan deprisa como lo hacemos. Pero también vuelve a estas neuronas especialmente vulnerables a daños producidos por alteraciones metabólicas.

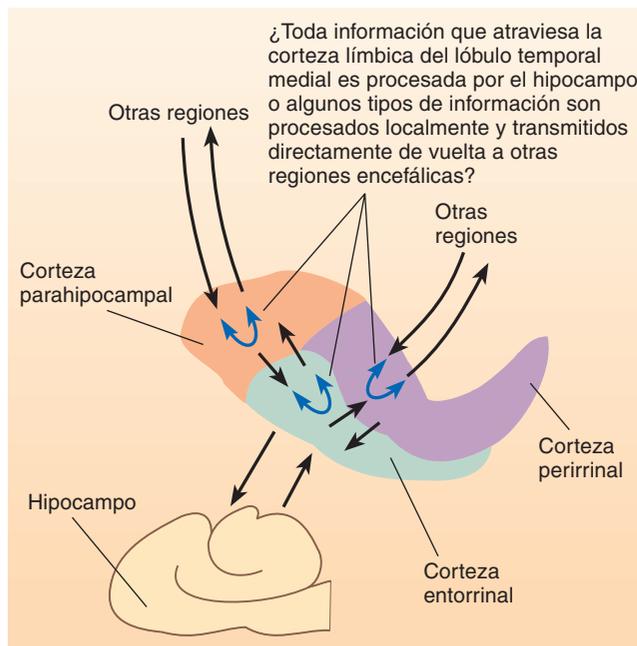


figura 14.11

¿Lleva a cabo la corteza límbica del lóbulo temporal medial algunas funciones independientemente del hipocampo, o se encarga el hipocampo de todas las funciones mnésicas de esta región?

Pruebas de implicación de otras estructuras cerebrales

Aunque las pruebas que se han examinado hasta aquí indican que el daño del hipocampo puede causar amnesia anterógrada, no se descarta que otras estructuras puedan estar también implicadas. De hecho, la amnesia causada por una lesión restringida a CA1 no es tan grave como la que produce la lobectomía temporal medial, la cual destruye otras partes de la formación hipocámpica, la amígdala y la corteza circundante. Además, hay datos indicativos de que la lesión de ciertas regiones subcorticales que se conectan con el hipocampo puede provocar alteraciones mnésicas.

■ Corteza límbica del lóbulo temporal medial

Como se vio en la figura 14.7, el hipocampo parece estar situado en lo alto de una pirámide. La información se recibe a través de la corteza límbica del lóbulo temporal medial y se encauza hacia el hipocampo. Éste la procesa y luego, de nuevo por medio de la corteza límbica, ejerce cierto control sobre la naturaleza de los recuerdos que se están almacenando en otras partes del encéfalo. La pregunta es la siguiente: ¿realiza el sistema límbico del lóbulo temporal medial algunas funciones por sí mismo, independientemente del hipocampo; o se encarga el hipocampo de todas las funciones de memoria de esta región? (véase *figura 14.11*).

Vargha-Khadem y cols. (1997) comunicaron tres interesantes casos de amnesia anterógrada que sugieren que las personas con daño restringido al hipocampo pueden adquirir recuerdos de información de hechos aun cuando presenten una amnesia anterógrada grave respecto a la información episódica.

Los pacientes sufrieron daño hipocámpico en una época temprana de la vida: en el nacimiento, en dos casos; y a los nueve años, en el otro. El daño estaba restringido al hipocampo en sí; no había signos de daño en la corteza límbica del lóbulo temporal medial.

Los pacientes, al igual que otros pacientes con amnesia anterógrada, tenían graves deficiencias de memoria espacial, temporal y episódica. No podían orientarse en lugares que deberían serles familiares, no podían recordar dónde se guardaban habitualmente los objetos ni del sitio en el que habían puesto las cosas. No eran conscientes de la hora ni de la fecha, ni podían recordar sus citas o las fechas de los acontecimientos. Al final del día, no podían describir lo que les había pasado, lo que significaba que no podían recordar las conversaciones que habían mantenido, los programas de televisión que habían visto, adonde habían ido, etc. Estos déficits de memoria ponían de manifiesto que no se les podía dejar solos. Lo que más llama la atención en estos pacientes es que tenían buena memoria semántica —recuerdo de hechos y de información general—.

t a b l a 1 4 . 2

Respuestas de pacientes con amnesia que indican la existencia de memoria semántica**Información***Pregunta:*

¿Qué país del mundo tiene la mayor población?

Respuesta:

China.

Pregunta:

¿Quién era Martin Luther King?

Respuesta:

Un americano; luchó por los derechos de los negros; líder de los derechos negros en los años setenta; fue asesinado.

Pregunta:

¿Qué es el Corán?

Respuesta:

El libro sagrado de los musulmanes.

Vocabulario*Pregunta:*

¿Qué significa «alardear»?

Respuesta:

Si alguien hace algo, alardea de ello, presume.

Pregunta:

¿Qué es un «santuario»?

Respuesta:

Refugio seguro; lugar seguro al que todos pueden ir.

Pregunta:

¿Qué significa «cargar»?

Respuesta:

Cuando se intenta hacer y llevar muchas cosas.

Comprensión*Pregunta:*

¿Por qué es importante para el gobierno asegurarse de que la carne se inspeccione antes de venderse?

Respuesta:

Porque puede no estar en condiciones y la gente puede contraer una enfermedad y morir.

Pregunta:

¿Qué significa el refrán «una golondrina no hace verano»?

Respuesta:

Sólo porque se vea una pequeña señal de algo, a menos que se tengan más pruebas no está realmente probado que se esté en lo cierto.

Pregunta:

¿Por qué algunas personas prefieren pedir prestado dinero a un banco antes que a un amigo?

Respuesta:

Porque pueden devolverlo a su debido tiempo; un amigo puede acosarlos.

Iban al colegio, donde tenían un rendimiento relativamente bueno. Tenían un buen vocabulario y habían aprendido una considerable cantidad de información, como puede verse en la tabla 14.2.

Estos casos sugieren que la memoria semántica y la episódica son formas distintas de memoria declarativa. Las memorias episódicas implican un contexto; incluyen información sobre cuándo y en qué condiciones sucedió un episodio concreto y el orden en que tuvieron lugar los sucesos del mismo. Las memorias semánticas involucran hechos, pero no incluyen información sobre el contexto en que éstos se aprendieron. En otras palabras, las **memorias semánticas** son menos específicas que las memorias episódicas. Por ejemplo, saber que el sol es una estrella implica una memoria menos específica que ser capaz de recordar cuando, donde y de quién se aprendió este hecho.

Vargha-Khadem y cols. (1997) sugieren que la destrucción de sólo el hipocampo afecta sólo a la capacidad de incorporar información contextual a la memoria, y por tanto sólo altera la memoria episódica. La destrucción de tanto la formación hipocampal como la corteza límbica del lóbulo temporal medial impide la consolidación de todos los tipos de memoria declarativa. Por supuesto, es posible que las lesiones hipocampales tengan efectos diferentes cuando se producen en épocas tempranas de la vida. Zola y cols. (2000) señalan que las capacidades de estos pacientes pueden reflejar ciertas estrategias comportamentales compensatorias que no se observan en pacientes cuyo encéfalo se lesionó durante la vida adulta.

■ **Trígono cerebral y cuerpos mamilares** Se puede concluir que las lesiones bilaterales del lóbulo temporal medial causan amnesia anterógrada debido a que dañan la formación hipocampal y la región de corteza que la rodea, pero ¿qué hay respecto al síndrome de Korsakoff? Se recordará que antes se prometió examinar las bases anatómicas de este trastorno. Los exámenes *post mortem* del encéfalo de pacientes con síndrome de Korsakoff casi siempre ponen de manifiesto una grave degeneración de los cuerpos mamilares (Kopelman, 1995). Sullivan y cols. (1999) utilizaron exploraciones con RM para medir el volumen de los cuerpos mamilares de alcohólicos con amnesia moderada o grave, encontrando que la reducción de esta región se relacionaba positivamente con los déficits de memoria. Como se vio, la mayoría de los axones eferentes del trígono cerebral, que se origina en el subículo, acaban en los cuerpos mamilares. Así, parece ser que

memoria semántica Memoria de hechos e información general.

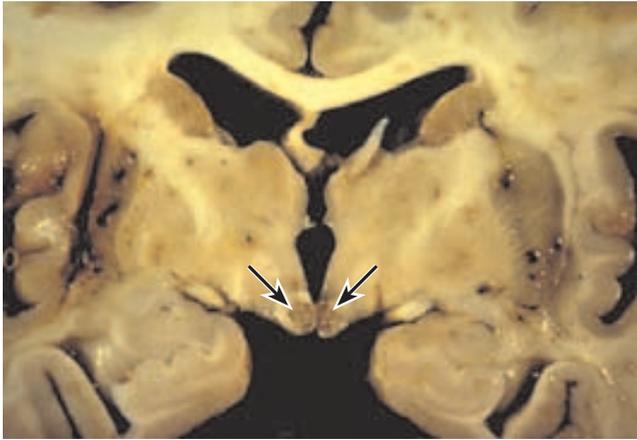


figura 14.12

Degeneración de los cuerpos mamilares en un paciente con síndrome de Korsakoff.

(Cortesía de A. D'Agostino, Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon).

esta vía participa en el aprendizaje relacional (véase la *figura 14.12*).

En la mayor parte de los casos, los pacientes con síndrome de Korsakoff tienen daños en diferentes regiones del encéfalo; de forma que no se pueden establecer conclusiones definitivas acerca de la anatomía de la amnesia anterógrada estudiando a estas personas. Sin embargo, el estudio de los síntomas de quienes tienen daño cerebral producido por otras causas apoya la conclusión de que el daño de cualquier parte del circuito neural que incluye al hipocampo, el trigono cerebral, los cuerpos mamilares y el tálamo anterior, producen alteraciones de la memoria. Varios estudios (por ejemplo, Calabrese y cols., 1995; D'Esposito y cols., 1995; McMackin y cols., 1995) han comunicado que las lesiones del trigono cerebral causadas por traumatismo craneoencefálico o por cirugía para extirpar tumores o quistes provocan amnesia anterógrada. De hecho, McMackin y cols. (1995) y Aggleton y cols. (2002) encontraron que el tamaño de la lesión del trigono cerebral correlacionaba con la gravedad de los síntomas del paciente. Malamut y cols. (1992) observaron que un paciente con una lesión talámica bilateral que interrumpía el tracto mamilotalámico (el haz de fibras que conecta los cuerpos mamilares con el tálamo anterior) presentaba amnesia anterógrada. La mayoría de los investigadores opinan que la amnesia en tales casos se debe a la interrupción del flujo de salida de información de la formación hipocampal hacia el diencefalo a través del trigono cerebral. No obstante, el trigono cerebral también lleva axones al *interior* del hipocampo; de manera que es posible que el daño de estas fibras sea responsable de las dificultades de memoria.

Papel del lóbulo temporal medial en la memoria espacial

Anteriormente en este capítulo se mencionó que el paciente H. M. no podía orientarse en el entorno en el que vivía. Aunque la información espacial no tiene que declararse (la memoria topográfica se puede demostrar consiguiendo ir de un sitio a otro), quienes padecen amnesia anterógrada no son capaces de consolidar información acerca del emplazamiento de habitaciones, pasillos, edificios, calles y otros elementos importantes de su entorno.

Las lesiones bilaterales del lóbulo temporal medial producen el deterioro más agudo de la memoria espacial, pero una lesión que se limite al hemisferio derecho puede ocasionar daños significativos. Por ejemplo, Luzzi y cols (2001) refirieron el caso de un hombre con daño en la circunvolución parahipocampal derecha que le hizo perder la capacidad de orientarse en un entorno nuevo. La única manera en que podía encontrar su habitación era contando las puertas desde el extremo del vestíbulo o ver un paño rojo que había colocado en lo alto de su puerta.

Estudios de neuroimagen funcional han demostrado que la formación hipocampal derecha se activa cuando una persona está recordando o ejecutando una tarea de navegación. Por ejemplo, Maguire, Frackowiack y Frith (1997) hicieron que taxistas de Londres describieran la ruta que seguirían para conducir de un sitio a otro. Una exploración con TEP obtenida durante su descripción de la ruta evidenció activación de la formación hipocampal derecha. Maguire y cols (1998) solicitaron a sus sujetos que participaran en un videojuego de realidad virtual que les permitía desplazarse por una ciudad. Éstos jugaron el tiempo suficiente para que las calles, los edificios, los espacios abiertos y otras peculiaridades les resultaran familiares. Los experimentadores podían cerrar accesos o levantar barricadas que obligaban a los sujetos a seguir rutas alternativas para llegar a un lugar determinado. Después prepararon a los sujetos para que jugaran mientras se les realizaba una exploración con TEP, a fin de medir su activación cerebral regional. Las imágenes que se obtuvieron indicaban que la formación hipocampal derecha se activaba cuando los sujetos estaban «navegando». De hecho, el grado de actividad en dicha región se relacionaba con la pericia de los sujetos en navegar (véase la *figura 14.13*).

Spiers y cols. (2001) pidieron a pacientes con lobectomías temporales mediales que jugaran el mismo videojuego de realidad virtual. Los investigadores hallaron que las personas con daño en el hemisferio derecho tenían un escaso rendimiento navegando por la ciudad así como dibujando un mapa de la misma.



(a)



(b)

figura 14.13

Experimento de Maguire y cols. (1991). (a) Escena de un videojuego de realidad virtual. (b) Imagen de TEP en la que se aprecia activación de la formación hipocampal derecha en sujetos que están navegando por la «ciudad».

(From Maguire, E. A., Burgess, N., Donnett, J. G., Frackowiak, R. S. J., Frith, C. D., y O'Keefe, J. *Science*, 1998, 280, 921–924).

Además de interferir en la capacidad de desplazarse en el espacio, la lesión del lóbulo temporal medial derecho también interfiere en la capacidad de aprender la distribución espacial de los objetos. Por ejemplo, Nunn y cols. (1999) hicieron que pacientes con lesiones en el lóbulo temporal medial estudiaran un grupo de 16 juguetes colocados encima de una mesa y estimaran el precio de los objetos reales que representaban. Este procedimiento aseguró que los sujetos miraran detenidamente los objetos sin que se les indujera a intentar retener sus nombres

siguiendo el orden que estaban colocados (véase la *figura 14.14*). Más tarde, los experimentadores les presentaron estos objetos y les pidieron que los colocaran en la mesa en el lugar donde los habían visto. Los sujetos con lesiones en el lóbulo temporal medial derecho lo hicieron mucho peor que sujetos con lesiones lateralizadas en el hemisferio izquierdo o los sujetos normales del grupo de referencia. De hecho, el rendimiento de los sujetos se relacionaba inversamente con la extensión del daño del lóbulo temporal medial.

Papel del lóbulo temporal medial en la recuperación de recuerdos

Hasta aquí, se han examinado los efectos de lesiones de la formación hipocampal y la corteza temporal medial sobre la consolidación de memorias declarativas: la episódica, la semántica y la espacial. ¿La formación hipocampal y estructuras relacionadas con ella intervienen asimismo en la recuperación de estos recuerdos? Los estudios de neuroimagen funcional descritos así lo sugieren.

Como se ha expuesto, la amnesia anterógrada por lo general se acompaña de amnesia retrógrada —incapacidad de recordar sucesos ocurridos durante un cierto período de tiempo antes de que se diera la lesión cerebral—. Hay dos posibles explicaciones de la amnesia retrógrada: pérdida de los circuitos neurales que contienen los recuerdos o daño de los circuitos neurales que participan en la recuperación de dichos recuerdos. Es decir, el daño cerebral puede provocar la pérdida de los recuerdos o la pérdida del acceso a ellos.

Decimos que la amnesia anterógrada se acompaña *generalmente* de amnesia retrógrada porque en algunos raros casos, los pacientes pueden manifestar sólo amnesia anterógrada. Rempel-Clower y cols. (1996) estudiaron



figura 14.14

Memoria de configuración de objetos. Los sujetos examinaron los juguetes sobre la mesa y más tarde se les pidió que señalaran en un papel su lugar original.

(De Nunn, J. A., Graydon, F. J. X., Polkey, C. E., y Morris, R. G. *Brain*, 1999, 122, 47–59).

a tres pacientes con amnesia anterógrada, causada por una degeneración del hipocampo. Observaron que si el daño se circunscribía al campo CA1, el paciente no presentaba amnesia retrógrada. Reed y Squire (1998) examinaron a cuatro pacientes con lesión en el lóbulo temporal medial. Los pacientes con lesiones circunscritas a la formación hipocampal tenían un grado menor de amnesia retrógrada, que se limitaba a la década anterior a que ocurriera el daño. Sin embargo, los pacientes cuya lesión incluía la corteza límbica del lóbulo temporal medial así como la formación hipocampal manifestaban una intensa amnesia retrógrada que abarcaba varias décadas. Pero incluso estos pacientes eran capaces de rememorar recuerdos episódicos de la infancia, lo que significa que no se requieren las estructuras del lóbulo temporal medial para acceder a la memoria remota. Por ejemplo, el paciente E. P. contó lo siguiente cuando se le pidió que describiera un episodio de la época en que iba a la escuela.

Quando tenía cinco años, nos mudamos de Oakland al campo. Yo estaba muy emocionado y esperaba con ilusión el traslado. Recuerdo el camión que alquiló papá. No estaba muy lleno porque no teníamos muchos muebles. Cuando llegó el momento de irse, mamá subió al coche y siguió al camión. Yo fui en el camión con papá. (Reed y Squire, 1998, p. 3951)

No todos los recuerdos autobiográficos son de carácter episódico. Como se vio, se pueden recordar hechos sin que se puedan recordar las circunstancias en las que se aprendieron. Tales hechos pueden ser autobiográficos.

El paciente R. S., caso relatado por Kitchener, Hodges y McCarthy (1998), padecía un déficit grave de memoria episódica, tanto anterógrada como retrógrada, provocado por un ictus que le afectó la inmensa mayoría del lóbulo temporal medial izquierdo y parte del hipocampo derecho. No obstante, R. S. podía recordar información semántica de épocas tempranas de su vida, incluyendo información autobiográfica: Sabía que él y su mujer se habían casado y que su esposa había tenido dos hijos, pero no recordaba nada sobre su boda ni el nacimiento de éstos. A menudo preguntaba a su mujer dónde estaba su hija, sin acordarse de que había crecido y se había ido de casa hacía varios años. Sabía que a su hijo le habían disparado por accidente en un ojo, pero no cómo o cuando sucedió esto ni quién le llevó al hospital. No sabía el año de su propio nacimiento. Su memoria autobiográfica estaba compuesta por hechos aislados, sin una información contextual que pudiera clasificarlos en recuerdos episódicos. Aunque parecía no ser consciente de su déficit de memoria, nunca presentó confabulaciones.

¿Qué hay respecto al daño de las estructuras localizadas fuera del lóbulo temporal medial? El síndrome de Korsakoff se acompaña invariablemente de amnesia retrógrada pero, como se vio, también se acompaña

invariablemente de degeneración de muchas partes del encéfalo. Varios estudios han comunicado que las lesiones que se restringen al trigono cerebral o a los cuerpos mamilares pueden producir amnesia anterógrada sin amnesia retrógrada (Calabrese y cols., 1995; Kapur y cols., 1996).

Como se vio en el capítulo 13, la memoria perceptiva parece localizarse en áreas de corteza sensorial de asociación, regiones donde se produce la percepción. ¿Y en cuanto a la memoria semántica —recuerdos de información de hechos? Saber que el sol es una estrella sin duda implica recuerdos diferentes que saber la apariencia que tiene el sol. Así pues, la memoria semántica no consiste sólo en memoria perceptiva. Un trastorno neurodegenerativo conocido como demencia semántica, sugiere que la región lateral del lóbulo temporal desempeña una importante función en el almacenamiento de la información semántica. La **demencia semántica** está causada por la degeneración de la neocorteza del lóbulo temporal lateral. Al menos en las fases iniciales de la enfermedad, la formación hipocampal y el resto del lóbulo temporal medial no están afectados. Murre, Graham y Hodges (2001) describen el caso del paciente A. M., nacido en 1930 y estudiado por los investigadores entre 1994 y 1997.

A. M. era un hombre activo, inteligente, que había realizado el primer ciclo universitario de ingeniería y una licenciatura en Ciencias. Trabajaba en una acreditada compañía, donde era responsable de dirigir a más de 450 empleados. Sus síntomas neurológicos empezaron por una dificultad progresiva para entender lo que decían los demás y encontrar las palabras apropiadas para expresarse. Cuando Murre y sus colegas conocieron a A. M., su habla era fluida y gramaticalmente correcta, pero con escaso significado.

Examinador: ¿Puede hablarme de la época en que estuvo en el hospital?

A. M.: Bueno, uno de los mejores lugares fue en Abril del año pasado aquí (¡ja ja!) y luego Abril, Mayo, Junio, Julio, Agosto, Septiembre y luego Octubre, y luego Abril hoy

Examinador: ¿Puede recordar el mes de Abril del año pasado?

A. M.: Abril del año pasado, aquella fue la primera vez, y eh, el lunes, por ejemplo, estaban explorando todo mi queasiento, y aquella fue la primera vez, cuando mi cerebro fue, eh, visto; ya sabe, ya sabe que tranca del cerebro (señala la izquierda), no el, el otro estaba bien, pero ése estaba pésimo, así que hicieron eso y

demencia semántica Pérdida de memoria semántica, causada por una degeneración progresiva de la neocorteza de la región lateral del lóbulo temporal.

luego haciendo todo como eso, como así y quizá un poco mejor de como hago ahora (indica la exploración con escáner moviendo las manos sobre la cabeza). (Murre, Graham y Hodges, 2001, p. 651.)

La pérdida de información semántica del paciente A. M. repercutió notablemente en sus actividades cotidianas. Parecía no comprender la función de los objetos corrientes. Por ejemplo, sostenía un paraguas cerrado horizontalmente sobre la cabeza durante una tormenta y le llevaba a su mujer un cortacésped cuando le pedía una escalera. Ponía azúcar en una copa de vino y yogur en una loncha de salmón descongelado crudo, y se lo comía. Sin embargo, mostraba algunos comportamientos sorprendentemente complejos. Puesto que no podía confiarse en él para que condujera un coche, su mujer quitó a hurtadillas las llaves del coche de su llavero. Se percató de que faltaban y en vez de protestarle (posiblemente, se dio cuenta de que no serviría de nada), a su vez quitó a hurtadillas las llaves del coche del llavero de ella, fue a un cerrajero y mandó hacer una copia.

Aunque su memoria semántica estaba gravemente afectada, su memoria episódica era sorprendentemente buena: Los investigadores refirieron que aunque su demencia había avanzado hasta el punto de aproximarse al límite crítico en pruebas de información semántica, contestó a una llamada telefónica dirigida a su mujer, que estaba fuera de casa. Cuando ella regresó, él recordó decirle que la habían telefonado.

Como puede verse, los síntomas de la demencia semántica son bastante diferentes de los de la amnesia anterógrada. La información semántica se pierde, pero la memoria episódica de los acontecimientos recientes se conserva. La formación hipocampal y la corteza límbica del lóbulo temporal medial parecen estar implicadas en la consolidación y recuperación de la memoria declarativa, tanto la episódica como la semántica; pero la memoria semántica en sí misma parece almacenarse en la neocorteza del lóbulo temporal lateral.

La amnesia retrógrada sigue teniendo algo de enigmático. Los pacientes con amnesia retrógrada no son capaces de recordar acontecimientos sucedidos durante varios años antes de que sucediera su daño cerebral, pero pueden acordarse de sucesos ocurridos en su pasado remoto. Este dato significa que se necesitan las estructuras del lóbulo temporal medial para recuperar los recuerdos declarativos relativamente recientes; en cambio no se necesitan para recuperar los muy antiguos. ¿Qué sucede con el paso de los años que hace que se pueda acceder a los recuerdos declarativos sin recurrir al hipocampo? ¿Es simplemente una cuestión de práctica? ¿El hecho de recordar algo una y otra vez, durante un período de años, refuerza de alguna manera dicho recuerdo de modo que puede recuperarse después más fácilmente; o existe un largo y lento proceso de consolidación que ocurre automáticamente?

Confabulación: papel de la corteza prefrontal en la evaluación de la veracidad de los recuerdos

Recuperar un recuerdo es un proceso creativo. No nos limitamos a recuperar información almacenada del modo en que podríamos comprobar un dato en un libro; en lugar de ello, tomamos fragmentos de información e *interpretamos* lo que esta información significa. Supongamos que estamos esperando el autobús en un día frío y lluvioso. Mientras estamos allí, pensando, nos damos cuenta de que se nos ha olvidado pagar el alquiler, lo que deberíamos haber hecho hace unos días. Decidimos hacerlo en cuanto lleguemos a casa. De hecho, nos imaginamos sentados ante la mesa y expidiendo un cheque, poniéndolo en un sobre y llevándolo al buzón de la esquina. Pero en el autobús nos encontramos con un amigo, y la interesante conversación que mantenemos nos borra de la mente la idea de pagar el alquiler. Esa noche, cuando nos estamos quedando dormidos, de pronto pensamos en el alquiler. Tenemos un vago recuerdo de librar un cheque y mandarlo por correo, pero al pensarlo mejor caemos en la cuenta de que no hemos debido hacerlo porque recordamos haber pensado mientras nos quitábamos el impermeable lo contentos que estábamos por no tener que salir otra vez a la calle. Al seguir pensándolo, advertimos que el recuerdo de escribir el cheque y mandarlo por correo no es más que el recuerdo de haber *pensado* en hacerlo.

Se recordará que uno de los síntomas del síndrome de Korsakoff es la confabulación —relatar recuerdos de acontecimientos que en realidad no han sucedido—. Algunos de estos acontecimientos son factibles, pero otros se contradicen con otras informaciones y no pueden ser ciertos. La lesión directa del trigono cerebral, los cuerpos mamilares o el tálamo, no produce confabulación, por lo que este fenómeno ha de atribuirse a un daño en otro lugar del encéfalo. Un estudio de Benson y cols. (1996) sugiere que la confabulación podría ser consecuencia de un funcionamiento anómalo de la corteza prefrontal. Estos investigadores describieron el caso de un hombre que manifestó un síndrome de Korsakoff completo, con confabulación. En las pruebas neuropsicológicas se observaron síntomas que indicaban una disfunción frontal, y una TEP reveló hipoactividad en la región medial y orbital de la corteza prefrontal. Cuatro meses más tarde, la confabulación había desaparecido, las pruebas neuropsicológicas no sugerían síntomas de afectación del lóbulo frontal, y otro examen con TEP puso de manifiesto que la actividad de la corteza prefrontal volvía a ser normal. O'Connor y cols. (1996) refirieron un caso con datos complementarios: un paciente que había padecido amnesia durante años sufrió un traumatismo craneoencefálico cerrado y repentinamente empezó a confabular. En la evaluación neuropsicológica se encontraron pruebas de disfunción del lóbulo frontal.

Otro estudio apoya la sugerencia de que los lóbulos frontales pueden estar implicados en distinguir las memorias reales de las imaginarias. Schacter y cols. (1996) relataron el caso de un hombre con daño en el lóbulo frontal derecho que presentaba una cantidad excepcionalmente alta de falsas alarmas en una prueba de memoria de palabras escritas y habladas, sonidos y dibujos. Los experimentadores mostraron conjuntos de elementos y luego evaluaron al paciente presentándole elementos que había visto u oído junto con otros que nunca se le habían mostrado. El paciente reconoció correctamente los elementos que había visto u oído, pero también aseguró reconocer muchos de los elementos nuevos. (En este contexto, una *falsa alarma* es la identificación incorrecta de un elemento nuevo como uno que se ha percibido antes.) El paciente daba respuestas de falsa alarma sólo cuando un elemento guardaba alguna semejanza con los que se le habían presentado previamente. Por ejemplo, si había examinado elementos que pertenecían a una determinada categoría, cometía muchas falsas alarmas con elementos nuevos que también concernían a esa categoría, pero pocas con elementos que pertenecían a categorías que no había examinado. Schacter y sus colaboradores propusieron que el lóbulo frontal podría ayudarnos a distinguir entre elementos que en general nos son familiares y elementos específicos con los que ya nos hubiéramos topado antes. Johnson y Raye (1998) sugieren que una de las funciones de los lóbulos frontales es contribuir a evaluar la verosimilitud de una proposición o una percepción ambigua. Cuando la información es dudosa, los lóbulos frontales se ocupan de recuperar recuerdos que podrían ayudarnos a evaluar si una interpretación dada tiene sentido. Por ejemplo, la paciente descrita por O'Connor y cols. (1996) creía que su marido era su padre. Ella sabía que éste último había muerto hacía tiempo y se daba cuenta de que su marido no se parecía a su padre, pero, por alguna razón, saber esto no desterraba de su cabeza esa idea equivocada.

resumen intermedio

Amnesia anterógrada en seres humanos

El daño cerebral puede producir amnesia anterógrada, que consiste en incapacidad para recordar acontecimientos que han sucedido después de que ocurriera dicho daño, aunque la memoria a corto plazo (como la que se necesita para mantener una conversación) permanece en gran parte intacta. Los pacientes también manifiestan una amnesia retrógrada que abarca varios años, pero pueden recordar informaciones del pasado remoto. La amnesia anterógrada puede deberse a la carencia de tiamina que a veces acompaña al alcoholismo crónico (síndrome de Korsakoff), o puede producirse por la extirpación bilateral del lóbulo temporal medial. La mayoría de los

pacientes con síndrome de Korsakoff presentan confabulación. Este síntoma puede estar causado por la alteración de los lóbulos frontales, los cuales intervienen en examinar hipótesis y evaluar la verosimilitud de un recuerdo.

La primera explicación de la amnesia anterógrada fue que la capacidad del encéfalo para consolidar la memoria a corto plazo en memoria a largo plazo estaba deteriorada. Sin embargo, los aprendizajes más corrientes de tipo perceptivo, estímulo-respuesta y motor no parecen estar afectados; las personas pueden aprender a reconocer estímulos nuevos, son capaces de adquirir condicionamiento instrumental y condicionamiento clásico así como de adquirir recuerdos motores. Pero no tienen capacidad de llevar a cabo un *aprendizaje declarativo* —de describir acontecimientos que les han sucedido—. La amnesia también se ha denominado déficit de la memoria explícita. Un término aún más descriptivo —que se aplica tanto en el caso de animales de laboratorio como en el de personas— es *aprendizaje relacional*. Las personas con amnesia anterógrada provocada por daño de la formación hipocampal tampoco pueden aprender el significado de palabras que no conocían antes de que tuviera lugar la lesión cerebral.

Aunque puede que estén implicadas otras estructuras, los investigadores están convencidos de que la causa fundamental de la amnesia anterógrada es el daño de la formación hipocampal o de sus aferencias y eferencias. La anoxia temporal afecta al campo CA1, dada su alta concentración de receptores NMDA, y produce amnesia anterógrada (pero no retrógrada). La corteza entorrinal recibe información de todas las regiones de la corteza asociativa, directamente y a través de sus conexiones con la corteza perirrinal y parahipocampal que la rodean. Las eferencias de la formación hipocampal se transmiten a través de esas mismas regiones. Algunos datos sugieren que una lesión restringida al hipocampo puede alterar el establecimiento de los recuerdos episódicos, pero no de los semánticos; y que sólo las lesiones tanto del hipocampo como de la corteza límbica del lóbulo temporal medial llegan a producir amnesia anterógrada para ambas formas de memoria declarativa. Las aferencias y eferencias subcorticales de la formación hipocampal se transmiten mediante el triángulo cerebral.

El síndrome de Korsakoff aparentemente se debe al daño de los cuerpos mamilares, que reciben aferencias de la formación hipocampal a través del triángulo cerebral y las proyectan al tálamo anterior. Las lesiones traumáticas o quirúrgicas del triángulo cerebral, de los cuerpos mamilares o de las conexiones entre éstos y el tálamo anterior producen asimismo amnesia anterógrada.

La lesión del lóbulo temporal medial afecta a la memoria espacial. Los déficits más pronunciados son los que ocasionan las lesiones bilaterales, pero el daño del hemisferio derecho perjudica asimismo al rendimiento. Los estudios de neuroimagen han demostrado que la ejecución de tareas espaciales aumenta la actividad en la formación hipocampal derecha.

Si el daño se restringe al campo CA1, la amnesia anterógrada que causa esta destrucción puede no acompañarse de amnesia retrógrada. La lesión hipocampal que incluye a la corteza límbica del lóbulo temporal medial produce una intensa amnesia retrógrada que abarca varias décadas, pero los pacientes son capaces de recordar información episódica de su infancia. El síndrome de Korsakoff incluye invariablemente amnesia retrógrada, pero este síntoma puede estar causado por daño de otras estructuras aparte de los cuerpos mamilares.

El daño de la neocorteza del lóbulo temporal medial provoca demencia semántica, pérdida de memoria de información de hechos. Si el daño se limita a esa región, las personas no padecen una amnesia anterógrada y conservan la capacidad de recordar información episódica.

Un enigma no resuelto es por qué las lesiones de la formación hipocampal no afectan a la evocación de recuerdos de lo que ocurrió en una época temprana de la vida, pero sí a la evocación de recuerdos más recientes. El período de amnesia retrógrada de una persona con amnesia anterógrada grave puede ser tan largo como varias décadas.

Aprendizaje relacional en animales de laboratorio

El descubrimiento de que las lesiones hipocampales producen amnesia anterógrada en seres humanos estimuló el interés por determinar cuál es exactamente el papel que juega esta estructura en el proceso de aprendizaje. Para mantener este interés, los experimentadores empezaron a practicar lesiones de la formación hipocampal en animales y a examinar su capacidad de aprendizaje. Pronto descubrieron que éstos seguían siendo capaces de aprender la mayoría de las tareas. A la vez se quedaron sorprendidos, y algunos incluso pensaron que la formación hipocampal desempeñaba en los seres humanos funciones diferentes a las que ejercía en otros animales. Ahora se ha reparado en que la mayoría de las tareas a las que se sometía a los animales examinaban un simple aprendizaje estímulo-respuesta y, como se vio en el apartado anterior, incluso los seres humanos con amnesia anterógrada tienen un buen rendimiento en estas tareas. La amnesia anterógrada de las personas sólo se hace evidente si se habla con ellas, lo cual no puede hacerse con otros animales. Sin embargo, los investigadores han puesto a punto otras tareas que requieren aprendizaje relacional, y en tales tareas los animales de laboratorio con lesiones hipocampales manifiestan déficits de memoria, al igual que los seres humanos.

Recordar los lugares visitados

Olton y Samuelson (1976) idearon una tarea que requiere que las ratas recuerden dónde acaban de estar. Los investigadores colocaron a las ratas sobre una plataforma circular localizada en el lugar donde convergían ocho brazos, los cuales irradiaban del centro como los radios de una rueda (véase la *figura 14.15*). Todo el laberinto estaba lo suficientemente elevado del suelo como para que las ratas no saltaran al piso. Antes de ponerlas sobre la plataforma central, los experimentadores pusieron una ración de comida en el extremo de cada uno de los brazos. Se permitió a las ratas (que, por supuesto, estaban hambrientas) que exploraran el laberinto y se comieran el pienso. Aprendieron pronto a obtener eficazmente la comida, entrando en cada uno de los brazos una sola vez. Tras veinte ensayos, la mayor parte de los animales no entraban en ningún brazo en el cual ya hubieran obtenido comida durante aquella sesión. Un estudio posterior (Olton, Collison y Werz, 1977) demostró que las ratas podían realizar bien la tarea incluso cuando se les impedía seguir una secuencia fija de exploraciones de los brazos; así pues, tenían que recordar dónde habían estado y no simplemente seguir la misma pauta de respuestas cada vez. Los procedimientos de control aplicados en varios estudios descartaban la posibilidad de que las ratas se guiaran meramente por su propio olor en los brazos que habían visitado antes.

La tarea del laberinto radial aprovecha una capacidad comportamental que está bien desarrollada en las ratas. Estas son animales que se alimentan de desechos y a

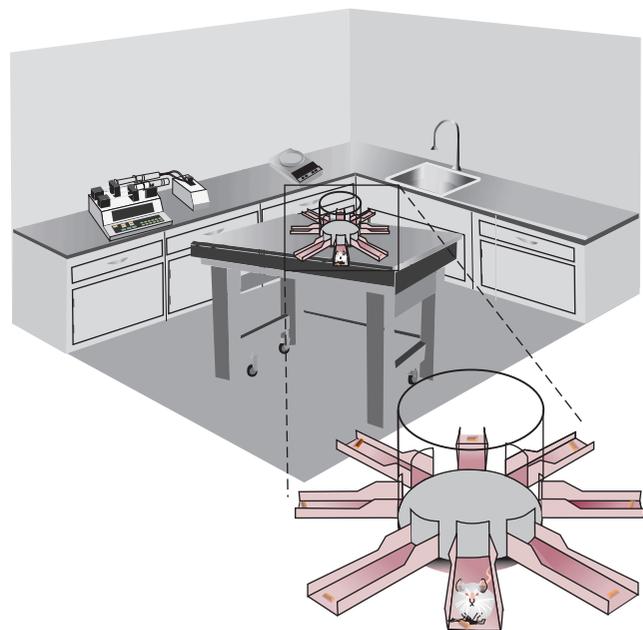


figura 14.15

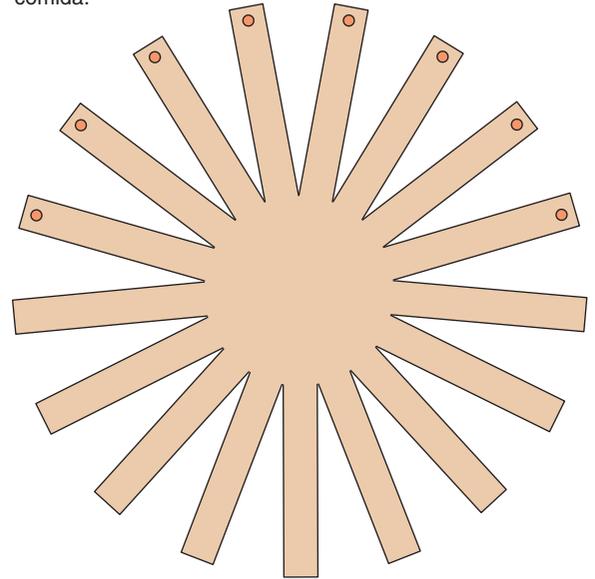
Laberinto radial de ocho brazos.

menudo encuentran comida en un lugar diferente cada día. Por lo tanto, tienen que poder orientarse eficazmente en su entorno, sin perderse ni volver a ir demasiado pronto a un lugar donde ya han encontrado comida. Por supuesto, también tienen que aprender en qué lugares del entorno es probable que encuentren alimento e ir a ellos de vez en cuando. Aunque podría parecer que estas dos capacidades requieren las mismas funciones cerebrales, no es así. Analicemos la capacidad de evitar volver a un lugar en el que se acaba de encontrar comida. Olton y sus colaboradores (para revisión véase Olton, 1983) comprobaron que las lesiones del hipocampo, el trígono cerebral o la corteza entorrinal alteraban gravemente la capacidad de las ratas para visitar de manera eficaz los brazos de un laberinto radial. De hecho, su ejecución de la tarea después de la intervención quirúrgica alcanzaba niveles de azar; actuaban como si no recordaran en qué brazos habían entrado antes. Acababan obteniendo toda la comida, pero sólo después de entrar repetidas veces en muchos de los brazos.

El problema no era que las ratas no fueran capaces de distinguir entre los ocho brazos del laberinto; desde luego que podían. Las ratas con lesiones en el trígono cerebral (que alteran el funcionamiento del hipocampo) son capaces de recordar que en determinados lugares a veces hay comida o nunca la hay. Este tipo de memoria se adquiere mediante un aprendizaje estímulo-respuesta; por lo tanto, es similar a la memoria no declarativa (implícita). Olton y Papas (1979) demostraron la distinción entre aprendizaje explícito e implícito en un único experimento. Entrenaron a ratas en un laberinto radial de 17 brazos. Antes de cada sesión se ponía el cebo de comida en ocho de ellos; *nunca* en los otros nueve. Aunque las ratas con el trígono cerebral lesionado visitaron aleatoriamente los brazos con comida, fallando en rehuir visitar aquellos donde acababan de recibir comida, recordaron mantenerse lejos de los nueve brazos en los que nunca había comida. Al parecer, no eran capaces de recordar dónde acababan de estar, pero podían recordar en qué lugares había comida regularmente (véase la *figura 14.16*).

Estos resultados pueden explicarse en términos de memoria relacional. Cada serie de ensayos puede considerarse un episodio separado, durante el que el animal entra en los brazos siguiendo un orden determinado. El estudio con el laberinto de 17 brazos prueba que las ratas con lesiones en el trígono cerebral no tienen dificultad alguna para recordar la asociación existente entre un brazo determinado y la presencia o ausencia de alimento. Pero la tarea del laberinto de ocho brazos es más complicada que eso: el animal tiene que recordar dónde ha estado *ese día*. De algún modo, la memoria de las exploraciones realizadas hoy tiene que mantenerse separada de la memoria acerca de las exploraciones que se hicieron ayer, y éstas de las del día anterior, etc. Si se consideran los ensayos de cada día como episodios separados, se

Los ocho brazos contenían siempre comida; las ratas con lesiones hipocampales entraban en ellos sin un propósito definido, visitando aquellos en los que ya habían recibido comida.



Los nueve brazos nunca contenían comida; las ratas con lesiones hipocampales aprendieron a no entrar en ellos.

figura 14.16

Una explicación del experimento realizado por Olton y Papas (1979).

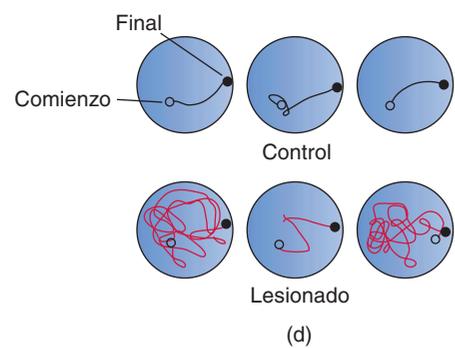
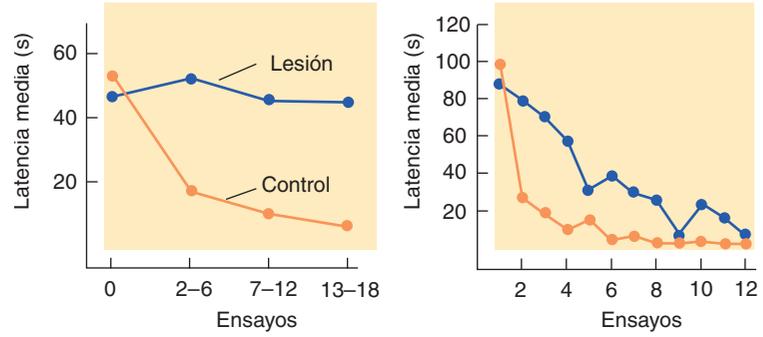
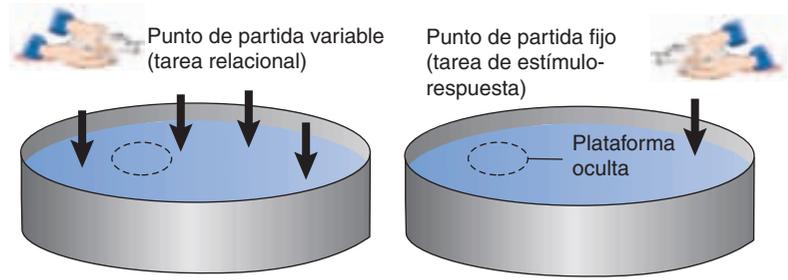
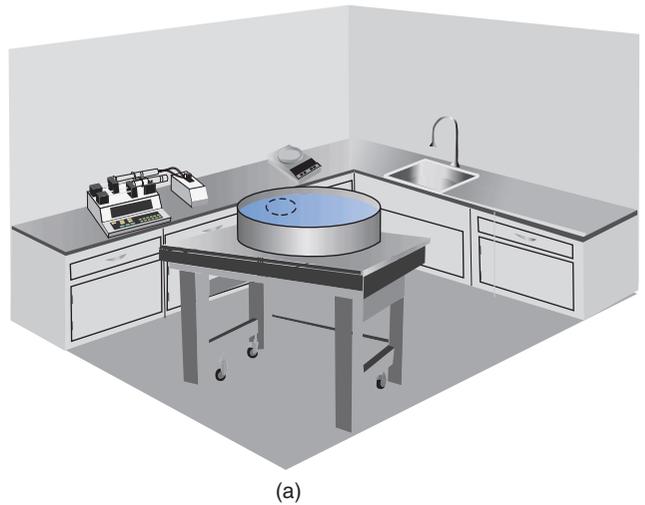
puede ver su semejanza con la capacidad de los seres humanos para recordar el desayuno de hoy, sin confundirlo con el de ayer o anteayer. Por descontado, las ratas no nos dicen lo que recuerdan, pero su actuación sugiere que sin un sistema hipocampal que funcione no pueden mantener separados los episodios. En este caso todos los episodios ocurren en el mismo lugar, de modo que el estímulo contextual es de tipo *temporal*.

Percepción espacial y aprendizaje

Las lesiones hipocampales alteran la capacidad para mantenerse al tanto de la localización espacial y recordarla. Como se vio, H. M. nunca aprendió a encontrar el camino a su casa cuando sus padres se mudaron después de su operación. Los animales de laboratorio presentan problemas de orientación similares. Morris y cols. (1982) idearon una tarea que otros investigadores han adoptado como una prueba típica para evaluar las capacidades espaciales de los roedores. La tarea requiere que las ratas encuentren un lugar determinado del espacio basándose sólo en claves visuales localizadas fuera del instrumento experimental. El «laberinto» consiste en una piscina circular de 1.3 metros de diámetro, que contiene una mezcla de agua y una sustancia que aumenta la opacidad del agua, como leche en polvo. Esta agua no deja ver la localización de una pequeña plataforma,

figura 14.17

Laberinto de agua de Morris. (a) Claves ambientales presentes en la habitación aportan información que permite a los animales orientarse en el espacio. (b) Posiciones de salida variables y fijas. Normalmente, se liberó a las ratas en un punto de partida diferente en cada ensayo. Si se las dejaba partir del mismo punto cada vez, las ratas podían aprender a encontrar la plataforma oculta mediante aprendizaje estímulo-respuesta. (c) Ejecución de las ratas normales y de las ratas con lesiones en el hipocampo, utilizando puntos de partida variables y fijos. Las lesiones del hipocampo dificultan el aprendizaje de la tarea relacional. (d) Muestras representativas de las rutas que siguieron las ratas normales y las ratas con lesiones hipocámpales en la tarea relacional. (Modificado de Eichenbaum, H. *Nature Reviews: Neuroscience*, 2000, 1, 41-50. Datos de Eichenbaum y cols., 1990).



situada justo debajo de la superficie del líquido. Los experimentadores metieron a las ratas en el agua lechosa y las dejaron nadar hasta que encontraron la plataforma oculta y se subieron a ella. En cada ensayo se dejó partir a las ratas

de un punto de salida diferente. Después de unos pocos ensayos las ratas normales aprendieron a nadar directamente hasta la plataforma oculta desde dondequiera que hubieran partido.

El laberinto de agua de Morris exige un aprendizaje relacional; para «navegar» por el laberinto, los animales consiguen orientarse por la localización relativa de estímulos que están fuera del laberinto —muebles, ventanas, puertas, etc.—. Pero el laberinto puede utilizarse también para estudiar el aprendizaje estímulo-respuesta, de carácter no relacional. Si se libera siempre a los animales en el mismo punto de partida, aprenden a encaminarse hacia una dirección determinada —por ejemplo, hacia una señal conocida concreta que pueden ver por encima del panel del laberinto (Eichenbaum, Stewart y Morris, 1990)—. Más adelante se dirá porqué el aprendizaje espacial es un ejemplo de aprendizaje relacional.

Si se libera siempre a ratas con lesiones hipocámpales en el mismo punto de partida, aprenden esta tarea estímulo-respuesta, no relacional, casi tan bien como lo hacen las ratas normales. Pero si en cada ensayo se las deja partir de un nuevo punto, nadan de un modo que parece errático hasta que finalmente encuentran la plataforma (véase la *figura 14.17*).

Muchos tipos diferentes de estudios han confirmado la importancia del hipocampo en el aprendizaje espacial. Por ejemplo, Gagliardo, Ialé y Bingman (1999) encontraron que las lesiones hipocámpales alteraban la navegación en palomas mensajeras. Las lesiones no alteran la capacidad de estas aves para servirse de la posición del sol en un momento concreto del día como brújula que indica donde está su palomar. En cambio, las lesiones afectaron su capacidad para seguir la pista de dónde se hallaban cuando estaban cerca del final de su vuelo —momento en que las aves empiezan a usar señales que les resultan familiares para determinar dónde están—. Además, Rehkämper, Haase y Frahm (1988) encontraron que en las palomas mensajeras la formación hipocámpal es más grande que en las cepas de palomas que no tienen tal capacidad de navegación. Tras revisar la literatura, Sherry, Jacobs y Gaulin (1992) comunicaron que la formación hipocámpal de las especies de aves y roedores que normalmente almacenan semillas en madrigueras y las recuperan más tarde (y que tienen una memoria excelente para las localización espacial) es mayor que la de los animales sin dicha capacidad. Smulders, Sasson y DeVoogd (1995) observaron incluso que el tamaño de la formación hipocámpal del ave carbonero de capucha negra aumentaba a finales de otoño, período en el que las aves pasan mucho tiempo acumulando alimento. Estos cambios no ocurren en aves que no ocultan comida (Lee y cols., 2001).

Se recordará de la discusión anterior de este capítulo que la formación hipocámpal izquierda de taxistas londinenses se activaba cuando los conductores describían una ruta complicada que tomarían para conseguir desplazarse de un punto a otro de la ciudad. Los taxistas de Londres pasan por una larga preparación para aprender a pilotar eficazmente en dicha ciudad; de hecho, este entrenamiento dura unos dos años, y los conductores no obtienen su permiso de conducir hasta haber superado una serie de rigu-

rosas pruebas. Sería de esperar que dicho aprendizaje topográfico produjera ciertos cambios en varias partes de su encéfalo, entre ellas la formación hipocámpal. Maguire y cols. (2000), utilizando RM, hallaron que el volumen de la zona posterior del hipocampo de los taxistas londinenses era mayor que la de los sujetos del grupo de referencia. Por otra parte, el volumen de la zona anterior del hipocampo era menor. Además, cuanto más tiempo había pasado un taxista determinado en esta ocupación, más grande era el volumen del hipocampo posterior —y más pequeño el de la zona anterior—. Como se verá más adelante en este capítulo, el hipocampo dorsal de ratas (que corresponde al hipocampo posterior de los seres humanos) contiene *células de lugar* —neuronas que intervienen directamente en la navegación espacial—.

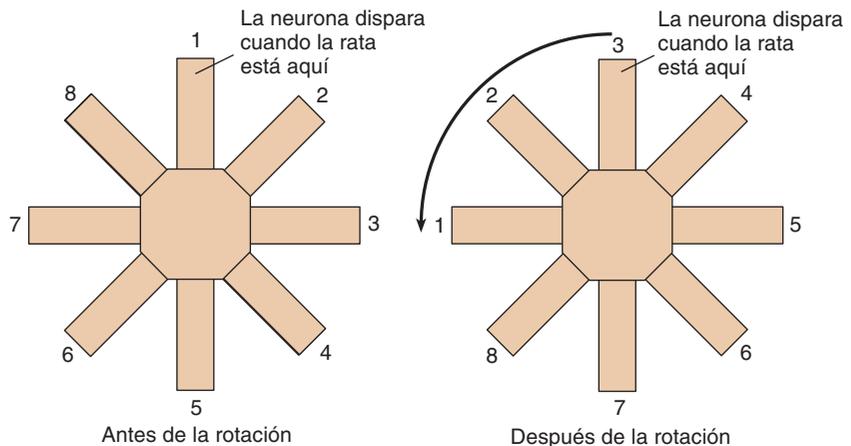
Papel de la formación hipocámpal en la consolidación de la memoria

Varios experimentos indican que la formación hipocámpal participa en la consolidación de la memoria relacional. Por ejemplo, Bontempi y cols. (1999) entrenaron a ratas en una tarea de aprendizaje espacial. Cinco días más tarde utilizaron un procedimiento de neuroimagen con 2-DG para medir la activación cerebral regional mientras examinaban la memoria de la tarea que guardaban los animales. La actividad del hipocampo 5 era elevada y se relacionaba positivamente con el rendimiento del animal —cuanta más alta la actividad, mejor el rendimiento—. A los 25 días, la actividad hipocámpal había descendido en un 15-20 por ciento y la relación entre la actividad y el rendimiento había desaparecido. Sin embargo, la actividad de varias regiones de la corteza cerebral era elevada mientras los animales estaban siendo examinados. Los investigadores sugieren que estos hallazgos apoyan la hipótesis de que el hipocampo está implicado en la consolidación de la memoria espacial durante un tiempo limitado, y que el resultado de esta actividad es contribuir a que se establezcan memorias en la corteza cerebral.

Riedel y cols. (1999) desactivaron temporalmente el hipocampo dorsal mediante la infusión directa de un antagonista del receptor AMPA glutamatérgico en dicha región cerebral. Se entrenó a las ratas en un laberinto de agua de Morris y después se examinó su memoria respecto a la localización de la plataforma. Como no es de sorprender, si el hipocampo estaba desactivado durante el entrenamiento, las ratas no lograban aprender la tarea. Sin embargo, si el hipocampo estaba desactivado durante siete días justo después del entrenamiento, su rendimiento estaba afectado cuando los animales eran examinados 16 días más tarde. Este dato sugiere que se requiere la actividad hipocámpal durante varios días después del entre-

figure 14.18

Respuesta de células de lugar a claves ambientales. Si el laberinto se rota 90 grados, las células de lugar mantienen su localización respecto a objetos situados fuera del laberinto.



namiento para que tenga lugar la consolidación. Los autores hallaron asimismo que la desactivación del hipocampo alteraba el rendimiento de los animales en una tarea que habían aprendido satisfactoriamente, lo que indica que se precisa el hipocampo para recuperar los recuerdos espaciales así como para su consolidación.

Células de lugar de la formación hipocampal

Uno de los descubrimientos más intrigantes sobre la formación hipocampal fue el realizado por O'Keefe y Dostrovsky (1971), quienes registraron la actividad de células piramidales individuales del hipocampo en animales que se desplazaban en su entorno. Los experimentadores encontraron que algunas neuronas descargaban con una alta frecuencia únicamente cuando la rata se hallaba en un lugar determinado. Diferentes neuronas tenían diferentes *campos receptores espaciales*; es decir, respondían cuando los animales estaban en ubicaciones diferentes. Una neurona determinada podía descargar 20 veces por segundo cuando el animal estaba en un lugar determinado, pero sólo unas pocas veces por hora cuando estaba en otra parte. Por razones obvias, a estas neuronas se les denominó **células de lugar**. Por ejemplo, cuando una rata está explorando un laberinto radial, las células de lugar que hay en su hipocampo responden en sitios definidos respecto a objetos del entorno fuera del laberinto (por ejemplo, lámparas, vitrinas e hileras de jaulas). Si una determinada célula de lugar está activa cuando la rata se halla en el extremo de un brazo orientado hacia el norte, continuará descargando en el extremo del brazo norte, incluso después de que se rote el laberinto de modo que un brazo diferente apunte al norte (véase la *figura 14.18*).

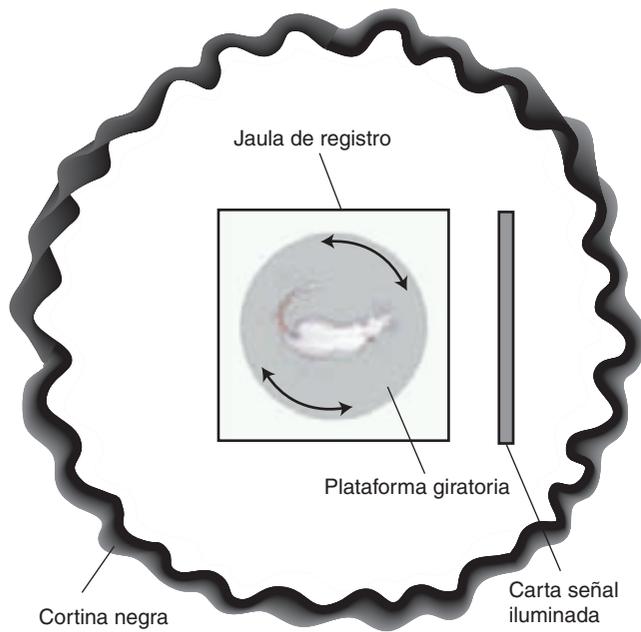
Cuando se coloca a una rata en una cámara simétrica, donde hay pocas claves para distinguir una parte del aparato de otra, el animal tiene que mantenerse al tanto de donde está basándose en los objetos que ve (o de lo que oye) en el entorno externo al laberinto. Los cambios en

estos elementos afectan a la frecuencia de descarga de las células de lugar de las ratas, así como a su capacidad de navegación. Cuando los experimentadores mueven los objetos por grupos, manteniendo su posición relativa entre ellos, los animales simplemente vuelven a orientar su respuesta conforme a ello. Sin embargo, cuando los experimentadores cambian los estímulos de manera que quedan dispuestos en un orden diferente, el comportamiento de los animales (y el disparo de sus células de lugar) se altera. (Imaginemos lo desorientados que estaríamos si entráramos en una habitación familiar y encontráramos que las ventanas, las puertas y los muebles están en un sitio distinto del acostumbrado).

En muchas situaciones un animal puede percibir claves tanto locales como distales. Las claves locales son las que se localizan cerca —por ejemplo, dentro de una cámara experimental—. Las claves distales son las que se localizan más lejos —por ejemplo, en la habitación, fuera de la cámara experimental—. Si se coloca a un animal en una cámara simétrica sin claves locales fuertes (tales como un laberinto de agua de Morris o un laberinto radial) se orientará mediante claves distales, y los campos receptores de sus células de lugar hipocámpales se definirán en relación con dichas claves. Un experimento de Jeffery y O'Keefe (1999) demostró que las ratas pueden aprender si las claves distales son o no fiables. Los investigadores pusieron a las ratas sobre una plataforma circular que se hallaba en una jaula cuadrada, rodeada por una cortina negra circular. Una cartulina blanca situada frente a la cortina era la única clave distal que podían ver las ratas.

La plataforma circular sobre la que se encontraban las ratas podía rotarse muy despacio —tan lentamente que las ratas no eran capaces de detectar el movimiento—. Cuando se hizo esto con un grupo de ratas, las células de

célula de lugar Neurona que se activa cuando el animal está en un lugar determinado del entorno; lo más frecuente es que se localice en la formación hipocámpal.

**figura 14.19**

Instrumental utilizado en el estudio realizado por Jeffery y O'Keefe (1999). La cámara estaba rodeada por una cortina negra. Una cartulina blanca iluminada sirvió de clave distal. Una plataforma circular en la cámara podía girarse tan lentamente que la rata no podía detectar el movimiento. (Modificado de Jeffery, K. J., y O'Keefe, J. M. *Experimental Brain Research*, 1999, 127, 151-161).

lugar del animal ignoraron las claves locales (que eran mínimas) y continuaron orientándose a sí mismas hacia la cartulina. Otro grupo de ratas vio a los experimentadores mover la cartulina de vez en cuando. Las células de lugar de estas ratas, ahora que los animales habían aprendido que la cartulina no permanecía siempre en la misma localización, comenzaron a orientarse hacia las claves locales presentes en la jaula. Cuando luego los investigadores giraron lentamente la plataforma circular, las células de lugar de las ratas ignoraron la cartulina y mantuvieron su orientación hacia las claves locales (véase la **figura 14.19**).

El hecho de que las neuronas de la formación hipocampal tengan campos receptores espaciales no significa que cada neurona codifique una localización particular. En vez de ello, esta información está sin duda representada por determinados *patrones* de actividad en circuitos de neuronas de la formación hipocampal. En roedores, la mayoría de las células de lugar hipocampales se encuentran en el hipocampo dorsal, que corresponde al hipocampo posterior en seres humanos (Best, White y Minai, 2001).

Cuando los animales se enfrentan a nuevos entornos aprenden cuál es su estructura, y llegan a establecerse «mapas» en su hipocampo. (Como se verá, la evidencia

sugiere que esos mapas se forman gracias al proceso de fortalecimiento sináptico que es responsable de la potenciación a largo plazo). Una localización dada del animal dentro de cada entorno (el lugar del animal en el mapa) se codifica por el patrón de disparo de dichas neuronas. Obviamente, un mapa útil tiene que permanecer estable a lo largo del tiempo. En efecto, Thompson y Best (1990) consiguieron pruebas de que los mapas hipocampales *son* estables; encontraron que los campos receptores de neuronas hipocampales permanecían invariables tanto tiempo como pudieron registrarlos —más de 153 días en una ocasión.

La adquisición de campos receptores espaciales por parte de neuronas hipocampales se demostró en un experimento de Hollup y cols. (2001). Los investigadores construyeron un laberinto de agua anular —un canal con forma de buñuelo alrededor del cual las ratas podían nadar continuamente—. Una plataforma situada en el agua podía bajarse por control remoto hasta el fondo del laberinto, donde las ratas no podían alcanzarla, o dejarse justo debajo de la superficie. En los ensayos de examen se bajaba la plataforma, y la rata seguía nadando alrededor del laberinto. Durante estos ensayos, Hollup y sus colegas registraron la actividad de neuronas del hipocampo dorsal, encontrando que se acumulaban gradualmente campos de lugar cerca de la localización de la plataforma. Parecía como si, dada su importancia, el hipocampo estuviera prestando especial atención a ese lugar concreto.

Las células de lugar hipocampales están guiadas, obviamente, por estímulos visuales, ya que sus campos receptores cambian cuando se desplazan los objetos del exterior de un entorno. También reciben estímulos generados internamente. Hill y Best (1981) privaron de oído y vista a ratas, y observaron que los campos receptores espaciales de la mayoría de las células de lugar permanecían constantes, incluso cuando los experimentadores rotaron el laberinto. Al principio los experimentadores se sorprendieron y no pudieron entender estos resultados, pero luego se les ocurrió que los animales podrían haber estado al tanto de dónde se encontraban basándose en la retroalimentación aportada por claves propioceptivas. Las ratas podrían haber estado al tanto de su punto de partida, los giros a la izquierda y a la derecha, etc.; manteniendo así su «mapa mental» en estado de renovación. Para examinar esta hipótesis, Hill y Best involucraron a sus ratas privadas de oído y vista con una toalla, las hicieron girar, y luego las instalaron en el laberinto. (Si se ha jugado alguna vez a la «gallinita ciega» se comprenderá cómo desorienta esto). La hipótesis de los experimentadores era correcta: después de hacer girar a las ratas, los campos receptores de las células de lugar se alteraban.

Hay datos indicativos de que la descarga de células de lugar hipocampales parece reflejar la ubicación en que un animal «piensa» que está. Skaggs y McNaughton (1998) construyeron un aparato con dos cámaras casi idénticas,

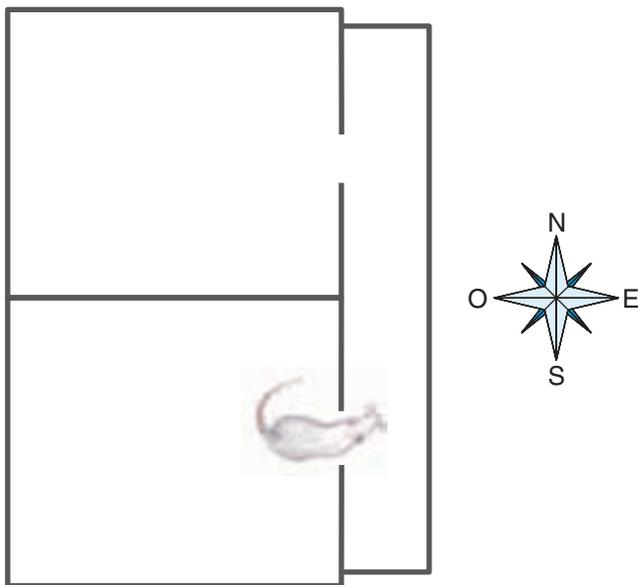


figura 14.20

Cámaras empleadas en el estudio de Skaggs y McNaughton (1998). Las células de lugar reflejan el lugar donde el animal «cree» que está ubicado. Puesto que habitualmente se situaba a la rata en la cámara norte, sus células de lugar hipocámpicas respondieron como si estuviera allí cuando un día se la colocó en la cámara sur. Sin embargo, en cuanto asomó la cabeza al pasillo vio que la otra cámara se situaba a su izquierda, de modo que «se dio cuenta» de que había estado en la cámara sur. Desde entonces, el patrón de descarga de las células de lugar hipocámpicas reflejó con precisión en qué cámara se encontraba el animal.

comunicadas por un pasaje. Cada día se colocaba a las ratas en una de las cámaras y se registraba la actividad de las células de lugar hipocámpicas mediante una serie de electrodos en su encéfalo. Cada día se ponía a cada rata en la misma cámara. Algunas de las células de lugar presentaron patrones de actividad similares en cada una de las cámaras, y otras mostraron patrones distintos; lo cual sugiere que el hipocampo «se daba cuenta» de que había dos compartimentos diferentes, pero también «reconocía» la semejanza entre ellos. Luego, el último día del experimento, los investigadores colocaron a las ratas en la otra cámara del aparato. Por ejemplo, si a una rata se la ponía habitualmente en la cámara norte, se la cambiaba a la cámara sur. El patrón de descarga de las células de lugar en, al menos, la mitad de las ratas indicó que el hipocampo «creía» que era la cámara habitual —la del norte—. Sin embargo, una vez que la rata abandonaba la cámara y salía al pasillo, veía que para entrar en la otra tenía que girar a la izquierda y no a la derecha. Aparentemente, el animal se daba cuenta de su error, ya que durante el resto de esa sesión las neuronas descargaban del modo adecuado.

Presentaban el patrón «norte» en la cámara norte, y el patrón «sur» en la cámara sur (véase la *figura 14.20*).

Parece que el hipocampo recibe su información espacial a través de la corteza entorrinal. Quirk y cols. (1992) observaron que neuronas de dicha corteza tienen campos receptores espaciales, aunque estos campos no están ni mucho menos tan bien definidos como los de las células piramidales hipocámpicas. El daño limitado a la corteza entorrinal afecta a la capacidad del animal para orientarse en tareas espaciales; también altera los campos receptores espaciales de las células de lugar del hipocampo (Miller y Best, 1980). Parece ser que información espacial esencial penetra al hipocampo a través de conexiones directas entre la corteza entorrinal y el campo CA1. Las células piramidales del campo CA1 siguen presentando campos receptores espaciales después de que se hayan lesionado la circunvolución dentada o las células piramidales del campo CA3 (McNaughton y cols., 1989; Brun y cols., 2002).

La actividad de circuitos de células de lugar hipocámpicas proporciona información sobre algo más que el espacio. Word y cols. (2000) adiestraron a ratas en una tarea espacial de alternancia en un laberinto en T. La tarea requería que las ratas entraran en el brazo izquierdo y el derecho en ensayos alternativos; cuando así lo hacían recibían una ración de comida en jaulas «meta», situadas en los extremos de los brazos de la T. Unos pasillos conectados a las jaulas meta llevaban de vuelta al brazo princi-

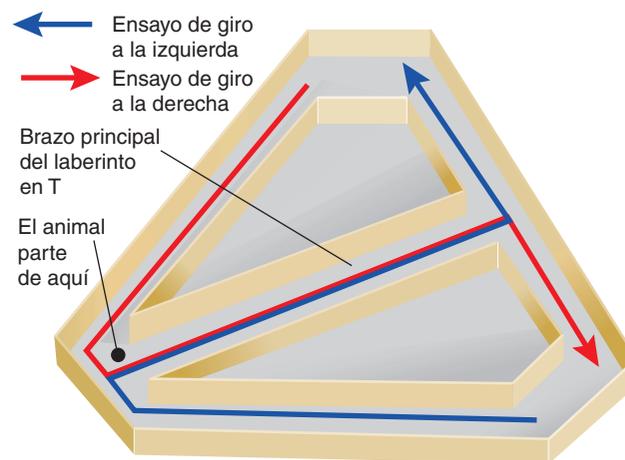


figura 14.21

Aparato utilizado en el estudio de Wood y cols. (2000). Se entrenó a las ratas para que giraran a la derecha y a la izquierda, en ensayos alternativos, en el extremo del brazo principal del laberinto en T. La pauta de descarga de las células de lugar hipocámpicas con campos receptores espaciales en el brazo principal del laberinto fue diferente en los ensayos en que los animales giraban a la izquierda o a la derecha.

(Modificado de Wood, E. R., Dudchenko, P. A., Robitsek, R. J., y Eichenbaum, H. *Neuron*, 2000, 27, 623–633).

pal del laberinto en T, donde comenzaba el ensayo siguiente (véase la **figura 14.21**). Wood y sus colegas obtuvieron registros de los campos CA1 de células piramidales y, como se esperaba, encontraron que diferentes células descargaban cuando las ratas estaban en diferentes partes del laberinto. No obstante, dos tercios de las neuronas disparaban diferencialmente en el brazo principal de la T en los ensayos a la izquierda y los ensayos a la derecha. En otras palabras, las células no sólo codificaban la localización de la rata en el laberinto, sino que también indicaban si la rata iba a girar a la derecha o a la izquierda después de alcanzar el punto elegido. Así pues, además de codificar información espacial, las células piramidales de CA1 codifican otros tipos de información del contexto.

La formación hipocampal de los monos, al igual que las de los roedores, contiene asimismo neuronas que responden a localización, pero la mayor parte de ellas codifican información sobre qué parte del entorno está *mirando* el animal antes que dónde está situado. La descarga de estas células no resulta afectada por la posición del ojo, la orientación de la cabeza o el lugar en que se encuentra el mono. De manera que estas neuronas parecen representar localizaciones de «ahí fuera» (Rolls, 1996; Georges-François, Rolls y Robertson, 1999). Rolls y sus colegas se refieren a estas neuronas como *células espaciales de visión*, y sugieren que su presencia en el hipocampo del mono refleja el hecho de que la visión sea una modalidad sensorial tan importante en los primates: En el hipocampo del mono también hay células de lugar que responden del modo en que lo hacen las del hipocampo de la rata, pero la cantidad de estas células es menor (O'Mara y cols., 1994).

Papel de la potenciación a largo plazo en el aprendizaje relacional

En el capítulo 13 se vio cómo en la formación hipocampal pueden modificarse rápidamente conexiones sinápticas, desembocando en potenciación o a depresión a largo plazo. ¿Cómo se relacionan estos cambios en la fuerza sináptica con el papel que desempeña el hipocampo en el aprendizaje?

Según se acaba de estudiar, las células de lugar de la formación hipocampal se activan cuando el animal se halla en una ubicación determinada. La información sensorial llega a la circunvolución dentada desde la corteza entorrinal. ¿Este aumento de actividad ocasiona cambios en la excitabilidad de las neuronas de la formación hipocampal? Claramente, la respuesta es sí. Green y Greenough (1986) criaron ratas en ambientes complejos, o en jaulas pequeñas más bien estériles. Los experimentadores extrajeron secciones del hipocampo de estos animales, encontrando que las conexiones sinápticas entre la corteza entorrinal y la circunvolución dentada parecían más

fuertes en las ratas que habían sido criadas ambientes complejos. Mitsuno y cols. (1994) hallaron que cuando las ratas aprendían un laberinto radial, la fuerza de la población de PEPs en el campo CA3 aumentaba. Por lo tanto, cuando los animales aprenden tareas que implican a la formación hipocampal, la experiencia parece inducir el mismo tipo de cambios que los que produce la potenciación a largo plazo.

Más recientemente, los investigadores han desarrollado mutaciones dirigidas contra el gen responsable de la producción de receptores NMDA, los cuales, como se vio en el capítulo 13, son responsables de la potenciación a largo plazo en varias regiones de la formación hipocampal. Dos estudios del mismo laboratorio (McHugh y cols., 1996; Tsien, Huerta y Tonegawa, 1996) produjeron una mutación dirigida del gen receptor NMDA que afectó únicamente a las células piramidales de CA1. Los receptores NMDA de esas neuronas no llegaron a desarrollarse; en todas las demás partes del encéfalo estos receptores eran normales. La figura 14.22 muestra microfotografías de secciones del hipocampo de un ratón normal y de un ratón *knockout* (al que se le ha suprimido un gen), mostrando la hibridación *in situ* del ARN mensajero para el receptor NMDA. Como se puede observar, esta sustancia química falta en el campo CA1 del ratón con la mutación dirigida (véase la **figura 14.22**).

Como cabría esperar, los experimentadores encontraron que la carencia de receptores NMDA impedía el establecimiento de potenciación a largo plazo en el campo CA1 del ratón con la mutación dirigida. Además, pese a

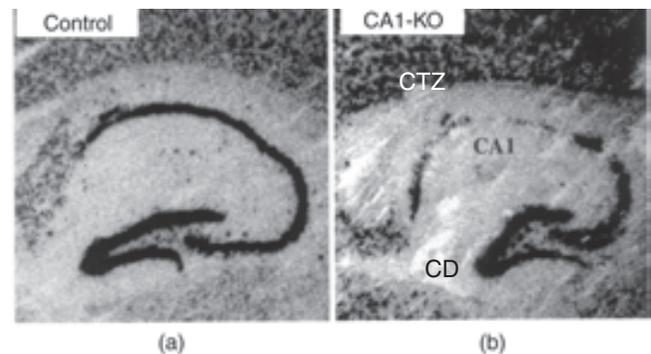


figura 14.22

Efectos de una mutación dirigida (*knockout*) del gen del receptor NMDA expresada sólo en el campo CA1 del hipocampo. Microfotografías de secciones a través del hipocampo en las que se puede observar la hibridación *in situ* del ARN mensajero responsable de la producción de receptores NMDA. (a) Ratón normal. (b) Ratón con mutación dirigida (*knockout* CA1). CTZ = neocorteza, CA1 = campo hipocampal CA1, CD = circunvolución dentada. (De Tsien, J. Z., Huerta, P. T., y Tonegawa, S. *Cell*, 1996, 87, 1327-1338. Reproducido con autorización).

que las células piramidales de CA1 presentaban campos receptores espaciales, estos campos eran más grandes y menos focalizados que los de las células de los animales normales. Por último, los ratones *knockout* aprendieron el laberinto de agua de Morris mucho más lentamente que los ratones cuyas neuronas de CA1 contenían receptores NMDA.

En un sorprendente experimento realizado en el laboratorio de Tsien (Tang y cols., 1999) se efectuó una manipulación genética en ratones que provocó un aumento de producción de una subunidad específica del receptor NMDA —NMDA-R2B— en el prosencéfalo. El canal de calcio de un receptor NMDA que contiene esta subunidad produce un potencial excitatorio postsináptico algo mayor que el de un receptor NMDA que contiene la otra subunidad —NMDA-R2A—. De modo que los PEPs producidos por receptores NMDA del hipocampo, la amígdala, la corteza y los ganglios basales eran algo más pronunciados en los ratones con modificación genética. En consecuencia, la potenciación a largo plazo se reforzó en secciones hipocampales obtenidas de estos últimos. Los animales también aprendieron a encontrar la plataforma en un laberinto de agua de Morris más deprisa que los animales con receptores NMDA normales, lo cual sugiere firmemente que la potenciación a largo plazo hipocampal desempeña una función importante en el aprendizaje relacional. Algunos articulistas han apuntado que dicha manipulación genética podría permitirnos producir animales más perspicaces —o incluso personas más inteligentes—. No obstante, si realmente nos beneficiara tener más subunidades NMDA-R2B en el encéfalo, la selección natural probablemente nos las habría legado. Considerando que la elevada concentración de receptores NMDA ya hace que el hipocampo sea propenso a presentar actividad convulsiva y a sufrir lesiones derivadas de anoxia, probablemente estemos mejor tal como estamos.

Kentros y cols. (1998) encontraron que la potenciación a largo plazo mediada por NMDA parece necesitarse para la consolidación de los campos receptores espaciales de las células piramidales del campo CA1, pero no para su establecimiento a corto plazo. Los experimentadores inyectaron a ratas un fármaco que bloquea los receptores NMDA y situaron a los animales en un nuevo entorno. Las células piramidales de CA1 adquirieron rápidamente campos receptores espaciales, de modo que es obvio que no se necesitaba a los receptores NMDA para que se establecieran dichos campos. Sin embargo, cuando se examinó a los animales al día siguiente, los campos receptores habían desaparecido.

Las experiencias de aprendizaje que implican a la formación hipocampal inducen asimismo cambios bioquímicos que han estado involucrados en la potenciación a largo plazo. Como se estudió en el capítulo 13, cuando los receptores NMDA admiten iones de calcio en la célula,

éstos activan la enzima CaM-KII, que desempeña un papel importante en la plasticidad sináptica. En efecto, cuando los animales participan en tareas de aprendizaje espacial aumentan los niveles de CaM-KII en la formación hipocampal (Tan y Liang, 1996). Como se mencionó en el capítulo 13, los investigadores han producido en ratones mutaciones dirigidas contra el gen responsable de la producción de CaM-KII. Dichas mutaciones suprimían la potenciación a largo plazo. También causaban un deterioro de la capacidad del animal para aprender el laberinto de agua de Morris (Grant y cols., 1992; Silva y cols., 1992b).

En resumen, una abrumadora cantidad de información indica que la participación de la formación hipocampal en el aprendizaje implica potenciación a largo plazo.

Modulación de las funciones hipocampales por aferencias monoaminérgicas y colinérgicas

Antes se mencionó que la formación hipocampal recibe aferencias de neuronas colinérgicas, noradrenérgicas, dopaminérgicas y serotoninérgicas. Estas neuronas, que inervan amplias regiones del encéfalo, no parecen transmitir información específica que se convierta en parte de las memorias. En cambio, parecen controlar las funciones de procesamiento de la información de la formación hipocampal, lo cual afecta a lo que se aprende.

Al parecer, la serotonina ejerce un efecto supresor sobre el establecimiento de la potenciación a largo plazo en la formación hipocampal. Sandler y Ross (1999) encontraron que la serotonina reducía el tamaño de las espigas dendríticas de las células piramidales del hipocampo, lo que interferiría en la potenciación asociativa a largo plazo. Por el contrario, la noradrenalina tiene efectos facilitadores, especialmente en las sinapsis de las terminaciones de las neuronas entorrinales con las células granulosas de la circunvolución dentada (Dahl y Sarvey, 1989; Klukowski y Harley, 1994; Bramham, Bacher-Svendsen y Sarvey, 1997). De hecho, la potenciación a largo plazo en estas sinapsis no requiere la activación de receptores NMDA, pero requiere potenciación de los receptores noradrenérgicos- β .

La dopamina también tiene efectos excitadores sobre la potenciación a largo plazo y, por lo visto, sobre las funciones de la formación hipocampal relacionadas con la memoria. Supuestamente, la plasticidad sináptica es inducida por la simultánea despolarización de neuronas hipocampales y activación de los receptores dopaminérgicos de dichas neuronas. Gasbarri y cols (1996) infundieron 6-HD, una sustancia tóxica para las neuronas dopaminérgicas, en la formación hipocampal. Las infusiones, que destruyeron los axones dopaminérgicos en el campo CA1 y en el subículo, afectaron la actividad del animal en el laberinto de agua de Morris.

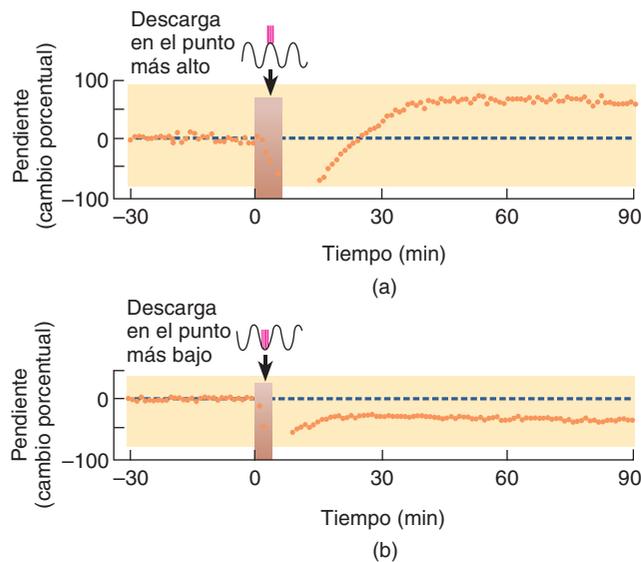


figura 14.23

Potenciación a largo plazo o depresión a largo plazo producidas por la estimulación de las neuronas de CA1 en (a) el punto de máxima elevación o (b) el de mínima elevación de las ondas theta del hipocampo.

(Modificado de Huerta, P. T., y Lisman, J. E. *Hippocampus*, 1996, 6, 58–61).

Una de las aferencias modulatorias más importantes del hipocampo proviene del área septal medial, cuyos axones colinérgicos penetran en la formación hipocámpal a través del trígono cerebral. La actividad de estas neuronas es la responsable del **ritmo theta** hipocámpal —ondas de amplitud y frecuencia media (5-8 hercios)— (Stewart y Fox, 1990). Estas ondas influyen en el establecimiento de la potenciación a largo plazo en el hipocampo. Pavlides y cols. (1988) descubrieron que cuando las descargas de estimulación eléctrica coincidían con los picos de las ondas theta, la potenciación se establecía con más facilidad. En estudios posteriores se observó que la estimulación despolarizante que coincide con los picos de las ondas theta producía potenciación a largo plazo, mientras que la estimulación que coincide con los puntos más bajos producía *depresión a largo plazo* (Huerta y Lisman, 1996). En otras palabras, la actividad theta consiste en una excitabilidad creciente y menguante de la formación hipocámpal que alternativamente facilita o inhibe la fuerza sináptica (véase la *figura 14.23*).

Si se dificulta la actividad theta hipocámpal, los animales manifiestan dificultades para aprender tareas que resultan afectadas por lesiones del hipocampo. Por ejemplo, Givens y Olton (1990) encontraron que las inyecciones de escopolamina, un fármaco que bloquea los receptores colinérgicos muscarínicos, suprimía el ritmo theta hipocámpal e impedía el aprendizaje de una tarea espacial de alternancia que requería que las ratas recor-

garan en cuál de los brazos de un laberinto en T habían entrado más recientemente. Givens (1995) halló que bajas dosis de alcohol, las cuales interfieren en la memoria de trabajo espacial, también alteraban el ritmo theta hipocámpal. Probablemente, al menos algunos de los déficits de memoria debidos al alcohol se den a sus efectos sobre el ritmo theta hipocámpal.

Varios estudios han comprobado que el trasplante de células del área septal medial secretoras de acetilcolina al hipocampo puede anular parcialmente los efectos de la lesión de sus aferencias colinérgicas. Por ejemplo, este tipo de trasplantes pueden restaurar la actividad theta y los campos receptores espaciales que se pierden al seccionar el trígono cerebral en ratas (Buzsáki, Gage y Czopf, 1987; Shapiro y cols., 1989). Estos trasplantes pueden asimismo reducir las deficiencias en la ejecución del laberinto de agua de Morris que ocasionan las lesiones del trígono cerebral (Nilsson y cols., 1987). Se han obtenido resultados similares en monos (Ridley y cols., 1991). En todos los casos el examen histológico del tejido después de que hubiera finalizado el experimento demostró que los trasplantes habían prendido y que habían empezado a segregar acetilcolina.

Vanderwolf y sus colegas (Vanderwolf, 1969; Vanderwolf y cols., 1975) observaron que la actividad theta hipocámpal se relacionaba estrechamente con el tipo de conducta que estaban realizando los animales. En ratas, las *conductas theta* se asocian con la exploración o la indagación; incluyen conductas tales como caminar, correr, alzarse sobre las patas traseras, husmear y manipular objetos con las patas delanteras. También ocurren durante el sueño REM (¿cuándo el animal está soñando?). Las *conductas no theta* no guardan relación con la exploración; incluyen la inmovilidad del estado de alerta («paralización»), el beber y varias conductas de ocuparse de sí mismo.

Muchos investigadores opinan que la presencia de ritmo theta se relaciona con la adquisición de información sensorial por parte de la formación hipocámpal. Cuando una rata examina los olores en su entorno, la frecuencia con que olisquea está sincronizada con las ondas de su ritmo theta hipocámpal (Wiener, Paul y Eichenbaum, 1989). Y, como se vio, cuando se administran pulsos de estimulación eléctrica a la vía perforante en sincronía con los picos de las ondas theta, la potenciación a largo plazo puede establecerse más fácilmente. Buzsáki (1989, 1996) sugirió que durante los ritmos theta la circunvolución dentada y el campo CA3 recogen muestras de información. Luego, cuando se ha logrado el objetivo de la exploración, el cese de los ritmos theta permite que la información se

ritmo theta Actividad EEG de 5 a 8 Hz; un índice importante del estado fisiológico del hipocampo.

transfiera al campo CA1. Durante el sueño de ondas lentas, la información se transfiere en forma de salvas de actividad desde la formación hipocampal a la neocorteza, donde se almacenan las memorias a largo plazo. Las ondas theta del hipocampo recuerdan algo a los ciclos de un ordenador; averiguar si es realmente así como funcionan es algo que deben esclarecer futuras investigaciones.

Explicaciones teóricas del funcionamiento hipocampal

Como se expuso anteriormente, las personas con amnesia anterógrada pueden aprender a reconocer estímulos nuevos, aprender respuestas nuevas y aprender a dar una respuesta concreta cuando se presenta un estímulo determinado. Lo que no pueden hacer es hablar acerca de lo que han aprendido. Parece ser que la amnesia anterógrada es una pérdida de la capacidad de aprender relaciones complejas entre muchos estímulos, incluyendo el orden en que han ocurrido en el tiempo.

Pensamos que, probablemente, la función original del hipocampo era ayudar al animal a aprender a orientarse en el ambiente. Más tarde, el proceso de la evolución confirió al hipocampo la capacidad de detectar también otro tipo de contextos. En primer lugar se examinarán las funciones espaciales. Supongamos que nos hallamos en un entorno similar al laberinto de agua circular, antes descrito: un gran campo cubierto de hierba, rodeado de objetos distintivos, tales como árboles y edificios. El entorno nos es familiar ya que hemos paseado y hecho deporte allí muchas veces. Si alguien nos tapa los ojos, nos atrapa y nos lleva a otro lugar del campo, reconoceremos nuestra situación en cuanto nos quitemos la venda de los ojos. Nuestra ubicación está definida por la *configuración* de los objetos que vemos —la *relación* que cada uno tiene con los demás—. Nuestra visión de esos objetos será diferente desde cada punto del campo. Por descontado, si hay objetos distintivos en el campo (árboles, papeleras, fuentes), la tarea resultará todavía más fácil, ya que podremos decidir en dónde estamos teniendo en cuenta tanto los objetos cercanos como los más alejados. Aprender a encontrar una fuente para beber situada cerca de un árbol grande no implica aprender las relaciones entre diversas señales —si tenemos sed, simplemente nos dirigimos al árbol—.

La localización espacial obviamente involucra estímulos del contexto. Otro estímulo del contexto es el *tiempo*. Como se vio antes, en un laberinto radial las ratas son capaces de inspeccionar cada brazo sólo una vez, lo que significa que pueden recordar dónde han estado *ese día*. El daño de la formación hipocampal imposibilita que los animales recuerden lo sucedido en el dominio temporal.

¿Cómo se puede agrupar toda la información en el complejo hipocampal? Como se recordará, el complejo hipocampal recibe información de todas las regiones de la

corteza sensorial de asociación y de la corteza motora de asociación del lóbulo frontal. También recibe información, referente a olores y estímulos peligrosos, de la amígdala. Así pues, el complejo hipocampal sabe lo que está sucediendo en el entorno, dónde se localiza el animal, y qué respuesta acaba de dar éste. También conoce el estado emocional del animal: si está hambriento, sexualmente activado, atemorizado, etc. Por lo tanto, cuando sucede algo, el sistema hipocampal dispone de toda la información necesaria para situar dicho suceso en el contexto apropiado.

¿Qué tiene que ver el contexto con los déficits de memoria declarativa en los seres humanos? Volvamos a considerar un estudio que se refiere a un ser humano con lesión hipocampal y analicemos por qué la persona puede aprender una tarea no declarativa, pero más tarde no puede recordar nada sobre la experiencia. Pensemos en una persona normal que está aprendiendo a presionar un panel en el que hay dibujado un círculo, como hizo el paciente H. M. en el experimento de Sidman, Stoddard y Mohr (1968). Mientras la persona está sentada frente al aparato, su formación hipocampal recibe información acerca del contexto en el cual está ocurriendo el aprendizaje: la habitación, las otras personas que están presentes, el humor de la persona, etc. Estos fragmentos de información se recogen y, de algún modo, se ligan a los patrones de actividad de la corteza asociativa de varias regiones diferentes del encéfalo. Más tarde, cuando se le pregunta a la persona sobre la tarea, la pregunta reactiva el patrón de actividad del hipocampo, lo que promueve la recuperación del recuerdo del episodio, cuyos fragmentos están almacenados en distintas partes del encéfalo. El paciente H. M., que carecía de un sistema hipocampal funcional, era incapaz de llevar esto a cabo.

¿De que modo podría el hipocampo reconocer un contexto en particular? Rolls (1989, 1996) presenta un modelo hipotético del papel de la formación hipocampal en el aprendizaje y la memoria que podría resultar útil. Así como otros investigadores que estudian la fisiología del aprendizaje y la memoria, piensa que el aprendizaje perceptivo tiene lugar en la neocorteza. Ésta envía luego información sobre hechos y episodios a la formación hipocampal, donde se sigue analizando. La información llega a la corteza entorrinal y entonces se proyecta a la circunvolución dentada, los campos CA3 y CA1 y finalmente al subículo, que remite de nuevo el resultado del procesamiento de la formación hipocampal a la neocorteza, tanto directa como indirectamente, a través de la corteza entorrinal. En el campo CA3 hay una gran cantidad de **colaterales recurrentes** —ramificaciones de axones

colateral recurrente Rama de un axón que parte de una región determinada del encéfalo, retrocede y establece sinapsis con neuronas cercanas a la que la origina.

procedentes de dicha región que giran y forman sinapsis con otras neuronas del campo CA3—. Rolls sugiere que este campo encierra una red de neuronas que funciona como un *asociador automático*. Una red asociativa automática aprende rápida y eficazmente a reconocer un patrón particular de aferencias y produce una única eferencia en respuesta a cada patrón. De modo que si más tarde se presenta un patrón similar —o si se presentan partes del patrón— la red produce la eferencia adecuada, que se envía al campo CA1.

Redes neurales como la que propone Rolls tienen la capacidad de *completar un patrón*: cuando se les presenta una versión borrosa del patrón original (por lo general, una imagen) o sólo un fragmento de éste, en sus eferencias aportan el patrón completo. Revisemos un ejemplo antes descrito: el desayuno de esta mañana. Cuando me levanté, me puse las zapatillas y la bata y bajé a desayunar, mi hipocampo recibió de múltiples partes de la neocorteza información acerca de dónde estaba, qué hora era, cómo me sentía, etc. Es decir, registró el contexto de esa situación. Mientras preparaba el desayuno, los recuerdos de lo que estaba sucediendo se estaban registrando como cambios sinápticos en varias regiones de mi corteza sensorial asociativa. El hipocampo se comunicaba con estas regiones, ensamblando de algún modo esos recuerdos a medida que se estaban formando.

Cuando me preguntan qué he tomado para desayunar esta mañana, reconozco y comprendo las palabras mediante los mecanismos del lenguaje de los lóbulos temporal y parietal del hemisferio izquierdo (esto se explicará más detalladamente en el capítulo 15). La información de este reconocimiento fue suficiente para que mi formación hipocampal reconociera el contexto —para *completar el patrón*—. Este patrón fue transmitido a través de eferencias de la formación hipocampal a los lugares de la neocorteza que contienen los componentes individuales de la memoria del episodio, y entonces yo les hablo de mi desayuno.

Sin duda, este análisis es especulativo, pero creemos que concuerda con los datos experimentales presentados en este capítulo. Por descontado, es ambiguo respecto a muchos aspectos del proceso. Por ejemplo, ¿exactamente cómo el hacer una pregunta a alguien activa el patrón de actividad del hipocampo? Y ¿exactamente cómo se «mantienen unidos» los recuerdos? ¿Cómo se recogen los fragmentos de información y se unen adjuntan ligan a una serie de circuitos neurales? Es evidente que se necesita reflexionar sobre estas cuestiones, diseñar experimentos perspicaces para obtener información útil, reconsiderarlo a la luz de los nuevos datos, diseñar experimentos aún más perspicaces, y así sucesivamente.

resumen intermedio

Aprendizaje relacional en animales de laboratorio

Los estudios con animales de laboratorio indican que las lesiones de la formación hipocampal alteran la capacidad de aprender relaciones espaciales y de distinguir los acontecimientos que acaban de ocurrir de aquellos que ocurrieron en otro momento. Por ejemplo, las ratas con lesión en el hipocampo no pueden recordar qué brazos del laberinto radial acaban de visitar, pero pueden aprender a visitar sólo aquellos brazos en los que hay comida. Tampoco pueden aprender el laberinto de agua de Morris, a menos que se las libere siempre del mismo lugar de salida del laberinto, lo que convierte a la tarea en un aprendizaje estímulo-respuesta. El déficit básico parece consistir en una incapacidad para distinguir entre contextos diferentes, los cuales incluyen localizaciones en el espacio y el tiempo.

Las investigaciones han demostrado que la formación hipocampal interviene en la consolidación de la memoria. Un estudio de neuroimagen con 2-DG encontró que la actividad hipocampal se relaciona con la capacidad del animal para recordar una tarea de aprendizaje espacial unos cuantos días después del aprendizaje original, pero que la relación desaparece tras unas cuantas semanas. Del mismo modo, la desactivación del hipocampo dorsal impide la consolidación si ocurre poco después de aprender la tarea del laberinto de agua de Morris.

La formación hipocampal contiene células de lugar —neuronas que responden cuando el animal está en un lugar determinado, lo cual implica que el hipocampo contiene redes neurales que siguen la pista de las relaciones existentes entre estímulos ambientales que definen la localización del animal—. Estas redes reciben asimismo información relativa a la propia locomoción del animal, incluso cuando éste se desplaza en la oscuridad. La alteración del funcionamiento hipocampal afectó la capacidad de los animales para mantenerse al tanto de su ubicación mientras se desplazaban en un entorno conocido. Hay neuronas en la formación hipocampal que reflejan dónde «cree» estar el animal. Si se ve que una clave importante en el exterior del aparato cambia de lugar, los animales dejan de fiarse de ella y los campos receptores espaciales de sus células de lugar empiezan a utilizar claves locales como puntos de referencia. Cuando las ratas aprenden un laberinto de agua anular, sus células de lugar se van acumulando gradualmente cerca de la localización de la plataforma oculta. La información topográfica llega al campo CA1 del hipocampo directamente desde la corteza entorrinal. Las células de lugar codifican algo más que información espacial; pueden tratar información relacionada con la próxima respuesta que el animal debería ejecutar. Las células de lugar de los primates tienden a responder en función del lugar concreto al que está mirando el animal.

La potenciación a largo plazo parece estar relacionada con el aprendizaje. Cuando se cría a las ratas en ambientes complejos, las conexiones sinápticas entre la corteza entorrinal y la circunvolución dentada se fortalecen. Una insólita mutación dirigida contra el gen del receptor NMDA únicamente en el campo CA1 afecta a la potenciación a largo plazo y a la capacidad de aprender el laberinto de agua de Morris. Una mutación que aumenta la cantidad de receptores NMDA localizados en el prosencéfalo que contienen la subunidad NMDA-R2B, aumenta asimismo la potenciación a largo plazo y la capacidad de aprender tareas que implican la intervención de la formación hipocampal. Las tareas de aprendizaje espacial elevan los niveles de una enzima involucrada en la potenciación a largo plazo —la CaM-KII— en la formación hipocampal, y una mutación dirigida contra la CaM-KII altera tanto la potenciación a largo plazo como el aprendizaje espacial. Una mutación que incrementa la eficacia de los receptores NMDA facilita tanto la potenciación a largo plazo como la velocidad con la que los animales aprenden el laberinto de agua de Morris. La inactivación de los receptores NMDA poco después de la exposición a un nuevo entorno no impide la formación de campos receptores espaciales, pero impide su consolidación.

La actividad theta hipocampal, controlada por neuronas colinérgicas del área septal medial, parece representar un período durante el cual el hipocampo recibe y almacena aferencias sensoriales. Además, el establecimiento de la potenciación

a largo plazo es modulado por la presencia de ondas theta: ráfagas de estimulación hipocampal aplicadas durante los picos de las ondas producen potenciación a largo plazo, mientras que la estimulación administrada durante los puntos más bajos de las ondas produce depresión a largo plazo. Los fármacos que bloquean los receptores colinérgicos muscarínicos alteran los ritmos theta del hipocampo y deterioran la memoria espacial a corto plazo. Los déficits de memoria producidos por lesiones del triángulo cerebral, los cuales parecen deberse a una pérdida de neuronas colinérgicas que envían axones a la formación hipocampal, pueden mejorar mediante trasplantes hipocampales de tejido cerebral que sea rico en neuronas secretoras de ACh.

El papel original de la formación hipocampal bien podría haber sido el de proporcionar a los animales la capacidad de orientarse en el espacio, manteniéndose al tanto de los múltiples estímulos que definen la localización espacial; pero es evidente que su función se ha ampliado a aprender, asimismo, las relaciones que existen entre estímulos no espaciales y situaciones. Una de las funciones de la formación hipocampal puede ser tomar una «instantánea» de lo que está sucediendo en el momento actual y modificar los recuerdos que se están almacenando en diversos lugares del encéfalo. Más tarde, si se percibe un fragmento de esa «instantánea», la formación hipocampal completa el patrón y facilita la recuperación de recuerdos asociados.

Lecturas recomendadas

Best, P. J., White, A. M., and Minai, A. Spatial processing in the brain: The activity of hippocampal place cells. *Annual Review of Neuroscience*, 2001, 24, 459–486.

McGaugh, J. L., Weinberger, N. M., and Lynch, G. *Brain and Memory: Modulation and Mediation of Neuroplasticity*. New York: Oxford University Press, 1995.

Redish, A. D. *Beyond the Cognitive Map: From Place Cells to Episodic Memory*. Cambridge, MA: MIT Press, 1999.

Schacter, D. L. *Searching for Memory: The Brain, the Mind, and the Past*. New York: Basic Books, 1996.

Squire, L. R., and Kandel, E. R. *Memory: From Mind to Molecules*. New York: Scientific American Library, 1999.

Direcciones de internet recomendadas

NIH Consensus Statement on Electroconvulsive Therapy (Declaración consensuada del NIH sobre terapia electroconvulsiva)

<http://text.nlm.nih.gov/nih/cdc/www/51txt.html>

Esta página web incluye un documento que describe la historia de la TEC como tratamiento de diversas formas de trastornos mentales y aporta una evaluación del efecto de la TEC sobre la memoria.

Working Memory (Memoria de trabajo)

<http://www.nimh.nih.gov/events/prfmri.htm>

Esta página proporciona una serie de imágenes de RM obtenidas en sujetos humanos durante un estudio sobre la memoria de trabajo.

Amnesia Information (Información sobre amnesia)

<http://www.diseases.nu/amnesia.htm>

Esta página del Disease Information Center ofrece enlaces con hojas informativas, apuntes de clases, diapositivas en PowerPoint y enlaces relacionados con el tema de la amnesia.

El marinero perdido (1)

2

Hay que haber empezado a perder la memoria, aunque sea sólo a retazos, para darse cuenta de que esta memoria es lo que constituye toda nuestra vida. Una vida sin memoria no sería vida... Nuestra memoria es nuestra coherencia, nuestra razón, nuestra acción, nuestro sentimiento. Sin ella, no somos nada...

(Viene por fin la amnesia retrógrada, que puede borrar toda una vida, como le sucedió a mi madre...)

LUIS BUÑUEL

Este fragmento conmovedor y aterrador de las memorias de Buñuel plantea interrogantes fundamentales... clínicos, prácticos, existenciales, filosóficos: ¿qué género de vida (si es que alguno), qué clase de mundo, qué clase de yo se puede preservar en el individuo que ha perdido la mayor parte de la memoria y, con ello, su pasado y sus anclajes en el tiempo?

Estas palabras de Buñuel me hicieron pensar en un paciente mío en el que se ejemplifican concretamente esos interrogantes: el encantador, inteligente y desmemoriado Jimmie G., que fue admitido en nuestra residencia de ancianos próxima a la ciudad de Nueva York a principios de 1975, con una críptica nota de traslado que decía: «Desvalido, demente, confuso y desorientado».

Jimmie era un hombre de buen aspecto, con una mata de pelo canoso rizado, cuarenta y nueve años, de aspecto saludable, bien parecido. Era alegre, cordial, afable.

—¡Hola, doctor! —dijo—. ¡Estupenda mañana! ¿Puedo sentarme en esta

silla?

Era una persona simpática, muy dispuesta a hablar y a contestar cualquier pregunta que le hiciesen. Me dijo su nombre, su fecha de nacimiento y el nombre del pueblecito de Connecticut donde había nacido. Lo describió con amoroso detalle, llegó incluso a dibujarme un plano. Habló de las casas donde había vivido su familia... aún recordaba sus números de teléfono. Habló de la escuela y de su época de escolar, de los amigos que había tenido y de su especial afición a las matemáticas y a la ciencia. Habló con entusiasmo de su época en la Marina, tenía diecisiete años, acababa de terminar el bachiller, cuando lo reclutaron en 1943. Dado su talento para la ingeniería era un candidato «natural» para la radiofonía y la electrónica, y después de un curso intensivo en Texas pasó a ocupar el puesto de operador de radio suplente en un submarino. Recordaba los nombres de varios submarinos en los que había servido, sus misiones, dónde estaban estacionados, los nombres de sus camaradas de tripulación. Recordaba el código Morse y aún era capaz de manejarlo y de mecanografiar al tacto con fluidez.

Una primera parte de la vida plena e interesante, recordada con viveza, con detalle, con cariño. Pero sus recuerdos, por alguna razón, se paraban ahí. Recordaba, y casi revivía, sus tiempos de guerra y de servicio militar, el final de la guerra, y sus proyectos para el futuro. Había llegado a gustarle mucho la Marina, pensó que podría seguir en ella. Pero con la legislación de ayuda a los licenciados y el apoyo que podía obtener consideró que le interesaba más ir a la Universidad. Su hermano mayor estaba en una escuela de contabilidad y tenía relaciones con una chica, una «auténtica belleza», de Oregón.

Al recordar, al revivir, Jimmie se mostraba lleno de entusiasmo; no parecía hablar del pasado sino del presente, y a mí me sorprendió mucho el cambio de tiempo verbal en sus recuerdos cuando pasó de sus días escolares a su período en la Marina. Había estado utilizando el tiempo pasado, pero luego utilizaba el presente... y (a mí me parecía) no sólo el tiempo presente formal o ficticio del recuerdo, sino el tiempo presente real de la experiencia inmediata.

Se apoderó de mí una sospecha súbita, improbable.

—¿En qué año estamos, señor G. ? —pregunté, ocultando mi perplejidad con una actitud despreocupada.

—En cuál vamos a estar, en el cuarenta y cinco. ¿Por qué me lo pregunta? —Luego continuó—: Hemos ganado la guerra, Roosevelt ha muerto, Truman está al timón. Nos aguarda un gran futuro.

—Y usted, Jimmie ¿qué edad tiene?

Su actitud era extraña, insegura, vaciló un instante. Parecía estar haciendo cálculos.

—Bueno, creo que diecinueve, doctor. Los próximos que cumpla serán veinte.

Al mirar a aquel hombre de pelo canoso que tenía ante mí, tuve un impulso que nunca me he perdonado... era, o habría sido, el colmo de la crueldad si hubiese habido alguna posibilidad de que Jimmie recordase.

—Mire —dije, y empujé hacia él un espejo—. Mírese al espejo y dígame lo que ve. ¿Es ese que lo mira desde el espejo un muchacho de diecinueve años?

Palideció de pronto, se aferró a los lados de la silla.

—Dios Santo —cuchicheó—. Dios mío, ¿qué es lo que pasa? ¿Qué me ha sucedido? ¿Será una pesadilla? ¿Estoy loco? ¿Es una broma?

Parecía frenético, aterrado.

—No se preocupe, Jimmie —dije tranquilizándolo—. Es sólo un error. No hay por qué preocuparse. ¡Venga!

Lo llevé junto a la ventana.

—Verdad que es un maravilloso día de primavera —le dije—. ¿Ve aquellos chicos que hay allí jugando al béisbol?

Recuperó el color y empezó a sonreír y yo me escabullí llevándome aquel espejo odioso.

Volví dos minutos después. Jimmie aún seguía junto a la ventana, mirando muy contento a los chicos que jugaban al béisbol abajo. Se volvió cuando abrí la puerta y su expresión era alegre.

—¡Hola, doctor! —dijo— ¡Bonita mañana! Quiere usted hablar conmigo... ¿Me siento en esta silla?

No había indicio alguno de reconocimiento en su expresión franca y abierta.

—¿No nos hemos visto antes, señor G. ? —pregunté despreocupadamente.

—No, que yo sepa. Menuda barba que tiene. ¡A *usted* no lo olvidaría, doctor!

—¿Por qué me llama doctor?

—Bueno, lo es usted, ¿no?

—Sí, pero si no nos hemos visto antes, ¿cómo sabe que lo soy?

—Es que usted *habla* como un médico. Se ve que es un médico.

—Bueno, tiene usted razón, lo soy. Soy el neurólogo de aquí.

—¿Neurólogo? Vaya, ¿tengo algún problema nervioso? Y dice usted «aquí»... ¿dónde estamos? ¿qué es este lugar?

—Precisamente iba a preguntárselo yo... ¿dónde cree usted que está?

—Veo esas camas y esos pacientes por todas partes. A mí me parece que esto es una especie de hospital. Pero, qué demonios, qué podría estar haciendo yo en un hospital... y con tanta gente mayor, mucho más vieja que yo. Yo me encuentro bien, estoy fuerte como un toro. A lo mejor *trabajo* aquí... ¿Trabajo aquí? ¿Cuál es mi trabajo?... No, mueve usted la cabeza, veo en sus ojos que no trabajo aquí. Si no trabajo aquí me han *metido* aquí. ¿Soy un paciente y estoy enfermo y no lo sé, doctor? Es una locura, da miedo... ¿Es una broma en realidad?

—¿No sabe usted lo que pasa? ¿No lo sabe usted de veras? ¿Se acuerda de que me habló de su infancia, de que se crió en Connecticut, de que trabajó como radiotelegrafista en submarinos? ¿No recuerda que me explicó que su hermano tiene relaciones con una chica de Oregón?

—Sí, sí, tiene usted razón en lo que dice. Pero eso no se lo conté yo, no le había visto a usted en mi vida. Debe haber leído cosas de mí en mi ficha.

—Está bien —dije—. Le contaré una historia. Un individuo fue a ver a su médico quejándose de que tenía fallos de memoria. El médico le hizo unas cuantas preguntas de rutina y luego le dijo: «Y esos fallos de la memoria, ¿qué me dice de ellos?» «¿Qué fallos?», contestó el paciente.

—Así que ése es mi problema —dijo Jimmie, echándose a reír—. Ya me parecía a mí. A veces se me olvidan cosas, de vez en cuando... cosas que acaban de pasar. Sin embargo el pasado lo recuerdo claramente.

—¿Me permitirá usted que le examine, que le haga unas pruebas ?

—Pues claro —dijo afablemente—. Lo que usted quiera.

El resultado fue excelente en la prueba de inteligencia. Era de ingenio vivo, observador, de mentalidad lógica y no tenía dificultades para resolver rompecabezas y problemas complejos... no tenía dificultades, claro está, si se podían hacer de prisa. Si exigían mucho tiempo, se olvidaba de lo que estaba haciendo. Era rápido y bueno al tres en raya; a las damas, astuto y agresivo: me ganó fácilmente. Pero con el ajedrez se perdía... los movimientos eran demasiado lentos.

Al examinar su memoria me encontré con una pérdida extrema y sorprendente del recuerdo reciente, hasta el punto de que cualquier cosa que se le dijese o se le mostrase se le olvidaba al cabo de unos segundos. Por ejemplo, me quité el reloj, la corbata y las gafas, los puse en la mesa, los tapé y le pedí que recordase cada uno de estos objetos. Luego, después de un minuto de charla, le pregunté qué era lo que había tapado. No recordaba ninguno de los tres objetos... en realidad no se acordaba de que yo le hubiese pedido que recordase. Repetí la prueba, en esta ocasión haciéndole anotar los nombres de los tres objetos; se olvidó de nuevo y cuando le enseñé el papel con lo que había escrito él mismo se quedó asombrado y dijo que no recordaba haber escrito nada, aunque reconoció que aquélla era su letra y luego captó un vago «eco» del hecho de que lo había escrito.

A veces retenía recuerdos vagos, un confuso eco o sensación de familiaridad. Así, cinco minutos después de que hubiese jugado al tres en raya con él, recordaba que «un médico» había jugado a aquello con él «tiempo atrás»... no tenía ni idea de si ese «tiempo atrás» había sido hacía minutos o hacía meses. Luego hizo una pausa y dijo: «¿Podría haber sido usted?». Cuando le dije que había sido yo pareció hacerle gracia. Este humor ligero y esta indiferencia eran muy característicos, lo mismo que las cavilaciones relacionadas a las que se entregaba al estar tan

desorientado y perdido en el tiempo. Cuando le pregunté en qué época del año estábamos, miró a su alrededor buscando alguna clave (tuve la precaución de quitar el calendario del escritorio) y dedujo aproximadamente la estación mirando por la ventana.

Al parecer no era que no lograra registrar los datos en la memoria sino que las huellas de la memoria eran sumamente fugaces y podían borrarse al cabo de un minuto, menos con frecuencia, sobre todo si concurrían estímulos que compitiesen o que lo distrajesen, mientras que sus facultades intelectuales y perceptivas se mantenían y tenían un nivel bastante elevado.

Jimmie poseía los conocimientos científicos de un bachiller inteligente, con una especial inclinación hacia las matemáticas y las ciencias. Se le daban muy bien los cálculos aritméticos (y también algebraicos), pero sólo si podía hacerlos a una velocidad vertiginosa. Si exigían varias etapas, demasiado tiempo, se olvidaba de dónde estaba, e incluso de la pregunta. Conocía los elementos, los comparaba, y dibujó la tabla periódica... pero omitió los elementos transuránicos.

—¿Está completa? —pregunté cuando terminó.

—Está completa y al día, señor, que yo sepa.

—¿No conoce ningún elemento que vaya después del uranio?

—¿Bromea usted? Hay noventa y dos elementos, y el uranio es el último.

Hice una pausa y pasé las hojas de un *National Geographic* que había encima de la mesa.

—Dígame los planetas —dije— y algo acerca de ellos.

Sin vacilar, muy seguro, enumeró los planetas, me dijo sus nombres, me habló de su descubrimiento, de la distancia que había entre cada uno y el sol, su masa aproximada, sus características, su gravedad.

—¿Qué es esto? —le pregunté, enseñándole una foto de la revista.

—Es la luna —contestó.

—No, no lo es —contesté—. Es una foto de la tierra hecha desde la luna.

—¡Me toma usted el pelo, doctor! ¡Tendrían que haber subido una

cámara allí!

—Pues claro.

— ¡Demonios! Está usted de broma... ¿Cómo iban a poder hacer algo así?

A menos que fuese un actor consumado, un farsante que simulaba un asombro que no sentía, esto era una demostración absolutamente convincente de que aún seguía en el pasado. Sus palabras, sus sentimientos, su asombro inocente, su lucha por encontrar un sentido a lo que veía, eran sin duda las de un joven inteligente de los años cuarenta enfrentado al futuro, a lo que aún no había sucedido y era escasamente imaginable. «Esto, más que ninguna otra cosa», escribí en mis notas, «me convence de que su corte memorístico hacia 1945 es auténtico... Lo que le mostré, y le dije, le produjo el asombro sincero que le habría producido a un joven inteligente de la época anterior al Sputnik».

Busqué otra foto en la revista y se la enseñé.

—Esto es un portaaviones —dijo—. Un modelo ultramoderno, desde luego. Nunca en mi vida he visto uno como éste.

—¿Cómo se llama? —pregunté.

Miró el pie de la foto, pareció sorprenderse muchísimo y dijo:

—¡El *Nimitz*!

—¿Pasa algo?

—¡Y tanto! —contestó con viveza—. Yo conozco los nombres de todos los portaaviones y no sé de ningún *Nimitz*... Hay un almirante Nimitz, desde luego, pero no tenía noticia de que le hubiesen puesto su nombre a un portaaviones.

Dejó la revista con irritación.

Se notaba ya que estaba cansado, y un poco irritable y nervioso, bajo la presión constante de lo anómalo y lo contradictorio, y sus implicaciones aterradoras, que no podía eludir del todo. Yo le había asustado ya, imprudentemente, y pensé que era hora de poner fin a nuestra sesión. Nos acercamos de nuevo a la ventana y miramos hacia el campo de béisbol bañado por el sol; ante aquella escena su expresión se suavizó, se olvidó del *Nimitz*, de la foto del satélite, de los otros horrores y alusiones y se

quedó contemplando absorto el partido que jugaban los chicos abajo. Luego, llegó del comedor un aroma apetitoso, chasqueó la lengua, dijo «¡La comida!», me sonrió y se fue.

Yo me quedé allí torturado por las emociones... era descorazonador, era absurdo, era profundamente desconcertante, pensar en su vida perdida en el limbo, disolviéndose.

«Está, digamos», escribí en mis notas, «aislado en un momento solitario del yo, con un foso o laguna de olvido alrededor... Es un hombre sin pasado (ni futuro), atrapado en un instante sin sentido que cambia sin cesar». Y luego, más prosaicamente: «El resto del examen neurológico es completamente normal. Impresión: probable síndrome de Korsakov, debido a degeneración alcohólica de los cuerpos mamilares». Mis notas eran una extraña mezcla de observaciones y datos, cuidadosamente detallados y especificados, con meditaciones irreprimibles sobre lo que podían «significar» aquellos trastornos, qué y quién era aquel pobre hombre y dónde estaba... si es que en realidad se podía hablar de una «existencia», con aquella privación tan absoluta de memoria o de continuidad.

Seguí especulando en estas notas y otras posteriores (nada científicamente) en torno a «un alma perdida», y a cómo establecer alguna continuidad, unas raíces, pues era un hombre sin raíces o enraizado sólo en un pasado lejano.

«Bastaría conectar»... pero ¿cómo podía conectar él, y cómo podíamos ayudarle nosotros a hacerlo? «Me atrevo a afirmar», escribió Hume, «que no somos más que un amasijo o colección de sensaciones diversas, que se suceden unas a otras con una rapidez inconcebible y que se hallan en un movimiento y en un flujo perennes». En cierto modo él había quedado reducido a un yo «humeano»... Yo no podía evitar imaginarme lo fascinado que se habría quedado Hume al ver encarnada en Jimmie su propia «quimera» filosófica, la tosca reducción de un hombre a un mero flujo y un mero cambio desconectados, incoherentes.

Quizás pudiese hallar orientación y ayuda en la literatura médica... una literatura que, por alguna razón, era principalmente rusa, desde la tesis

original de Korsakov (Moscú, 1887) sobre este tipo de casos de pérdida de memoria, que aún se llama «síndrome de Korsakov», hasta el libro de Luria *Neuropsicología de la memoria* (cuya traducción al inglés no apareció hasta un año después de que tuviese yo mi primer contacto con Jimmie). Korsakov escribió lo siguiente en 1887:

Se altera casi exclusivamente el recuerdo de hechos recientes; parece como si las impresiones recientes desapareciesen más de prisa, mientras que las impresiones de hace mucho se recuerdan correctamente, de manera que el paciente conserva casi intactos el ingenio, la agudeza mental y la inventiva.

A estas parcas pero inteligentes observaciones de Korsakov se ha añadido todo un siglo de investigaciones posteriores, entre las que se destacan, por su profundidad y riqueza, las de Luria. Y, en versión de Luria, la ciencia se convierte en poesía y evoca el elemento patético de la pérdida radical. «Estos pacientes presentan siempre graves trastornos en la organización de las impresiones de los acontecimientos y su sucesión en el tiempo», escribió. «Debido a ello, pierden su experiencia integral del tiempo y empiezan a vivir en un mundo de impresiones aisladas. » Más tarde, como ya indicó Luria, la desaparición de las impresiones (y su desorganización) puede ampliarse hacia atrás en el tiempo: «en los casos más graves hasta acontecimientos relativamente lejanos, incluso».

La mayoría de los pacientes de Luria, tal como éste explica en su libro, tenían tumores cerebrales enormes y graves, que producían los mismos efectos que el síndrome de Korsakov, pero que más tarde se extendían y solían ser mortales. Luria no incluyó ningún caso de síndrome de Korsakov «simple», basado en la destrucción autolimitada que describió Korsakov: destrucción neurológica, causada por el alcohol en los cuerpos mamilares, pequeños pero importantísimos, manteniéndose el resto del cerebro en perfecto estado. No había, pues, un tratamiento complementario a largo plazo de los casos de Luria.

A mí me había desconcertado profundamente, me había llenado de dudas y hasta de recelos, en un principio, aquel corte aparentemente

brusco en 1945, un punto, una fecha, que era también simbólicamente tan determinada y precisa. Escribí la siguiente nota:

Hay un gran espacio en blanco. No sabemos lo que pasó entonces, o a continuación... Hemos de rellenar esos años «perdidos», recurriendo a su hermano, o a la Marina, o a los hospitales en los que ha estado... ¿Habrá sufrido, quizás, algún enorme trauma en esa época, algún trauma emotivo o cerebral enorme en el combate, en la guerra, que le haya afectado permanentemente desde entonces?... ¿Fue la guerra su «punto culminante», la última vez que estuvo realmente vivo, y ha sido su existencia a partir de entonces una larga decadencia? (2).

Le hicimos varias pruebas (electroencefalograma, exploraciones cerebrales), y no hallamos el menor rastro de lesión cerebral de gran envergadura, aunque las pruebas realizadas no pudiesen revelar una atrofia de los pequeños cuerpos mamilares. Recibimos informes de la Marina que indicaban que había permanecido en el cuerpo hasta 1965, y que era por entonces plenamente competente.

Luego recibimos un breve y desagradable informe del Bellevue Hospital, fechado en 1971, que decía que el paciente se hallaba «totalmente desorientado... con un síndrome cerebral orgánico avanzado, debido al alcohol» (se le había diagnosticado por entonces cirrosis). De Bellevue lo enviaron a una pocilga asquerosa del Village, un supuesto «hospital particular» del que lo rescató en 1975 nuestra Residencia, sucio y muerto de hambre.

Localizamos a su hermano, del que Jimmie decía siempre que estaba en la escuela de contabilidad y comprometido con una chica de Oregón. En realidad se había casado con la chica de Oregón, se había convertido en padre y abuelo y llevaba treinta años trabajando como contable.

Habíamos albergado la esperanza de que su hermano aportase mucha información y apoyo emotivo, pero recibimos una carta suya que, aunque cortés, era bastante parca. Se veía claramente leyéndola (sobre todo leyendo entre líneas) que los hermanos no se habían visto apenas desde 1943, y habían seguido caminos distintos, en parte por vicisitudes de ubicación y profesión y en parte por diferencias profundas (aunque no

distanciadoras) de carácter. Al parecer Jimmie nunca había «sentado la cabeza», era «un viva la Virgen» y «no dejaba de beber». En opinión de su hermano la Marina le proporcionaba un marco, una vida, y los problemas empezaron cuando la abandonó, en 1965. Sin su anclaje y su marco habituales Jimmie había dejado de trabajar, se había «desmoronado» y había empezado a beber en exceso. Había sufrido luego cierto trastorno de la memoria, del tipo Korsakov, a mediados y sobre todo a finales de la década de los sesenta, aunque no tan grave no pudiese «arreglárselas» a su manera despreocupada. Pero el consumo de alcohol aumentó aun más en 1970.

Por las Navidades de ese año, según las informaciones de que disponía su hermano, había perdido el control de una forma súbita y se había hundido en un delirio dominado por la confusión y la angustia. Fue entonces cuando lo ingresaron en Bellevue. La agitación y el delirio desaparecieron al cabo de un mes, pero le quedaron profundas y extrañas lagunas en la memoria, o «déficits», utilizando la jerga médica. Su hermano lo visitó por entonces (hacía veinte años que no se veían) y se quedó horrorizado al ver que Jimmie no sólo no lo reconocía sino que le decía: «¡Basta de bromas! Tú eres tan viejo que podrías ser mi padre. Mi hermano es una persona joven, que está estudiando en la escuela de contabilidad».

Al recibir esta información, me quedé aun más perplejo: ¿Por qué no recordaba Jimmie sus últimos años en la Marina, por qué no recordaba y ordenaba sus recuerdos hasta 1970? Yo no sabía por entonces que los pacientes de este tipo podían tener amnesia retroactiva (ver Postdata). «Pienso cada vez más», escribí por entonces, «en la posibilidad de que haya un elemento de amnesia histórica o de fuga, de que esté huyendo de algo que le parezca tan horrible que no se sienta *capaz* de recordarlo», y propuse que lo reconociese nuestra psiquiatra. El informe de ésta fue exhaustivo y detallado; la revisión incluyó una prueba de amital sódico, destinada a «liberar» cualquier recuerdo que pudiese estar reprimido. La doctora intentó también hipnotizar a Jimmie, con la esperanza de evocar recuerdos reprimidos por histeria... esto suele resultar eficaz en casos de

amnesia histérica. Pero la tentativa fracasó porque a Jimmie no se lo podía hipnotizar, no porque tuviese «resistencias», sino debido a su amnesia extremada, que le hacía perder el hilo de lo que le decía la hipnotizadora. (El doctor M. Homonoff, que trabajó en el pabellón de amnesia del Hospital de Veteranos de Boston, me explica experiencias similares, y me comunica que cree que esto es absolutamente característico de pacientes con síndrome de Korsakov, a diferencia de lo que sucede con pacientes de amnesia histérica.)

«No tengo sensación o prueba alguna», escribió la psiquiatra, «de déficit histérico o "simulado". El paciente carece de medios y de motivos para fingir. Los déficits de conducta son orgánicos, permanentes e incorregibles, aunque resulte asombroso que se remonten tan atrás». Dado que en su opinión el paciente se mostraba «despreocupado... no manifestaba ninguna angustia especial... no planteaba ningún problema de control», nada podía hacer ella, ni podía ver ningún «acceso» o «palanca» terapéuticos.

Entonces yo, convencido como estaba de que se trataba en realidad de un síndrome de Korsakov «puro», no complicado por otros factores, emotivos u orgánicos, escribí a Luria y le pedí su opinión. En su contestación me habló de su paciente Bel (3), al que la amnesia le había borrado de forma retroactiva diez años. Me decía que no veía motivo alguno por el que una amnesia retroactiva no pudiese retroceder décadas o toda una vida, casi. «Viene luego la amnesia retrógrada», escribe Buñuel, «la que puede borrar toda una vida». Pero la amnesia de Jimmie había borrado, por la razón que fuese, el tiempo y el recuerdo, hasta 1945 (más o menos) y luego se había parado. De vez en cuando, recordaba algo sucedido mucho después, pero el recuerdo era fragmentario y estaba desplazado en el tiempo. En una ocasión, al ver la palabra «satélite» en un titular de prensa, dijo tranquilamente que había participado en un proyecto de seguimiento de un satélite cuando estaba en el navío *Chesapeake Bay*, un fragmento de recuerdo procedente de principios o mediados de los años sesenta. Pero su punto de ruptura se hallaba situado, a todos los efectos prácticos, a mediados (o finales) de los años

cuarenta, y todo lo recuperado posteriormente era fragmentario, inconexo. Esto era lo que le pasaba en 1975, y lo que le sigue pasando hoy, nueve años después.

¿Qué podíamos hacer? ¿Qué debíamos hacer? «En un caso como éste», me escribía Luria, «no hay recetas. Haga lo que su ingenio y su corazón le sugieran. Hay pocas esperanzas, puede que ninguna, de que se produzca una recuperación de la memoria. Pero un hombre no es sólo memoria. Tiene también sentimiento, voluntad, sensibilidad, yo moral... son cosas de las que la neuropsicología no puede hablar. Y es ahí, más allá del campo de una psicología impersonal, donde puede usted hallar medios de conmoerlo y de cambiarlo. Y las circunstancias de su trabajo le facilitan eso especialmente, pues trabaja usted en una Residencia, que es como un pequeño mundo, completamente distinto de las clínicas e instituciones donde trabajo yo. Es poco lo que puede usted hacer neuropsicológicamente, nada quizás; pero en el campo del Individuo, quizás pueda usted hacer mucho».

Luria explicaba que su paciente Kur mostraba una extraña timidez, en la que se mezclaban la desesperanza y una rara ecuanimidad. «No tengo ningún recuerdo del presente», decía Kur. «No sé lo que acabo de hacer ni de dónde vengo en este momento... Puedo recordar muy bien mi pasado pero no tengo ningún recuerdo de mi presente. » Cuando le preguntaron si había visto alguna vez a la persona que estaba examinándolo, dijo: «No puedo decir ni que sí ni que no, no puedo ni afirmar ni negar que lo haya visto a usted». Esto mismo le sucedía a veces a Jimmie; y Jimmie, como Kur, que permaneció varios meses en el mismo hospital, empezó a estructurar «un sentido de la familiaridad»; poco a poco aprendió a desenvolverse por la casa, aprendió la ubicación del comedor, de su propia habitación, de los ascensores, de las escaleras, y reconocía, en cierta medida, a algunos de los miembros del personal, aunque los confundiese, y quizás tuviese que hacerlo así, con gente del pasado. Pronto le tomó cariño a la monja de la Residencia; identificaba su voz, sus pisadas, inmediatamente, pero decía siempre que había sido condiscípula suya en el Instituto de Secundaria, y le chocaba muchísimo que yo me

dirigiese a ella llamándola «hermana».

—¡Caramba! —dijo un día— es absolutamente increíble. ¡Jamás me habría imaginado que acabarías siendo una religiosa, hermana!

Desde que ingresó en nuestra Residencia (es decir, desde principios de 1975) Jimmie nunca ha sido capaz de identificar coherentemente a nadie de ella. La única persona a la que verdaderamente identifica es a su hermano, cuando viene de Oregón a visitarlo. Resulta profundamente conmovedor y emotivo presenciar estos encuentros, los únicos contactos verdaderamente emotivos que tiene Jimmie. Quiere a su hermano, lo identifica, pero no puede entender por qué parece tan viejo: «Supongo que es que hay personas que envejecen muy de prisa» dice. En realidad su hermano aparenta bastantes menos años de los que tiene, y su cara y su constitución son de las que cambian poco con los años. Son verdaderos encuentros, la única conexión entre pasado y presente con que cuenta Jimmie, pero no le aportan ningún sentido de historia o de continuidad. Si algo ponen de manifiesto (al menos para su hermano y para los demás que los ven juntos) es el hecho de que Jimmie aún vive, fosilizado, en el pasado.

Todos teníamos al principio grandes esperanzas de poder ayudarlo: era tan agradable, tan amable, tan simpático, tan inteligente, costaba creer que fuese un caso perdido. Pero ninguno de nosotros había visto nunca, ni había imaginado siquiera, que la amnesia pudiera tener un poder tal, la posibilidad de un pozo en el que todo, todas las experiencias, todos los sucesos, se hundiesen hasta profundidades insondables, un agujero sin fondo en la memoria que se tragase el mundo entero.

Yo propuse la primera vez que lo examiné que escribiese un diario, pensé que había que animarlo a tomar notas diarias de sus experiencias, sus sentimientos, pensamientos, recuerdos, reflexiones. Tales tentativas se vieron frustradas, al principio, porque perdía continuamente el cuaderno: había que fijarlo a su persona... de alguna manera. Pero esto no dio resultado tampoco: escribía un breve diario, pero no era capaz de identificar lo que había escrito antes en él. Identifica su letra, el estilo, y siempre se queda asombrado al descubrir que ha escrito algo el día

anterior.

Asombrado, e indiferente, pues era un hombre que, en realidad, no tenía «día anterior». Sus notas eran inconexas e inconectables y no podían proporcionarle ningún sentido de tiempo o de continuidad. Además eran triviales («Huevos de desayuno», «Vi el partido en la tele») y no rozaban nunca las profundidades. Pero ¿había profundidades en aquel hombre desmemoriado, profundidades con una continuidad de pensamiento y de sentimiento, o había quedado reducido a una especie de estupidez «humeana», una mera sucesión de impresiones y acontecimientos desconectados ?

Jimmie se daba cuenta y no se la daba a la vez de esta pérdida interior trágica y profunda, pérdida de sí mismo. (Si un hombre ha perdido una pierna o un ojo, sabe que ha perdido una pierna o un ojo; pero si ha perdido el yo, si se ha perdido a sí mismo, no puede saberlo, porque no está allí ya para saberlo.) Así que yo no podía interrogarlo intelectualmente sobre estas cuestiones.

Al principio lo había desconcertado el hecho de verse entre pacientes, siendo así que, según decía, él no se sentía mal. Pero ¿cómo se sentía? nos preguntábamos. Tenía una constitución robusta y estaba en buena forma física, poseía una especie de energía y de fuerza animal, pero mostraba también una inercia, una pasividad, y (todos lo subrayaban) una «despreocupación» extrañas; nos producía a todos una sensación abrumadora de que «faltaba algo», aunque aceptaba esto, si es que se daba cuenta de ello, también con una «despreocupación» extraña. Un día le pedí que me hablase no sobre su memoria o sobre su pasado, sino sobre los sentimientos más simples y más elementales:

—¿Cómo se siente?

—Cómo me siento —repitió y se rascó la cabeza—. No puedo decir que me sienta mal. Pero no puedo decir que me sienta bien. No puedo decir que me sienta de ninguna manera.

—¿Es usted desgraciado? —continué.

—No puedo decir que lo sea.

—¿Disfruta de la vida?

—No puedo decir que disfrute...

Vacilé, con miedo a estar yendo demasiado lejos, a estar desnudando a un hombre hasta dejar al descubierto alguna desesperación oculta, inadmisible, insoportable.

—No disfruta usted de la vida —repetí, un poco titubeante—. ¿Cómo se siente usted, entonces, respecto a la vida?

—No puedo decir que sienta nada.

—¿Pero se siente usted vivo?

—¿Que si me siento vivo? En realidad no. Hace muchísimo tiempo que no me siento vivo.

La expresión era de una resignación y una tristeza infinitas.

Posteriormente, después de advertir sus aptitudes para los rompecabezas y los juegos rápidos, el placer que le proporcionaban y su capacidad para «fijarlo», al menos mientras duraban, y para facilitar, durante un rato, una sensación de camaradería y de competición (no se había quejado de soledad, pero parecía tan solo; nunca expresaba tristeza, pero parecía tan triste) propuse que lo incluyesen en los programas recreativos de la Residencia. Esto funcionó mejor... mejor que el diario. Se involucraba intensa y brevemente en los juegos, pero pronto dejaron de significar un reto: resolvía todos los rompecabezas, y era capaz de resolverlos fácilmente; y era muchísimo mejor y más hábil que los demás en los juegos. En cuanto descubrió esto, volvió a mostrarse inquieto e irritable y empezó a vagar por los pasillos, nervioso, aburrido, con una sensación de ridículo: los rompecabezas y los juegos eran para niños, una diversión. Él quería, clara y apasionadamente, tener algo que hacer: quería hacer, ser, sentir... y no podía; quería sentido, quería una finalidad... en palabras de Freud: «Trabajo y amor».

¿Era capaz de hacer un trabajo «normal»? Según su hermano se había «desmoronado» cuando había dejado de trabajar en 1965. Había dos cosas que dominaba con sorprendente perfección: el alfabeto morse y la mecanografía al tacto. Nada podíamos hacer con el morse, salvo que le inventásemos una utilidad; pero un buen mecanógrafo nos venía bien, si era capaz de desplegar su antigua pericia: y esto sería trabajo de veras, no

un simple juego. Jimmie recuperó enseguida su destreza con la máquina de escribir y llegó a hacerlo muy de prisa (despacio no podía) y halló en ello, en parte, el estímulo y la satisfacción de un trabajo. Pero aún seguía siendo una tarea superficial; era algo trivial, no llegaba a las profundidades. Y lo que mecanografiaba, lo mecanografiaba mecánicamente (no podía fijar el pensamiento), las breves frases se sucedían unas a otras en un orden que no tenía sentido.

Uno tendía a hablarle, instintivamente, como si se tratase de una baja espiritual... «un alma perdida»: ¿era posible realmente que la enfermedad lo hubiese «desalmado»? «¿Ustedes creen que *tiene* alma?» les pregunté una vez a las monjas. Se escandalizaron con aquella pregunta, pero entendían muy bien por qué se las hacía. «Vaya a ver a Jimmie en la capilla», me dijeron, «y juzgue usted mismo».

Lo hice y quedé conmovido, profundamente conmovido e impresionado, porque vi entonces una intensidad y una firmeza de atención y de concentración que no había visto nunca en él y de la que no lo había creído capaz. Lo observé un rato arrodillado, le vi comulgar y no pude dudar del carácter pleno y total de aquella comunión, la sincronización perfecta de su espíritu con el espíritu de la misa. Plena, intensa, quedamente, en la quietud de la atención y la concentración absolutas, entró y participó en la sagrada comunión. Estaba plenamente fijado, absorbido por un sentimiento. No había olvidado, no había síndrome de Korsakov entonces, ni parecía posible o concebible que lo hubiese; porque no estaba ya a merced de un mecanismo defectuoso y falible (el de las secuencias sin sentido y los vestigios de memoria) sino que estaba absorto en un acto, un acto de todo su ser, que aportaba sentimiento y sentido en una unidad y una continuidad orgánicas, una continuidad y una unidad tan inconsútiles que no podían admitir la menor quiebra.

Era evidente que Jimmie se encontraba a sí mismo, encontraba continuidad y realidad en el carácter absoluto del acto y de la atención espiritual. Las monjas tenían razón: allí hallaba su alma. Y la tenía Luria, cuyas palabras recordé entonces: «Un hombre no es sólo memoria. Tiene sentimiento, voluntad, sensibilidad, yo moral... Es ahí... donde puede

usted conmoverlo y producir un cambio profundo». La memoria, la actividad mental, la mente sólo, no podía fijarlo; pero la acción y la atención moral podían fijarlo plenamente.

Pero quizás «moral» sea un término demasiado limitado... porque en aquello se incluían también lo estético y lo dramático. Ver a Jimmie en la capilla me abrió los ojos a otros campos donde se convoca al alma y se la fija y apacigua en atención y comunión. La música y el arte provocaban la misma intensidad de atención y de absorción: comprobé que Jim no tenía ningún problema para «seguir» la música o piezas dramáticas sencillas, porque cada instante de música y arte contiene otros instantes, remite a ellos. Le gustaba la jardinería, y se había hecho cargo de algunas tareas en nuestro jardín. Al principio el jardín le parecía nuevo todos los días, pero por alguna razón acabó haciéndosele más familiar que el interior de la Residencia. Ya no se sentía perdido o desorientado en el jardín casi nunca; yo creo que lo estructuraba basándose en otros jardines amados y recordados de su juventud en Connecticut.

Jimmie, tan perdido en el tiempo «espacial» extensional, estaba perfectamente organizado en el tiempo «intencional» bergsoniano; lo fugaz, insostenible como estructura formal, era perfectamente estable, se sostenía perfectamente, como arte o voluntad. Además había algo que persistía y que sobrevivía. Si bien lo «fijaba» brevemente una tarea o un rompecabezas, un juego o un cálculo, por el estímulo puramente mental, se desmoronaba en cuanto terminaba esa tarea, en el abismo de su nada, su amnesia. Pero si se trataba de una atención emotiva y espiritual (la contemplación de la naturaleza o el arte, oír música, asistir a misa en la capilla) la atención, su «talante», su sosiego, persistía un rato, así como una introspección y una paz que raras veces mostró por lo demás en su período de estancia en la Residencia, quizás ninguna.

Hace ya nueve años que conozco a Jimmie y neurológicamente no ha cambiado en absoluto. Aún tiene un síndrome de Korsakov gravísimo, devastador, es incapaz de recordar cosas aisladas más de unos segundos y tiene una profunda amnesia que se remonta hasta 1945. Pero humana y espiritualmente es a veces un hombre completamente distinto, no se

siente ya agitado, inquieto, aburrido, perdido, se muestra profundamente atento a la belleza y al alma del mundo, sensible a todas las categorías kierkegaardianas... y estéticas, a lo moral, lo religioso, lo dramático. La primera vez que le vi me pregunté si no estaría condenado a una especie de espuma «humeana», una agitación carente de sentido sobre la superficie de la vida, y si habría algún medio de trascender la incoherencia de su enfermedad humeana. La ciencia empírica me decía que no... pero la ciencia empírica, el empirismo, no tiene en cuenta al alma, no tiene en cuenta lo que constituye y determina el yo personal. Quizás haya aquí una enseñanza filosófica además de una enseñanza clínica: que en el síndrome de Korsakov o en la demencia o en otras catástrofes similares, por muy grandes que sean la lesión orgánica y la disolución «humeana», persiste la posibilidad sin merma de reintegración por el arte, por la comunión, por la posibilidad de estimular el espíritu humano: Y éste puede mantenerse en lo que parece, en principio, un estado de devastación neurológica sin esperanza.

Postdata

Ahora sé ya que la amnesia retroactiva es, hasta cierto punto, muy común, quizás universal, en casos de síndrome de Korsakov. El síndrome de Korsakov clásico (una devastación de la memoria profunda y permanente pero «pura», debida a destrucción alcohólica de los cuerpos mamilares) es rara, incluso entre bebedores inveterados. Se puede detectar, por supuesto, el síndrome de Korsakov con otras patologías, como en los pacientes con tumores de Luria. Un caso especialmente fascinante de un síndrome de Korsakov agudo (y por fortuna pasajero) apareció bien descrito hace muy poco en la llamada Amnesia Global Transitoria (AGT), asociada con jaquecas, lesiones en la cabeza o riego sanguíneo deficiente del cerebro. En este caso puede producirse, durante unos minutos o durante horas, una amnesia grave y singular, aunque el paciente pueda seguir conduciendo un coche o incluso desempeñando sus tareas como médico o como editor, de un modo mecánico. Pero bajo esta

fluidez aparente hay una amnesia profunda, de tal modo que cada frase que se dice se olvida en cuanto se dice, se olvida todo a los pocos minutos de verlo, aunque puedan conservarse perfectamente rutinas y recuerdos bien asentados. (El doctor John Hodges, de Oxford, ha hecho recientemente, en 1986, unos videos muy notables de pacientes *durante* ataques de AGT.)

Además, puede haber en estos casos una amnesia retroactiva profunda. Mi colega el doctor Leon Protass me explicó un caso del que fue testigo recientemente: un hombre muy inteligente que fue incapaz durante varias horas de recordar a su mujer y a sus hijos, de recordar que tenía esposa e hijos. Perdió, en realidad, treinta años de su vida... aunque, por fortuna, sólo por unas horas. La recuperación es rápida y completa en estos ataques... pero los «pequeños ataques» son, en cierto modo, más horribles porque pueden anular o borrar del todo décadas de vida vivida intensamente, muy fructífera, muy bien memorizada. Lo peculiar es que el horror sólo lo sienten los demás: el paciente, inconsciente, amnésico a su amnesia, puede seguir con lo que está haciendo, tan tranquilo, y no descubrir hasta después que perdió no sólo un día (como es frecuente en los «apagones» alcohólicos normales), sino media vida, y que no se dio cuenta. El hecho de que uno pueda perder la mayor parte de la vida causa un extraño horror.

En la edad adulta, la vida, la vida superior, puede terminar prematuramente por ataques, senilidad, heridas o lesiones cerebrales, etcétera, pero suele conservarse la conciencia de la vida vivida, del propio pasado. Esto suele considerarse como una compensación: «Al menos viví plenamente, saboreando la vida en su plenitud, antes de sufrir el ataque, la lesión cerebral, etcétera». Este sentido de «la vida vivida antes», que puede ser un consuelo o un tormento, es precisamente lo que desaparece en la amnesia retroactiva. La «amnesia retroactiva, que puede borrar toda una vida», de que hablaba Buñuel, puede llegar, quizás, con una demencia irreversible, pero no, según mi experiencia, súbitamente, como consecuencia de un ataque. Hay sin embargo un tipo de amnesia diferente, aunque comparable, que puede producirse de súbito... diferente

porque no es «global» sino «de modalidad específica».

Así, en el caso de un paciente que estaba a mi cuidado, una trombosis repentina de la circulación posterior del cerebro produjo la muerte inmediata de las zonas visuales del cerebro. Debido a ello el paciente se quedó completamente ciego... pero no lo sabía. Parecía ciego... pero no formulaba ninguna queja. Las preguntas y pruebas, mostraron, de modo irrefutable, que no sólo estaba central o «corticalmente» ciego, sino que había perdido todos los recuerdos e imágenes visuales, los había perdido completamente... sin embargo no tenía sensación de haber perdido nada. En realidad, había perdido la idea misma de ver... y no sólo era incapaz de describir visualmente sino que se quedaba perplejo cuando yo utilizaba palabras como «ver» y «luz». Se había convertido, en resumen, en un ser no visual. Le había sido arrebatada, en realidad, toda su vida de visión, de visualidad. Había quedado borrada toda su existencia visual... y borrada de modo permanente desde el mismo momento del ataque. Esta amnesia visual y, digamos, ceguera a la ceguera, amnesia a la amnesia, es en realidad un síndrome de Korsakov «total» limitado a lo visual.

Una amnesia aun más limitada, pero no menos total, es la que puede aparecer en relación con determinadas formas de percepción, como en el capítulo anterior, «El hombre que confundió a su mujer con un sombrero». Había en ese caso una «prosopagnosia», o agnosia a las caras, absoluta. Este paciente no sólo era incapaz de identificar caras, sino también de imaginarlas o recordarlas... en realidad había perdido la idea misma de «cara», lo mismo que ese otro paciente mío más afectado aún había perdido las ideas mismas de «ver» y de «luz». Antón describió estos síndromes en la década de 1980. Pero lo que implican estos síndromes (el de Korsakov y el de Antón), lo que entrañan y deben entrañar para el mundo, las vidas, las identidades de los pacientes afectados, eso apenas si ha sido abordado, ni siquiera hoy en día.

En el caso de Jimmie, nos habíamos preguntado a veces cómo reaccionaría si regresaba a su pueblo natal (en realidad, a su etapa preamnésica) pero el pueblecito de Connecticut se había convertido con

los años en una activa ciudad. Más tarde tuve ocasión de ver lo que podía suceder en tales circunstancias, si bien con otro paciente con el síndrome de Korsakov, Stephen R., que se había puesto gravemente enfermo en 1980 y cuya amnesia retroactiva sólo abarcaba unos dos años. Con este paciente, que tenía también ataques graves, espasmos y otros problemas que exigieron internación, las raras visitas de fin de semana a su casa revelaron una situación patética. En el hospital no podía reconocer a nadie ni reconocer nada, y se hallaba sumido en un frenesí casi incesante de desorientación. Pero cuando su esposa se lo llevó a casa, a su casa que era en realidad una «cápsula temporal» de su época preamnésica, se sintió instantáneamente en el hogar. Lo reconoció todo, dio unas palmaditas al barómetro, comprobó el termostato, ocupó su butaca favorita como solía hacer. Hablaba del barrio, de las tiendas, del bar de la calle, de un cine próximo, tal como habían sido a mediados de los años setenta. Le incomodaba y le desconcertaba que se hubiesen introducido cambios en su casa, aunque fuesen mínimos. («¡Has cambiado las cortinas hoy!», dijo una vez enfadado a su esposa. «¿Cómo es eso? Así, de golpe. Esta mañana eran verdes. » (Pero no habían sido verdes desde 1978.) Identificaba la mayoría de las casas y tiendas del barrio, que habían cambiado poco entre 1978 y 1983, pero le desconcertaba la «reubicación» del cinema («¿cómo pudieron echarlo abajo y levantar un supermercado de la noche a la mañana?»). Identificaba a amigos y vecinos, pero le chocaba encontrarlos más viejos de lo que esperaba («¡Hay que ver, Fulanito! Cómo se le nota la edad. Nunca me había fijado. ¿Cómo es posible que se le note tanto la edad a todo el mundo hoy?»). Pero lo verdaderamente conmovedor, el horror, se producía cuando su esposa lo traía de nuevo... lo traía, de un modo fantástico e inexplicable (eso sentía él), a una casa extraña, que él no había visto nunca, llena de desconocidos, y lo dejaba allí. «¿Pero qué hacen ustedes?», gritaba aterrado y confuso. «¿Qué es este lugar? ¿Qué pasa aquí?» Estas escenas resultaban casi insostenibles, y al paciente debían parecerle una locura o una pesadilla. Afortunadamente las olvidaba a los dos minutos.

Estos pacientes, fosilizados en el pasado, sólo pueden sentirse

cómodos, orientados, en el pasado. Para ellos el tiempo se ha detenido. Oigo a Stephen R. chillando lleno de terror y de confusión cuando regresa... pidiendo a gritos un pasado que no existe ya. ¿Qué podemos hacer? ¿Crear una cápsula del tiempo, una ficción? Nunca he visto un paciente tan asaltado, tan atormentado por el anacronismo, salvo quizás la Rose R. de *Awakenings* (ver «Nostalgia incontinente», capítulo dieciséis).

Jimmie ha alcanzado una especie de calma; William (capítulo doce) confabula continuamente; pero Stephen padece una herida abismal en el tiempo, un calvario que nunca curará.

11

capítulo

Emoción



r e s u m e n

■ Las emociones como patrones de respuesta

Miedo

Ira y agresión

Control hormonal de la conducta agresiva

Resumen intermedio

■ Comunicación de las emociones

Expresión facial de la emoción: respuestas innatas

Base neural de la comunicación de las emociones: reconocimiento

Base neural de la comunicación de las emociones: expresión

Resumen intermedio

■ Sentimientos de emoción

La teoría de James-Lange

Retroalimentación de las emociones simuladas

Resumen intermedio

Hace unos años, mientras estaba de sabático, un colega se pasó por mi despacho y me preguntó si me gustaría ver el caso de un paciente interesante. El paciente era un hombre de 72 años, el cual había sufrido un accidente vascular cerebral masivo en el hemisferio derecho que le había paralizado la parte izquierda del cuerpo.

El Sr. V. estaba sentado en una silla de ruedas equipada con una amplia bandeja sobre la que descansaba su brazo derecho; su brazo izquierdo estaba inmovilizado en un cabestrillo para mantenerlo así. Nos saludó con educación, incluso con cierto formalismo, articulando cuidadosamente las palabras con un acento un tanto europeo.

El Sr. V. parecía inteligente, y esta impresión se confirmó cuando le pasamos algunas subpruebas de la Escala de Inteligencia de Weschsler para adultos. Su inteligencia verbal correspondía a la del 5 por ciento superior de la población. El hecho de que el inglés no fuera su lengua materna hacía que su puntuación fuera más notoria si cabe.

El aspecto más interesante de la conducta del Sr. V. después de su lesión era la falta de reacción ante sus síntomas. Una vez que hubo terminado las pruebas de diagnóstico, le pedimos que nos contara algo acerca de sí mismo y de su estilo de vida. Por ejemplo, cuál era su pasatiempo favorito.

«Me gusta pasear» dijo. «Paseo al menos dos horas cada día por la ciudad, pero la mayor parte del tiempo paseo por el monte. Tengo mapas de la mayoría de los parques nacionales del estado en las paredes del estudio, y

señalo todas las rutas que he hecho. Creo que aproximadamente en seis meses he recorrido todas las rutas que son lo suficientemente cortas como para hacerlas en un día».

«¿Va a usted a terminar de recorrer las que le quedan en los próximos seis meses?» le preguntó el doctor W.

«Sí, y entonces volveré a comenzar de nuevo!» contestó él.

«Sr. V. ¿tiene usted algún problema?» le preguntó el doctor W.

«¿Problema? ¿Qué quiere decir?»

«Me refiero a alguna dificultad física».

«No.» El Sr. V. le dirigió una mirada algo confusa.

«Bien, ¿en dónde está usted sentado?»

El Sr. V. le dirigió una mirada que parecía indicar que consideraba la pregunta bastante estúpida —o quizás insultante— «En una silla de ruedas, por supuesto» contestó.

«¿Por qué está en una silla de ruedas?»

En ese momento el Sr. V. parecía ya francamente exasperado; era evidente que no le gustaba contestar preguntas tontas. «¡Porque mi pierna izquierda está paralizada!» espetó.

Obviamente, el Sr. V. sabía cuál era su problema, pero no podía comprender sus implicaciones. Podía reconocer verbalmente su discapacidad, pero no alcanzaba a comprender su trascendencia. Por ello, aceptaba sin dificultad el hecho de estar confinado en una silla de ruedas. Las implicaciones de esta discapacidad no le afectaban emocionalmente ni figuraban en sus planes.

La palabra *emoción* puede significar varias cosas. La mayoría de las veces se refiere a sentimientos positivos o negativos, producidos por situaciones concretas. Por ejemplo, el ser tratados injustamente hace que nos enfademos, ver sufrir a una persona nos pone tristes, estar cerca del ser querido nos hace sentirnos felices. Las emociones consisten en patrones de respuestas fisiológicas y conductas típicas de especie. En los humanos, estas respuestas se acompañan de sentimientos. De hecho, la mayor parte de nosotros utilizamos la palabra *emoción* para referirnos a los sentimientos, no a las conductas. Pero es esta conducta, y no la experiencia personal, la que tiene consecuencias para la supervivencia y la reproducción. Por lo tanto, son los objetivos útiles de las conductas emocionales lo que ha guiado la evolución de nuestro cerebro. Los sentimientos que acompañan a estas conductas entraron en juego bastante más tarde.

Este capítulo se divide en tres secciones principales. En la primera, se consideran los patrones de respuestas comportamentales y fisiológicas que constituyen las emociones negativas de ira y miedo. En ella se describe la naturaleza de estos patrones de respuesta así como su control neural y hormonal. En la segunda sección se describe la comunicación de las emociones —su expresión y reco-

nocimiento—. En la tercera, se aborda la naturaleza de los sentimientos que acompañan a las emociones.

Las emociones como patrones de respuesta

Una respuesta emocional está constituida por tres tipos de componentes: comportamentales, autonómicos y hormonales. El componente *comportamental* está compuesto por los movimientos musculares apropiados a la situación que los provoca. Por ejemplo, un perro que está defendiendo su territorio frente a un intruso adopta primero una postura defensiva, gruñe y muestra los dientes. Si el intruso no se va, el perro corre hacia él y lo ataca. Las respuestas *neurovegetativas* facilitan las conductas y aportan una movilización rápida de energía para realizar movimientos vigorosos. En este ejemplo, la actividad de la rama simpática del SN autónomo aumenta mientras que la de la rama parasimpática disminuye. Como consecuencia, la frecuencia cardíaca del perro aumenta y los cambios en el diámetro de los vasos sanguíneos derivan

la circulación de la sangre desde los órganos digestivos hacia los músculos. Las respuestas *hormonales* refuerzan las respuestas neurovegetativas. Las hormonas segregadas por la médula suprarrenal (adrenalina y noradrenalina) incrementan aún más el flujo sanguíneo hacia los músculos y promueven la conversión en glucosa de los nutrientes almacenados en los músculos. Además, la corteza suprarrenal segrega hormonas esteroides, que también contribuyen a que haya glucosa disponible para los músculos.

En esta sección se exponen las investigaciones sobre el control de las conductas emocionales manifiestas y de las respuestas neurovegetativas y hormonales que les acompañan. Las conductas particulares que sirven para comunicar estados emocionales a otros animales, tales como los gestos amenazantes que preceden a un ataque real, y las sonrisas o el gesto de fruncir el ceño, utilizados por los humanos, se discuten en la segunda sección del capítulo. Como se verá, analizamos más las emociones negativas que las positivas. La mayor parte de las investigaciones sobre la fisiología de las emociones se han limitado a estudiar el miedo y la ira —emociones asociadas a situaciones en las que tenemos que defendernos a nosotros mismos o a nuestros seres queridos—. La fisiología de las conductas asociadas con las emociones positivas —como las que tienen que ver con hacer el amor, el cuidado de los hijos, o el disfrute de una buena comida o de un vaso de agua fría (o una bebida alcohólica)— se describe en otros capítulos, pero no en el contexto específico de las emociones. Y en el capítulo 17 se examinan las consecuencias de situaciones que provocan emociones negativas: el estrés.

Miedo

Como hemos visto, las respuestas emocionales implican componentes comportamentales, autonómicos y hormonales. Estos componentes están controlados por sistemas neurales independientes. Parece ser que la *integración* de los componentes del miedo está controlada por la amígdala.

Investigaciones con animales de laboratorio

La amígdala desempeña un papel destacado en las reacciones fisiológicas y comportamentales ante objetos y situaciones que tienen una relevancia biológica especial, tales como los que nos indican dolor u otras consecuencias desagradables, o indican la presencia de comida, agua, sal, potenciales parejas o rivales, o niños necesitados de atención. Investigadores de varios laboratorios distintos han demostrado que hay neuronas en varios núcleos de la amígdala que se activan cuando se presentan estímulos emocionalmente relevantes. Por ejemplo, estas neuronas se excitan ante estímulos como la vista de un dispositivo con el que se ha introducido en la boca del animal bien

una solución dulce o bien una de sabor desagradable, las vocalizaciones de otro animal, el sonido de una puerta laboratorio que se abre, el olor a humo o la visión del rostro de otro animal (O'Keefe y Bouma, 1969; Jacobs y McGinty; 1972; Rolls, 1982; Leonard y cols., 1985). Como ya vimos en el capítulo 10, la amígdala interviene en los efectos de las feromonas sobre la fisiología y la conducta reproductora (incluyendo la conducta maternal). En esta sección se describe la investigación sobre el papel de la amígdala en la organización de respuestas emocionales producidas por estímulos aversivos.

La amígdala (o más precisamente, el *complejo amigdalino*) se localiza en los lóbulos temporales. Está compuesta por varios grupos de núcleos, cada uno de ellos con diferentes aferencias y eferencias y —con diferentes funciones (Amaral y cols., 1992; Pitkaenen y cols., 1997)—. Se ha subdividido a la amígdala en aproximadamente doce regiones, cada una de las cuales contiene varias subregiones. Sin embargo, sólo tenemos que preocuparnos de cinco regiones principales: el *núcleo medial*, el *lateral*, el *basal*, el *basal accesorio*, y el *central*. El **núcleo medial** está compuesto por varios núcleos, que reciben aferencias sensoriales (incluyendo información sobre olores y feromonas) y la envían al prosencéfalo basal medial y al hipotálamo. En el capítulo 10 ya se han comentado las funciones reproductoras del núcleo medial. El **núcleo lateral (AL)** [amígdala lateral] recibe información sensorial desde la corteza sensorial primaria, la corteza de asociación, el tálamo y la formación hipocampal. El núcleo lateral envía información a otras partes del cerebro, incluyendo al estriado ventral (una región implicada en los efectos de los estímulos reforzantes sobre el aprendizaje) y al núcleo dorsomedial del tálamo, que proyecta a la corteza prefrontal. El núcleo lateral también envía información a los núcleos basal (B) y basal accesorio (BA). Los núcleos AL, B, y BA envían información al **núcleo central**, que es la parte de la amígdala que más nos interesa en este capítulo. El núcleo central envía proyecciones a regiones del hipotálamo, mesencéfalo, protuberancia y bulbo, las cuales se encargan de la expresión de los dis-

núcleo medial Un grupo de núcleos de la amígdala que reciben aferencias sensoriales, incluida la información sobre la presencia de olores y feromonas, y las transmite al prosencéfalo basal medial y al hipotálamo.

núcleo lateral [amígdala lateral (AL)] Un núcleo de la amígdala que recibe información sensorial desde la neocorteza, el tálamo, y el hipocampo y envía proyecciones a los núcleos basal, basal accesorio y central de la amígdala.

núcleo central La región de la amígdala que recibe información desde los núcleos basal, lateral y basal accesorio y envía proyecciones a una amplia serie de regiones cerebrales; está implicado en las respuestas emocionales.

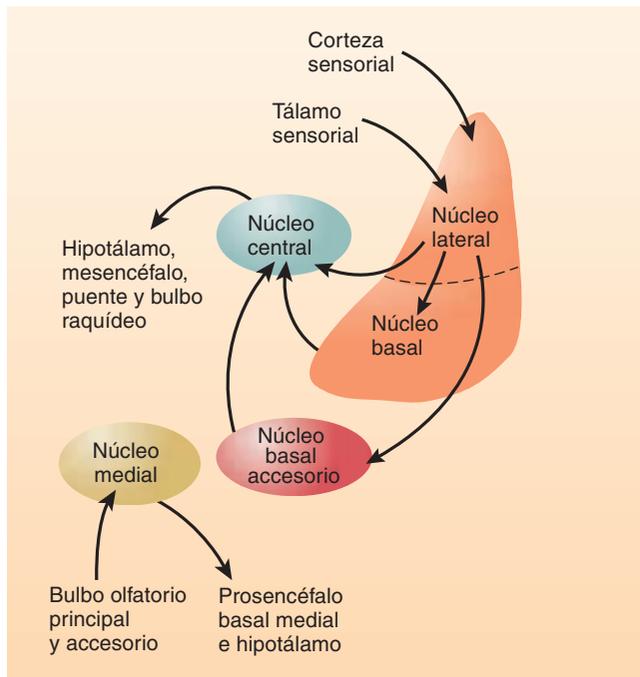


figura 11.1

Un diagrama muy simplificado de las principales divisiones y conexiones de la amígdala que juegan un papel en las emociones.

tintos componentes de la respuesta emocional. Como veremos, la activación del núcleo central provoca diversas respuestas emocionales: comportamentales, neurovegetativas y hormonales (véase la *figura 11.1*).

El núcleo central de la amígdala es la región particular más importante del cerebro para la expresión de respuestas emocionales provocadas por estímulos aversivos. Cuando se presentan estímulos amenazantes, aumenta tanto la actividad neural del núcleo central como la producción de proteína Fos (Pascoe y Kapp, 1985; Campeau y cols., 1991). La lesión del núcleo central (o de los núcleos que le proporcionan información sensorial) reduce o suprime un amplio rango de conductas emocionales y respuestas fisiológicas. Después de que se haya destruido, los animales ya no manifiestan signos de miedo cuando se enfrentan a estímulos que se habían emparejado con estímulos aversivos. También se muestran más dóciles cuando son manipulados por humanos, su nivel sanguíneo de hormonas relacionadas con el estrés es más bajo y son menos propensos a padecer úlceras u otros tipos de enfermedades inducidas por el estrés (Coover, Murison y Jellestad, 1992; Davis, 1992b; Le Doux, 1992). Por lo contrario, cuando se activa la amígdala central mediante estimulación eléctrica o inyectando un aminoácido excitatorio, el animal muestra signos comportamentales y fisiológicos de miedo y agitación (Davis, 1992b), y la estimulación a largo plazo del núcleo central produce enfermedades inducidas por estrés, tales como úlceras gástricas (Henke, 1982).

Estas observaciones sugieren que las respuestas endocrinas y neurovegetativas controladas por el núcleo central figuran entre las responsables de los efectos nocivos del estrés mantenido, que se discute el capítulo 17.

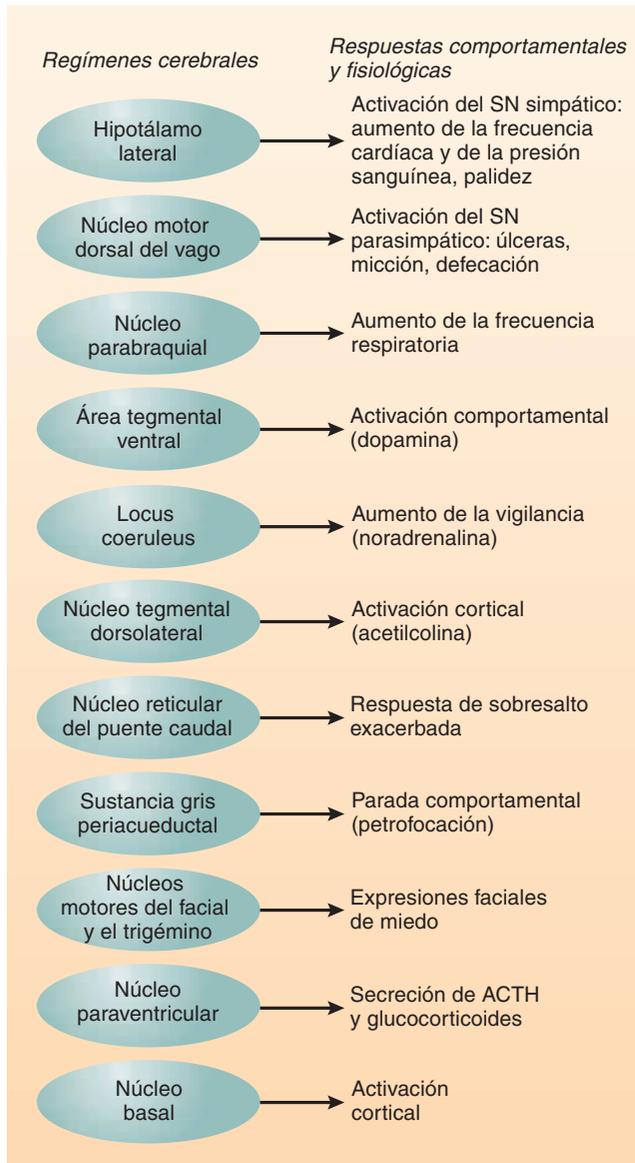
Tal como vimos antes, las neuronas del núcleo central de la amígdala envían axones a las regiones del cerebro que rigen las expresiones de los distintos componentes de las respuestas emocionales. En vez de describir cada una de estas regiones y las respuestas que controlan, remitimos al lector a la figura 11.2, donde se resume este tema (véase la *figura 11.2*).

El núcleo central de la amígdala es especialmente importante para el aprendizaje emocional aversivo. Unos cuantos estímulos provocan automáticamente reacciones de miedo (por ejemplo, ruidos fuertes inesperados, la aproximación de un animal de gran tamaño, las alturas, o —en algunas especies— colores y sonidos concretos). Pero, lo más importante es que podemos *aprender* que una determinada situación es peligrosa o amenazante. Una vez que se ha producido el aprendizaje, sentiremos miedo cuando nos encontremos en esa situación. Nuestra frecuencia cardíaca y tensión arterial aumentarán, nuestros músculos se tensarán, nuestras glándulas suprarrenales segregarán adrenalina y nos mostraremos cautos, alerta y preparados para responder.

Veamos un ejemplo concreto —aunque algo artificial—. Se produce una **respuesta emocional condicionada** cuando un estímulo neutro se ha asociado con un estímulo que suscita una reacción emocional. Por ejemplo, imaginemos que estamos ayudando a un amigo a preparar la comida. Cogemos una batidora eléctrica para mezclar la masa de pastel. Antes de poner en marcha la batidora, el aparato chisporrotea y recibimos un doloroso calambrazo. Nuestra primera respuesta sería un reflejo defensivo: soltaríamos la batidora, con lo que pondríamos fin a la descarga eléctrica. Esta respuesta es *específica*; su finalidad es poner fin al estímulo doloroso. Además, el estímulo doloroso también induciría respuestas *inespecíficas* controladas por nuestro sistema nervioso autónomo: nuestras pupilas se dilatarían, aumentaría nuestra frecuencia cardíaca y la tensión arterial, respiraríamos más rápido, etc. El estímulo doloroso también desencadenaría la secreción de algunas hormonas relacionadas con el estrés, otra respuesta inespecífica.

Supongamos que algún tiempo después volvemos a visitar a este amigo y decidimos preparar otro pastel.

respuesta emocional condicionada Una respuesta condicionada clásica que ocurre cuando un estímulo neutro va seguido de un estímulo aversivo; normalmente incluye componentes autónomos comportamentales y endocrinos, tales como cambios en la frecuencia cardíaca, paralización, y secreción de hormonas relacionadas con el estrés.

**figura 11.2**

Algunas de las principales regiones cerebrales que reciben señales del núcleo central de la amígdala y las respuestas emocionales controladas por estas regiones.

(Adaptado de Davis, M., *Trends in Pharmacological Sciences*, 1992, 13, 35–41).

Nuestro amigo nos asegura que la batidora es totalmente segura. La ha arreglado. Sólo el hecho de ver la batidora y pensar en cogerla de nuevo nos pone un poco nerviosos, pero nos fiamos de nuestro amigo y la cogemos. Justo en ese momento, vuelve a sonar el mismo chisporroteo de la vez anterior. ¿Cuál será nuestra respuesta? Casi con seguridad, soltaríamos otra vez la batidora, aun cuando esta vez no hayamos recibido el calambrazo. Y nuestras pupilas se dilatarían, aumentarían nuestra frecuencia cardíaca y tensión arterial y nuestras glándulas endocrinas volve-

rían a segregarse hormonas del estrés. En otras palabras, el chisporroteo desencadenaría una respuesta emocional condicionada.

El término *condicionado* se refiere al proceso del *condicionamiento clásico*, que se describe detalladamente en el capítulo 13. De manera resumida, el condicionamiento clásico se produce cuando a un estímulo neutro le sigue regularmente un estímulo que evoca alguna respuesta automática. Por ejemplo, si un perro oye sonar con regularidad una campanilla justo antes de recibir una comida que le haga salivar, entonces comenzará a salivar tan pronto como oiga el sonido de la campanilla. (Probablemente el lector ya sepa que este fenómeno fue descubierto por Ivan Pavlov).

Si un organismo aprende a ejecutar una respuesta específica que evita el contacto con el estímulo aversivo (o que al menos minimiza su efecto doloroso), la mayoría de las respuestas «emocionales» inespecíficas acabarán desapareciendo. Es decir si un organismo aprende una **respuesta de afrontamiento** eficaz (una respuesta que acaba con el estímulo aversivo, o bien lo evita o lo minimiza), las respuestas emocionales dejarán de darse. Por ejemplo, supongamos que sospechamos que la batidora de nuestro amigo siga funcionando mal, pero estamos decididos a hacer el pastel de todos modos. Cogemos los guantes del bolsillo de nuestro abrigo y nos los ponemos. Ahora podemos manejar la batidora sin peligro; los guantes nos aislarán de la electricidad. Esta vez el ruido del aparato no nos sobresalta porque sabemos que estamos protegidos. El ruido no activará nuestro sistema nervioso autónomo (al menos, no mucho), y no provocará que nuestras glándulas segreguen hormonas del estrés.

Varios laboratorios han investigado el papel del núcleo central de la amígdala en el desarrollo de las respuestas emocionales condicionadas clásicamente. Por ejemplo, LeDoux y sus colaboradores han estudiado estas respuestas en ratas emparejando un estímulo auditivo con una breve descarga eléctrica en las patas (revisado por LeDoux, 1995). En esos estudios, presentaban un tono de 800 Hz durante 10 s y luego aplicaban una breve descarga eléctrica (0,5 s) en el suelo sobre el que se hallaba el animal (véase la **figura 11.3**). La descarga eléctrica produce por sí misma una respuesta emocional *incondicionada*: el animal salta, aumenta su frecuencia cardíaca y su tensión arterial, su respiración se hace más rápida y sus glándulas suprarrenales segregan catecolaminas y hormonas esteroideas relacionadas con el estrés. Los experimentadores presentaron varias veces los dos estímulos emparejados, estableciendo así un condicionamiento clásico.

respuesta de afrontamiento Una respuesta mediante la que un organismo puede evitar, escapar o minimizar un estímulo aversivo; reduce los efectos estresantes de un estímulo aversivo.

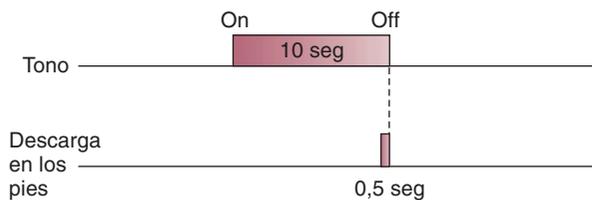


figura 11.3

Procedimiento utilizado para producir respuestas emocionales condicionadas.

Al día siguiente los investigadores examinaron las respuestas emocionales condicionadas presentando el tono de 800 Hz. varias veces, midiendo la tensión arterial y la frecuencia cardíaca de los animales y observando su conducta (esta vez sin administrar la descarga eléctrica). Cuando las ratas oyeron el tono, mostraron el mismo tipo de respuestas fisiológicas que habían mostrado el día anterior cuando habían recibido las descargas. Además, presentaron bloqueo comportamental —una respuesta defensiva típica de especie, denominada *paralización*—. Es decir, los animales se comportaron como si esperaran recibir la descarga.

LeDoux y sus colaboradores han demostrado que el núcleo central es necesario para el desarrollo de la respuesta emocional condicionada (LeDoux, 1995). Si se destruye del núcleo, no puede producirse el condicionamiento. Además, LeDoux y cols., (1988) destruyeron dos regiones que reciben proyecciones del núcleo central: el hipotálamo lateral y la sustancia gris periacueductal caudal. Vieron que las lesiones del hipotálamo lateral interferían con los cambios en la tensión arterial, mientras que las lesiones de la sustancia gris periacueductal interferían con la respuesta de paralización. Por lo tanto, dos mecanismos distintos, ambos controlados por el núcleo central de la amígdala, son responsables de los componentes autonómicos y conductuales de las respuestas emocionales condicionadas. (Como vimos en la figura 11.2, la activación del núcleo central produce muchas otras respuestas, pero no todas han sido estudiadas en esta situación).

Aunque la mayoría de los experimentos en los que se investiga el papel del núcleo central de la amígdala en la respuesta emocional condicionada han utilizado estímulos auditivos, los resultados de los estudios con estímulos de otras modalidades sensoriales son consistentes con los revisados aquí. Por ejemplo, las lesiones del núcleo central interrumpen las respuestas condicionadas evocadas por estímulos visuales u olfativos que han sido emparejados con una descarga en el pie, y también facilitan que el animal se muestre menos cohibido en un ambiente extraño (Hitchcock y Davis, 1986; Snares y Campbell, 1989; Grijalva y cols., 1990). Por cierto, retraerse en un ambiente extraño resulta un rasgo útil: los animales que entran en lugar desconocido audazmente y sin tomar precauciones

pueden encontrarse con algo que acabe con sus oportunidades para contribuir a la reserva genética.

La investigación pormenorizada de los cambios físicos responsables del condicionamiento clásico —incluyendo el papel del núcleo central de la amígdala— ha proporcionado algunos datos interesantes sobre la fisiología del aprendizaje y la memoria. Esta investigación se examinará con más detalle en el capítulo 13.

Algunos de los efectos de los fármacos ansiolíticos (disminuyen la ansiedad) parecen producirse en el núcleo central. La amígdala contiene una alta concentración de receptores benzodiazepínicos, especialmente las regiones que proyectan al núcleo central, y el propio núcleo central contiene una alta concentración de receptores para los opioides. La infusión bien de opioides o de tranquilizantes benzodiazepínicos en la amígdala, disminuye tanto el aprendizaje como la expresión de respuestas emocionales condicionadas (Kapp y cols., 1982; Davis, 1992a). Además, Senders y Shekhar (1995) mostraron que la inyección de un antagonista benzodiazepínico en la amígdala bloquea los efectos ansiolíticos de una inyección intraperitoneal de clordiazepóxido (*Librium*). Por lo tanto, los tranquilizantes y los opioides parecen ejercer su efecto ansiolítico en la amígdala. Es posible que también otras regiones cerebrales estén implicadas en los efectos de estos fármacos; Yadin y cols. (1991) encontraron que incluso después de haber destruido la amígdala, las benzodiazepinas seguían ejerciendo cierto efecto ansiolítico.

Como veremos en el capítulo 17, algunos datos sugieren que el aumento de la actividad de los mecanismos neurales descrito en esta sección está asociados con una categoría bastante común de trastornos psicológicos: los *trastornos de ansiedad*. Algunos investigadores han sugerido que los trastornos de ansiedad están causados por la hiperactividad del núcleo central de la amígdala, quizás como resultado de un aumento de la secreción de ligandos endógenos del receptor GABA_A, generadores de ansiedad, de los que forma parte el receptor benzodiazepínico. Todavía no se ha determinado si la causa primaria del aumento de la ansiedad reside en estos circuitos o en otra parte del cerebro (o en el ambiente en el que vive la persona y en sus experiencias).

Investigaciones con humanos

Una gran cantidad de datos indica que la amígdala está implicada en las respuestas emocionales en humanos. En uno de los primeros estudios se observaron las reacciones de personas que estaban siendo evaluadas antes de la extirpación quirúrgica de partes del cerebro como tratamiento para crisis epilépticas graves. Estos estudios mostraron que la estimulación de partes del cerebro (p. ej., el hipotálamo) producía respuestas neurovegetativas que a menudo se asociaban con miedo y ansiedad, pero que sólo cuando se estimulaba la amígdala, las personas decían sentir realmente miedo (White, 1940; Halgren y cols., 1978; Gloor y cols., 1982).

Las lesiones de la amígdala disminuyen las respuestas emocionales de las personas. Dos estudios (LaBar y cols., 1995; Bechara y cols., 1995) han demostrado que las personas con lesiones de la amígdala tienen dificultades para adquirir respuestas emocionales condicionadas, al igual que sucede con las ratas. Angrilli y cols. (1996) observaron que la respuesta de sobresalto de un hombre con una lesión localizada en la amígdala derecha no se veía incrementada por la presencia de una emoción desagradable. Normalmente, la respuesta de sobresalto de una persona, provocada por ruidos repentinos, es más intensa cuando se está mirando fotos desagradables que cuando se miran fotos de contenido neutro. Presumiblemente, esta mayor respuesta se debe a la emoción negativa producida por la escena desagradable. Angrilli y sus colaboradores no observaron este efecto en su paciente (que mostraba la misma respuesta de sobresalto independientemente de la naturaleza de las fotografías).

La lesión de la amígdala interfiere en los efectos de las emociones sobre la memoria. Normalmente, cuando una persona tiene que hacer frente a acontecimientos que producen una respuesta emocional intensa, la probabilidad de que posteriormente recuerde esos acontecimientos es mayor. Cahill y cols. (1995) estudiaron a un paciente con degeneración bilateral de la amígdala. Los investigadores le contaron una historia acerca de un muchacho que se dirigía caminando con su madre hacia el trabajo de su padre. Para acompañar la historia, le mostraron una serie de diapositivas. En una parte de la historia, el muchacho sufría un accidente de tráfico, resultaba herido y se mostraban sus heridas en unas diapositivas horripilantes. Cuando se muestra este tipo de diapositivas a personas normales, éstas recuerdan más detalles de la parte de la historia que tiene contenido emocional. Sin embargo, el paciente con lesión de la amígdala no mostraba este aumento en el recuerdo. En otro estudio, (Mori y cols., 1999) entrevistaron a pacientes con enfermedad de Alzheimer que habían sido testigos del terremoto devastador que azotó Kobe, Japón, en 1995. Encontraron que los recuerdos de este acontecimiento aterrador correlacionada inversamente con el daño de la amígdala: a mayor degeneración de la amígdala, menor probabilidad de que el paciente recordara el terremoto.

Varios estudios de neuroimagen cerebral han puesto de manifiesto que la amígdala humana participa en las respuestas emocionales. Por ejemplo, Cahill y cols. (1996) mostraron películas de contenido neutro o de alto contenido emocional (p. ej., escenas de crímenes violentos) a un grupo de personas. Posteriormente se obtuvieron imágenes de TEP de los sujetos mientras los investigadores les pedían que recordaran las películas. La actividad de la amígdala derecha aumentaba cuando los sujetos recordaban las películas con contenido emocional, pero

no cuando recordaban las de contenido neutro. Además, era más probable que recordaran las películas de contenido emocional que habían provocado los mayores niveles de actividad en la amígdala derecha cuando se vieron inicialmente las películas. Schneider y cols. (1996) pidieron a un grupo de personas que resolvieran anagramas (que descifran unas frases a partir de palabras desordenadas). Algunos de los anagramas podían resolverse con bastante facilidad, pero otros, en realidad, eran irresolubles. Cuando personas muy motivadas llevan a cabo este tipo de tareas, suelen ponerse tensas, se sienten descontentas y dicen sentirse frustradas. La TEP indicó que el flujo sanguíneo de la amígdala aumentaba mientras que los sujetos estaban intentando resolver los anagramas irresolubles pero no cuando hacían los que sí tenían solución.

En otro estudio de TEP, Isenberg y cols. (1999) observaron que el ver palabras que indican situaciones amenazantes incrementa la actividad de la amígdala. Los investigadores presentaron a un grupo de personas palabras en varios colores en una pantalla del ordenador. Algunas palabras eran neutras (p. Ej., lista, espera, rueda, etiqueta, estanque, giro, copas, repetir), y otras amenazantes (p. ej., matanza, prisionero, desgracia, violación, cuchillo, sufrir, mutilar, peligro). No se pidió a los sujetos que leyeran las palabras, sino sólo que dijeran el color de las letras. El ver las palabras amenazantes (pero no las neutras) provocó un aumento bilateral de la actividad de la amígdala (véase la *figura 11.4*).

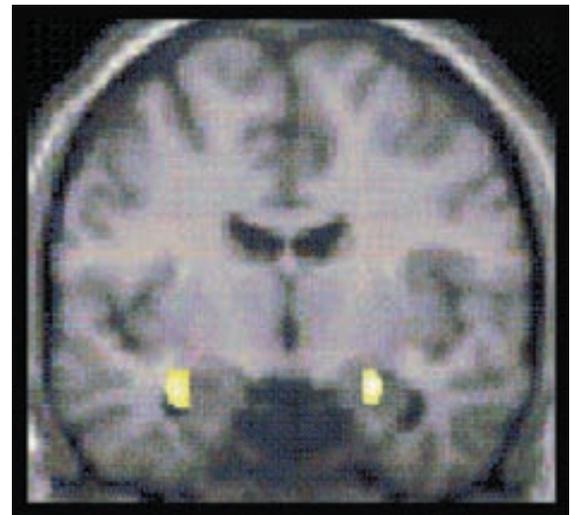


figura 11.4

Registro de TEP promediado de un grupo de personas mientras miran palabras amenazadoras. La imagen muestra un incremento de actividad en la amígdala.

(De Isenberg, N., Silbersweig, D., Engelien, A., Emmerich, S., Malavade, K., Beattie, B., Leon, A. C., y Stern, E. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1999, 96, 10456-10459).

Ira y agresión

La mayoría de las especies animales presentan conductas agresivas que implican gestos de amenaza o ataques dirigidos hacia otro animal. Las conductas agresivas son típicas de especie; es decir, los patrones de movimientos (p. ej., posturas, mordiscos, golpes y siseos) están organizados por circuitos neurales cuyo desarrollo está en gran parte programado por los genes del animal. Muchas conductas agresivas están relacionadas con la reproducción. Por ejemplo, las conductas agresivas que permiten conseguir la pareja, defender el territorio necesario para atraer a las parejas o para proporcionar un lugar donde construir el nido, o proteger a las crías de los intrusos, pueden ser consideradas todas ellas como conductas reproductoras. Otras conductas agresivas están relacionadas con la auto-defensa, como las que presenta un animal amenazado por un depredador.

Las conductas agresivas pueden consistir en ataques reales, o simplemente implicar **conductas de amenaza**, que están formados por posturas o gestos que advierten al adversario de que abandone o será en el blanco de un ataque. El animal amenazado puede mostrar **conductas defensivas** —conductas de amenaza o ataques contra el animal que le está amenazando— o puede mostrar **conductas de sumisión** —conductas que indican que acepta la derrota y no se enfrentará al otro animal. En un hábitat natural, la mayoría de los animales presentan muchas más conductas de amenaza que de ataque. Las conductas amenazantes son útiles para el refuerzo de la jerarquía social en grupos de animales organizados o para mantener alejados a los intrusos del territorio de un animal. Presenta la ventaja de que no implican una pelea real que puede herir a uno o a ambos combatientes.

La **depredación** es el ataque de un miembro de una especie a otro de otra, normalmente debido a que el último sirve de alimento al primero. Mientras que un animal está implicado en el ataque a un miembro de su misma especie o defendiéndose de un ataque se muestra extremadamente activado y excitado, y la actividad de la rama simpática de su sistema nervioso autónomo es alta. En cambio, el ataque de un depredador se hace mucho más «a sangre fría», generalmente es eficaz y no va acompañado de una activación simpática elevada.

Investigación con animales de laboratorio

■ **Control neural de la conducta agresiva.** El control neural de la conducta agresiva está jerarquizado. Es decir, los movimientos musculares concretos que realiza un animal para el ataque o la defensa de sí mismo están programados por circuitos neurales del tronco del encéfalo. El que un animal ataque depende de muchos factores, incluyendo la naturaleza de los estímulos del medio ambiente que lo provocan y la experiencia previa del animal. La actividad de los circuitos del tronco del encéfalo

parece estar controlada por el hipotálamo y la amígdala, que también influyen en muchas otras conductas típicas de especie. Y, por supuesto la actividad del sistema límbico está controlada por sistemas perceptivos que detectan el estado del entorno, incluyendo la presencia de otros animales.

Tanto la conducta defensiva como la depredadora pueden ser provocadas estimulando la sustancia gris periacueductal (SGP) del mesencéfalo del gato. Puede parecer sorprendente que los gatos necesiten un tratamiento especial para inducirle a atacar una rata, pero la mayoría de los gatos de laboratorio *no* atacan espontáneamente a las ratas. Durante una manifestación defensiva, el gato se gira y arquea el lomo y sus pelos se erizan haciéndole parecer más grande. También retrae las orejas, saca las garras, gruñe y sisea. Un ataque depredador va dirigido contra un animal pequeño como es una rata. La depredación no va acompañada de manifestaciones intensas de furor. El gato se acerca cautelosamente a una rata y repentinamente se abalanza sobre ella, infligiéndole fuertes mordiscos en la cabeza y la región del cuello. El gato no gruñe ni chilla, y deja de atacar en cuanto la rata deja de moverse. Aunque el gato parece excitado cuando se abalanza sobre una rata y la muerde, no muestra signos de «furor». El ataque parece a sangre fría y despiadado.

Una serie de trabajos llevados a cabo por Shaikh, Siegel y colaboradores (revisado por Siegel y cols., 1999) investigaron los circuitos neurales implicados en la conducta defensiva y depredadora en gatos. Los investigadores colocaron electrodos en diversas regiones del cerebro y observaron los efectos de la estimulación eléctrica en estas regiones sobre la conducta del animal. En algunos casos, los electrodos eran cánulas de acero inoxidable revestidas de un material aislante excepto en la punta. Estos dispositivos (denominados *electrodos de cánula*) pueden utilizarse para infundir sustancias químicas en el cerebro, así como para estimularlo. Los investigadores encontraron que la conducta defensiva y la depredadora pueden provocarse mediante la estimulación de distintas partes de la SGP y que el hipotálamo y la amígdala influyen en estas conductas mediante conexiones excitatorias e inhibitorias con la SGP.

conducta de amenaza Una conducta estereotipada típica de especie, que previene a otro animal de que puede ser atacado si no abandona o muestra una conducta de sumisión.

conducta defensiva Una conducta típica de especie mediante la que un animal se defiende de la amenaza de otro.

conducta de sumisión Conducta estereotipada que muestra un animal como respuesta a una conducta de amenaza de otro; sirve para evitar un ataque.

depredación Ataque de un animal dirigido a un individuo de otra especie, de la que normalmente se alimenta el animal que ataca.

Encontraron que las tres regiones principales de la amígdala y dos regiones del hipotálamo afectan a la furia defensiva y a la depredación, las cuales parecen estar organizadas por la SGP. (Estudiaron la depredación presentando a los gatos ratas anestesiadas de manera que no sufrieran dolor). Todavía no se ha verificado la existencia de una posible conexión entre el hipotálamo lateral y la SGP ventral. En vez de enumerar las conexiones y sus efectos, remitimos al lector a la **figura 11.5**.

■ **Papel de la serotonina** Una cantidad abrumadora de datos sugiere que la actividad de las sinapsis serotoninérgicas inhibe la agresión. Por el contrario, la destrucción de los axones serotoninérgicos del prosencéfalo facilita el ataque agresivo, presumiblemente porque suprime un efecto inhibitorio (Vergnes y cols., 1988).

Un grupo de investigadores han estudiado la relación entre la actividad serotoninérgica y la agresividad en una colonia de macacos de la India que vivían en libertad (Mehlman y cols., 1995; Higley y cols., 1996a, 1996b). Determinaron la actividad serotoninérgica capturando a los monos, extrayéndoles una muestra de líquido cefaloraquídeo (LCR), y analizando la presencia en éste de 5-HIAA, un metabolito de la serotonina (5-HT). Cuando se libera 5-HT, la mayor parte del neurotransmisor es recaptado por los botones terminales, pero una parte escapa y se metaboliza en 5-HIAA, que a su vez se eliminado en el LCR. Por lo tanto niveles altos de 5-HIAA en el LCR indican un nivel elevado de actividad serotoninérgica. Los investigadores encontraron que los monos machos jóvenes con los niveles más bajos de 5-HIAA mostraban un patrón de conducta de riesgo, incluyendo niveles de agresión altos dirigidos hacia animales que eran de más edad y mucho más grandes que ellos mismos. Eran más proclives a dar saltos peligrosos entre árboles distantes a una altura de más de 7 m. También era mucho más probable

que se implicaran en peleas en las que no tenían ninguna posibilidad de ganar. De los 49 machos de preadolescentes que los investigadores estudiaron durante cuatro años, el 46 por ciento de aquellos con los niveles más bajos de 5-HIAA fallecieron, mientras que todos los monos con los niveles más altos de esta sustancia sobrevivieron (véase la **figura 11.6**). La mayoría de los monos fueron asesinados por otros monos. De hecho el primer mono asesinado fue el que presentaba el menor nivel de 5-HIAA, y se le había visto atacando a los machos maduros la noche anterior a su muerte.

Está claro que la serotonina no inhibe la agresión simplemente; más bien ejerce su influencia controlando las conductas de riesgo, que incluyen agresión. En un estudio llevado a cabo por Raleigh y cols. (1991) se quitó el macho dominante de cada uno de los grupos de monos *vervet* estudiados y a los dos machos restantes con la jerarquía más alta se les administraron fármacos serotoninérgicos: A uno se le dió un antagonista y al otro uno agonista. Los monos que recibieron el agonista serotoninérgico se volvieron dominantes, mientras que el nivel social de aquellos que recibían el antagonista descendió. Se podría pensar que la eliminación de algún control inhibitorio sobre la agresión incrementa la dominancia del mono. Sin embargo, dominancia y agresión no son sinónimos. Por supuesto, un animal dominante utilizará la agresión si es retado abiertamente por un rival. Sin embargo, llegar a ser el animal dominante de un grupo de monos requiere buenas habilidades sociales. Cómo pusieron de manifiesto Mehlman y cols. (1995) en su estudio en un habitat natural, los monos con niveles bajos de actividad serotoninérgica presentaban los niveles más bajos de competencia social.

Varios estudios en ratones con mutaciones dirigidas confirman la conclusión de que la serotonina juega un papel inhibitor en la agresión. Por ejemplo, Saudou y

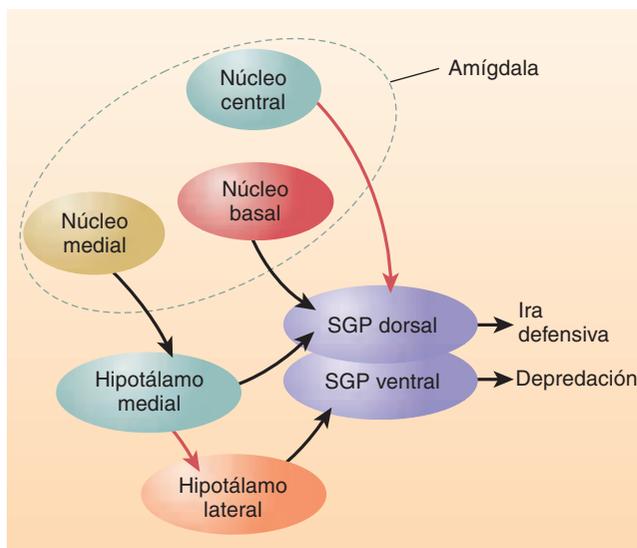


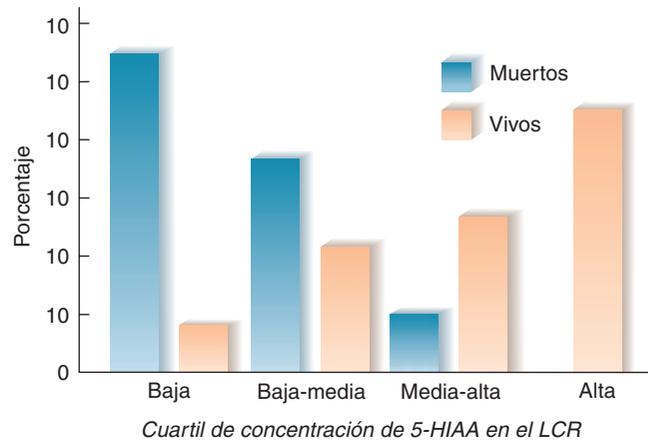
figura 11.5

Resultados de los estudios de Shaikh, Siegel, y sus colaboradores. El diagrama muestra interconexiones entre partes de la amígdala hipotálamo y sustancia gris periacueductal y sus efectos sobre la ira defensiva y la depredación en gatos. La flecha negra indica excitación; la flecha roja indica inhibición.

figura 11.6

Porcentaje de monos machos jóvenes, vivos o muertos en función del nivel de 5-HIAA en CSF, medido cuatro años antes.

(Adaptado de Higley, J. D., Mehlman, P. T., Higley, S. B., Fernald, B., Vickers, J., Lindell, S. G., Taub, D. M., Suomi, S. J., y Linnoila, M., *Archives of General Psychiatry*, 1996, 53, 537–543).



cols. (1994) y Bouwknecht y cols. (2001) encontraron que los ratones que carecen de receptores de 5-HT_{1B} atacaban a los intrusos con más rapidez y mayor intensidad que los ratones normales, pero que por lo demás su conducta parecía normal.

Investigaciones con humanos

La violencia humana y la agresión son problemas sociales serios. Veamos esta historia:

Nacido de una madre adolescente alcohólica que le crió junto con padrastro alcohólico que cometía abusos, Steve era hiperactivo, irritable y desobediente como un niño que comienza a dar sus primeros pasos. Después de ser expulsado de la escuela a los 14 años, Steve pasó su adolescencia entre peleas, robos, consumo de drogas, y pegando palizas a sus novias. Ni el psicopedagogo de la escuela, ni el oficial encargado de la libertad condicional, ni las reuniones del servicio de protección a niños pudieron impedir el desastre: a los 19 años, varias semanas después de su última entrevista con los investigadores, Steve visitó a una novia que le había dejado hacía poco, la encontró con otro hombre, y le disparó causándole la muerte. Ese mismo día intentó suicidarse. Ahora está cumpliendo una sentencia de cadena perpetua (Holden, 2000, pág. 580).

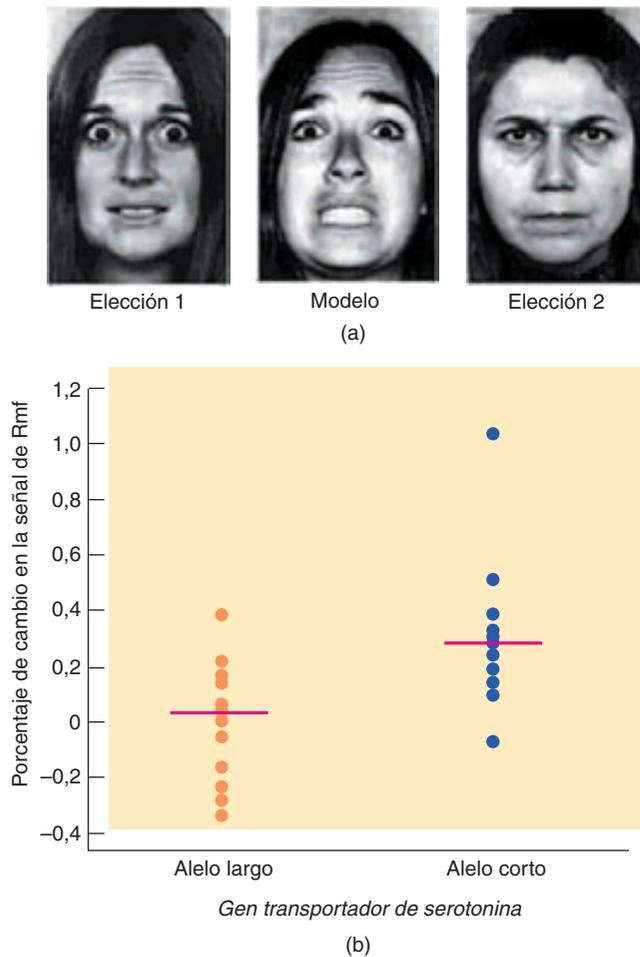
Para cuando Joshua cumplió los dos años, ... propinaba patadas y cabezazos a sus familiares y amigos. Traspasó al hámster de la familia con un lápiz e intentó estrangularlo. Se cogía unas rabieta tremendas y arrojaba los juguetes frenéticamente. Se autolesionaba —dándose cabezazos contra la pared, pellizcándose...—, tratar a Joshua con cariño... apenas producía cambio alguno; a los tres años fue expulsado de la guardería por su conducta. (Holden, 2000, pág. 581).

■ **Papel de la serotonina.** Diversos estudios han mostrado que las neuronas serotoninérgicas juegan un papel inhibitorio en la agresión humana. Por ejemplo, un bajo nivel de liberación de serotonina (indicada por niveles bajos de 5-HIAA en el LCR) se asocia con agresión y

otras formas de conducta antisocial, incluyendo violaciones, incendios, asesinatos, y maltrato infantil (Lidberg y cols. 1984, 1985; Virkkunen y cols. 1989). Coccaro y cols. (1994) estudiaron a un grupo de varones con trastornos de la personalidad (incluyendo una historia de agresión compulsiva). Encontraron que aquellos con los niveles más bajos de actividad serotoninérgica y solían tener familiares cercanos con historias de problemas conductuales similares.

Si los niveles bajos de liberación de serotonina contribuyen a la agresión, quizás los fármacos que actúan como agonistas de la serotonina puedan ayudar a reducir el nivel de conducta antisocial. De hecho, en un estudio llevado a cabo por Coccaro y Kavoussi (1997), se halló que la fluoxetina (Prozac), un agonista de la serotonina, disminuye la irritabilidad y la agresividad, medida mediante tests psicológicos. Joshua, el niño descrito en la introducción de esta sección, se sometió a atención psiquiátrica; se le prescribieron agonistas monoaminérgicos y comenzó un tratamiento de terapia de conducta que consiguió detener las explosiones violentas y las conductas de riesgo de Joshua.

Un estudio de neuroimagen funcional realizado por Hariri y cols. (2002), encontró en personas que miraban caras que expresaban emociones negativas, una asociación entre diferencias en los genes responsables de la producción de transportadores de la serotonina y la reacción de la amígdala. El gen transportador de la serotonina tiene dos alelos comunes, uno largo y otro corto. Las personas portadoras de, al menos, un alelo corto, tienen una posibilidad ligeramente mayor de mostrar niveles altos de ansiedad o de padecer trastornos afectivos tales como la depresión (Lesch y Mossner, 1998). Hariri y colaboradores estudiaron a un grupo de personas que miraba series de tres caras expresando miedo o ira. La tarea de los sujetos consistía en decidir cuál de las dos caras, la de la derecha o la de la izquierda, presentaba una expresión como la que mostraba la cara del medio (véase *figura 11.7a*). Los investigadores encontraron que en la amígdala derecha de las personas portadoras de la forma corta del gen transportador de la serotonina, se daba una tasa de actividad más alta durante la

**figura 11.7**

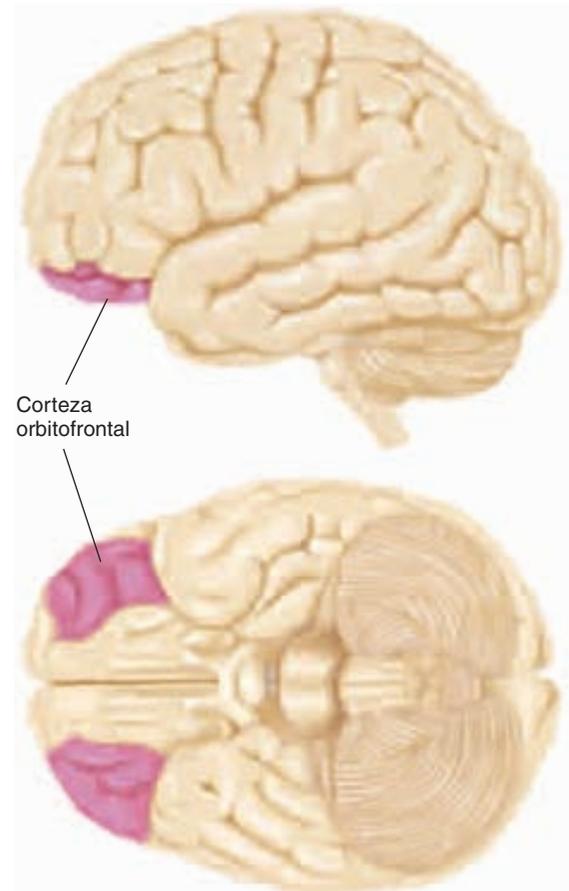
Procedimiento y resultados del estudio de Hariri y col. (2002). (a) Tarea de emparejamiento. Los sujetos eligen la cara que aparece a la izquierda o a la derecha y que tiene la misma expresión (ira o miedo) que la cara del medio. (b) Actividad relativa de la amígdala derecha durante la realización de la tarea, de personas con alelos largos o cortos del gen transportador de la serotonina, medidos por IRMf. (Adaptado de Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Kolachana, B., Fera, F., Goldman, D., Egan, M. F., y Weinberger, D. R. *Science*, 2002, 297, 400-403).

realización de esta tarea (véase la **figura 11.7b**). Todavía no se sabe exactamente por qué los distintos alelos influyen en la reactividad de la amígdala ante estímulos emocionales.

■ **Papel de la corteza prefrontal.** Muchos investigadores creen que la violencia impulsiva es una conse-

cuencia de una regulación emocional defectuosa. Para la mayoría de nosotros, las sensaciones pueden provocar una urgencia para responder emocionalmente, pero conseguimos mantener la calma y reprimir esta urgencia. Como veremos, la corteza prefrontal juega un papel importante en el reconocimiento del significado emocional de situaciones sociales complejas y en la regulación de nuestras respuestas ante tales situaciones. El análisis de las situaciones sociales implica mucho más que el análisis sensorial; implica experiencias y recuerdos, inferencias y juicios. De hecho, las habilidades involucradas incluyen algunas de las más complejas que tenemos. Estas habilidades no se localizan en una parte concreta de la corteza cerebral, aunque la investigación sugiere que el hemisferio derecho es más importante que el izquierdo. Pero una región de la corteza prefrontal —la corteza orbitofrontal— juega un papel especial.

La **corteza orbitofrontal** se localiza en la base de los lóbulos frontales. Corresponde a la región cerebral situada justo encima de las *órbitalas oculares* (los huesos que forman las cavidades donde se hallan los ojos); de ahí el término *orbitofrontal* (véase la **figura 11.8**). La corteza orbitofrontal

**figura 11.8**

La corteza orbitofrontal.

corteza orbitofrontal La región de la corteza prefrontal localizada en la base de los lóbulos frontales anteriores.

recibe aferencias directas desde el tálamo dorsomedial, la corteza temporal, el área tegmental ventral, el sistema olfatorio y la amígdala. Sus aferencias se dirigen a varias regiones cerebrales, entre ellas la corteza cingulada, la formación hipocámpal, la corteza temporal, el hipotálamo lateral, y la amígdala. Por último, está comunicada con otras regiones de la corteza frontal. Por tanto sus aferencias le proporcionan información acerca de lo que ocurre en el entorno y de los planes que llevan a cabo el resto de los lóbulos frontales, y sus eferencias le permiten influir en diversas conductas y respuestas fisiológicas, incluyendo las respuestas emocionales organizadas por la amígdala.

El hecho de que la corteza orbitofrontal juegue un papel importante en el control de la conducta emocional viene ilustrado por los efectos que ocasiona su lesión. El primer caso (y el más famoso) se remonta a la mitad del siglo XIX. Phineas Gage, el dinamitero de una empresa constructora de ferrocarriles, estaba manipulando una barra de acero para introducir una carga de dinamita en un agujero perforado en la roca. De repente, la carga explotó y la barra salió disparada hacia su mejilla, le atravesó el cerebro y salió por la parte superior de su cabeza (véase la **figura 11.9**). Sobrevivió, pero era un hombre diferente. Antes de la lesión era un individuo serio, trabajador y enérgico. Después, empezó a comportarse de manera infantil, irresponsable y sin preocuparse de los demás. Sus estallidos temperamentales llevaron a la gente a decir que parecía como si el Dr. Jekyll se hubiera convertido en Mr. Hyde. Era incapaz de hacer planes o de llevarlos a cabo, y sus acciones parecían caprichosas y extrañas. El accidente le había provocado una amplia lesión en la corteza orbitofrontal (Damasio y cols., 1994).



figura 11.9

Busto y cráneo de Phineas Gage. La vara de acero penetró por la mejilla izquierda y salió por la parte izquierda de la frente.

(De Warren Museum, Harvard Medical School. Autorizada su reproducción).

¿Qué es, exactamente, lo que hace la corteza orbitofrontal? La evidencia sugiere que sirve como de intermedio entre los mecanismos cerebrales implicados en las respuestas emocionales automáticas (tanto aprendidas como no aprendidas) y los mecanismos encargados del control de conductas complejas. Este papel incluye utilizar las reacciones emocionales para guiar nuestra conducta y controlar las reacciones emocionales que suceden en diversas situaciones sociales.

Las personas cuya corteza orbitofrontal ha sufrido un daño, bien por enfermedad o por accidente, siguen siendo capaces de valorar con precisión el significado de situaciones concretas, pero sólo de manera teórica. Por ejemplo, Eslinger y Damasio (1985) hallaron que un paciente con lesión bilateral de la corteza orbitofrontal (producida por un tumor benigno que fue extirpado con éxito) mostraba un excelente juicio social. Cuando se le planteaban situaciones hipotéticas que requerían toma de decisiones sobre lo que deberían hacer las personas implicadas (situaciones sobre dilemas morales, éticos o prácticos), siempre daba respuestas exactas y las justificaba con una lógica cuidadosamente razonada. Sin embargo, su propia vida era otra historia. Despilfarró todos sus ahorros en inversiones que su familia y amigos juzgaban que estaban destinadas al fracaso. Fue perdiendo un empleo detrás de otro a causa de su irresponsabilidad. Se volvió incapaz de distinguir entre las decisiones triviales y las importantes, pasándose horas intentando decidir dónde cenar, pero siendo incapaz de utilizar el buen juicio en situaciones que afectaban a su vida laboral y familia. (Su mujer acabó dejándole y pidiéndole divorcio). Como observaron los autores, «el paciente había aprendido y había utilizado patrones normales de conducta social antes de su lesión cerebral, y aunque podía recordar esos patrones cuando se le preguntaba acerca de su aplicabilidad, las situaciones de la vida real no las provocaban» (pág. 1737). Por tanto, parece ser que la corteza orbitofrontal no está directamente implicada en hacer juicios y sacar conclusiones de los acontecimientos (esto se lleva a cabo en otras partes del cerebro); más bien está implicada en convertir estos juicios en sentimientos y conductas apropiados.

El Sr. V., descrito al inicio de este capítulo, presentaba una lesión cerebral que disminuía su capacidad de juicio sin afectar a las medidas tradicionales de inteligencia verbal. Su lesión afectaba los lóbulos parietal y frontal derechos, por lo que no podemos atribuir sus síntomas a una única región.

En una serie de experimentos realizados por Bechara y cols., (1997, 1999) se analizó el pobre juicio mostrado por los pacientes con lesiones prefrontales ventromediales (incluida la corteza orbitofrontal). Los sujetos estudiados debían jugar las cartas, a un juego de envite. Se les dio 2000 dólares (en dinero ficticio) y se les dijo que intentarían ganar todo lo que pudieran. Tenían que coger cartas,

una cada vez de cuatro barajas. Dos de las barajas eran «malas»: contenían muchas cartas que daban a los jugadores 100 dólares, pero también varias que les quitaban cantidades muy superiores. Las otras dos barajas eran «buenas»: aunque la mayoría de las cartas que contenían concedían a los jugadores sólo 50 dólares, las cartas de penalización exigían sumas relativamente pequeñas. Si los jugadores elegían sólo cartas de las barajas «buenas», a la larga ganarían dinero, pero si elegían las barajas «malas», perderían.

Se obtuvieron unos resultados interesantes. Después de jugar durante un rato, las personas normales mostraban cambios en la conductancia de la piel (una medida de estrés emocional) justo antes de elegir una carta de la baraja «mala». Una vez que comenzó a producirse esta respuesta, los sujetos cambiaron de estrategia y cogieron cartas de las barajas «buenas» más a menudo. En ese momento, algunos de ellos dijeron que tenían una mala sensación justo antes de elegir una carta de las barajas «malas». En otras palabras, dejaron que su respuesta emocional guiara su elección conductual. Sin embargo, los sujetos con lesiones prefrontales no mostraron signos de estrés antes de elegir las cartas de las barajas «malas», aunque sí mostraron estos cambios autonómicos *después* de elegir una carta que les costaba dinero. Un grupo de sujetos con lesiones de amígdala no mostró cambios emocionales ni antes ni después de elegir una carta de las barajas «malas».

Los investigadores sugieren que las respuestas emocionales nos proporcionan a menudo un elemento importante en la toma de decisiones. Cuando consideramos una opción que previamente ha tenido resultados negativos, se produce una respuesta emocional desagradable y esa respuesta nos predispone contra esa elección. De hecho, en estos experimentos, los sujetos normales comenzaron a seguir esa prevención emocional antes de ser conscientes del hecho de que dos de las barajas debían evitarse. Las lesiones prefrontales (y también las lesiones de la amígdala), parecen impedir esta respuesta emocional anticipatoria y los sujetos cometen errores a pesar de que sus elecciones están teniendo malos resultados.

Dos estudios de neuroimagen funcional (Rogers y cols., 1999; Ernst y cols., 2002) hallaron que la corteza prefrontal (incluida la corteza orbitofrontal) se activaba cuando los sujetos intervenían en la toma de decisiones durante juegos de envite. Otro estudio, llevado a cabo por Gehring y Willoughby (2002), encontró que la corteza prefrontal medial se activaba cuando los sujetos perdían dinero y no cuando simplemente cometían un error. Por ejemplo, la corteza prefrontal medial se activaba si habían tomado la decisión adecuada y habían perdido sólo cinco céntimos en vez de 25. Por otra parte, si habían tomado la decisión equivocada y ganado sólo cinco céntimos en vez de 25, esta región *no* se activaba. Por lo tanto, la región parece controlar si ha sucedido algo bueno o malo y no si la persona ha hecho la elección correcta.

Blair, Colledge y Mitchell (2001) demostraron una asociación interesante entre la tendencia hacia conductas antisociales y las decisiones que implican riesgos y refuerzos. Encontraron que los niños con tendencias psicópatas obtenían pobres resultados en el juego de cartas de envite utilizado por Bechara y cols. Es posible que una menor sensibilidad a los resultados desagradables sea la responsable tanto de la realización pobre en la conducta de envite como del fracaso para evitar conductas con resultados desfavorables. Una posible causa de esta menor sensibilidad podría ser el daño o el desarrollo inadecuado de la corteza prefrontal. De hecho, Raine y cols. (2000) encontraron que las personas con trastornos antisociales de la personalidad mostraban una reducción del 11 por ciento en el volumen de sustancia gris de la corteza prefrontal.

Los datos sugieren que las reacciones emocionales guían los juicios morales así como las decisiones que implican riesgos y recompensas personales, y que la corteza prefrontal también juega un papel en estos juicios. Consideremos el siguiente dilema moral: usted ve un tranvía fuera de control con cinco personas a bordo que se abalanza hacia una vía que lleva a un precipicio. Sin su intervención estas personas morirán pronto. Sin embargo, usted está cerca de un conmutador que dirigirá el tranvía hacia otra vía en donde el vehículo se detendrá sin riesgo. Pero hay un trabajador en la vía que morirá si usted acciona el conmutador para salvar a los cinco pasajeros en peligro.

¿Debería usted quedarse allí y mirar como el tranvía cae por el precipicio, o debería salvarles —y matar al hombre en la vía?

La mayoría de las personas concluyen que la mejor elección sería accionar el conmutador: salvar a cinco personas justifica el sacrificio de una. Pero considere ahora una variación de este dilema. Al igual que antes, el tranvía va sin frenos hacia la muerte, pero no hay un conmutador a mano para desviarlo hacia otra vía. En cambio, usted está sobre un puente encima de la vía. También está sobre el puente un hombre obeso, y si usted le empuja, su cuerpo caerá sobre la vía y parará al tranvía. (Usted es demasiado pequeño para parar el tranvía, por lo tanto no puede salvar a esas cinco personas sacrificándose usted mismo). ¿Qué debería hacer?

La mayoría de la gente se resiste a empujar al hombre desde el puente, aunque el resultado final sea el mismo que el del primer dilema: una persona muere, cinco se salvan. En cualquier caso, el hombre morirá arrollado por el tranvía, tanto si enviamos el tranvía hacia él, como si lo empujamos desde el puente sobre la vía por la que se avecina el tranvía. Pero, de alguna manera, empujar el cuerpo de una persona y provocar su muerte parece emocionalmente más desgarrador que accionar el conmutador que cambia la dirección del tranvía sin frenos. Por lo tanto, el juicio moral parece estar guiado por reacciones emocionales y no es simplemente el producto de un proceso de toma de decisiones lógico, racional.

En un estudio de neuroimagen funcional, Greene y cols. (2001) propusieron a los sujetos dilemas morales del tipo que acabo describir y encontraron que pensar sobre éstos activaba varias regiones cerebrales implicadas en las reacciones emocionales, incluida la corteza prefrontal medial. (Tomar decisiones inofensivas, tales como elegir entre coger un tren o un autobús para ir a un destino determinado, no activa estas regiones). Quizás, nuestra resistencia a empujar a alguien hacia su muerte está guiado por la reacción emocional que sentimos cuando contemplamos dicha acción.

Si la corteza prefrontal contribuye a mediar del papel de las emociones en el juicio moral, el daño en esta región debería menoscabar tales juicios. Como hemos visto, las tendencias hacia las conductas antisociales están asociadas aparentemente con la disminución del volumen de la corteza prefrontal. Anderson y cols. (1999) demostraron que dos adultos, los cuales habían sufrido daño en la corteza frontal durante la infancia, mostraban indiferencia hacia las posibles consecuencias de sus conductas, tal como han comprobado otros muchos estudios. Además, estas personas mostraban un razonamiento moral y social anómalo —un aspecto que normalmente no se observa en las personas que sufren daños frontales en un momento más tardío de su vida—. Los autores sugieren que las personas aprenden a establecer juicios morales y sociales en fases tempranas de la vida y que estos juicios se basan parcialmente en sus propias reacciones emocionales. Si la lesión prefrontal se da en una fase temprana, la persona nunca aprenderá a incorporar sus reacciones emocionales en los procesos de toma de decisiones.

Podría parecer que nos estamos alejando del tema de esta sección: ira y agresión. Sin embargo, conviene recordar que muchos investigadores creen que la violencia impulsiva es una consecuencia de la falta de regulación emocional. La amígdala juega un papel importante en la aparición de la ira y de las reacciones emocionales violentas, y la corteza prefrontal juega un papel importante en la supresión de tales conductas, haciéndonos ver sus consecuencias negativas. Vamos a considerar algunos datos. En un estudio de neuroimagen funcional Dougherty cols. (1999) encontraron que cuando los sujetos leen historias sobre sus propias vidas que les han hecho enfadar, entonces se enfadan de nuevo, y su corteza orbitofrontal y prefrontal medial se activan. Como vimos previamente, la conducta antisocial podría asociarse a una disminución en el volumen de la corteza prefrontal; por lo tanto, la activación de la corteza prefrontal puede reflejar este papel como inhibidor de la conducta agresiva. Otro estudio imágenes funcionales (Amen y cols., 1996) mostró una disminución de la actividad en la corteza prefrontal de adolescentes y de adultos con un historial de ataques físicos a otras personas o de destrucción de propiedades. Raine y cols. (1998) mostraron una disminución de la actividad prefrontal y un aumento de la actividad sub-

cortical (incluida la amígdala) en los cerebros de asesinos convictos. Estos cambios se observan fundamentalmente en asesinos emocionales, impulsivos. Los asesinos de sangre fría, calculadores, depredadores —aquellos cuyos crímenes no iban acompañados de ira y enfado— mostraban una actividad prefrontal normal. Probablemente, el aumento de la activación en la amígdala refleja un aumento de la tendencia para manifestar emociones negativas, y la disminución de la activación de la corteza prefrontal refleja una disminución de la habilidad para controlar las emociones propias.

Hay cierta evidencia acerca de la implicación de la corteza prefrontal en el control de otras emociones distintas a la ira. Por ejemplo, en un estudio de neuroimagen funcional, Beauregard, Lévesque y Bourgouin (2001) se proyectaron películas eróticas a varones normales y sanos. En una de las condiciones experimentales, se les pedía los sujetos que reaccionaran con normalidad —que se permitieran excitarse sexualmente mientras veían la película—. Bajo esta condición, la película provocó de hecho excitación sexual, que iba acompañada de activación en varias regiones del sistema límbico, incluidas la amígdala y el hipotálamo. Bajo otra condición, se les pidió a los sujetos que inhibieran sus reacciones emocionales —que se distanciarán de la película y que actuaran como observadores despegados. Bajo esta condición, los sujetos no se excitaron sexualmente y *no* se activó su sistema límbico. Sí se activó, sin embargo, la corteza prefrontal. Probablemente, esta activación refleja el intento exitoso de los sujetos para inhibir sus reacciones emocionales ante las películas eróticas.

En una sección anterior de este capítulo vimos que el aumento de actividad de las neuronas serotoninérgicas se asocia con la agresión, la violencia, y la asunción de riesgo. Como hemos visto en esta subsección, la disminución de la actividad de la corteza prefrontal también se asocia con conductas antisociales. Parece que estos dos hechos están relacionados. La corteza prefrontal recibe una gran proyección de axones serotoninérgicos. Los datos indican que las aferencias serotoninérgicas a la corteza prefrontal activan esta región; por ello, un nivel anómalamente bajo de liberación de serotonina puede provocar una disminución de la actividad de la corteza prefrontal.

En un estudio de neuroimagen funcional llevado a cabo por Mann y cols. (1996), se encontró que la fenfluramina, un fármaco que estimula la liberación de 5-HT, incrementa la actividad de la corteza prefrontal. Otro estudio de New y cols. (2002) mostró que un fármaco liberador de serotonina incrementaba la actividad de la corteza orbitofrontal en sujetos no violentos, normales, pero que no lo hacía en los sujetos con una historia de agresiones impulsivas.

Resumiendo, la corteza prefrontal parece proporcionar información acerca de los estados emocionales en curso y las consecuencias predecibles de nuestras accio-

nes a las regiones del cerebro implicadas en los procesos cognitivos lógicos, racionales. Esta información desempeña un papel crítico en nuestra capacidad de regular y controlar nuestras respuestas emocionales, incluidas las que podrían acabar en ira y violencia. El papel inhibitor que la serotonina juega en la agresión y en la asunción de riesgos puede reflejar el hecho de que la serotonina activa la corteza prefrontal y de este modo incrementa la capacidad de esta región cerebral para controlar estas conductas.

Control hormonal de la conducta agresiva

Como hemos visto, muchos tipos de conducta agresiva están relacionados de alguna manera con la reproducción. Por ejemplo, los machos de algunas especies establecen territorios que atraen a las hembras durante la estación de apareamiento. Para ello tienen que defender estos territorios contra la intrusión de otros machos. Incluso en especies en las cuales el apareamiento no depende del establecimiento de un territorio, los machos pueden competir por conseguir a las hembras, lo que también comporta conductas agresivas. Las hembras, a su vez, compiten a menudo con otras hembras por el espacio para construir el nido o la madriguera donde criar a su prole, y defienden a sus crías contra la invasión de otros animales. Como se vio en el capítulo 10, la mayoría de las conductas reproductoras están controladas por los efectos organizadores y activadores de las hormonas; por ello, no debe sorprendernos que las hormonas afecten a muchas formas de conducta agresiva, al igual que afectan a las conductas reproductoras.

Agresión entre machos

Los adultos machos de muchas especies luchan por el territorio o por conseguir a las hembras. En los roedores de laboratorio, la secreción de andrógenos tiene lugar prenatalmente; después disminuye, y luego aumenta de nuevo en el período de la pubertad. La agresión entre machos empieza también alrededor del inicio de la pubertad, lo que sugiere que esta conducta está controlada por circuitos neurales estimulados por andrógenos. En este sentido, hace ya muchos años que Beeman (1947) observó que la castración reducía la agresividad y que las inyecciones de testosterona la restablecía.

En el capítulo 10 vimos que la androgenización temprana tiene un *efecto organizador*. La secreción temprana de andrógenos en el desarrollo modifica el cerebro, incrementando la sensibilidad a la testosterona de los circuitos neurales que controlan la conducta sexual masculina. De forma similar, la androgenización temprana tiene un efecto organizador que estimula el desarrollo de los circuitos neurales sensibles a la testosterona que facilitan la agresión entre machos (véase la *figura 11.10*).

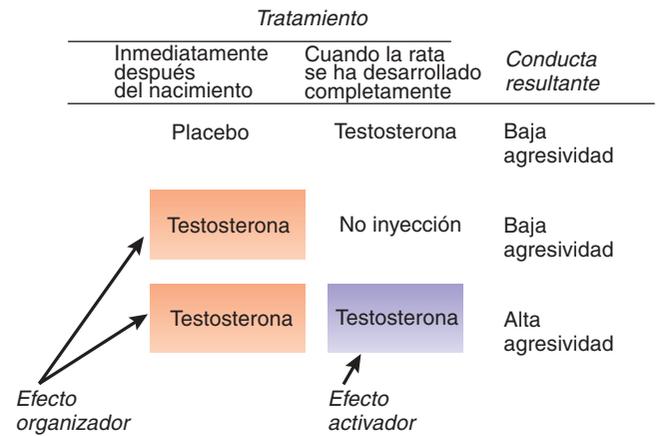


figura 11.10

Efectos activadores y organizadores de la testosterona sobre la agresión social.

El efecto organizador de los andrógenos sobre la agresión entre machos (manifestaciones agresivas o luchas reales entre los machos de la misma especie) es importante, pero no constituye un fenómeno de todo o nada. La administración prolongada de testosterona acaba provocando agresión entre machos, incluso en roedores castrados inmediatamente después del nacimiento. Los datos revisados por Saal (1983) demuestran que la exposición a andrógenos en las etapas tempranas de la vida reduce el tiempo de exposición necesario para activar la conducta agresiva en una etapa posterior de la vida. Por lo tanto, la androgenización temprana *sensibiliza* los circuitos neurales —cuanto más temprana sea la androgenización, más eficaz será la sensibilización.

Como vimos en el capítulo 10, si se somete a una hembra gestante a estrés, su descendencia masculina muestra una conducta sexual menos masculinizada, presumiblemente porque el estrés interfiere con la secreción prenatal de andrógenos. Kinsley y Svare (1986) demostraron que el estrés prenatal también reduce la agresión entre machos. Estos investigadores sometieron a ratones hembras a estrés, inmovilizándolas varias veces dentro de tubos de plástico colocados bajo luces brillantes. Cuando los descendientes macho llegaron a la edad adulta se examinó su nivel de agresión entre machos colocándolos en una jaula con un macho desconocido. La probabilidad de que atacaran al intruso era mucho menor en los animales sometidos a estrés prenatal que en los animales control. Por lo tanto, un tratamiento que interfiere en la masculinización prenatal de la conducta sexual también interfiere en la masculinización de la conducta agresiva.

Asimismo vimos en el capítulo 10 que los andrógenos estimulan la conducta sexual masculina interactuando con los receptores de los andrógenos en neuronas localizadas en el área preóptica medial (APM). Esta región tam-

bién parece importante como mediadora de los efectos de los andrógenos sobre la agresión entre machos. Bean y Conner (1978) observaron que la implantación de testosterona en el APM reinstauraba la agresión entre machos en ratas macho castradas. Probablemente, la testosterona activaba directamente la conducta estimulando en este área las neuronas sensibles a los andrógenos. El área pre-óptica medial parece por lo tanto involucrada en diversas conductas relacionadas con la reproducción: la conducta sexual masculina, la conducta maternal y la agresión entre machos.

Los machos atacan fácilmente a otros machos, pero no suelen atacar a las hembras. Esta capacidad para discriminar el sexo del intruso parece basarse en la presencia de feromonas específicas. Bean (1982) puso de manifiesto que la agresión entre machos desaparecía en ratones si se seccionaba el nervio vomeronasal, procedimiento que priva al cerebro de las aferencias del órgano vomeronasal. Si se impregna a un ratón macho con la orina de un ratón hembra, este macho no sufrirá el ataque si se le introduce en la jaula de otro macho (Dixon y Mackintosh, 1971; Dixon, 1973). De hecho, una mutación dirigida contra la proteína esencial para la detección de feromonas en el órgano vomeronasal suprime la capacidad del ratón macho para discriminar entre machos y hembras. Los autores de este estudio (Stowers y cols., 2002) también encontraron que la mutación eliminaba la agresión entre machos. Dado que los machos intrusos no aren reconocidos como machos rivales, no sufrían el ataque. (Véase *la animación 11. 1: Papel de las feromonas en la agresión entre machos*).

Véase el CD interactivo para más información sobre feromonas y agresión.



Agresión entre hembras

Dos roedores hembra adultos que se encuentran en un territorio neutral tienen menos probabilidad de ponerse a luchar que los machos. Pero la agresión entre hembras, al igual que la agresión entre machos, parece facilitada por la testosterona. Van de Poll y cols. (1988) ovariectomizaron unas ratas hembra y luego les administraron inyecciones diarias de testosterona, estradiol o placebo, durante catorce días. A continuación, colocaron a los animales en una jaula de prueba, en la que se introdujo una hembra no familiar. Tal como muestra la figura 11.11, la testosterona incrementó la agresividad mientras que el estradiol no tuvo efecto (véase la *figura 11.11*).

Los andrógenos tienen un efecto organizador sobre la conducta agresiva de las hembras; de hecho parece producirse un cierto grado de androgenización prenatal en el desarrollo normal. La mayoría de los fetos de roedores comparten el útero de su madre con hermanos y hermanas dispuestos en una fila como los guisantes en su vaina. Un ratón hembra puede tener uno o dos hermanos a su

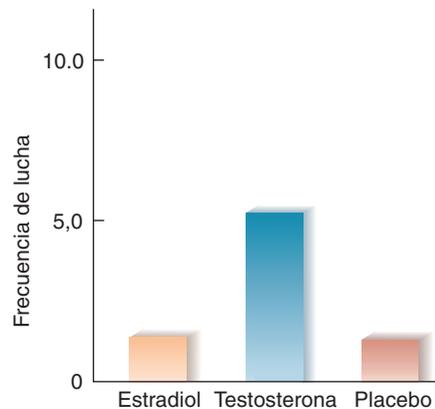


figura 11.11

Efectos del estradiol y la testosterona sobre la agresión entre ratas hembras.

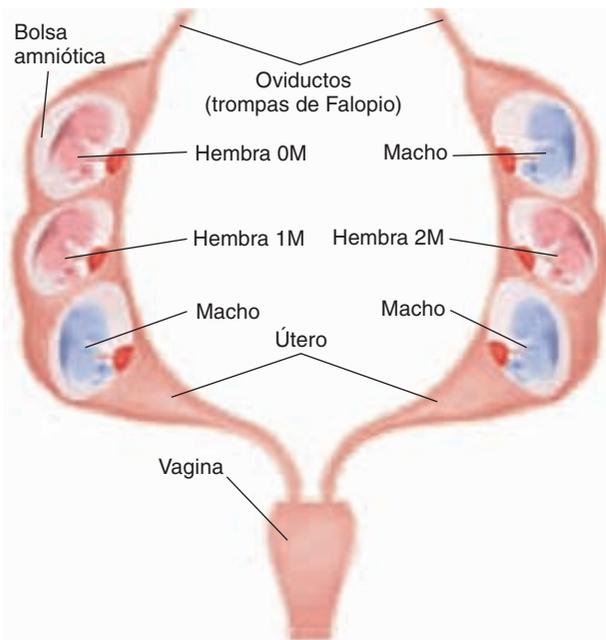
(Adaptado de van de Poll, N. E., Taminiu, M. S., Endert, E., y Louwerse, A. L., *International Journal of Neuroscience*, 1988, 41, 271-286).

lado, o no tener ninguno. Los investigadores se refieren a estas hembras como 0M, 1M o 2M (véase la *figura 11.12*). Estar al lado de un feto macho afecta los niveles sanguíneos de andrógenos prenatales de los fetos hembra. Vom Saal y Bronson (1980) observaron que las hembras situadas entre dos machos tenían niveles sanguíneos de testosterona significativamente más elevados que las que estaban entre dos hembras (o entre una hembra y el final del útero). Cuando se les examina en la vida adulta, las hembras 2M tienen una probabilidad mayor de mostrar agresividad entre hembras.

Las hembras de algunas especies de primates (por ejemplo, los macacos de la India y los babuinos) muestran alrededor del momento de la ovulación una mayor propensión a pelear (Carpenter, 1942; Saayman, 1971). Este fenómeno se debe probablemente al aumento del interés sexual y del consiguiente acercamiento de los machos. Otro período de peleas se produce justo antes de la menstruación (Sassenrath, Powell y Hendrickx, 1973; Mallow, 1979). Durante este período las hembras tienden a atacar a otras hembras.

Agresión maternal

La mayoría de los progenitores que ejercen cuidados activos sobre su descendencia defienden a ésta con firmeza frente a los intrusos. En los roedores de laboratorio, el progenitor responsable es la hembra, por lo que la forma más estudiada de defensa parental es la agresión maternal. Los ratones hembras defienden de un modo muy eficaz a sus crías, expulsando a los intrusos adultos de ambos sexos. Los contraataques por parte de los intrusos son infrecuentes (Svare, Betteridge, Katz y Samuels, 1981). Mientras que los machos que se topan con otro macho no familiar se examinan mutuamente durante uno o dos

**figura 11.12**

Fetos de ratón hembra de 0M, 1M y 2M.

(Adaptado de vom Saal, F. S., en *Hormones and Aggressive Behavior*, editado por B. B. Svare. New York: Plenum Press, 1983).

minutos antes de luchar, el ataque de una hembra lactante a un intruso es inmediato (Svare, 1983).

La agresividad maternal se inicia, de hecho, durante la gestación. Al igual que la construcción del nido, parece ser estimulada por la progesterona. El inicio de la agresividad en ratones gestantes se da cuando los niveles de progesterona experimentan un aumento significativo (Mann, Konen y Svare, 1984). Inmediatamente después del nacimiento, durante un período de aproximadamente 48 horas, las ratonas hembra se vuelven completamente dóciles; no atacan a los intrusos (Ghiraldi y Svare, 1989). Como observa Svare (1989) normalmente durante ese período los ratones hembra vuelven a aparearse; por lo tanto, el hecho de que no ataquen a los machos resulta biológicamente significativo. Este fenómeno está provocado probablemente por los altos niveles de estradiol presentes en este período. Ghiraldi y Svare hallaron que la extirpación de los ovarios de ratones hembra justo antes del parto reducía el período de docilidad a 24 horas, y que la administración de estradiol restauraba su duración normal.

La tendencia de los ratones hembra lactantes a atacar a los extraños está inducida por estímulos provenientes de las crías. Si se aparta a los ratones recién nacidos de la madre, ésta no se vuelve agresiva. Hay dos estímulos activadores que parecen ser importantes: la succión y los olores. Vamos a considerar en primer lugar la estimulación táctil producida por la succión. Normalmente, la agresividad materna empieza después de que la madre haya

amamantado a las crías durante 48 horas. Si se extirpan los pezones de la madre, ésta no se vuelve agresiva, incluso aunque las crías estén presentes (Svare y Gandelman, 1976; Gandelman y Simon, 1980). Estos efectos no dependen de la presencia de hormonas ováricas ni hipofisarias (Svare y cols., 1982).

La exposición prenatal a andrógenos parece tener un efecto organizador sobre la agresión maternal. Como vimos en la sección previa, los ratones hembra que en el útero estaban situados entre dos machos (las hembras 2M) presentan más probabilidad de atacar a otras hembras y son más sensibles a los efectos activadores de los andrógenos en la vida adulta. Vom Saal y Bronson (1980 a) también observaron que las hembras 2 M muestran una agresión maternal mayor que las hembras 0 M. Kinsley, Konen, Miele, Ghiraldi y Svare (1986) hallaron que la probabilidad de que estas hembras manifestaran agresividad durante la gestación también era mayor.

Efectos de los andrógenos sobre la conducta agresiva humana

Los niños son generalmente más agresivos que las niñas. Está claro que, la sociedad occidental tolera más las conductas asertivas y agresivas en los niños que en las niñas. No hay duda de que la manera en que tratamos a niños y niñas y los modelos a los que les exponemos ejercen un papel importante en las diferencias sexuales en la agresividad en nuestra especie. La cuestión no es si la socialización tiene un efecto (que por supuesto lo tiene), sino si las influencias biológicas tales como la exposición a andrógenos tienen también un efecto.

La androgenización prenatal aumenta la conducta agresiva en todas las especies que se han estudiado, incluyendo los primates. Por ello, si los andrógenos no afectan a la conducta agresiva en los humanos, nuestra especie sería excepcional. Después de la pubertad, los andrógenos empiezan a ejercer también efectos activadores. Los niveles de testosterona en los niños comienzan a aumentar en torno a la pubertad, período en que asimismo aumentan la conducta agresiva y la lucha entre varones (Mazur, 1983). Desde luego, el rango social de los niños cambia durante la pubertad, y la testosterona afecta a sus músculos tanto como a su cerebro, por lo que no podemos estar seguros de que este efecto sea producido por las hormonas o, si lo es, de que esté mediado por el cerebro.

Resulta difícil obtener pruebas científicas rigurosas de que los andrógenos aumentan la agresión en humanos. Obviamente, no podemos castrar al azar a algunos varones con el fin de ver si su conducta agresiva declina. En el pasado, las autoridades han intentado suprimir las agresiones sexuales castrando a varones convictos que habían cometido delitos de ese tipo. Los investigadores han indicado que se suprimen tanto los ataques agresivos heterosexuales como lo homosexuales, junto con el impulso sexual del delincuente (Hawke, 1951; Sturup, 1961; Las-

chet, 1973). Sin embargo, estos estudios suelen carecer de grupos de referencia adecuados y no suelen medir la conducta agresiva directamente.

Algunos casos de agresividad, especialmente las agresiones sexuales, se han tratado con esteroides sintéticos que inhiben la producción de andrógenos en los testículos. Ciertamente, el tratamiento con fármacos es preferible a la castración, puesto que sus efectos no son irreversibles. Sin embargo, la eficacia del tratamiento con antiandrógenos todavía no se ha establecido de manera concluyente. Según Walker y Meyer (1981), estos fármacos disminuyen la agresión relacionada con el sexo, pero no tienen ningún efecto sobre otras formas de agresión. De hecho, Zumpe y cols. (1991) hallaron que uno de estos fármacos reducía la actividad sexual y la agresión hacia las hembras cuando se les administraba a monos macho; pero en realidad, *umentaba* la agresión entre machos.

Otra manera de determinar si los andrógenos afectan a la agresividad en humanos consiste en medir los niveles de testosterona de personas que exhiben diversos niveles de conducta agresiva. Sin embargo, aunque esta aproximación comporta menos problemas éticos, sí que tiene problemas metodológicos. Veamos primero algunos datos. En una revisión llevada a cabo por Archer (1994), se encontró que la mayoría de los estudios mostraban una relación positiva entre los niveles de testosterona de los varones y sus niveles de agresividad. Por ejemplo, Dabbs y Morris (1990) estudió a 4462 soldados veteranos estadounidenses. Los varones con los niveles más altos de testosterona presentaban el mayor número de actividades antisociales, incluidos ataques a otros adultos e historias más problemáticas con sus padres, profesores y compañeros de clase durante la adolescencia. Los mayores efectos se observaban en los varones con una posición socioeconómica más baja. Dabbs y cols. (1987) midieron los niveles de testosterona de varones reclusos y encontraron que correlacionaban significativamente con varias medidas de violencia, incluyendo el tipo de crimen del que estaban acusados, las infracciones de las normas de la cárcel, y el grado en que sus compañeros les calificaban de «duros». Estas correlaciones también se observan entre mujeres reclusas; Dabbs y cols. (1988) encontraron que las mujeres encarceladas que mostraban violencia sin ser provocadas y que tenían varias condenas previas tenían también niveles de testosterona más altos que otras reclusas. (Como se vio previamente, la testosterona también incrementa la agresión entre hembras en los animales de laboratorio también).

En una revisión llevada a cabo por Mazur y Booth (1998) se sugiere que el efecto social más importante de los andrógenos no se observa en la agresión sino en la dominancia. Si los andrógenos potencian el impulso de dominar a los demás, a veces esta motivación puede provocar agresión, si bien no en todas las situaciones. Por ejemplo, quizá una persona se esfuerce por derrotar a

otras simbólicamente (en una competición deportiva o mediante la adquisición de signos de posición social) y no mediante la agresión directa.

Pero, en cualquier caso, hay que recordar que *correlación* no implica necesariamente *relación causal*. El entorno de una persona puede afectar a su nivel de testosterona. Por ejemplo, el hecho de perder un partido de tenis o una competición de lucha libre provoca un descenso de los niveles de testosterona (Mazur y Lamb, 1980; Elias, 1981). Incluso el hecho de ganar o perder un simple juego de azar en un laboratorio de psicología puede afectar a los niveles de testosterona de los participantes: al finalizar, los ganadores se sienten mejor y muestran un nivel más alto de testosterona (McCaul, Cladue y Joppa, 1992). Bernhardt y cols. (1998) observaron que los seguidores de equipos de fútbol y de baloncesto mostraban un aumento en los niveles de testosterona si su equipo ganaba y una disminución si perdía. Así pues, en ningún estudio correlacional podemos estar seguros de que los niveles de testosterona elevados *provocuen* que las personas se conviertan en dominantes o agresivas; tal vez su éxito en el establecimiento de una posición dominante incremente sus niveles de testosterona en comparación con los de los individuos que dominan.

Unos cuantos estudios han analizado los efectos conductuales de la administración andrógenos. Debido a cuestiones éticas, no se pueden administrar andrógenos complementarios a las personas durante un tiempo indeterminado, simplemente para ver si se vuelven más agresivas (el exceso de andrógenos tiene efectos nocivos sobre la salud). Por ello, las únicas pruebas que tenemos sobre los efectos de la administración a largo plazo de este tipo de sustancias provienen de estudios de casos en los que se administran andrógenos a sujetos con niveles de testosterona anómalamente bajos (*síndrome hipogonadal*) para suplir esta deficiencia. En general, estas personas se sienten más felices y su actividad sexual aumenta, pero no suelen mostrarse más agresivas (Skakkebaek y cols., 1981; O'Carroll, Shapiro y Bancroft, 1985). En un estudio de doble ciego (Su y cols., 1993), se administró testosterona durante varios días a un grupo de voluntarios normales, varones de edades comprendidas entre 18 y 42 años. Los que recibieron dosis mayores decían sentirse más eufóricos y excitados sexualmente, pero también más irritables y con sentimientos de hostilidad. Sin embargo, los efectos fueron escasos y los investigadores no llevaron a cabo observaciones conductuales, sólo recogieron autoinformes acerca de los sentimientos de los sujetos.

Como todos sabemos, algunos atletas toman esteroides anabolizantes para aumentar su masa y fuerza musculares y, supuestamente, para incrementar su competitividad. Los esteroides anabolizantes incluyen andrógenos naturales y hormonas sintéticas con efectos androgénicos. Por ello sería previsible que estas hormonas aumentaran la agresividad. De hecho, varios estudios han encontrado justa-

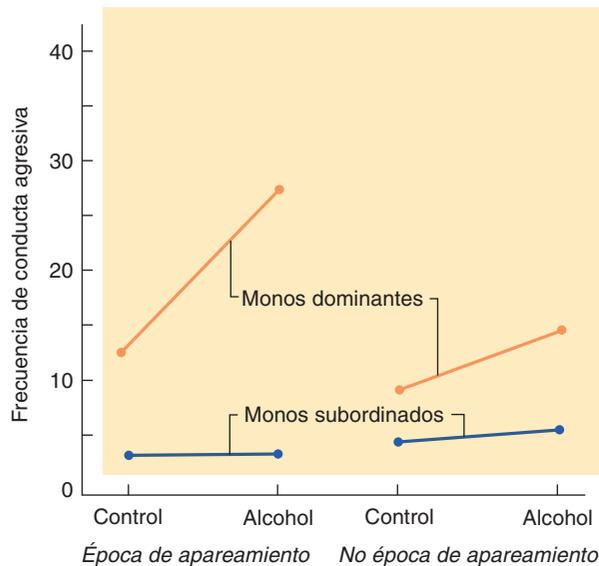


figura 11.13

Efectos de la ingesta de alcohol sobre la frecuencia de conductas agresivas de monos ardilla machos dominantes y subordinados durante la época de apareamiento y la época de no apareamiento.

(Basados en datos de Winslow, J. T., y Miczek, J. A., *Psychopharmacologia*, 1988, 95, 92-98).

mente eso. Yates, Perry y Murray (1992) hallaron que los varones levantadores de pesos que tomaban esteroides anabolizantes eran más agresivos y hostiles que los que no los tomaban. Pero tal como esos investigadores observaron, no podemos estar seguros de que los esteroides sean los responsables del aumento de la agresividad; puede ser simplemente que los hombres que ya de por sí eran los más competitivos y agresivos fueran los que decidieran tomar los esteroides.

Un interesante conjunto de experimentos realizados con otra especie de primates podría tener cierta relevancia para entender la agresividad humana. Como vimos con anterioridad, la ingesta de alcohol se asocia con frecuencia a la agresión en humanos, y sus efectos pueden interactuar con los de la serotonina. La evidencia sugiere que su efecto puede interactuar también con el de los andrógenos. Winslow y Miczek (1985, 1988) encontraron que el alcohol incrementa la agresión entre machos en los monos ardilla macho dominantes, pero sólo durante la época de apareamiento, cuando sus niveles de testosterona en sangre son dos o tres veces mayores que en otra época. Estos estudios sugieren que los efectos del alcohol interactúan tanto con la posición social como con la testosterona (véase la **figura 11.13**). Esta sugerencia fue confirmada por Winslow, Ellingoe y Miczek (1988), quienes hicieron pruebas en monos durante la estación no reproductora. Observaron que el alcohol sólo aumentaba la conducta

agresiva de los monos dominantes si además se les administraban inyecciones de testosterona. Sin embargo, este tratamiento fue ineficaz en los monos subordinados, que presumiblemente habían aprendido a no ser agresivos. El próximo paso será averiguar los mecanismos neurales responsables de estas interacciones.

resumen intermedio

Las emociones como patrones de respuesta

El término *emoción* hace referencia a conductas, respuestas fisiológicas y sentimientos. Esta sección ha examinado los patrones de respuestas emocionales, que están formados por conductas para afrontar situaciones concretas y por respuestas fisiológicas (tanto neurovegetativas como hormonales) que sustentan esas conductas. La amígdala organiza las respuestas conductuales, neurovegetativas y hormonales ante diversas situaciones, incluidas las que producen miedo, ira o desagrado. Además, está involucrada en los efectos de los olores y las feromonas sobre la conducta sexual y maternal. Reciben aferencias del sistema olfativo, la corteza de asociación del lóbulo temporal, la corteza frontal y el resto del sistema límbico. Sus eferencias se dirigen a la corteza frontal, el hipotálamo, la formación hipocámpal y los núcleos del troncoencefálico que controlan funciones neurovegetativas y algunas conductas típicas de especie. La lesión de las regiones cerebrales concretas que reciben estas eferencias suprimirá componentes concretos de los patrones de respuesta emocional. El registro eléctrico de neuronas individuales de la amígdala indica que algunas de ellas responden cuando el animal percibe estímulos concretos con significado emocional. La estimulación de la amígdala provoca respuestas emocionales, mientras que su destrucción las altera. Los receptores de la amígdala son responsables, en gran medida, de los efectos ansiolíticos de los sedantes benzodiacepínicos y de los opioides, mientras que la CCK, un neuropéptido, ejerce sus efectos ansiogénicos en esta misma región. Los estudios de personas con lesiones de la amígdala, así como los estudios de TEP y RM, indican que, en nuestra especie, la amígdala también está involucrada en las reacciones emocionales de nuestra especie.

Las conductas agresivas son típicas de especie y en la mayoría de las ocasiones desempeñan conductas útiles. Además, los animales pueden exhibir conductas de amenaza o de sumisión que pueden evitar una lucha real. La sustancia gris periacueductal parece estar implicada en la conducta defensiva y en la depredadora. Estos mecanismos están modulados por el hipotálamo y la amígdala.

La actividad de las neuronas serotoninérgicas parece inhibir las conductas de asunción de riesgo, incluida la agresión. La destrucción de axones serotoninérgicos en el prosencéfalo intensifica la agresión, y la administración de fármacos que facilitan la transmisión serotoninérgica la

reduce. Niveles bajos de 5-HIAA (un metabolito de la serotonina) en el LCR correlacionan con un aumento de la asunción de riesgo y con la conducta agresiva en monos y en humanos. Una mutación del gen responsable de la monoaminooxidasa tipo A se traduce en agresión y otras conductas antisociales. El alcohol incrementa la agresión en ciertas personas, y las investigaciones con animales de laboratorio sugieren que los efectos de esta droga pueden ser contrarrestados por los de la serotonina.

La corteza prefrontal ventromedial (que incluye la corteza orbitofrontal) desempeña un papel importante en las reacciones emocionales. Esta región se comunica con otras regiones de los lóbulos frontales, el polo temporal y la amígdala y otras partes del sistema límbico. Las personas con lesiones orbitofrontales muestran conductas agresivas y a menudo muestran arrebatos de ira inadecuados. Estos individuos son capaces de explicar las implicaciones de situaciones complejas, pero a menudo son incapaces de responder como es debido cuando estas situaciones les atañen. Su falta de respuesta emocional en una situación que implica consecuencias importantes para ellos provoca a menudo una deficiente toma de decisiones. La evidencia sugiere que la corteza prefrontal está implicada en el establecimiento de juicios morales.

La corteza prefrontal juega un papel importante en la regulación de la expresión emocional, incluidas la ira y la agresión. En el laboratorio la ira activa esta región, lo que tal vez refleja un control inhibitorio sobre la conducta. Los criminales violentos por lo general muestran un bajo nivel de actividad en esta región, y en un grupo de personas con trastornos de la personalidad antisociales, el volumen de sustancia gris de esta zona es menor de lo normal. La liberación de serotonina en la corteza prefrontal activa esta región, y algunos investigadores creen que las aferencias serotoninérgicas a ella son responsables de la capacidad de la serotonina para inhibir la agresión y las conductas de riesgo.

Dado que muchas conductas agresivas están relacionadas con la reproducción, están influidas por hormonas, especialmente por hormonas esteroides sexuales. Los andrógenos afectan principalmente al ataque ofensivo; no son necesarios para las conductas defensivas que se observan tanto en hembras como en machos. En los machos, los andrógenos tienen efectos organizadores y activadores sobre el ataque ofensivo, al igual que los tienen sobre la conducta sexual masculina. Los efectos de los andrógenos sobre la agresión entre machos parecen estar mediados por el área preóptica medial.

Los roedores hembra se pelean cuando se encuentran en territorio neutral, pero con menos frecuencia que los machos. Los roedores hembras que han sido ligeramente androgenizados (hembras 2M) muestran una mayor propensión a atacar a otras hembras. Los primates hembra tienen más probabilidad de luchar en torno al momento de la ovulación, quizás porque el aumento de su interés sexual les lleva a acercarse a los machos. A pesar de que algunas mujeres manifiestan irritabilidad justo antes de la menstruación, este fenómeno no es universal.

La agresión maternal es una conducta muy repentina y eficaz. Comienza durante la gestación, y aparentemente está inducida por la secreción de progesterona. Después del parto, la agresión maternal está estimulada por la retroalimentación táctil de la succión de los pezones. También es necesario el olor de las crías. Los andrógenos prenatales ejercen un efecto organizador sobre la agresión maternal; la probabilidad de mostrar agresión maternal es mayor en las hembras 2M que en las hembras OM.

Aparentemente, los andrógenos promueven la conducta agresiva en humanos, pero este aspecto es más difícil de estudiar en nuestra especie que en los animales de laboratorio. Se han observado diferencias en los niveles de testosterona de delincuentes con antecedentes de violencia. Las investigaciones sugieren que el principal efecto de los andrógenos puede ser el de aumentar la motivación para lograr dominar y que el aumento de la agresión puede derivar de este efecto. En cualquier caso, no podemos estar seguros de si los niveles más altos de andrógenos favorecen la dominación o si la dominación eficaz aumenta los niveles de andrógenos. Los estudios con monos sugieren que la testosterona y el alcohol tienen efectos sinérgicos, particularmente en animales dominantes. (*Sinergia*, proviene de la palabra griega que significa «trabajar juntos»; se refiere a una combinación de factores que resulta más eficaz que la suma de los efectos de cada factor individual). Quizás estos efectos se relacionan con el hecho de que algunos hombres con una historia de conducta violenta se vuelven más agresivos cuando beben.

Comunicación de las emociones

En la sección anterior se describieron las emociones como respuestas (comportamentales, neurovegetativas y hormonales) organizadas que preparan al animal para hacer frente a las situaciones ambientales que se le presentan, tales como los acontecimientos que suponen una amenaza para el organismo. Para nuestros primeros antepasados premamíferos, sin duda las emociones no eran nada más que eso. Pero con el tiempo se desarrollaron otras respuestas, con nuevas funciones. Muchas especies animales (incluida la nuestra) comunican sus emociones a otros mediante cambios posturales, expresiones faciales y sonidos no verbales (tales como suspiros, gemidos y gruñidos). Estas expresiones ejercen funciones sociales; indican a otros individuos cómo nos sentimos y —aún más importante— lo que es probable que hagamos. Por ejemplo, advierten a un rival de que estamos furiosos o indican a los amigos que estamos tristes y que agradeceríamos que alguien nos ofreciera consuelo y apoyo. En muchas especies, indican la posibilidad de que exista un peligro o de que esté ocurriendo algo interesante. En esta sección se abordan esta expresión y comunicación de las emociones.

Expresión facial de la emoción: respuestas innatas

Charles Darwin (1872/1965) sugirió que las expresiones humanas de emoción han evolucionado a partir de expresiones similares en otros animales. Según él, las expresiones emocionales son respuestas innatas, no aprendidas, compuestas por un complejo conjunto de movimientos, principalmente de los músculos faciales. Así, la expresión de burla de un hombre y los gruñidos de un lobo son patrones de respuesta determinados biológicamente, ambos controlados por mecanismos cerebrales innatos, igual que toser y estornudar. (Por supuesto, los hombres pueden sonreír con desprecio y los lobos pueden gruñir por motivos muy diferentes). Algunos de estos movimientos se parecen a las conductas en sí mismas y podrían haber evolucionado a partir de ellas. Por ejemplo, al gruñir se muestran los dientes y esto puede considerarse una anticipación de la acción de morder.

Darwin basó sus conclusiones de que las expresiones de emoción eran innatas en la observación de sus propios hijos y su correspondencia con personas de varias culturas aisladas de distintas partes del mundo. Darwin planteó que si las personas de todo el mundo, aunque estén muy aisladas, muestran las mismas expresiones faciales de las emociones, estas expresiones deben ser heredadas y no aprendidas. El argumento lógico es el siguiente: los grupos de personas que están aislados durante muchos años desarrollan lenguajes distintos. Por lo tanto, podemos decir que las palabras utilizadas por las personas son arbitrarias; no hay ninguna razón biológica que justifique el uso de palabras concretas para representar determinados conceptos. Sin embargo, si las expresiones faciales son heredadas, deberían adoptar aproximadamente la misma forma en personas de todas las culturas, a pesar de su aislamiento. Y, de hecho, Darwin encontró, que personas de distintas culturas utilizaban los mismos patrones de movimientos de los músculos faciales para expresar un determinado estado emocional.

Las investigaciones llevadas a cabo por Ekman y sus colaboradores (Ekman y Friesen, 1971; Ekman, 1980) tienden a confirmar la hipótesis de Darwin según la cual la expresión facial de la emoción hace uso de un repertorio innato, típico de especie, de movimientos de los músculos faciales (Darwin, 1872/1965). Por ejemplo, Ekman y Friesen (1971) estudiaron la capacidad de los miembros de una tribu aislada de Nueva Guinea para reconocer las expresiones faciales de emoción que hacían los individuos occidentales. Los sujetos no tuvieron problemas para hacerlo y ellos mismos hicieron expresiones faciales que los occidentales reconocían con facilidad. La figura 11.14 recoge cuatro fotografías obtenidas a partir de grabaciones videográficas de un hombre de esta tribu. En las fotografías se muestra su reacción ante historias planteadas para provocar expresiones faciales de felicidad, tristeza, ira y repugnancia. Seguramente el lector no tendrá ninguna dificultad para reconocer cuál es cuál (véase la *figura 11.14*).



figura 11.14

Miembro de una tribu aislada de Nueva Guinea estudiado por Ekman y Friesen, que muestra diferentes expresiones faciales mientras se le narran historias. (a) «Ha llegado tu amigo, estás contento» (de) «Tu hijo ha muerto» (c) «Estás enfadado y a punto de pelearte» (d) «Estás viendo a un cerdo muerto que lleva mucho tiempo tirado».

(De Ekman, P., *The Face of Man: Expressions of Universal Emotions in a New Guinea Village*. New York: Garland STPM Press, 1980. Autorizada su reproducción).

Puesto que personas que no habían mantenido contacto previo entre ellos habían utilizado las mismas expresiones faciales, Ekman y Friesen concluyeron que estas expresiones constituían patrones de conductas no aprendidas. En cambio, diferentes culturas emplean diferentes palabras para expresar conceptos determinados; la producción de estas palabras no implica respuestas innatas, sino que debe aprenderse.

Otros investigadores han comparado las expresiones faciales de niños ciegos con las de niños con visión normal. Su razonamiento era que si las expresiones de ambos grupos eran similares, entonces las expresiones son naturales de nuestra especie y no requieren aprendizaje por imitación. (Los estudios con adultos ciegos no serían concluyentes, ya que éstos pueden haber oído suficientes descripciones de expresiones faciales como para ser capaces de reproducirlas). De hecho, las expresiones faciales de niños ciegos y con visión normal son muy similares (Woodworth y Schlosberg, 1954; Izard, 1971). Así pues, tanto los estudios transculturales como las investigaciones con niños ciegos confirman que estas expresiones son innatas.

Aunque las expresiones faciales de las emociones parecen ser innatas, todos somos conscientes de que los demás pueden percibir nuestras expresiones de emoción. En consecuencia, a veces intentamos ocultar nuestros verdaderos sentimientos intentando permanecer impassibles o incluso mostrando una emoción distinta a la que realmente sentimos. En otras ocasiones, podemos exagerar nuestra respuesta emocional para asegurarnos de que los demás perciben como nos sentimos. Por ejemplo, si un amigo nos explica alguna experiencia penosa, nos esforzamos porque nuestra expresión facial muestre tristeza y empatía. Aunque los patrones de movimientos musculares que acompañan a un determinado sentimiento están determinados biológicamente, estos movimientos pueden, hasta cierto punto, modularse.

Las culturas, así como las situaciones, influyen en nuestra expresión de las emociones. Según Ekman y Friesen (1975), la expresión emocional normalmente sigue determinadas **normas de manifestación** (normas que indican bajo qué situaciones debemos o no manifestar signos de ciertas emociones). Por ejemplo, en la sociedad occidental no parece educado que los ganadores muestren demasiada satisfacción, ni los perdedores demasiada decepción. Se supone que la expresión de esas emociones está modulada «a la baja». Asimismo, en muchas sociedades se considera poco masculino llorar o mostrar miedo, y poco femenino mostrar ira. Ekman y sus colaboradores (Ekman, Friesen y Ellsworth, 1972; Friesen, 1972) intentaron evaluar distintos tipos de normas de manifestación determinadas culturalmente. Mostraron una película emotiva a un grupo de estudiantes universitarios japoneses y americanos, solos o en presencia de otra persona a la que se había presentado como científico. Dado que la cultura japonesa desapueba las demostraciones públicas de emociones, los investigadores esperaban que los estudiantes japoneses mostraran menos expresiones faciales de emoción cuando estuvieran en compañía que cuando estaban solos.

Los investigadores filmaron las expresiones faciales de sus sujetos mediante cámaras ocultas mientras éstos contemplaban una película sobre un horrible y sangriento rito de iniciación a la pubertad en una tribu primitiva. Los resultados fueron los previstos. Cuando los sujetos estaban solos, los japoneses y los americanos mostraron las mismas expresiones faciales. Cuando estaban con otra persona, la probabilidad de que los estudiantes japoneses mostraran emociones negativas era menor siendo más probable que enmascararan estas expresiones con sonrisas educadas. Es decir, las personas de estas dos culturas utilizaban las mismas expresiones faciales de emoción pero estaban sujetos a diferentes normas de manifestación.

Los investigadores no han determinado todavía si otros medios de comunicar las emociones, tales como el tono de voz o los cambios posturales, son aprendidos —o al menos parcialmente— innatos. Sin embargo, como

veremos, se han realizado ciertos progresos en el estudio de las bases neuroanatómicas de la expresión y el reconocimiento de las emociones.

Base neural de la comunicación de las emociones: reconocimiento

Una comunicación eficaz es un proceso bidireccional. Es decir, la capacidad para mostrar el estado emocional mediante cambios en la expresión resulta útil sólo si otras personas son capaces de reconocerla. De hecho, Kraut y Johnston (1979) observaron, sin interferir, a personas en circunstancias que probablemente les causarían alegría. Estos investigadores hallaron que las situaciones alegres (como hacer un *strike* jugando a los bolos, ver la puntuación del equipo de casa o experimentar un día bonito) sólo producían signos sutiles de alegría. Sin embargo, cuando las personas estaban interactuando socialmente con otras personas, era mucho más probable que sonrieran. Por ejemplo, los jugadores de bolos que hacían un *strike* no solían sonreír cuando la bola alcanzaba los bolos sino cuando se volvían hacia sus compañeros. Jones y cols. (1991) encontraron que incluso niños de diez meses mostraban esta tendencia.

Reconocemos los sentimientos de los demás mediante la visión y audición (viendo la expresión facial y oyendo el tono de voz y las palabras que eligen). Muchos estudios han puesto de manifiesto que el hemisferio derecho juega un papel más importante que el izquierdo en la interpretación de las emociones. Por ejemplo, muchos investigadores han constatado la ventaja del oído y el campo visual izquierdos en el reconocimiento de estímulos relacionados con emociones. Estos estudios se basan en el hecho de que cada uno de los hemisferios recibe información directa de la parte contralateral del entorno. Cuando una persona mira de frente, los estímulos visuales a la izquierda del punto de fijación (vistos con *ambos* ojos) son transmitidos al hemisferio derecho, y los estímulos situados a la derecha son transmitidos al hemisferio izquierdo. Por supuesto, los hemisferios intercambian información a través del cuerpo calloso; pero, según parece, esta información transcomisural no es tan precisa ni tan detallada como la información recibida directamente. De manera similar, aunque cada hemisferio recibe información auditiva de ambos oídos, las proyecciones contralaterales son más abundantes que las ipsilaterales. Por lo tanto, cuando se presenta un estímulo en el campo visual izquierdo o al oído izquierdo, el hemisferio derecho recibe una infor-

norma de manifestación Una norma determinada culturalmente que modifica la expresión de la emoción en una situación concreta.

mación más específica que la que recibe el hemisferio izquierdo.

En estudios sobre las diferencias hemisféricas en el reconocimiento visual, los estímulos suelen presentarse en el campo visual izquierdo o en el derecho con tanta rapidez que el sujeto no tiene tiempo de mover los ojos. Muchos estudios (revisados por Bryden y Ley, 1983) han mostrado que el hemisferio izquierdo es superior al derecho en el reconocimiento de palabras o secuencias de letras, pero que el derecho detecta mejor las diferencias en las expresiones faciales de las emociones. De manera similar, los sujetos pueden comprender más fácilmente el contenido verbal de un mensaje presentado al hemisferio izquierdo, pero detectan con más precisión el tono emocional de la voz presentada al hemisferio derecho. Estos resultados sugieren que, cuando se escucha un mensaje, el hemisferio derecho valora la expresión emocional de la voz mientras que el izquierdo valora el significado de las palabras.

Blonder, Bowers y Heilman (1991) encontraron que los pacientes con lesiones del hemisferio derecho no tenían dificultades para realizar juicios emocionales acerca de situaciones concretas, pero mostraban un grave deterioro en su capacidad para juzgar las emociones transmitidas por las expresiones faciales y los gestos de las manos. Por ejemplo, no tenían dificultades para decidir qué emoción se evocaría ante situaciones como las descritas en frases como «*bebe ese agua y atente a las consecuencias*» (miedo) o «*su casa parece vacía sin ella*» (tristeza). Sin embargo, a estos pacientes le resultaba difícil reconocer las emociones expresadas por frases como «*frunció el ceño*», «*caían lágrimas de sus ojos*», o «*amenazó con el puño*». Además, Bowers y cols. (1991) observaron que los pacientes con lesiones en el hemisferio derecho tenían dificultades para producir o describir imágenes mentales de expresiones faciales de emociones. Se les pidió que imaginaran la cara de una persona muy contenta (o muy triste, enfadada, o asustada). Luego se les hacían preguntas acerca de la expresión facial (p. Ej., «*¿le brillan los ojos?*», «*¿tiene las cejas*

levantadas?», «*¿tiene las comisuras de los labios hacia arriba?*»). Las personas con lesión del hemisferio derecho tuvieron problemas para contestar a estas preguntas, pero contestaron correctamente a las preguntas sobre imágenes no emocionales como «*¿qué está más arriba la rodilla de un caballo o la parte más alta de su cola?*» o «*¿a qué número, del uno al diez, se parece un cacahuete?*» o, «*¿qué es más grande, un dedal o una goma de borrar?*».

Algunos estudios de TEP han confirmado estos resultados. Por ejemplo, George y cols. (1996) midieron el flujo sanguíneo cerebral regional mediante TEP mientras que los sujetos escuchaban algunas frases e identificaban su contenido emocional. En una de las condiciones, los sujetos tenían que escuchar el significado de las palabras y decir si éstas describían una situación en la que las personas estarían contentas, tristes, enfadadas o impasibles. En otra condición, los sujetos tenían que juzgar el estado emocional a partir del tono de voz. En una condición, sólo tenían que repetir la segunda palabra de cada una de las tres que oían. Los investigadores hallaron que captar la emoción a partir del significado de la palabra aumentaba de la actividad de los dos lóbulos frontales, aunque más del izquierdo que del derecho. La comprensión de la emoción a partir del tono de voz provocaba un aumento de la actividad sólo en la corteza prefrontal derecha (véase la **figura 11.15**).

También en los chimpancés se ha observado una mayor participación del hemisferio derecho en el reconocimiento emocional. Parr y Hopkins (2000) proyectaron a chimpancés videos que presentaban escenas positivas, negativas y neutras. Por ejemplo, las escenas positivas mostraban a otros chimpancés jugando, mientras que las escenas negativas mostraban a chimpancés haciendo gestos de amenaza. Los investigadores midieron la temperatura de los tímpanos de los animales con pequeños termosensores y encontraron que ver los videos negativos aumentaba la temperatura del tímpano derecho. Debido al patrón de circulación sanguínea en la cabeza, este cambio de temperatura indica que el flujo sanguíneo

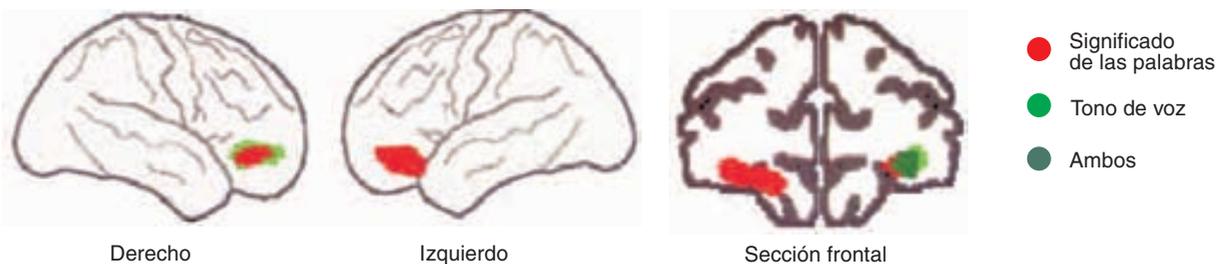


figura 11.15

Registro de PET que muestra las regiones cerebrales activadas por la escucha de emociones, expresadas por el tono de la voz (verde) o por palabras con significado (rojo).

(De George, M. S., Parekh, P. I., Rosinsky, N., Ketter, T. A., Kimbrell, T. A., Heilman, K. M., Herscovitch, P., y Post, R. M., *Archives of Neurology*, 1996, 53, 665–670).

(y presumiblemente la activación) del hemisferio derecho había aumentado.

Las observaciones hechas en personas con lesiones cerebrales coinciden con las de los estudios realizados en sujetos normales. Heilman, Scholes y Watson (1975) pidieron a pacientes con lesiones unilaterales de la región tampo-parietal que escucharan frases de contenido neutro (tales como «*el chico fue a la tienda*») pronunciadas en un tono de voz alegre, triste, enfadado o indiferente. Los pacientes con lesiones del hemisferio derecho juzgaron con menos precisión la emoción expresada. Heilman, Watson y Bowers (1983) registraron el caso, particularmente interesante, de un varón con un trastorno denominado *sordera pura para palabras* (que se describirá en el capítulo 15). El hombre no podía comprender el significado del discurso, pero no tenía ninguna dificultad para identificar la emoción que expresaba la entonación. Este caso, al igual que el estudio llevado a cabo por George y cols. (1996), indica que la comprensión de las palabras y el reconocimiento del tono de la voz son funciones independientes.

Adolphs y cols. (2000) reunieron información computarizada sobre la localización del daño cerebral en 108 pacientes con lesiones cerebrales circunscritas. Correlacionaron esta información con la capacidad de los pacientes para reconocer e identificar la expresión facial de la emoción. Observaron que la perturbación más severa de esta capacidad era la provocada por una lesión de la corteza somatosensorial del hemisferio derecho (véase la **figura 11.16**).

Adolphs y sus colegas proponen una posible explicación para la aparente relación entre la sensación somestésica y el reconocimiento emocional. Sugieren que cuando vemos la expresión facial de una emoción, inconscientemente nos imaginamos a nosotros mismos haciendo

dicha expresión. (De hecho, como veremos en la última sección de este capítulo, a menudo hacemos más de las que suponemos —de hecho, a menudo, imitamos las expresiones de otras personas). La representación somatosensorial de lo que se siente cuando se hace la expresión percibida nos proporciona las claves que utilizamos para reconocer las emociones que expresa el rostro que vemos. A favor de esta hipótesis, Adolphs y sus colegas señalan que la capacidad de los pacientes con lesiones en el hemisferio derecho para reconocer las expresiones faciales de la emoción correlaciona con su aptitud para percibir estímulos somatosensoriales. Es decir, los pacientes con alteraciones somatosensoriales (provocadas por lesiones en el hemisferio derecho) también muestran dificultades en el reconocimiento de las emociones.

Obviamente, necesitamos la información visual para reconocer las expresiones faciales de las emociones, pero esta información no parece provenir de las regiones de la corteza de asociación visual encargadas del reconocimiento de rostros concretos. Como vimos el capítulo 6, la lesión de la corteza visual de asociación puede causar *prosopagnosia* —incapacidad para reconocer rostros concretos. Sin embargo, si las lesiones no implican a otras partes del cerebro, no afectan a la expresión facial de la emoción. Del mismo modo que el reconocimiento del significado de las palabras y de la emoción expresada por el tono de voz son llevados a cabo por funciones cerebrales distintas, también lo son el reconocimiento de rostros concretos y de las expresiones faciales de las emociones. Algunos pacientes pueden reconocer rostros pero no las emociones que estos expresan, y otros pueden reconocer las emociones pero no los rostros (Bowers y Heilman, 1981; Humphreys, Donnelly y Riddoch, 1993).

Como vimos en la sección anterior, la amígdala desempeña un papel especial en las respuestas de emoción. También podría tener un papel en el reconocimiento de las emociones. Por ejemplo, varios estudios han encontrado que las lesiones de la amígdala (como consecuencia de enfermedades degenerativas o de la intervención quirúrgica en trastornos epilépticos graves) deterioran la capacidad de las personas para reconocer las expresiones faciales de emoción, especialmente expresiones de miedo (Adolphs y cols., 1994, 1995; Young y cols., 1995; Calder y cols., 1996; Adolphs y cols., 1999). Además, estudios de neuroimagen funcional (Morris y cols., 1996; Whalen y cols., 1998) han hallado un gran aumento de la actividad de la amígdala cuando las personas están viendo fotografías de rostros que expresan miedo, y sólo un pequeño aumento (o incluso disminución) cuando ven fotografías de caras felices.

Aunque las lesiones de la amígdala deterioran el reconocimiento visual de las expresiones faciales de emoción, varios estudios han demostrado que estas lesiones no parecen afectar a la capacidad de las personas para reconocer emociones en el tono de voz (Anderson y Phelps, 1998;

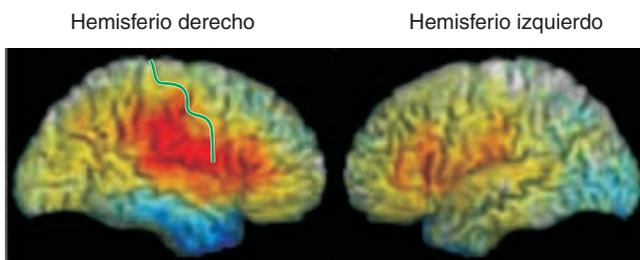


figura 11.16

Una representación, generada por ordenador, de la realización de sujetos con daño cerebral localizado que afecta al reconocimiento de expresiones faciales de emoción. Las áreas coloreadas señalan la localización de las lesiones. Los azules muestran una buena realización; el rojo y amarillo muestran realizaciones malas. La línea verde señala el surco central.

(De Adolphs, R., Damasio, H., Tranel, D., Cooper, G., y Damasio, A. R. *The Journal of Neuroscience*, 2000, 20, 2683–2690).

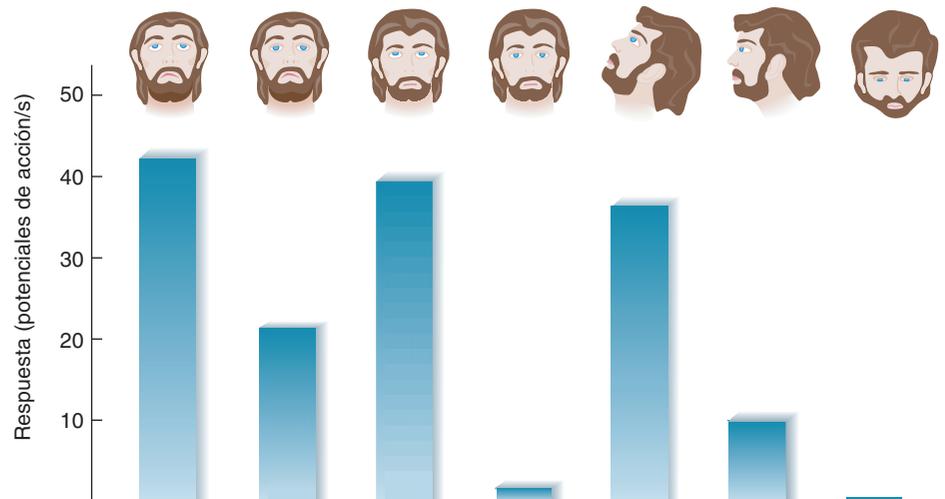


figura 11.17

Respuesta de una célula individual en la corteza que bordea el surco temporal superior del cerebro de un mono. La célula mostraba una mayor frecuencia de descargas cuando se presentaba al mono una fotografía de un rostro mirando hacia arriba.

(De Perrett, D. I., Harries, M. H., Mistlin, A. J., Hietanen, J. K., Benson, P. J., Bevan, R., Thomas, S., Oram, M. W., Ortega, J., y Brierley, K., *International Journal of Comparative Psychology*, 1990, 4, 25–55).

Adolphs y Tranel, 1999). Adolphs, Tranel y Damasio (1998) hallaron que personas con lesiones bilaterales de la amígdala no podían establecer juicios precisos de otro tipo al mirar fotografías de la cara de una persona. Los investigadores pidieron a sujetos normales que opinaran sobre el grado de confianza y de accesibilidad que les suscitaban personas no conocidas al ver sus fotografías. Se encontró que estos sujetos coincidían mucho en su opinión sobre las personas con las que preferirían no tener nada que ver. Por su parte, los pacientes con lesiones en la amígdala consideraban que incluso los individuos con aspecto más sospechoso eran accesibles y fiables. En otras palabras, no reconocían gestos ni expresiones que pondrían en guardia a la gente normal. Adolphs y cols. (1999) sugieren que el papel de la amígdala en el reconocimiento de la expresión facial de emociones negativas (y de desconfianza) está relacionado con la implicación de esta estructura en el reconocimiento de situaciones peligrosas y amenazantes. Después de todo, si alguien cerca nuestro tiene un aspecto que da miedo, quizá haya algo en las proximidades que podría hacernos daño también a nosotros. Y si la persona en cuestión nos mira con expresión de enfado, puede ser una amenaza para nuestra seguridad.

Varios estudios sugieren que la amígdala recibe información visual, que utilizamos para reconocer las expresiones faciales de la emoción, directamente desde el tálamo y no desde la corteza visual de asociación. Adolphs (2002) señala que la amígdala recibe aferencias visuales desde dos fuentes, una cortical y otra subcortical. La aferencia sub-

cortical (desde el colículo superior y el *pulvinar*, un núcleo de gran tamaño en el tálamo posterior) parece proporcionar la información más importante para esta tarea. De hecho, algunas personas con ceguera provocada por lesión de la corteza visual pueden reconocer expresiones faciales de emoción, *aunque no tengan consciencia de estar mirando al rostro de la persona* (de Gelder y cols., 1999). Morris y cols. (2001) llevaron a cabo un estudio de neuroimagen funcional con un paciente de estas características y descubrieron que cuando veía rostros con expresiones de temor (de los que no tenía percepción consciente), el colículo superior, el tálamo posterior y la amígdala se activaban. Probablemente, esta vía subcortical proporciona información visual a la amígdala y a otras regiones cerebrales implicadas en la percepción emocional.

Perrett y sus colaboradores (véase Perrett y cols., 1992) han descubierto una interesante función cerebral que podría estar relacionada con el reconocimiento de la expresión emocional. Estos investigadores pusieron de manifiesto que, en los monos, las neuronas del surco temporal superior están implicadas en el reconocimiento de la dirección de la mirada de otros monos (o incluso de las personas). Encontraron que algunas neuronas de esta región respondían cuando el mono miraba fotografías del rostro de un mono o de una persona, pero sólo si la mirada de la cara de la fotografía se orientaba hacia una dirección determinada. Por ejemplo, la figura 11.17 muestra el nivel de actividad de una neurona que respondía cuando el rostro humano miraba hacia arriba (véase la *figura 11.17*).

¿Por qué es importante la mirada en el reconocimiento de las emociones? En primer lugar, es importante saber si una determinada expresión emocional va dirigida hacia uno mismo o hacia otra persona. Por ejemplo, una expresión de enfado dirigida hacia uno mismo significa algo muy distinto de una expresión similar dirigida hacia otra persona. Y si alguien muestra signos de miedo, la expresión puede resultar una advertencia útil para nosotros, pero sólo si podemos intuir qué es lo que está mirando la otra persona. La neocorteza que bordea el surco temporal superior parece proporcionar este tipo de información. Las lesiones de dicha región alteran la capacidad de los monos para discriminar la dirección de la mirada de otro animal, pero no su capacidad para reconocer los rostros de otros animales (Campbell y cols., 1990; Heywood y Cowey, 1992). Como vimos en el capítulo 6, el lóbulo parietal (el destino final de la corriente dorsal del análisis visual) se ocupa de percibir la localización de los objetos en el espacio. Es posible que las conexiones que existen entre el surco temporal superior y la corteza parietal permitan dirigir la atención de un sujeto hacia una determinada localización en el espacio a partir de la orientación de la mirada de otro animal (Harries y Perrett, 1991).

La lesión de una parte concreta del cerebro —los ganglios basales— altera la capacidad de un individuo para reconocer una emoción particular: la repugnancia (literalmente, «gusto malo») es una emoción provocada por algo que sabe o que huele muy mal, o por una acción que consideramos de mal gusto (en sentido figurado, no literal). La repugnancia es una expresión facial y característica (para ver

buenos ejemplos remitimos al lector a las figuras 11.14 y 11.20). En diversos estudios se ha observado que personas que padecen corea de Huntington, o un trastorno obsesivo-compulsivo, han perdido la capacidad para reconocer expresiones faciales de repugnancia (Sprengelmeyer y cols., 1996, 1997). La corea de Huntington (descrita en el capítulo 8) es un trastorno progresivo, genético, que acaba provocando la muerte del sujeto y que implica la degeneración del putamen y del núcleo caudado, dos componentes de los ganglios basales. El trastorno obsesivo-compulsivo (descrito en el capítulo 17) es un trastorno mental que parece deberse a anomalías en los ganglios basales. Los resultados de estudios de neuroimagen funcional realizados por Sprengelmeyer y cols. (1998) y Phillips y cols. (1998) corroboran dichos hallazgos. Estos investigadores observaron que cuando los sujetos miraban fotografías de caras que mostraban expresiones de repugnancia presentaban un aumento de la actividad en los ganglios basales y también en la región insular anterior (una parte del lóbulo frontal que normalmente está oculta tras el lóbulo temporal). Como vimos en el capítulo 7, la región insular contiene la corteza gustativa primaria, por lo que quizá no sea una coincidencia que esta región esté también implicada en el reconocimiento del «mal gusto».

Base neural de la comunicación de las emociones: expresión

Las expresiones faciales de las emociones son automáticas e involuntarias (aunque, como hemos visto, pue-



figura 11.18

Una fotografía del Dr. Duchenne estimulando eléctricamente los músculos de la cara de un voluntario, causándole contracciones de los músculos que se activan durante la sonrisa alrededor de la boca. Como descubrió Duchenne, una verdadera sonrisa, sin embargo, implica también músculos alrededor de los ojos.

Corbis

den modificarse por las normas de manifestación). No es fácil producir una expresión facial realista de una emoción cuando realmente no sentimos lo que pretendemos expresar. De hecho, Ekman y Davidson han confirmado una antigua observación hecha por un neurólogo del siglo XIX, Guillaume-Benjamin Duchenne de Boulogne, según la cual, las sonrisas de felicidad genuina, en contraposición con las sonrisas falsas o las sonrisas sociales que se hacen para felicitar alguien, implican la contracción de un músculo cercano a los ojos, la parte lateral del músculo *orbicularis oculi* (también denominado ahora «músculo de Duchenne») (Ekman, 1992; Ekman y Davidson, 1993). Como dijo Duchenne «el primero [el músculo cigomático mayor] obedece a la voluntad, pero el segundo (*el orbicularis oculi*) sólo interviene para manifestar las emociones agradables del alma; la ... alegría falsa, la risa fingida, no pueden provocar la contracción de este último músculo» (Duchenne, 1862/1990, pág. 72). (Véase la **figura 11.18**). La dificultad que tienen los actores para reproducir de manera voluntaria una expresión facial convincente de emoción es una de las razones que llevó a Konstantin Stanislavsky a desarrollar su sistema de *actuación metódica*, en el que los actores intentan imaginarse a sí mismos en una situación capaz de provocarles la emoción deseada. Cuando se evoca dicha emoción, la expresión facial surge de manera natural.

Esta observación se ve confirmada por dos trastornos neurológicos con síntomas complementarios (Hopf y cols., 1992; Topper y cols., 1995; Urban y cols., 1998). El primero, la **paresia facial volitiva**, está provocada por el daño en la región de la corteza motora primaria correspondiente a la cara o a las fibras que conectan esta región con el núcleo motor del nervio facial que controla movimientos de los músculos responsables de la expresión facial. (*Paresia*, del griego «dejar ir», se refiere a una parálisis parcial). Lo interesante de esta paresia facial volitiva es que el paciente no puede mover voluntariamente los músculos faciales, pero sí que es capaz de expresar una emoción genuina con esos músculos. Por ejemplo, la figura 11.19(a) muestra a una mujer que intenta separar los labios y mostrar los dientes. A causa de la lesión en la región de la corteza motora primaria correspondiente a la cara, no puede mover la parte izquierda del rostro. Sin embargo, cuando se ríe (figura 11.19b), ambos lados de la cara se mueven con normalidad (véanse las **figuras 11.19a** y **11.19b**). En cambio, la **paresia facial emocional** está provocada por la lesión de la región insular de la corteza prefrontal, de la sustancia blanca del lóbulo frontal, o de partes del tálamo. Este sistema conecta con el sistema responsable de los movimientos voluntarios de los músculos faciales en el bulbo o en la protuberancia caudal. Las personas con este trastorno pueden mover los músculos faciales de manera voluntaria, pero no pueden expresar emociones con el lado afectado. La figura 11.19 (c) muestra a un hombre que separa los labios para mostrar los

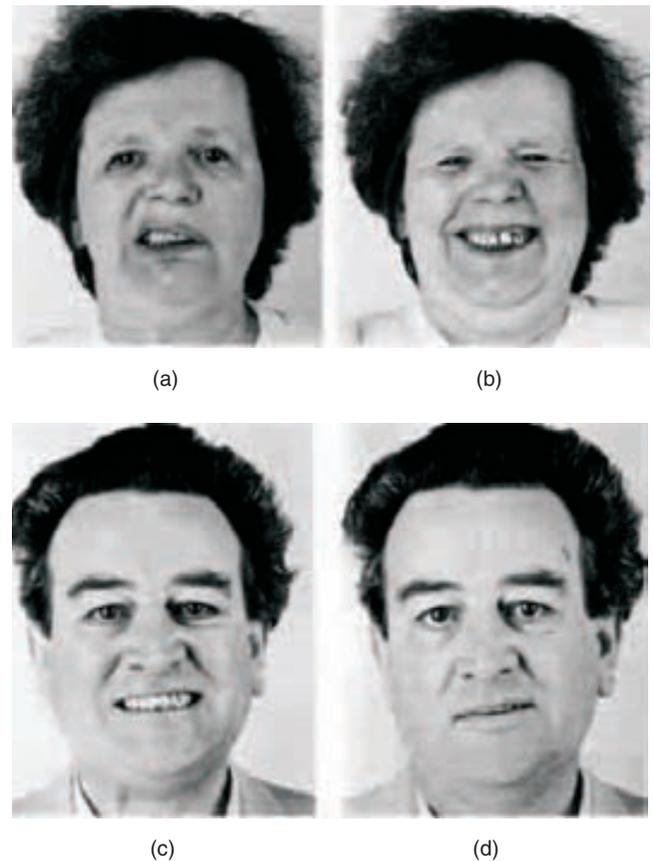


figura 11.19

Paresia emocional y voluntaria. (a) Mujer con paresia facial voluntaria causada por una lesión en el hemisferio derecho, intentando separar los labios y mostrar los dientes. Sólo responde el lado derecho de la cara. (b) La misma mujer mostrando una sonrisa genuina. (c) Hombre con paresia facial emocional causada por una lesión en el hemisferio izquierdo, mostrando sus dientes. (d) El mismo hombre sonriendo. Sólo responde el lado izquierdo de su cara. (De Hopf, H. C., Mueller-Forell, W., y Hopf, N. J., *Neurology*, 1992, 42, 1918–1923).

dientes, lo que no le supone ningún problema. En la figura 11.19 (d) aparece el mismo hombre sonriendo; como puede verse, sólo levanta la parte izquierda de la boca. El

paresia facial volitiva Dificultad para mover los músculos faciales de manera voluntaria; provocada por una lesión en la región de la cabeza de la corteza motora primaria o de sus conexiones subcorticales.

paresia facial emocional Déficit de movimientos de los músculos faciales en respuesta a las emociones en personas que no tienen dificultades para mover voluntariamente estos músculos; se debe a una lesión de la corteza prefrontal insular, de la sustancia blanca subcortical del lóbulo frontal, o de regiones del tálamo.

paciente había sufrido un accidente vascular cerebral que le había lesionado la sustancia blanca del lóbulo frontal izquierdo (véanse las *figuras 11.19c* y *11.19d*). Estos dos síndromes indican claramente que los mecanismos cerebrales responsables de los movimientos voluntarios de los músculos faciales son diferentes de los mecanismos que controlan la expresión involuntaria y automática de las emociones mediante los mismos músculos.

Varios estudios han investigado los mecanismos cerebrales implicados en la risa, una expresión de emoción más intensa que la sonrisa. Arroyo y cols. (1993) informaron del caso de un paciente que tenía crisis epilépticas acompañadas de carcajadas vacías —es decir, el paciente se reía pero no estaba ni feliz ni divertido. Se le realizaron registros con electrodos profundos que revelaron que la crisis comenzaba en la región anterior de la circunvolución cingulada izquierda. La extirpación de un tumor no canceroso localizado en la proximidad, puso fin tanto a las crisis como a las carcajadas vacías. Los autores sugieren que la corteza cingulada anterior podría estar implicada en el movimiento muscular que produce la risa. Shammi y Stuss (1999) hallaron que la lesión de la corteza prefrontal ventromedial derecha alteraba la capacidad de las personas para comprender —y divertirse con— los chistes. Veamos, por ejemplo, el siguiente chiste:

El vecino del señor Smith se le acerca y le pregunta «¿Vas a usar tu máquina cortacésped esta tarde?» «Sí, voy a usarla» —contesta el señor Smith.

¿Cuál de las siguientes alternativas completa el chiste?

- «¡Upsss!» mientras que tropieza con un rastrillo que casi le da en la cara.
- «¡Estupendo!, entonces ... no necesitarás tus palos de golf; me los llevaré prestados».
- «¡Ah, bien!, ¿puedes prestármela cuando hayas terminado?»
- «Los pájaros no hacen más que comerse las semillas de mi césped».

La respuesta divertida, por supuesto, es la (b). Pero las personas con lesión en la corteza ventromedial normalmente eligen la (a), probablemente porque esta payasada tiene aspectos que les recuerdan el humor que han visto en el pasado. Ciertamente, no acaban de entender el chiste.

Un estudio de neuroimagen funcional proporciona más datos de que la corteza prefrontal ventromedial derecha está implicada en la apreciación del humor. Goel y Dolan (2001) hicieron escuchar chistes a los sujetos mientras escaneaban sus cerebros. Distintos tipos de chistes activaron distintas regiones cerebrales, pero todos ellos activaron una región: la corteza prefrontal ventromedial.

Como vimos en el apartado anterior, el hemisferio derecho desempeña un papel más importante en el reconocimiento de las emociones a partir de la voz y de la expresión facial de otras personas (especialmente, de las

emociones negativas). La misma especialización hemisférica parece ser válida para la expresión de las emociones. Cuando las personas muestran emociones con sus músculos faciales, el lado izquierdo de la cara suele mostrar una expresión más intensa. Por ejemplo, Sackheim y Gur (1978) cortaron en dos mitades, izquierda y derecha, las fotografías de personas que estaban expresando alguna emoción; prepararon imágenes en espejo de cada una de ellas y las juntaron produciendo las llamadas *caras quiméricas* (del término mítico *quimera*, un monstruo que respiraba fuego y cuyo cuerpo tenía una parte de cabra, otra de león y otra de serpiente). Encontraron que las mitades del lado izquierdo eran más expresivas que las del lado derecho (véase la *figura 11.20*). Dado que el control motor es contralateral, estos resultados sugieren que el hemisferio derecho es más expresivo que el izquierdo.

Moscovitch y Olds (1982) llevaron a cabo observaciones de personas en situaciones más naturales tales como restaurantes y parques, y vieron que el lado izquierdo de la cara parecía manifestar con más intensidad las expresiones de emoción. Confirmaron estos resultados en el



(a)



(b)



(c)

figura 11.20

Ejemplo de un estímulo utilizado por Sackheim y Gur (1978). (a) Fotografía original. (b) Composición hecha a partir del lado derecho de la cara. (c) Composición hecha a partir del lado izquierdo de la cara.

(Reproducción autorizada de *Neuropsychologia*, 16, H. A. Sackheim y R. C. Gur, Lateral asymmetry in intensity of emotional expression. Copyright 1978, Pergamon Press).

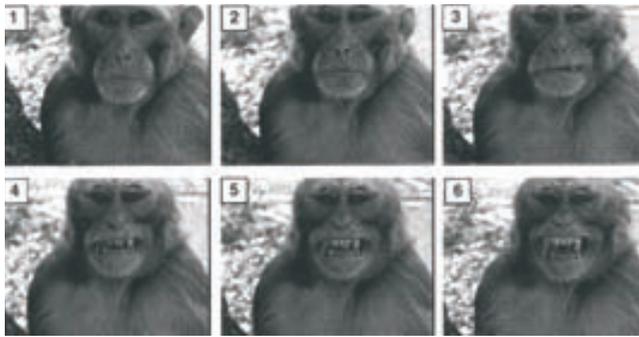


figura 11.21

Fotogramas sucesivos de una grabación de vídeo de un macaco rhesus mostrando una mueca de miedo como respuesta a la interacción con un mono más dominante. (De Hauser, M. D., *Science*, 1993, 261, 475-477).

laboratorio, al analizar los vídeos de personas que estaban contando historias tristes o cómicas. En una revisión de la literatura realizada por Borod y cols. (1998), se recogieron otros 48 estudios que tenían resultados semejantes.

Utilizando la técnica de las figuras quiméricas, Hauser (1993) demostró que los macacos de la India, al igual que los humanos, expresan las emociones con más intensidad en el lado izquierdo del rostro. Los análisis de grabaciones de vídeo también pusieron de manifiesto que las expresiones emocionales se inician antes en el lado izquierdo de la cara. Estos hallazgos sugieren que la especialización hemisférica de la expresión emocional surgió antes de que apareciera nuestra propia especie. La figura 11.21 muestra seis fotogramas de las muecas de miedo de un mono expresadas en el curso de una interacción con otro mono más dominante (véase la *figura 11.21*).

Las lesiones del hemisferio izquierdo no suelen deteriorar las expresiones vocales de emoción. Por ejemplo, las personas con afasia de Wernicke (descrita en el capítulo 15) suelen modular su voz en función del estado de ánimo, aunque las palabras que emiten carecen de sentido. Por el contrario, las lesiones del hemisferio derecho sí que deterioran la expresión, tanto mediante los músculos faciales como mediante el tono de voz de las emociones.

Con la prueba de Wada se ha obtenido información interesante acerca de la especialización hemisférica de la expresión de las emociones. La **prueba de Wada** (denominada así para referirse al científico que la desarrolló) se aplica a personas que van a ser sometidas a cirugía para extirparles un foco epiléptico. Ross, Homan y Buck (1994) pidieron a pacientes que estaban a punto de ser evaluadas para cirugía de la epilepsia que describieran experiencias que les hubieran causado una emoción intensa. Los sujetos relataron sus experiencias y describieron lo que sintieron en el momento. Luego, cuando se anestesió el hemisferio izquierdo con un barbitúrico de acción rápida inyectado en la arteria carótida derecha, se les volvió a pre-

guntar sobre dichas experiencias. Esta vez, la mayoría de los sujetos describieron emociones menos intensas. Por ejemplo, un sujeto contó un accidente de coche en el que su coche había patinado. Antes de la inyección dijo: «estaba asustado, totalmente aterrizado. Podía haberme salido de la carretera y haberme matado o haber matado a otra persona... estaba realmente asustado». Durante la anestesia del hemisferio derecho, el mismo paciente describió el accidente diciendo que se sentía «tonto... tonto». Otro paciente describió un accidente con un camión como la situación más aterradora que había experimentado jamás. Cuando se le anestesió el hemisferio derecho dijo que había estado «algo asustado», pero negó que el accidente hubiera sido el acontecimiento más aterrador de su vida. Otro paciente dijo que había montado en cólera al enterarse de que su mujer tenía un lío con otro hombre, y que había arrojado el teléfono al suelo. Durante la anestesia dijo que «se había enfadado un poco» y «había dado un golpe al teléfono».

Ross y sus colaboradores sugieren el hemisferio derecho juega un papel en lo que ellos denominan emociones *primarias*, la mayoría de las cuales son negativas. El hemisferio izquierdo, opinan, está implicado en la modulación de la manifestación emocional controlada por el hemisferio derecho y en la organización de las manifestaciones sociales de emociones positivas, tales como la sonrisa rápida que esbozamos cuando nos encontramos con alguien conocido. Estas manifestaciones sociales son diferentes de las expresiones de emoción genuinas; por ejemplo, la sonrisa social no implica la contracción del músculo de Duchenne. Por desgracia, no resulta posible interrogar a las personas sobre sus respuestas emocionales cuando el hemisferio izquierdo está anestesiado, puesto que la anestesia de los mecanismos del habla del hemisferio izquierdo les impide hablar y comprender lo que le dicen otras personas.

Vimos en el apartado anterior que la amígdala está implicada en el reconocimiento de la expresión facial de la emoción. Las investigaciones indican que *no* está implicada en la expresión emocional. Anderson y Phelps (2000) cuentan el caso de S. P. una mujer de 54 años a quien se le había extirpado la amígdala derecha como tratamiento de una crisis epiléptica grave. Debido a una lesión preexistente en la amígdala izquierda, en la operación se le realizó una amigdalectomía bilateral. Después de la operación, S. P. perdió la capacidad de reconocer las expresiones faciales de emoción, pero no tenía dificultad

prueba de Wada Una prueba que se realiza a menudo antes de una intervención quirúrgica cerebral; comprueba las funciones de uno de los hemisferios cerebrales evaluando al paciente mientras que el otro hemisferio está anestesiado.



figura 11.22

Expresiones faciales de emociones puestas por la paciente S. P., una mujer con una lesión bilateral de la amígdala que era incapaz de reconocer tales expresiones incluso en ella misma. (1) expresión neutra, (2) miedo, (3) ira, (4) felicidad, (5) tristeza, (6) disgusto, (7) sorpresa.

(De Anderson, A. K., y Phelps, E. A. *Psychological Science*, 2000, 11, 106–111).

para reconocer las caras de los individuos, y podía identificar con facilidad rostros de hombre o de mujer y calcular adecuadamente su edad. Un aspecto especialmente interesante es que las lesiones de la amígdala no alteraron la capacidad de S. P. para producir sus propias expresiones faciales de emoción. La figura 11.22 muestra a S. P. mostrando una expresión neutra (1) y seis expresiones emocionales: miedo, ira, felicidad, tristeza, repugnancia y sorpresa. Dicho sea de paso, cuando ella vio estas fotografías de sí misma, no pudo decir qué emociones había expresado su rostro (véase la *figura 11.22*).

resumen intermedio

Comunicación de las emociones

Los humanos (y los miembros de otras especies) comunicamos nuestras emociones principalmente a través de gestos faciales. Darwin creía que las expresiones de este tipo eran innatas —que estos movimientos musculares eran patrones conductuales heredados—. Ekman y colaboradores llevaron a cabo estudios transculturales con miembros de una tribu aislada de Nueva Guinea. Sus resultados apoyaron la hipótesis de Darwin. Sin embargo, aunque la expresión de emociones genuinas es auténtica e innata, la investigación ha demostrado que las personas pueden regirse por normas de manifestación culturalmente determinadas y que ejercen un cierto control sobre su expresión emocional.

El reconocimiento de la expresión emocional de otras personas implica más al hemisferio derecho que al izquierdo. Los estudios con personas normales han puesto de manifiesto que juzgamos mejor las expresiones faciales o el tono de voz cuando la información se presenta al hemisferio derecho que cuando se presenta al hemisferio izquierdo. Las imágenes de TEP realizadas cuando las personas juzgan la emoción transmitida a través de la voz muestran una activación del hemisferio derecho mayor que la del izquierdo. Los estudios de personas con lesiones cerebrales en uno de los dos hemisferios corroboran dichos hallazgos. Además, también muestran que el reconocimiento de rostros concretos implica a circuitos neurales diferentes de los requeridos para reconocer la expresión facial de la emoción. Finalmente, la amígdala interviene en el reconocimiento de la expresión facial de las emociones; las lesiones de la amígdala alteran esta capacidad, y las imágenes de TEP muestran un aumento de actividad en la amígdala cuando un sujeto está llevando a cabo esta tarea. La capacidad para juzgar las emociones por el tono de voz de una persona no resulta afectada. Las lesiones del núcleo caudado y el putamen (componentes de los ganglios basales) alteran el reconocimiento de las expresiones faciales de repugnancia, y los estudios de neuroimagen funcional sugieren que la corteza insular (que contiene la corteza gustativa primaria) también está implicada en esta emoción.

La expresión facial de la emoción (y otras conductas estereotipadas, tales como reír y llorar) resultan casi imposibles de simular. Por ejemplo, sólo una sonrisa de placer genuina provoca la contracción de la parte lateral del músculo *orbicularis oculi* (músculo de Duchenne). La región anterior de la circunvolución cingulada parece intervenir en el aspecto motor de la risa, mientras que la apreciación del humor parece implicar a la corteza prefrontal ventromedial derecha. Las expresiones genuinas de emoción están controladas por circuitos neurales especiales. La mejor prueba de esta afirmación proviene de los síndromes complementarios de la parestia facial emocional y volitiva. Las personas con parestia facial emocional pueden mover los músculos faciales volun-

tariamente, pero no pueden hacerlo en respuesta a una emoción, mientras que las personas con parestia facial volitiva muestran los síntomas contrarios. Además, la mitad izquierda del rostro de las personas —y de los monos— suele ser más expresiva de la mitad derecha. Cuando se anestesia el hemisferio derecho durante la prueba de Wada, los sentimientos de emoción que acompañan a los recuerdos de las personas generalmente se vuelven menos intensos.

Sentimientos de emoción

Hasta el momento hemos examinado dos aspectos de las emociones: la realización de los patrones de las respuestas ante la situación que provoca la emoción y la comunicación de estados emocionales a otros miembros de la especie. El último aspecto de la emoción que se aborda en este capítulo es el componente subjetivo: los sentimientos de emoción.

La teoría de James-Lange

William James (1842-1910), un psicólogo americano, y Carl Lange (1834-1900), un fisiólogo danés, sugirieron por separado, explicaciones similares de las emociones, que generalmente se denominan en conjunto la **teoría de James-Lange** (James, 1884; Lange, 1887). Básicamente, la teoría postula que las situaciones generadoras de emociones producen una serie de respuestas fisiológicas apropiadas, tales como temblores, sudor e aumento de la frecuencia cardíaca. Las situaciones también producen conductas, tales como cerrar los puños o luchar. El cerebro recibe retroalimentación sensorial de los músculos y de los órganos que producen dichas respuestas, y es esta retroalimentación lo que constituye nuestros sentimientos de emoción.

James sostiene que nuestras sensaciones emocionales están basadas en lo que vemos que estamos haciendo y en la retroalimentación sensorial que recibimos de la actividad de nuestros músculos y órganos internos. Así, cuando vemos que estamos temblando y que nos sentimos mal, experimentamos miedo. En lo que respecta a las sensaciones emocionales, somos observadores de nosotros mismos. Por lo tanto, los dos aspectos de las emociones tratados en las dos primeras secciones de este capítulo (los patrones de respuestas emocionales y las expresiones de las emociones) originan un tercer aspecto: los sentimientos (véase la **figura 11.23**).

La descripción que hizo James del proceso de la emoción puede extrañarnos al parecer contradictoria con nuestra propia experiencia. Muchas personas piensan que experimentan las emociones directamente, internamente. Consideran que las manifestaciones externas de las emo-

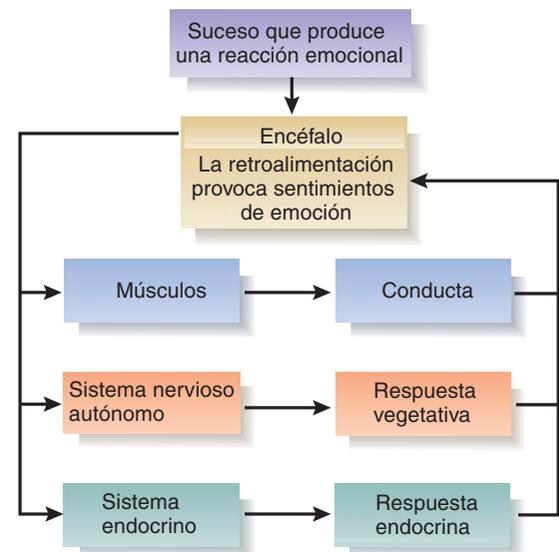


figura 11.23

Una representación en forma de diagrama de la teoría de James-Lange sobre las emociones. Un acontecimiento del entorno desencadena respuestas endocrinas automáticas y conductuales. La retroalimentación de estas respuestas produce sentimientos emocionales.

ciones son acontecimientos secundarios. Pero ¿no le ha pasado alguna vez encontrarse en un enfrentamiento desagradable con otra persona y descubrir que está temblando, a pesar de no parecerle que el acontecimiento le afectara tanto? ¿No se ha sonrojado alguna vez en respuesta a algún comentario sobre usted hecho en público? ¿No se le han llenado los ojos de lágrimas alguna vez viendo una película cuando pensaba que no le estaba afectando? ¿Qué podemos concluir sobre sus estados emocionales en situaciones como éstas? ¿Podemos ignorar la evidencia de nuestras propias reacciones fisiológicas?

Un conocido fisiólogo, Walter Cannon, criticó la teoría de James. Postuló que los órganos internos eran relativamente insensibles y que no tenían capacidad de responder rápidamente, por lo que la retroalimentación a partir de esos órganos no podía explicar nuestros sentimientos de emoción. Además, Cannon observó que si se seccionan los nervios que aportan la retroalimentación desde los órganos internos al cerebro no se alteraba la conducta emocional (Cannon, 1927). Sin embargo, las inves-

teoría de James-Lange Una teoría acerca de la emoción que sugiere que las respuestas fisiológicas y conductuales están provocadas directamente por las situaciones, y que los sentimientos de emoción se deben a la retroalimentación que producen esas conductas y respuestas.

tigaciones posteriores indicaron que las críticas de Cannon no eran relevantes. Por ejemplo, aunque las vísceras no son sensibles a algunos tipos de estímulos, tales como cortes y quemaduras, aportan una retroalimentación mucho mejor de lo que Cannon sospechaba. Además, muchos de los cambios viscerales pueden ocurrir con la suficiente rapidez como para poder ser la causa de los sentimientos de emoción.

Cannon señaló que si se seccionan los nervios que comunican los órganos internos con el sistema nervioso central no se suprime la conducta emocional de los animales de laboratorio. Sin embargo, esta observación obvia el verdadero sentido de la teoría de James-Lange. No demuestra que los sentimientos de emoción persistan tras esta manipulación quirúrgica (sino sólo que las *conductas* emocionales se mantienen). No sabemos cómo se sienten los animales; sólo sabemos que gruñen e intentan morder si son amenazados. En cualquier caso, James no atribuía todos los sentimientos de emoción a los órganos internos; también decía que la retroalimentación desde los músculos era importante. La amenaza puede hacer que el animal gruña y muerda, y la retroalimentación desde los músculos faciales y del cuello podría constituir un «sentimiento» de ira, incluso aunque se hubiera suprimido la retroalimentación desde los órganos internos. Pero no tenemos ningún medio para preguntar a los animales cómo se sienten.

La teoría de James es difícil de verificar experimentalmente porque intenta explicar los sentimientos de emoción, no la causa de las respuestas emocionales, y los sentimientos son sucesos privados. Algunas pruebas anecdóticas apoyan su teoría. Por ejemplo, Sweet (1966) expuso el caso de un hombre al que se le seccionaron algunos nervios del SN Simpático de uno de los lados del cuerpo para tratar un trastorno cardiovascular. El hombre —un amante de la música— decía que la sensación de estremecimiento que sentía cuando escuchaba música, ahora sólo se daba en el lado del cuerpo no operado. Seguía disfrutando al escuchar música, pero la cirugía había alterado su reacción emocional.

En una de las escasas comprobaciones de la teoría de James, Hohman (1966) recogió datos de personas con lesiones de la médula espinal. Les preguntó acerca de la intensidad de sus sentimientos de emoción. Si la retroalimentación es importante, cabe esperar que los sentimientos sean menos intensos cuando la lesión se localiza en un nivel más alto (es decir, más cerca del encéfalo) que cuando se sitúa en un nivel más bajo, porque en el nivel superior una lesión medular producirá insensibilidad en una región más extensa del cuerpo. De hecho, este resultado es precisamente el que encontró Hohman: cuanto más arriba estaba localizada la lesión, menos intensos eran los sentimientos. Como contaba uno de los sujetos de Hohman:

Estoy sin hacer nada y empiezo imaginarme cosas y siento mucha preocupación, pero se trata de poco más que del

poder del pensamiento. Un día estaba sólo en casa, en la cama, y se me cayó un cigarrillo fuera del alcance. Finalmente me las apañé para encontrarlo y apagarlo; podría haber ardido todo, pero lo curioso es que no me sentí nada afectado. No me asusté en absoluto, al contrario de lo que cabría esperar. (Hohman, 1966, p. 150)

El caso de otro sujeto demostró que el enfado (una respuesta emocional) no parece depender del sentimiento emocional. En cambio, esta conducta es evocada por la situación (y por cómo la persona la valora), aunque la lesión de la médula espinal haya reducido la intensidad de los sentimientos de emoción de la persona.

Ahora no tengo el sentimiento de activación física, es una especie de ira fría. A veces me comportó de manera airada cuando veo alguna injusticia. Grito, juro y clamo al cielo, porque, me he dado cuenta de que si no lo hago de vez en cuando, la gente se aprovecha de mí, pero no me sulfuro como solía hacerlo. Es una especie de ira mental. (Hohman, 1966, p. 150)

Retroalimentación de las emociones simuladas

James destacó la importancia de dos aspectos de las respuestas de emoción: las conductas emocionales y las respuestas neurovegetativas. Como hemos visto antes en este capítulo, un determinado grupo de músculos —los de la cara— nos ayudan a comunicar nuestro estado emocional a otras personas. Varios experimentos sugieren que la retroalimentación que aporta la contracción de los músculos faciales puede afectar el estado de ánimo de las personas e incluso alterar la actividad de su sistema nervioso autónomo.

Ekman y sus colaboradores (Ekman, Levenson y Friesen, 1983; Levenson, Ekman y Friesen, 1990) pidieron a un grupo de sujetos que movieran determinados músculos faciales para simular las expresiones emocionales de miedo, ira, sorpresa, repugnancia, tristeza y felicidad. No informaron a los sujetos sobre las emociones que estaban intentando producirles, sino sólo de los movimientos que tenían que hacer. Por ejemplo, para simular miedo les decían: «Levante las cejas. Manténgalas levantadas y júntelas. Ahora, levante los párpados superiores y estire los inferiores. Ahora, estire los labios en sentido horizontal». (Estos movimientos producen una expresión facial de miedo). Mientras que los sujetos hacían las expresiones que les pedían, los investigadores registraban varias respuestas fisiológicas controladas por el sistema nervioso autónomo.

Las expresiones simuladas *alteraban* la actividad del sistema nervioso autónomo. De hecho, distintas expresiones faciales producían patrones de actividad hasta cierto punto distintos. Por ejemplo, la ira aumentaba la frecuencia cardíaca y la temperatura de la piel;



figura 11.24

Fotografías de caras felices, tristes y sorprendidas, puestas por un adulto y las respuestas mostradas por el bebé.

(De Field, T., en *Development of Nonverbal Behavior in Children*, editado por R. S. Feldman. New York: Springer-Verlag, 1982. Reproducción autorizada).

el miedo incrementaba la frecuencia cardíaca pero disminuía la temperatura de la piel; y la felicidad disminuía la frecuencia cardíaca sin afectar a la temperatura de la piel.

¿Por qué un determinado patrón de movimientos de los músculos faciales habría de causar cambios en el estado

de ánimo o en la actividad del sistema nervioso autónomo? Quizás la conexión entre ambos es el resultado de la experiencia; en otras palabras, puede que el que ocurren determinados movimientos faciales junto con cambios en el sistema nervioso autónomo dé lugar a un condicionamiento clásico, de tal manera que la retroalimentación de los movimientos faciales llega a ser capaz de provocar la respuesta neurovegetativa (y a producir un cambio en la emoción percibida). O quizás la conexión sea innata. Como hemos visto anteriormente, el valor adaptativo de las expresiones emocionales radica en que comunican sentimientos e intenciones a los demás. Una de las maneras de comunicar sentimientos podría ser mediante la imitación.

Cuando las personas ven a alguien expresando una emoción, tienden a imitar esa expresión. Esta tendencia parece ser innata. Field y cols. (1982) pidieron a un grupo de personas adultas que mostraran expresiones faciales delante de bebés. Se grabaron en vídeo las expresiones faciales de los bebés y posteriormente fueron evaluadas por personas que desconocían la expresión que habían mostrado los adultos. Field y sus colaboradores hallaron que incluso los niños recién nacidos (con un promedio de edad de 36 horas) tendían a imitar las expresiones que veían. Claramente, el efecto se producía en un momento demasiado temprano de la vida como para ser el resultado de un aprendizaje. La figura 11.24 muestra tres fotografías de las expresiones de un adulto y de las expresiones que provocan en un bebé. ¿Puede usted mirarlás sin cambiar su propia expresión, al menos un poco? (véase la *figura 11.24*).

Quizás la imitación proporciona uno de los canales por los que los organismos comunican sus emociones. Por ejemplo, si vemos a alguien con aspecto triste, tendemos a asumir una expresión triste. La retroalimentación de nuestra propia expresión nos ayuda a ponernos en el lugar de la otra persona y aumenta la probabilidad de que respondamos ofreciendo consuelo o ayuda. Y quizás una de las razones por las que obtenemos placer al hacer sonreír a otro es que su sonrisa *nos* hace sonreír y sentirnos felices nosotros mismos.

resumen intermedio

Sentimientos de emoción

Desde tiempos remotos, las personas han reconocido que las emociones van acompañadas de sensaciones que parecen surgir del interior del cuerpo, lo que probablemente impulsó el desarrollo de teorías fisiológicas de la emoción. James y Lange sugirieron que las emociones eran básicamente respuestas ante situaciones. La retroalimentación aportada por las reacciones fisiológicas y comportamentales ante situaciones generadoras de emociones daría lugar a los senti-

mientos de emoción; así, los sentimientos serían el *resultado*, no la causa, de las reacciones emocionales. Un estudio de Hohman, llevado a cabo con personas con lesiones de la médula espinal, apoya la teoría de James-Lange: las personas que ya no podían sentir las reacciones de la mayor parte de su cuerpo decían que ya no experimentaban estados emocionales intensos.

Ekman y colaboradores han demostrado que incluso la simulación de una expresión emocional provoca cambios en la actividad del sistema nervioso autónomo. Quizás la retroalimentación de estos cambios explique por qué una emoción puede ser «contagiosa»: vemos que alguien sonríe con placer, imitamos esa sonrisa, y la retroalimentación interna hace que nos sintamos, al menos, algo más felices.

Lecturas recomendadas

Aggleton, J. (ed.). *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction*. New York: Wiley-Liss, 1992.

Damasio, A. R. *Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain*. New York: G. P. Putnam, 1994.

Damasio, A. R. *The Feeling of What Happens: Body and Emotion in the Making of Consciousness*. New York: Harcourt Brace, 1999.

LeDoux, J. E. *The Emotional Brain: The Mysterious Underpinnings of the Emotional Life*. New York: Simon and Schuster, 1996.

Stoff, D. M., and Cairns, R. B. (eds). *Aggression and Violence: Genetic, Neurobiological, and Biosocial Perspectives*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1996.

Direcciones de internet recomendadas

The Emotion Home Page (Página sobre Emoción)

<http://emotion.salk.edu/Emotion/History/Hgeneral.html>

La página Emoción proporciona una serie de resúmenes de conferencias sobre la historia de las teorías sobre la emoción, que van desde Platón hasta el siglo XX.

What is an Emotion? (¿Qué es una emoción?)

Por William James

<http://www.yorku.ca/dept/psych/classics/James/emotion.htm>

La página clásicos en la Historia de la Psicología aporta el texto original de un artículo sobre las emociones, publicado por William James en 1884.

Dr. Ivan's Depression Central (Centro sobre la depresión del Dr. Iván)

<http://www.psycom.net/depression.central.html>

La depresión es el tema central de esta página del Dr. Ivan Goldberg. La página ofrece hojas informativas sobre la genética de la depresión, tratamientos para la depresión y una serie de enlaces con otras páginas web sobre depresión.

Research of Human Emotion (Investigaciones sobre la emoción humana)

http://www-white.media.mit.edu/vismod/demos/affect/AC_research/emotions.html

Investigaciones sobre la emoción humana, esta página contiene una panorámica de tres teorías acerca de la emoción y proporciona enlaces con varios proyectos de investigación sobre el tema de la emoción.

Emotions and Emotional Intelligence (Emociones e inteligencia emocional)

<http://trochim.human.cornell.edu/gallery/young/emotion.htm>

Esta página se centra en las teorías de la emoción y de la inteligencia emocional.

•Curtis, H. Biología. Cap. 46: “Integración y control I: El sistema endocrino”.

habían contraído la enfermedad y, tal vez lo más importante, a raíz de campañas educativas y cambios en las prácticas sexuales. Actualmente, el incremento mayor de nuevos casos está ocurriendo entre los drogadictos que comparten agujas, sus parejas sexuales y sus hijos.

En los últimos años, se han obtenido importantes logros en relación con los tratamientos. En la actualidad, la terapia está dirigida fundamentalmente al uso combinado de inhibidores de proteasas junto con dideoxineucleósidos. Los dideoxiderivados inhiben la transcriptasa inversa impidiendo la producción del DNA necesario para la integración del material genético del virus al genoma de la células del hospedador.

Se han combinado las terapias mencionadas con agentes antivirales, combinación que ha permitido una reducción de la carga viral del paciente en un 99% en un corto tiempo. Esto ha alentado a los investigadores a pensar que la enfermedad podría, en un futuro no muy lejano, convertirse de una enfermedad mortal en una infección crónica. Sin embargo, la enorme capacidad de mutación que presenta el virus hace difícil predecir el mañana. Otro hallazgo importante ha sido la identificación de diversos inhibidores de quimoquinas sobre la capacidad de infección del HIV, lo que permitiría el desarrollo de nuevas estrategias inmunoterapéuticas.

Aplicaciones inmunoterapéuticas

La vacunación explota la capacidad del sistema inmunológico de generar una respuesta inmune frente a alguna forma alterada de un patógeno determinado. Este procedimiento permite el desarrollo de células con memoria inmunológica que confieren protección a lo largo de toda la vida del organismo vacunado.

Diferentes tipos de vacunas han sido utilizadas a lo largo del tiempo. Las bacterias y virus muertos han sido y continúan siendo utilizadas en determinadas circunstancias. Las vacunas creadas con la utilización de microorganismos vivos atenuados resultan ser mejores inmunógenos que las anteriores, pero presentan el riesgo de la reversión del patógeno alterado a la forma virulenta y son, por lo tanto, peligrosos.

Cada vez es más frecuente el uso de la tecnología del DNA recombinante para obtener proteínas que generan una respuesta inmune.

Se están desarrollando las llamadas vacunas a DNA. Para ello, los genes que codifican proteínas de interés son insertados en plásmidos adecuados, los que luego son inyectados dentro de células musculares de manera que la proteína se puede expresar en forma prolongada. El procedimiento produce una buena respuesta humoral como también una especial estimulación de los linfocitos T γ citotóxicos.

La posibilidad de transferir genes con el fin de reemplazar, corregir o modificar la acción de otros genes permite pensar en la posibilidad de mejorar una gran variedad de enfermedades, entre ellas el cáncer

Capítulo 46. Integración y control I: el sistema endocrino

La información química sin duda constituyó la primera forma de comunicación intercelular en los organismos. Cuando las distancias entre las células son cortas, las moléculas de señalización se mueven por difusión desde donde son producidas hasta donde actúan, las células blanco. Cuando las

células blanco se encuentran a una considerable distancia, las moléculas de señalización son transportadas por el torrente sanguíneo. Las neuronas constituyen un canal de comunicación más rápido y directo. Son células especializadas en la producción y transmisión de señales eléctricas -el impulso nervioso - y conducen información a grandes distancias. Ambos sistemas interactúan estrechamente y también comparten muchos mecanismos de comunicación. La relación entre ellos se conoce como el sistema neuroendocrino, un sistema integrado de regulación homeostática.

Tanto los vertebrados como los invertebrados presentan hormonas. La estructura química, así como los efectos de las hormonas de los invertebrados suele diferir sustancialmente de las de los vertebrados. En general, el sistema endocrino provee una comunicación más lenta que la provista por el sistema nervioso, pero más generalizada.

Las hormonas son moléculas señalizadoras secretadas en una parte de un organismo, que difunden o, en los vertebrados, son transportadas por el torrente sanguíneo a otros órganos y tejidos, donde ejercen efectos específicos. Las principales glándulas endocrinas de los vertebrados incluyen la hipófisis, el hipotálamo, el tiroides, las paratiroides, la corteza suprarrenal y la médula suprarrenal, el páncreas (también una glándula exocrina), la pineal y las gónadas (ovarios o testículos).

La producción de muchas hormonas es regulada por sistemas de retroalimentación negativa que involucran al lóbulo anterior de la glándula hipófisis y al hipotálamo.

El hipotálamo es la fuente de por lo menos nueve hormonas. Estas hormonas actúan estimulando o inhibiendo la secreción de otras hormonas por parte de la hipófisis anterior. Además de producir hormonas peptídicas (en algunas ocasiones llamadas hormonas liberadoras) que actúan sobre el lóbulo anterior de la hipófisis, el hipotálamo produce las hormonas antidiurética (ADH) y oxitocina, que son almacenadas en el lóbulo posterior de la hipófisis y liberadas desde allí.

La hipófisis se encuentra bajo la influencia directa del hipotálamo. Según las hormonas que reciba del hipotálamo, la hipófisis produce hormonas tróficas que, a su vez, estimulan a las glándulas blanco para que produzcan otras hormonas. Estas hormonas actúan luego sobre la hipófisis o el hipotálamo (o sobre ambos) inhibiendo la producción de las hormonas tróficas. Además de producir las hormonas tróficas, el lóbulo anterior de la hipófisis también secreta somatotrofina (hormona del crecimiento) y prolactina. La producción de la hormona tiroidea y de las hormonas esteroides de la corteza suprarrenal y gónadas es regulada por el sistema hipotálamo-hipofisario.

La glándula tiroides produce la hormona tiroxina, un aminoácido combinado con cuatro átomos de yodo. Esta glándula se encuentra bajo la influencia de su hormona estimulante (TSH) secretada por la hipófisis.

Las glándulas suprarrenales están compuestas por dos zonas claramente diferenciables en cuanto a su estructura y a su función: la corteza y la médula suprarrenal. La corteza suprarrenal -la capa externa de la glándula- es la fuente de varias hormonas esteroides. En los seres humanos hay dos grupos principales de hormonas esteroides: los glucocorticoides y los mineralocorticoides. La médula suprarrenal está formada por células neurosecretoras cuyas terminales secretan adrenalina y noradrenalina en el torrente sanguíneo.

Las células de los islotes del páncreas son la fuente de tres hormonas implicadas en la regulación de la glucosa sanguínea: la insulina, el glucagón y la somatostatina. El azúcar sanguíneo también se encuentra bajo la influencia de la adrenalina (epinefrina) y la noradrenalina (norepinefrina) -que se

liberan de la médula suprarrenal en situaciones de estrés-, el cortisol y otros glucocorticoides, liberados de la corteza suprarrenal en tiempos de estrés, y la somatotrofina.

La glándula pineal es la fuente de melatonina que interviene en la regulación de los cambios fisiológicos estacionales y de los circadianos. Esta glándula secreta una hormona, la melatonina, en forma rítmica e interviene en la regulación de los cambios fisiológicos estacionales y de los ritmos circadianos.

Las prostaglandinas son un grupo de ácidos grasos que se asemejan a otras hormonas, pero que frecuentemente actúan sobre los mismos tejidos que las producen. Se forman en casi todos -si no en todos- los tejidos del cuerpo y afectan funciones tan diversas como la contracción del músculo liso, la aglutinación de plaquetas y la respuesta inmune.

Las hormonas actúan al menos por dos mecanismos diferentes. Algunas entran libremente a las células, se combinan con un receptor intracelular y ejercen una influencia directa sobre la transcripción de RNA. Otras se combinan como moléculas receptoras sobre la superficie de las membranas de las células blanco, la combinación hormona-receptor puede ingresar al citoplasma o puede provocar la liberación de un "segundo mensajero" que desencadena una serie de acontecimientos dentro de la célula.

La neuroendocrinología estudia la interacción entre los sistemas endocrino y nervioso. Por un lado, la actividad neuronal controla la secreción hormonal de muchas glándulas, en general a través del sistema nervioso autónomo. Asimismo, el ambiente hormonal, a través de la interacción con receptores específicos, modifica la actividad nerviosa, regulando comportamientos tan variados como la conducta sexual, la agresividad o la conducta alimenticia.

Evolución de los sistemas endocrinos

En los invertebrados, es de fundamental importancia la función de las células neurosecretoras, que están implicadas en procesos reproductores, metabólicos, de muda o de pigmentación en insectos, anélidos o crustáceos, entre otros.

En los insectos, las hormonas son esenciales para muchos procesos vitales, en particular, para los relacionados con el crecimiento y la metamorfosis. Entre ellas podemos mencionar la ecdisona (u hormona de la muda) o la hormona juvenil (que inhibe la aparición de los caracteres adultos durante estadios tempranos de desarrollo). En algunos insectos se han caracterizado hormonas que controlan la producción de orina. Esto es extremadamente importante en los insectos hematófagos, dado que luego de chupar sangre debe eliminarse rápidamente el exceso de agua.

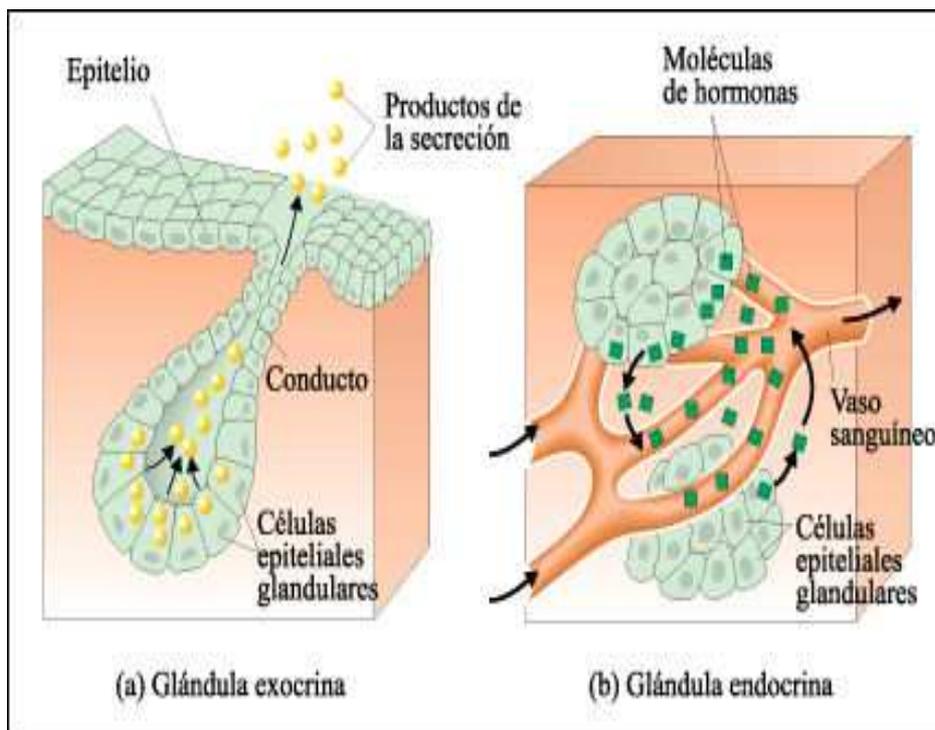
Varios neurotransmisores con función neurohormonal son comunes a vertebrados e invertebrados; por ejemplo, la noradrenalina se ha encontrado en los insectos y los anélidos. Dentro de los vertebrados existe una marcada similitud en la estructura y función de las glándulas. Por ejemplo, hormonas que regulan el metabolismo en mamíferos, como las de la glándula tiroides, son también responsables de la metamorfosis en anfibios. Las hormonas que controlan los ciclos sexuales regulan también el comportamiento sexual, como la territorialidad, la agresividad o la diferenciación de los fenotipos relacionados con la búsqueda de pareja y el apareamiento.

Una introducción a las glándulas y a las hormonas

Las hormonas son producidas por una variedad de tipos celulares diferentes: células epiteliales del tubo digestivo, células musculares cardíacas, leucocitos, o células dañadas o infectadas. Existe una distinción entre glándulas exocrinas y endocrinas: las primeras secretan sus productos en conductos que comunican con el medio externo; las segundas secretan sus productos en el torrente sanguíneo (o, con más precisión, en los fluidos extracelulares, de donde difunden al torrente sanguíneo).

Las principales glándulas endocrinas del cuerpo de los vertebrados secretan tres tipos químicos generales de hormonas: esteroides, péptidos o proteínas, y derivados de aminoácidos. Las hormonas son activas en cantidades muy pequeñas y se encuentran bajo un control estricto. Un aspecto de este control es la regulación de su producción. Con muy pocas excepciones, las hormonas se encuentran bajo control de retroalimentación negativa. Además, son degradadas rápidamente en el cuerpo.

En las glándulas exocrinas (a), como las glándulas mamarias de las hembras de mamífero, o las glándulas sudoríparas de la piel humana, secretan sus productos por un conducto. En las glándulas endocrinas (b), como la hipófisis y el tiroides, secretan sus productos directamente en el líquido intersticial. De allí, estos compuestos -las hormonas- difunden hacia los vasos sanguíneos y se transportan por el cuerpo hacia los tejidos blanco.



Glándulas exocrinas y endocrinas.

Algunas de las principales glándulas endocrinas de los vertebrados y las hormonas que producen.

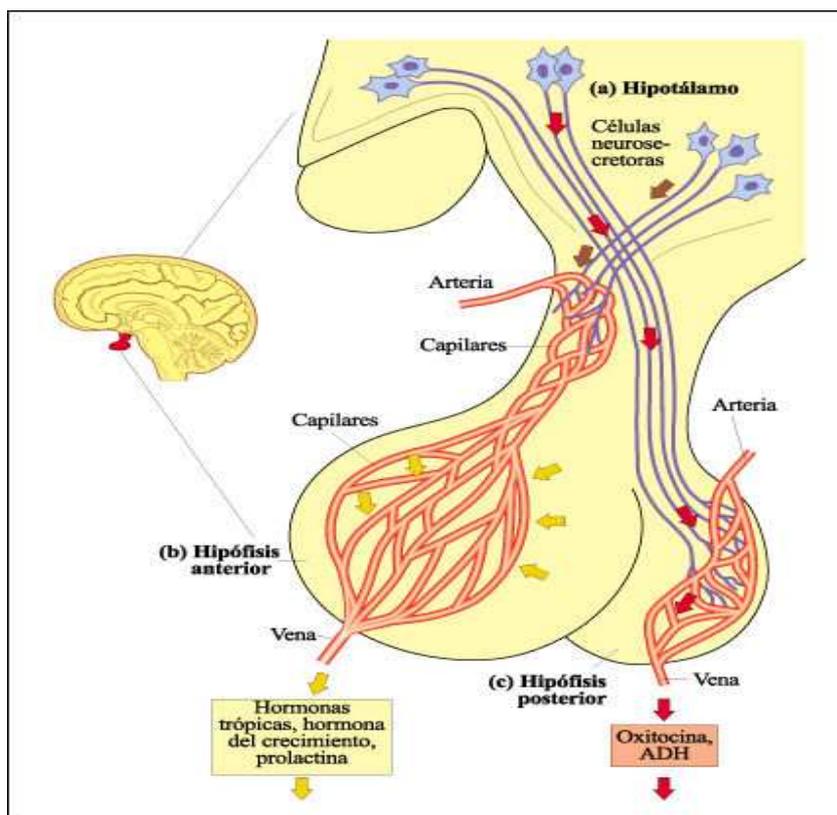
Glándula	Hormona	Acción principal	Mecanismo que controla su secreción	Tipo de molécula
Hipófisis, lóbulo anterior	Hormona de crecimiento (somatotropina)	Estimula el crecimiento del hueso, inhibe la oxidación de la glucosa, promueve la degradación de ácidos grasos	Hormona (s) hipotalámica (s)	Proteína
	Prolactina	Estimula la producción de leche	Hormona (s) hipotalámica (s)	Proteína
	Hormona estimuladora de tiroides (TSH)	Estimula la glándula tiroides	Tiroxina en sangre; hormona (s) hipotalámica (s)	Glucoproteína
	Hormona adrenocorticotrófica (ACTH)	Estimula la corteza suprarrenal	Cortisona en la sangre; hormona (s) hipotalámica (s)	Polipéptido (39 aminoácidos)
	Hormona foliculoestimulante (FSH)*	Estimula al folículo ovárico, espermatogénesis	Estrógeno en la sangre; hormona (s) hipotalámica (s)	Glucoproteína
Hipotálamo (vía hipófisis posterior)	Hormona luteinizante (LH)	Estimula la ovulación y la formación del cuerpo lúteo en las hembras y las células intersticiales en el macho	Progesterona o testosterona en la sangre; hormona(s) hipotalámica (s)	Glucoproteína
	Oxitocina	Estimula las contracciones uterinas y la salida de la leche	Sistema nervioso	Péptido (9 aminoácidos)
Tiroides	Hormona antidiurética (ADH, vasopresina)	Controla la excreción de agua	Concentración osmótica de la sangre; volumen sanguíneo, sistema nervioso	Péptido (9 aminoácidos)
	Tiroxina, u otras hormonas del tipo de la tiroxina	Estimula y mantiene actividades metabólicas	TSH	Aminoácidos yodados
Paratiroides	Calcitonina	Inhibe la liberación de calcio del hueso	Concentración de iones Ca^{2+} en la sangre	Polipéptido (32 aminoácidos)
	Hormona paratiroidea (parathormona)	Estimula la liberación de calcio del hueso, estimula la conversión de vitamina D a su forma activa que promueve la absorción del calcio del tracto gastrointestinal; inhibe la excreción de calcio	Concentración de iones Ca^{2+} en la sangre	Polipéptido (34 aminoácidos)
Corteza suprarrenal	Cortisol, otros glucocorticoides	Afectan el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos	ACTH	Esteroides
	Aldosterona	Afecta el balance de agua y sales	Procesos iniciados en los riñones; iones K^+ en la sangre	Esteroides
Médula suprarrenal	Adrenalina y noradrenalina	Incrementa el azúcar en la sangre, dilata o contrae vasos sanguíneos específicos, incrementa la frecuencia y la fuerza del latido cardíaco	Sistema nervioso	Catecolaminas (derivados aminoácidos)
Páncreas	Insulina	Baja la concentración de azúcar de la sangre, incrementa el almacenamiento de glucógeno	Concentración de glucosa y aminoácidos en la sangre, somatostatina	Polipéptido (51 aminoácidos)
	Glucagón	Estimula la degradación de glucógeno a glucosa en el hígado	Concentración de glucosa y aminoácidos en la sangre, somatostatina	Polipéptido (29 aminoácidos)
Pineal	Melatonina	Implicada en la regulación de los ritmos circadianos	Ciclos luz-oscuridad	Catecolamina
Ovario, folículo	Estrógenos	Desarrollan y mantienen características sexuales en las hembras, inician la edificación del tapiz uterino	FSH	Esteroides
Ovario, cuerpo lúteo	Progesterona y estrógenos	Promueven el crecimiento continuado del tapiz uterino	LH	Esteroides
Testículos	Testosterona	Produce espermatogénesis, desarrolla y mantiene características sexuales en los machos	LH	Esteroides

El hipotálamo

El hipotálamo es la fuente de por lo menos nueve hormonas que actúan ya sea estimulando o inhibiendo la secreción de otras hormonas por parte de la hipófisis anterior. Se trata de péptidos pequeños que son producidos por células neurosecretoras hipotalámicas y viajan sólo unos pocos milímetros hasta la hipófisis a través del sistema porta.

Entre las varias hormonas hipotalámicas podemos mencionar: la TRH, hormona liberadora de tirotrófina que estimula la liberación de tirotrófina (TSH) de la hipófisis; la hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH), que controla la liberación de las hormonas gonadotróficas LH y FSH; la somatostatina, que inhibe la liberación por parte de la hipófisis de la hormona del crecimiento somatotrofina.

El hipotálamo es también la fuente de dos hormonas que se almacenan en la hipófisis posterior y desde allí son liberadas: son la oxitocina y la hormona antidiurética (ADH). La oxitocina acelera el momento del nacimiento incrementando las contracciones uterinas durante el parto y es también responsable de la secreción de la leche que ocurre cuando el niño comienza a mamar. La ADH o vasopresina disminuye la excreción de agua por los riñones, incrementando la permeabilidad de las membranas de las células en los conductos colectores de los nefrones, de modo que se reabsorbe más agua desde la orina hacia la sangre.



Relación entre el hipotálamo y la hipófisis.

El hipotálamo se comunica con el lóbulo anterior de la hipófisis a través de un pequeño sistema porta. Las células neurosecretoras del hipotálamo secretan hormonas liberadoras o inhibitoras (flechas marrones) directamente en capilares que están unidos por venas porta a una segunda red capilar de la hipófisis anterior, donde las hormonas hipotalámicas afectan la producción de las hormonas hipofisiarias (flechas amarillas). Otras células neurosecretoras hipotalámicas producen oxitocina y hormona antidiurética (ADH) (flechas

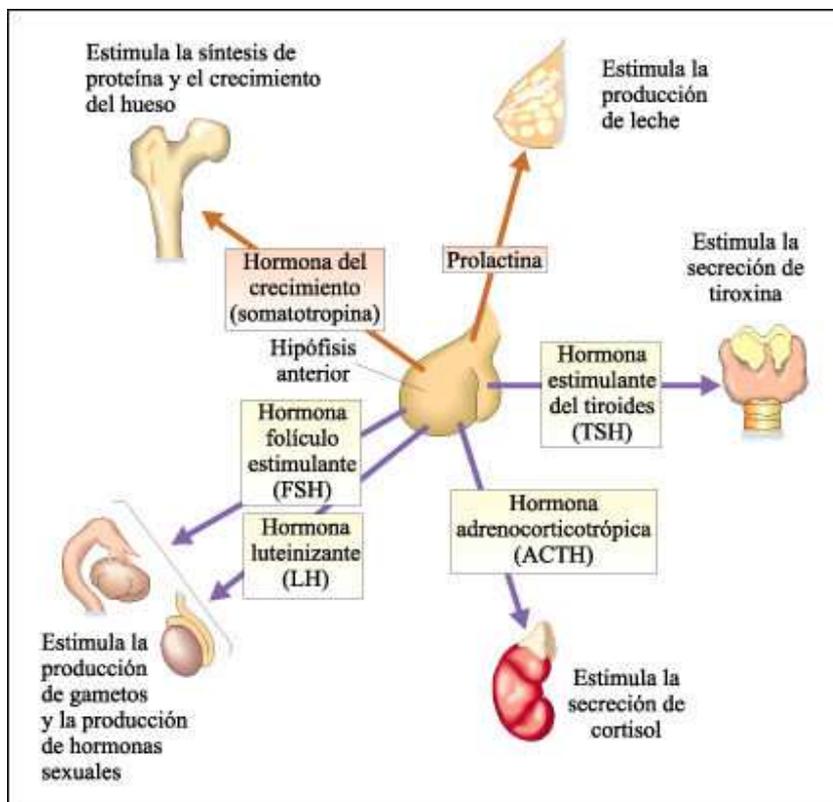
rojas), que son transmitidas al lóbulo posterior de la hipófisis a través de las fibras nerviosas. Después de su liberación desde las terminales nerviosas en la hipófisis posterior, estas hormonas difunden en los capilares y entran así a la circulación general.

La glándula hipófisis

La glándula hipófisis fue considerada como la glándula "maestra" del cuerpo, pues es la fuente de hormonas que estimulan los órganos reproductores, la corteza de la glándula suprarrenal y el tiroides. Sin embargo, son las hormonas del hipotálamo las que estimulan o, en algunos casos, inhiben la producción de hormonas hipofisarias.

La hipófisis, del tamaño de un poroto, está situada en la base del cerebro, en el centro geométrico del cráneo. Está formada por tres lóbulos: el anterior, el intermedio y el posterior. El lóbulo anterior es la fuente de al menos seis hormonas diferentes, producida cada una por células distintas. Una de éstas es la somatotrofina, la cual estimula la síntesis proteica y promueve el crecimiento de los huesos. Esta hormona también afecta el metabolismo de la glucosa, inhibiendo la absorción y la oxidación de glucosa por algunos tipos de células. También estimula la degradación de ácidos grasos, conservando así la glucosa. La hipófisis anterior también produce prolactina, que estimula la secreción de leche en los mamíferos. Su producción es controlada por una hormona inhibidora producida por el hipotálamo.

Las hormonas tróficas secretadas por la hipófisis anterior actúan sobre otras glándulas endocrinas regulando sus secreciones. Una de estas hormonas tróficas es la TSH o tirotrófina, la hormona que estimula las células de la glándula tiroides incrementando la producción y liberación de la hormona tiroidea tiroxina. La hormona adrenocorticotrófica (ACTH) tiene una relación reguladora similar con la producción de cortisol, una de las hormonas producidas por la corteza suprarrenal. Las otras dos hormonas tróficas secretada por la hipófisis anterior son las gonadotrofinas -hormonas que actúan sobre las gónadas u órganos productores de gametos (testículos y ovarios)-. Son las hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH).



Hormonas fabricadas por el lóbulo anterior de la hipófisis -o adenohipófisis- y los tejidos receptores.

Las hormonas tróficas están indicadas con una flecha azul. Cada una de las seis hormonas diferentes producidas se sintetizan por células especializadas distintas. La capacidad de respuesta de un tejido a la acción de una hormona depende de la presencia de receptores específicos de membrana a los cuales se unen las hormonas.

En muchos vertebrados, el lóbulo intermedio de la hipófisis es la fuente de la hormona estimulante de los melanocitos. En los reptiles y

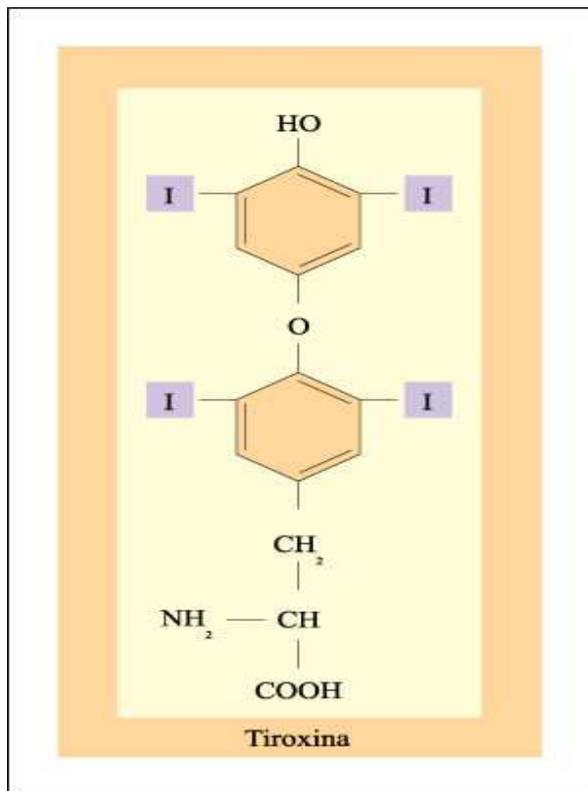
los anfibios, esta hormona estimula los cambios de color asociados con el camuflaje o con patrones de comportamiento como la agresión y el cortejo. En los humanos, en los cuales la secreción de hormona está notablemente disminuida, sus funciones se desconocen. El lóbulo posterior de la hipófisis almacena las hormonas producidas por el hipotálamo.

La glándula tiroides

El tiroides, bajo la influencia de su hormona estimulante (TSH) secretada por la hipófisis, produce la hormona tiroxina, que es un aminoácido combinado con cuatro átomos de yodo.

La tiroxina (o, más bien, su producto metabólico, la triyodotironina) acelera la tasa de respiración celular. En algunos animales desempeña también un papel central en la regulación de la temperatura. La glándula tiroides también secreta la hormona calcitonina en respuesta a niveles crecientes de calcio. La acción principal de la calcitonina es inhibir la liberación del ion calcio por parte de los huesos.

Nótense los cuatro átomos de yodo en su estructura. La triyodotironina difiere de la tiroxina en que tiene menos átomos de yodo en el anillo que lleva el OH. Dado que se necesita yodo para la tiroxina, éste es un componente esencial de la dieta humana. Cuando el yodo está presente en el suelo, está disponible en pequeñas cantidades en el agua potable y en las plantas. En muchos países, la sal de mesa habitualmente es yodada artificialmente.



La tiroxina, principal hormona producida por la glándula tiroides.

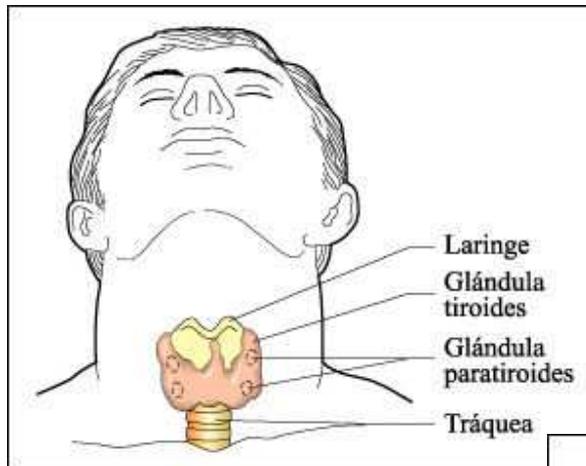
Las glándulas paratiroides

Las glándulas paratiroides están ubicadas por detrás o dentro de la tiroides. Producen la hormona paratiroidea -parathormona-, que desempeña un papel esencial en el metabolismo mineral, en especial en la regulación de los iones calcio y fosfato, que existen en una relación recíproca en la sangre.

La hormona paratiroidea incrementa de varias maneras diferentes la concentración del ion calcio en la sangre. Estimula la conversión de vitamina D a su forma activa; a su vez, la vitamina D activa produce un incremento de la absorción de iones calcio del intestino. La hormona paratiroidea también reduce la excreción del ion calcio de los riñones. Además, estimula la liberación en el torrente sanguíneo de calcio de los huesos.

Así, la hormona paratiroidea y la calcitonina trabajan como un mecanismo delicadamente ajustado que regula el calcio de la sangre y en el que la hormona paratiroidea aparentemente desempeña el papel principal. La producción de ambas hormonas está regulada directamente por la concentración de iones calcio en la sangre. La hormona

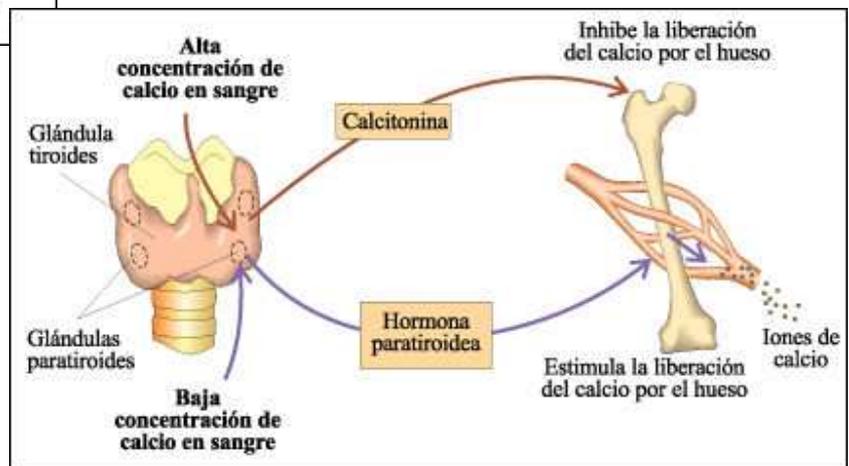
paratiroidea, además, eleva la excreción de fosfato por los riñones (lo que hace descender el nivel de fosfato de la sangre).



Las glándulas paratiroides y la regulación de la concentración de calcio en la sangre.

a) Las glándulas paratiroides, del tamaño de una arveja, son las más pequeñas glándulas endocrinas conocidas. Producen la parathormona que aumenta la concentración de calcio en la sangre. La calcitonina, producida por la glándula tiroides, disminuye la concentración de calcio en sangre.

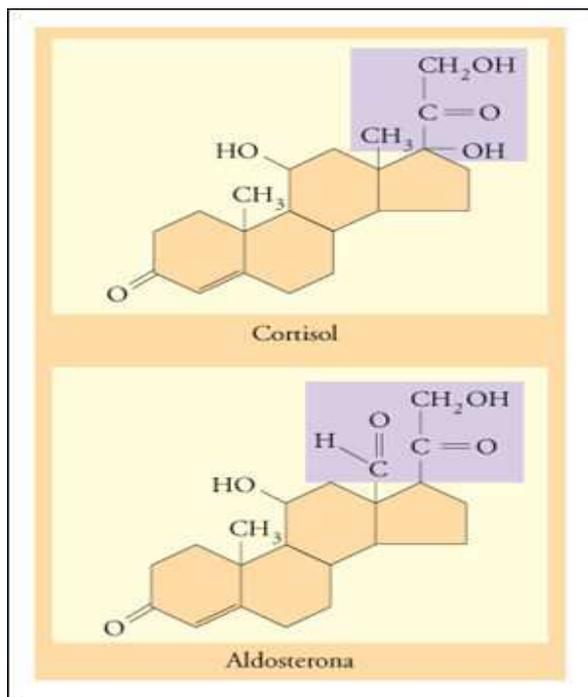
b) Regulación de la concentración de calcio en la sangre. Cuando el nivel de calcio en la sangre es alto, el tiroides secreta calcitonina que inhibe la disolución de calcio procedente de los huesos. Cuando la concentración de calcio en la sangre es baja, las glándulas paratiroides secretan parathormona que estimula la liberación de calcio a la sangre; estimula la absorción de calcio por las paredes intestinales y reduce la excreción por los riñones.



Las glándulas suprarrenales

Las glándulas suprarrenales -o adrenales- se sitúan por encima de los riñones, y están compuestas por dos zonas claramente diferenciadas en cuanto a su estructura y a su función: la corteza y la médula suprarrenal. Las glándulas suprarrenales -o adrenales- se sitúan por encima de los riñones, y están compuestas por dos zonas claramente diferenciadas en cuanto a su estructura y a su función: la corteza y la médula suprarrenal.

La corteza suprarrenal es la fuente de varias hormonas esteroides. Algunos de estos corticosteroides representan pasos intermedios en la síntesis de varias hormonas, aunque la mayoría de ellos tienen alguna actividad hormonal. En los seres humanos hay dos grupos principales de esteroides adrenocorticales: los glucocorticoides y los mineralocorticoides.



Las estructuras químicas de representantes de los dos grupos principales de hormonas secretadas por la corteza suprarrenal.

El cortisol es un glucocorticoide y la aldosterona es un mineralocorticoide. Las hormonas de ambos grupos son esteroides, identificados por su estructura característica de cuatro anillos. Como puede verse, las diferencias en la estructura molecular del cortisol y la aldosterona son menores; sin embargo, sus papeles fisiológicos son profundamente diferentes.

Los glucocorticoides promueven la formación de glucosa a partir de proteínas y grasas y disminuyen la utilización de glucosa por la mayoría de las células, excepto las del cerebro y del corazón. Así se priorizan las actividades de estos órganos vitales a expensas de otras funciones corporales. La liberación de glucocorticoides se incrementa

durante períodos de estrés. Los glucocorticoides actúan en forma complementaria a la del sistema nervioso simpático.

Los glucocorticoides, además, suprimen las respuestas inflamatoria e inmune lo que explicaría por qué en situaciones de estrés uno se encuentra más susceptible a enfermarse. Dadas sus propiedades inmunosupresoras, el cortisol y otros glucocorticoides se utilizan a veces en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y en reacciones alérgicas graves; pero pueden tener efectos colaterales serios en altas dosis.

Las hormonas de la corteza suprarrenal son secretadas en respuesta a la hormona adrenocorticotrófica o corticotrofina (ACTH), que a su vez es liberada por la glándula hipófisis en respuesta a la estimulación del hipotálamo a través de la CRH (hormona liberadora de corticotrofina).

Como ocurre con la tiroxina, la secreción de glucocorticoides es inhibida por la retroalimentación negativa ejercida sobre el hipotálamo y la hipófisis y también intervendría una interleucina secretada por monocitos y macrófagos. La evidencia actual sugiere que las actividades inmunosupresoras de los corticosteroides pueden ser parte del mecanismo normal de regulación que interrumpe las respuestas inflamatoria e inmune cuando han finalizado su trabajo. Este tipo de interacciones se encuentra bajo control del sistema nervioso central; así, no sólo se habla de interacciones neuroendocrinas, sino también de aquellas neuroinmunes.

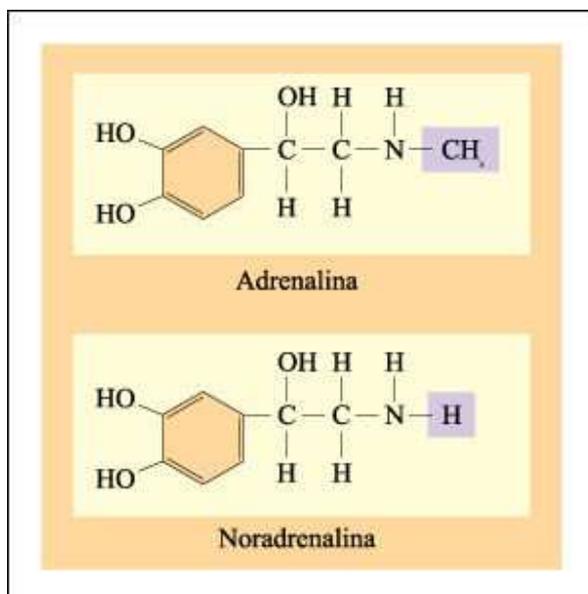
Un segundo grupo de hormonas secretadas por la corteza suprarrenal son los mineralocorticoides, como la aldosterona. Estos corticoides intervienen en la regulación de iones, particularmente sodio y potasio. El sodio es el principal catión extracelular, y por lo tanto, el más importante electrolito del plasma y del fluido extracelular. Influye en las membranas plasmáticas de todas las células -sobre todo en las membranas de tejidos excitables como el neuronal o el muscular-, y también es fundamental en la regulación del volumen de agua y la presión sanguínea. La concentración del ion

potasio, al ser el principal electrolito intracelular, se mantiene estrechamente regulada, y cambios en sus niveles pueden tener consecuencias graves para las funciones cardíaca y cerebral.

Los mineralocorticoides afectan el transporte de iones a través de las membranas celulares de los nefrones y, así, tienen efectos importantes en las concentraciones iónicas de la sangre y en la retención y pérdida de agua por parte del cuerpo. Un aumento en la secreción de aldosterona provoca una mayor reabsorción de sodio en el túbulo distal y en el conducto colector del nefrón e incrementa la secreción de potasio en ellos. La aldosterona actúa junto con el sistema renina-angiotensina. La renina es una enzima liberada por los riñones en respuesta a la reducción en la presión sanguínea causada, por ejemplo, por una disminución en el consumo de sodio. La renina activa la conversión del angiotensinógeno (producido en el hígado) en angiotensina lo que, a su vez, aumenta la presión sanguínea en forma directa; además, aumenta la secreción de aldosterona. La aldosterona también aumenta la presión en forma indirecta, a través de un aumento de la reabsorción de sodio en los túbulos renales.

Además de los glucocorticoides y los mineralocorticoides, la corteza suprarrenal produce pequeñas cantidades de hormonas sexuales masculinas en varones y mujeres.

La médula suprarrenal, la porción central de la glándula suprarrenal, constituye una modificación de un ganglio del sistema simpático, una división del sistema nervioso autónomo. Está formada por células neurosecretoras cuyas terminales secretan adrenalina y noradrenalina en el torrente sanguíneo. Estas hormonas incrementan la frecuencia y la fuerza del latido cardíaco, la presión sanguínea, la respiración y dilatan las vías respiratorias. También incrementan la concentración de glucosa en el torrente sanguíneo. La médula suprarrenal es estimulada por fibras nerviosas simpáticas y, así, refuerzan la actividad simpática, responsable de las actividades de "ataque o huida".



Las estructuras químicas de la adrenalina y la noradrenalina.

Las estructuras químicas de la adrenalina y la noradrenalina (epinefrina y norepinefrina), hormonas secretadas por la médula suprarrenal. Estos compuestos son aminoácidos modificados conocidos como catecolaminas, caracterizados por anillos de seis lados que tienen dos grupos de hidroxilos. Son sintetizados a partir del aminoácido tirosina.

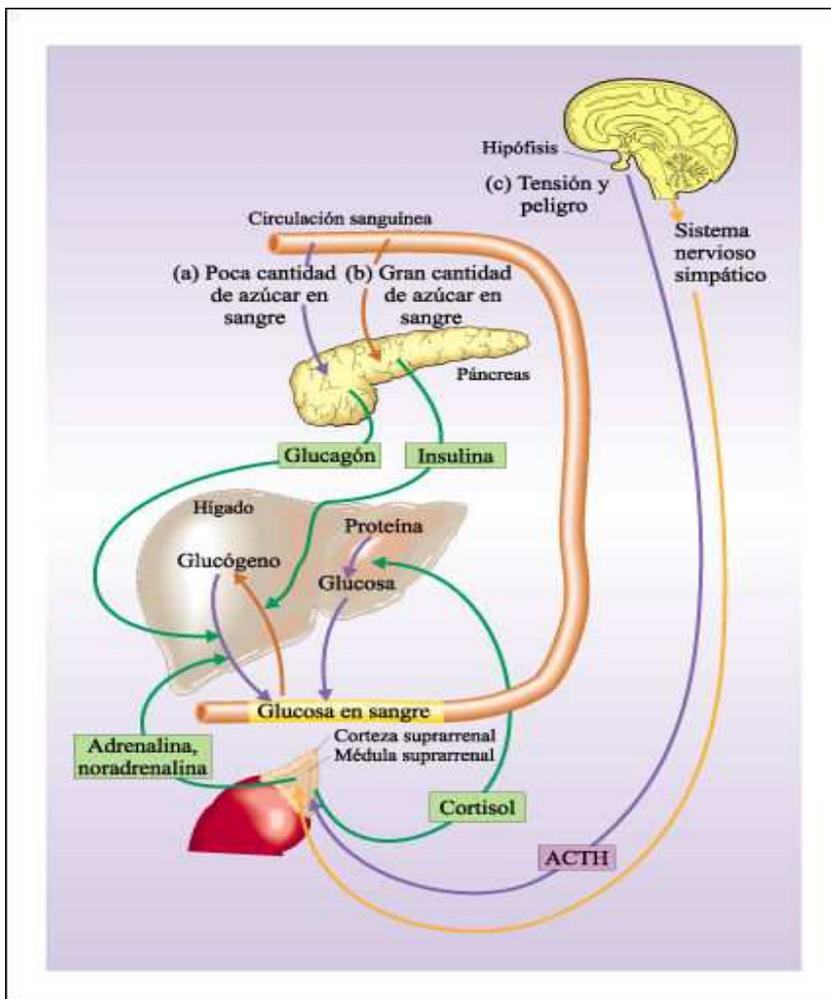
Páncreas

El páncreas es una glándula con una función hormonal dual. Por un lado secreta hormonas de actividad exocrina, enzimas hidrolíticas y soluciones de pH básico, ambas con acción digestiva. Por otra parte, tiene una función endocrina llevada a cabo por las células de los islotes de Langerhans del páncreas, fuente de insulina y glucagón, que intervienen en la regulación del metabolismo de la glucosa. La insulina es secretada en respuesta a un incremento en la concentración de azúcar o de aminoácidos en la sangre y baja la concentración de azúcar en la sangre, estimulando su absorción y utilización de glucosa por las células y su conversión en

glucógeno. Cuando hay una deficiencia de insulina, como ocurre en personas con diabetes mellitus, la concentración de azúcar en la sangre se incrementa tanto que no toda la glucosa que entra al riñón puede ser reabsorbida. La pérdida de glucosa está acompañada por pérdida de agua y la deshidratación resultante, que puede llevar a un colapso de la circulación, es una de las causas de muerte en un diabético no tratado.

El glucagón incrementa la concentración de azúcar en la sangre, estimula la degradación de glucógeno a glucosa en el hígado y la degradación de grasas y proteínas, lo que disminuye la utilización de glucosa por parte de las células. La somatostatina, encontrada originalmente en el hipotálamo, ha sido ahora también aislada de un tercer tipo de células de los islotes del páncreas.

Es liberada del páncreas durante la digestión y ejerce una variedad de efectos inhibidores en el tubo digestivo que ayudan a regular el ritmo la glucosa y otros nutrientes absorbidos por el torrente sanguíneo. Sin embargo, la función más caracterizada de la somatostatina es de tipo local, por la cual inhibe la secreción de insulina y glucagón. En este circuito también existe una inhibición de la secreción de glucagón por parte de la insulina.



Regulación hormonal de la glucosa sanguínea.

a) Cuando la concentración de azúcar en la sangre es baja, el páncreas libera glucagón, que estimula la degradación de glucógeno y la salida de glucosa del hígado. b) Cuando la concentración de azúcar en la sangre es elevada, el páncreas libera insulina, que "retira" la glucosa del torrente sanguíneo incrementando su absorción por las células y promoviendo su conversión en glucógeno. c) En condiciones de estrés, la ACTH estimula a la corteza suprarrenal que produce cortisol y otras hormonas relacionadas, incrementándose la degradación de proteínas y su conversión en glucosa en el hígado. Al mismo tiempo, la estimulación de la médula suprarrenal por el sistema nervioso autónomo produce la liberación de adrenalina y

noradrenalina, que también elevan la concentración de azúcar en la sangre. La hormona de crecimiento y la somatostatina también afectan los niveles de glucosa en la sangre.

La glándula pineal

La glándula pineal es pequeña y está ubicada cerca del centro del cerebro en los seres humanos, mientras que en los vertebrados inferiores se encuentra en una posición más superficial. Contiene células sensibles a la luz.

La glándula pineal secreta la hormona melatonina en forma rítmica, con valores máximos durante la noche y una rápida caída durante el día. La exposición a la luz durante el ciclo de oscuridad interrumpe la producción de melatonina. Esta hormona es capaz de movilizar los pigmentos de la piel y aclararla en ciertos animales como las larvas de anfibios, pero su función más conservada a lo largo de la escala zoológica tiene que ver con su secreción nocturna: actúa como una señal de la noche. Dado que la longitud de la noche varía de acuerdo a la estación del año, la secreción de melatonina puede ser también interpretada como un "calendario" biológico que responde al fotoperíodo.

La melatonina inhibe el desarrollo de las gónadas en algunas especies; su producción aumenta en el invierno y disminuye en el verano, participa de los procesos de cambio de actividad y volumen gonadal en animales de reproducción estacional y en los seres humanos puede estar implicada en la maduración sexual.

La melatonina parece ser capaz de mover las agujas del reloj biológico y así, se propone que su administración podría ser eficaz para acelerar los ajustes frente a cambios de hora como los producidos luego de vuelos transmeridianos de larga duración (jet-lag). Efectivamente, existen receptores para la melatonina en los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo, sede del reloj biológico circadiano en mamíferos y que podrían ser parte de un mecanismo de control de los ritmos biológicos.

Prostaglandinas

Las prostaglandinas se encuentran entre las más potentes de todas las sustancias producidas y liberadas por las células.

Desde su descubrimiento inicial, en el semen, se han identificado un gran número de prostaglandinas, todas ellas relacionadas estructuralmente, pero con una variedad de efectos diferentes y, a veces, directamente opuestos. Las prostaglandinas son un buen ejemplo de hormonas locales, que actúan sobre las mismas células (autocrinas) que las secretan o en la vecindad de ellas (paracrinas).

Aunque las prostaglandinas tienen propiedades hormonales, difieren de otras hormonas en varios aspectos significativos: 1) Son ácidos grasos. 2) Son producidas por las membranas celulares de casi todos -si no todos- los órganos del cuerpo. 3) Sus tejidos blanco son generalmente los mismos tejidos en los que son producidas. 4) Producen efectos notables en concentraciones extremadamente bajas.

Además, se liberan en cantidades muy pequeñas y son degradadas rápidamente por sistemas enzimáticos del cuerpo. Las prostaglandinas participan en la contracción muscular necesaria para el movimiento del semen y también en las contracciones uterinas durante el parto. También juegan un importante papel en la regulación de la temperatura por parte del hipotálamo y en la respuesta

inflamatoria: los efectos antipiréticos y antiinflamatorios de las aspirinas tienen que ver con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Entre las prostaglandinas se encuentra un grupo de sustancias conocidas como leucotrienos, que son producidos principalmente por los distintos leucocitos que intervienen en las respuestas inflamatoria e inmune. Los leucotrienos incluyen las interleucinas liberadas por los linfocitos T colaboradores activadas, así como una variedad de moléculas liberadas por macrófagos y mastocitos estimulados.

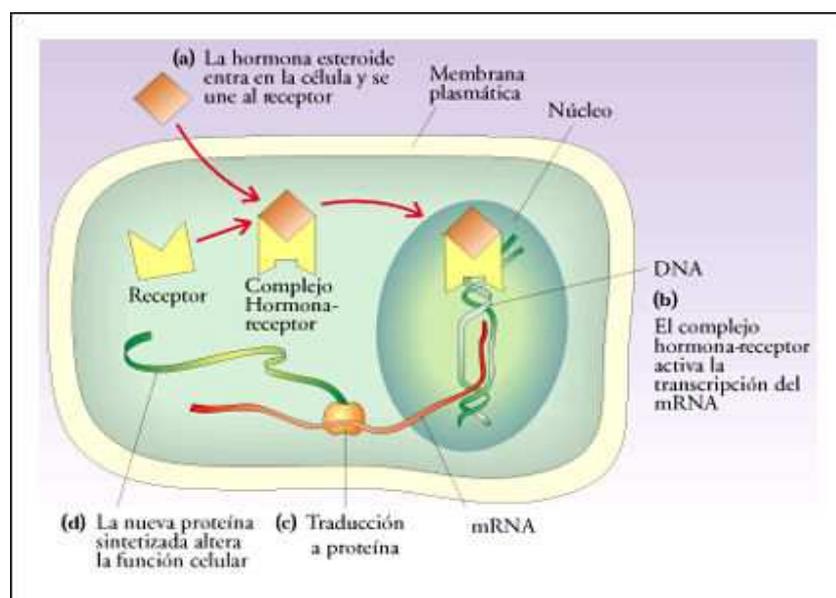
Mecanismos de acción de las hormonas

La mayoría de las hormonas diseminan sus mensajes por todo el organismo. Que estos mensajes sean o no recibidos y ejerzan su acción depende tanto del tejido blanco como de la hormona. Los tejidos blanco pueden ser receptores en ciertas circunstancias y no serlo en otras. Por ejemplo, una hormona puede ejercer su acción sólo cuando está actuando en concierto con otras hormonas. La clave para esta especificidad de la acción hormonal radica en las moléculas de receptores que tienen configuraciones muy precisas que les permiten unirse a una molécula en particular.

Las hormonas ejercen su acción al menos por dos mecanismos diferentes: algunas entran a las células, se combinan con un receptor intracelular y ejercen una influencia directa sobre la transcripción de RNA; otras se combinan como receptores sobre la superficie de las membranas de las células blanco, la combinación hormona-receptor puede ingresar al citoplasma o puede provocar la liberación de un "segundo mensajero" que desencadena una serie de acontecimientos dentro de la célula.

Las hormonas esteroides son relativamente pequeñas, solubles en lípidos. Por eso entran libremente a las células y se combinan con un receptor intracelular en el citoplasma de sus células blanco.

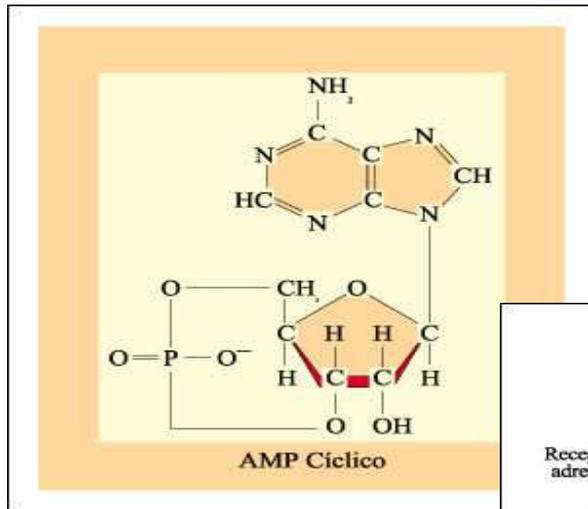
Las hormonas proteicas y peptídicas, así como varios aminoácidos modificados, no pueden atravesar la membrana plasmática y actúan por la combinación con receptores de las membranas de las células blanco. Este es el caso de las hormonas catecolaminas, peptídicas y proteicas, tales como la adrenalina, la insulina y el glucagón, que se combinan como moléculas receptoras sobre la superficie de las membranas de las células blanco. La combinación hormona-receptor puede ser llevada al citoplasma por endocitosis



al citoplasma por endocitosis mediada por receptor, o la combinación puede provocar la liberación de un "segundo mensajero". Éste, a su vez, desencadena una serie de acontecimientos dentro de la célula que es responsable de los resultados finales de la actividad hormonal. El AMP cíclico ha sido identificado como el segundo mensajero en muchas de estas interacciones.

Mecanismos de acción de una hormona esteroidea.

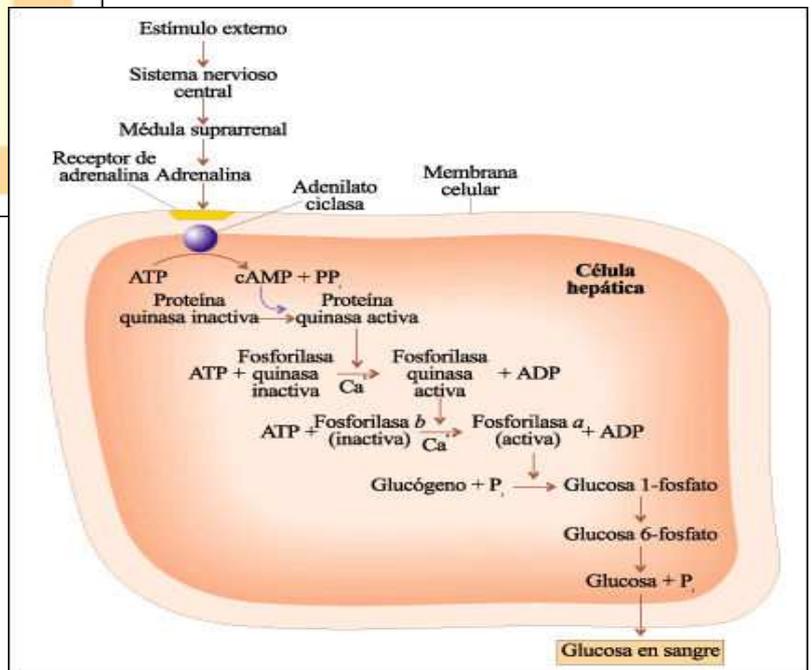
a) La hormona soluble en lípidos atraviesa la membrana celular hacia el citoplasma. En su célula blanco, la hormona encuentra un receptor específico al cual se une. El complejo hormona-receptor pasa luego al núcleo (b), donde se inicia la transcripción de mRNA a partir del DNA. c) Después del procesamiento, el mRNA es traducido a proteína. d) Dependiendo de la hormonas y de la célula blanco en particular, la proteína recién sintetizada puede ser una enzima, otra hormona u otro producto que generan cambios que constituyen la respuesta celular de la hormona.



El AMP cíclico y la adrenalina.

a) El AMP cíclico actúa como un "segundo mensajero" en diferentes tipos de células. El AMP cíclico se forma a partir del ATP.

b) La adrenalina provoca una cascada de reacciones amplificadoras en las células hepáticas. La unión de unas pocas moléculas de adrenalina a sus receptores específicos en la superficie externa de la membrana celular inicia una serie de reacciones enzimáticas que resultan en la liberación de una cantidad muy grande de glucosa en la sangre.



En otras células, la interacción hormona-receptor resulta en un aumento en los niveles citoplasmáticos del ion calcio, a partir de su liberación de reservorios intracelulares. El calcio puede activar una proteína reguladora, la calmodulina, que activa enzimas como proteína-quinzas o fosfatasas, iniciando así otra cadena de transducción de señales que amplifican el mensaje original de la hormona.

Además de compartir los mismos segundos mensajeros, se ha encontrado que muchas hormonas de mamíferos se encuentran en otros grupos de animales. Por ejemplo, existe insulina en las moscas de la fruta, en las lombrices de tierra, en los protistas, en los hongos y hasta en E. coli.

Estos descubrimientos de la universalidad de las hormonas son otros tantos ejemplos del largo hilo de historia evolutiva que engarza a todos los organismos.

Interacciones entre el sistema endocrino y el nervioso

Los dos grandes sistemas de comunicación interna del organismo, el sistema endocrino y el nervioso, no sólo complementan estrechamente sus funciones sino que también controlan mutuamente sus acciones. El estudio de esta continua interacción constituye la neuroendocrinología.

Por una parte, se pueden considerar los casos de comunicación entre células o moléculas -como la inervación glandular- en la que el sistema nervioso envía una señal química (el neurotransmisor) y controla la secreción de la hormona en cuestión. Las moléculas liberadas por las neuronas a la circulación (en lugar de ser secretadas hacia el espacio sináptico) reciben el nombre de neurohormonas.

Por otra parte, las hormonas liberadas por las diversas glándulas del organismo pueden actuar a nivel del sistema nervioso central mediante la interacción con receptores específicos y así, modificar el comportamiento del individuo. De esta manera, el sistema endocrino es capaz de influenciar el comportamiento sexual o incluso el nivel de agresividad.

La interacción neuroendocrina es también responsable del control del comportamiento alimentario.

Capítulo 47. Integración y control II: el sistema nervioso

El sistema nervioso, junto con el sistema endocrino, integra y controla las numerosas funciones que capacitan a un animal para regular su ambiente interno y reaccionar y enfrentar al ambiente externo.

Dentro del reino animal se puede constatar una complejidad sensorial creciente, una mayor capacidad de procesamiento de la información y una tendencia a la centralización de grupos neuronales en ganglios. La evolución ha favorecido una especialización en los sistemas nerviosos en recibir información, codificarla y transmitirla de neurona en neurona.

El sistema nervioso central consta del cerebro y la médula espinal, que en los vertebrados, están contenidos en el cráneo y la columna vertebral. La porción del sistema nervioso que se encuentra fuera del sistema nervioso central constituye el llamado sistema nervioso periférico.

En los vertebrados, las neuronas de salida del sistema nervioso periférico están organizadas en dos divisiones principales: el sistema nervioso somático y el sistema nervioso autónomo. El sistema autónomo tienen a su vez dos ramas- el sistema simpático y el parasimpático- que son anatómica, fisiológica y funcionalmente distintas. La unidad funcional del sistema nervioso es la neurona o célula nerviosa. Una neurona está formada por dendritas que reciben estímulos; un cuerpo celular que contiene el núcleo y la maquinaria metabólica que también recibe estímulos y un axón o fibra nerviosa, que envía estímulos a otras células.

La información recibida de los ambientes interno y externo, y las instrucciones llevadas hacia los efectores son transmitidas en el sistema nervioso en forma de señales electroquímicas. En el estado de reposo, hay una diferencia en carga eléctrica entre el interior y el exterior de la membrana celular del axón -el potencial de reposo-. Luego de la estimulación apropiada ocurre un potencial de acción, que es una inversión transitoria en la polaridad de la membrana. El potencial de acción que se transmite a lo largo de la membrana axónica es el impulso nervioso. Como todos los potenciales de acción tienen la misma amplitud, el mensaje llevado por un cierto axón puede variar sólo con un

Bear

CAP 16

Mecanismos cerebrales de las emociones

INTRODUCCION

¿QUE SON LAS EMOCIONES?

- Teorías de las emociones
- Teoría de James-Lange
- Teoría de Cannon-Bard
- De la teoría a los estudios experimentales

CONCEPTO DE SISTEMA LIMBICO

- Lóbulo límbico de Broca
- Circuito de Papez
- Cuadro 16-1. De especial interés: El sorprendente caso de Phineas Gage
- Cuadro 16-2. Relato del descubrimiento: Orígenes del sistema límbico, por Paul MacLean
- Dificultades del concepto de sistema individual de las emociones

MIEDO Y ANSIEDAD

- Síndrome de Klüver-Bucy
- Amígdala
- Anatomía de la amígdala
- Efectos de la destrucción y la estimulación de la amígdala
- Circuito neural para el miedo aprendido

COLERA Y AGRESION

- Hipotálamo y agresión
- Falsa furia
- Estimulación eléctrica del hipotálamo
- Mesencéfalo y agresión
- Amígdala y agresión
- Cirugía para disminuir la agresión humana
- Cuadro 16-3. De especial interés: Lobotomía frontal
- Serotonina y agresión

x-22

REFUERZO Y RECOMPENSA

- Autoestimulación eléctrica y refuerzo
- Estimulación cerebral en los seres humanos
- Dopamina y refuerzo

~~72~~ 72

72



INTRODUCCIÓN

Para darse cuenta del significado de las emociones, sólo hay que imaginar la vida sin ellas. En lugar de los altibajos diarios que todos experimentamos, la vida sería como una inmensa llanura vacía. Sin ninguna duda, la expresión de las emociones constituye una parte importantísima del ser humano. Observando al Sr. Spock en *Star Trek* y a Arnold Schwarzenegger en *Terminator*, rápidamente decidimos que no son «uno de nosotros» porque no manifiestan unas emociones normales.

En este capítulo exploraremos la base neural de las emociones. El tema es delicado porque es difícil estudiar las emociones con muchas de las técnicas utilizadas para estudiar los sistemas sensorial y motor. Si estamos estudiando un sistema sensorial, podemos presentar un estímulo y examinar las neuronas que responden a éste. Podemos manipular el estímulo para determinar sus características (orientación, frecuencia del sonido, etc.) más óptimas para evocar una respuesta. Pero, ¿cómo puede utilizarse esta técnica para el estudio de las emociones? No resulta en absoluto fácil estudiar las emociones en los animales que no pueden expresar sus sensaciones subjetivas. Lo que observamos son las manifestaciones conductuales de las emociones internas. Por consiguiente, es preciso distinguir cuidadosamente entre la *experiencia* emocional y la *expresión* emocional. Todos los conocimientos sobre los mecanismos cerebrales de las emociones proceden de una síntesis de los estudios de experimentación animal sobre la expresión emocional y los casos clínicos que nos ayudan a conocer los sentimientos humanos.

En el sentido más simple, el estudio de las emociones puede reducirse a un problema de aferencias-eferencias. Los estímulos que evocan las respuestas emocionales habitualmente proceden de nuestros sentidos. Los signos conductuales de las emociones están controlados por el sistema motor somático, el sistema nervioso autónomo y el hipotálamo secretor. Por consiguiente, una cuestión que podemos plantearnos es cómo los estímulos sensoriales que se reciben conducen a las respuestas conductuales y fisiológicas indicativas de la expresión emocional. Los mecanismos de la experiencia emocional son más difíciles de captar, pero en general se cree que la corteza cerebral desempeña un papel clave. La cuestión es cómo las aferencias sensoriales o alguna señal interna conducen en último término a la activación cortical característica de una emoción específica.

U

73

¿QUÉ SON LAS EMOCIONES?

Las emociones (amor, odio, repugnancia, dicha, vergüenza, envidia, culpa, miedo, ansiedad, etc.) son sentimientos que todos experimentamos en un momento u otro, pero, ¿qué define con precisión estos sentimientos? ¿Son señales sensoriales procedentes de nuestro cuerpo, patrones difusos de actividad en nuestra corteza o algo más? Se ha demostrado que las preguntas de este tipo son sorprendentemente difíciles de contestar y han conducido al desarrollo de diferentes teorías sobre qué son exactamente las emociones.

Teorías de las emociones

En el siglo XIX, varios científicos de gran reputación, incluyendo a Darwin y a Freud, consideraron el papel del cerebro en la expresión de las emociones (figura 16-1). Partiendo de la base de las observaciones cuidadosas de la expresión emocional en los animales y los seres humanos, y de la experiencia emocional en los seres humanos se desarrollaron teorías que relacionaban la expresión y la experiencia.

Teoría de James-Lange. Una de las primeras teorías mejor articuladas de las emociones fue propuesta en 1884 por el célebre psicólogo y filósofo norteamericano William James. El psicólogo danés Carl Lange propuso conceptos relacionados. La teoría conocida hoy en día como teoría de James-Lange de las emociones propuso que experimentamos emociones como respuesta a los cambios fisiológicos de nuestro cuerpo. Por ejemplo, nos sentimos tristes porque lloramos, más que lloramos porque estamos tristes. Nuestros sistemas sensoriales mandan información a nuestro cerebro sobre nuestra situación actual y, como consecuencia, nuestro cerebro manda señales a todo el cuerpo, modificando el tono muscular, la frecuencia cardíaca, etc. Después, los sistemas sensoriales reaccionan ante los cambios evocados por el cerebro y lo que constituye la emoción es esta sensación. De acuerdo con James-Lange, los cambios fisiológicos son la emoción y, si se eliminan, la emoción se desvanece con ellos. Hoy día muchos consideran que es un concepto atrasado, como consideraban también muchos contemporáneos de James y Lange. Hasta que se propuso esta teoría, el concepto sostenido frecuentemente era que una emoción es evocada por una situación y que el cuerpo experi-

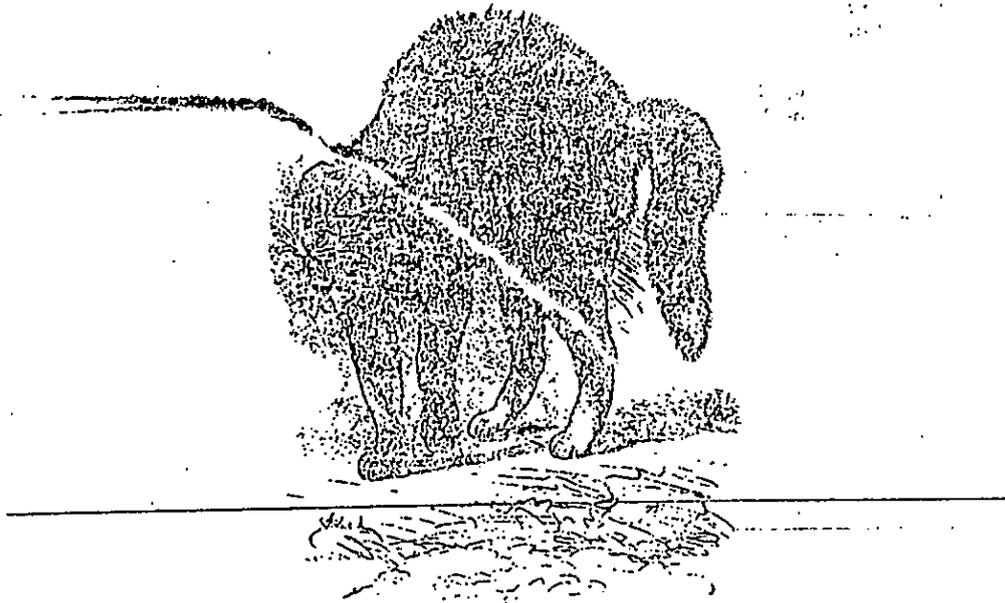


Figura 16-1. Expresión emocional de un gato aterrizado por un perro. Este dibujo pertenece al libro de Darwin, *The Expression of the Emotions in Man and Animals*. Darwin llevó a cabo uno de los primeros estudios extensos sobre la expresión emocional. (De Darwin, 1872/1955, pág. 125.)

menta cambios como respuesta a la emoción. La teoría de James-Lange es exactamente lo contrario.

Antes que el lector rechace esta teoría como ridícula, puede intentar uno de los experimentos mentales sugeridos por James. Suponga que monta en cólera por algo que le acaba de ocurrir. Trate de suprimir todos los cambios fisiológicos asociados con la emoción. Los fuertes latidos de su corazón se calman, sus músculos tensos se relajan y la piel rubicunda de su cara comienza a recobrar un tono normal. Es difícil imaginar que se pueda mantener un estado de enojo en ausencia de cualquier signo fisiológico. En realidad, este pequeño experimento no es en absoluto diferente de la técnica utilizada en las clases de meditación para aliviar el estrés. He aquí otro ejemplo. Se ha citado con alguien por quien siente una atracción real y está inmerso en un mar de emociones que incluyen la felicidad, el amor, el deseo y la ansiedad. De repente, ¡paf!, de golpe, todos los signos fisiológicos de su capricho pasajero desaparecen (como si tomara una imaginaria ducha de agua fría). ¿Siente usted el mismo estado emocional? Probablemente, no.

Incluso si es verdad que la emoción está relacionada íntimamente con el estado fisiológico, esto no significa que no pueda experimentarse una emoción en ausencia de signos fisiológicos evidentes (un aspecto que incluso James y Lange admitirían), pero para las emociones intensas que se asocian típicamente con un cambio fisiológico, existe una íntima relación entre la emoción y su manifestación fisiológica, y no es evidente qué causa qué.

Teoría de Cannon-Bard. A pesar de que la teoría de James-Lange se popularizó a principios del siglo XX, no tardó mucho en ser motivo de críticas. En 1927, el fisiólogo norteamericano Walter Cannon publicó un artículo que contenía diversas críticas convincentes a la teoría de James-Lange y continuaba proponiendo una nueva tesis. La teoría de Cannon fue modificada por Philip Bard, y la teoría de Cannon-Bard de las emociones, como comenzó a ser conocida, proponía que la experiencia emocional puede tener lugar de manera independiente de la expresión emocional.

Uno de los razonamientos de Cannon en contra de la teoría de James-Lange era que pueden experimentarse las emociones aunque los cambios fisiológicos no puedan percibirse. Para respaldar esta afirmación, ofreció ejemplos de animales que él y otros autores estudiaron después de la transección de la médula espinal. Esta cirugía eliminaba la sensibilidad del cuerpo por debajo del nivel de la sección, pero al parecer no abolió las emociones. En la medida de lo posible con un control muscular sólo en la parte superior o en la cabeza, los animales continuaban manifestando signos de experimentar emociones. De forma parecida, Cannon observó casos de seres humanos en quienes la transección de la médula espinal no disminuyó las emociones. Si la experiencia emocional se produce cuando el cerebro percibe los cambios fisiológicos del cuerpo, tal y como proponía la teoría de James-Lange, la eliminación de las sensaciones también tendría que disipar las emociones y al parecer no era así.

Una segunda observación de la teoría de Cannon que parecía inconsistente con la teoría de James-Lange es que no existe una correlación fidedigna entre la experiencia de las emociones y el estado fisiológico del cuerpo. Por ejemplo, el miedo se acompaña de un aumento de la frecuencia cardíaca, de una inhibición de la digestión y de un aumento de la sudación. Sin embargo, estos mismos cambios fisiológicos acompañan otras emociones, como la cólera, e incluso los estados no emocionales de enfermedades, como la fiebre. ¿Cómo puede ser el miedo una consecuencia de los cambios fisiológicos cuando estos mismos cambios se asocian con estados diferentes del miedo?

La nueva teoría de Cannon prestaba atención al concepto de que el tálamo desempeña un papel especial en las sensaciones emocionales. En esta teoría, las aferencias sensoriales son recibidas por la corteza cerebral, que a su vez activa determinados cambios corporales, pero, de acuerdo con Cannon, este circuito neural de la respuesta al estímulo está desprovisto de emoción. Las emociones se producen cuando las señales alcanzan el tálamo directamente a partir de los receptores sensoriales o mediante las aferencias corticales descendentes. En otras palabras, el carácter de la emoción está determinado por el patrón de activación del tálamo. Un ejemplo podría dilucidar la diferencia entre esto y la teoría de James-Lange. De acuerdo con James y Lange, nos sentimos tristes porque lloramos. Si pudiéramos prevenir el llanto, también desaparecería la tristeza. En la teoría de Cannon, no tenemos que llorar para sentirnos tristes; simplemente, tiene que existir la activación apropiada del tálamo como respuesta a la situación. En la figura 16-2 se comparan la teoría de James-Lange y la de Cannon-Bard.

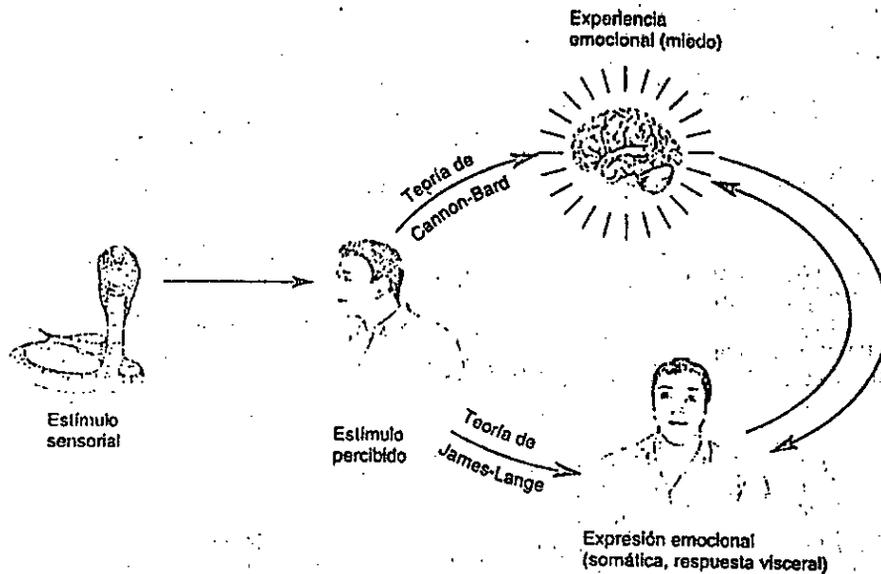


Figura 16-2. Una comparación de las teorías de James-Lange y de Cannon-Bard. En la teoría de James-Lange (flechas rojas), el hombre percibe al animal que le produce miedo y reacciona. Como consecuencia de la respuesta de su cuerpo a la situación, siente miedo. En la teoría de Cannon-Bard (flechas azules), el estímulo aterrador conduce en primer lugar a la sensación de miedo y después tiene lugar la reacción.

De la teoría a los estudios experimentales

Necesitaríamos un excesivo espacio para describir todas las teorías de las emociones que se han propuesto desde la época de las teorías de James-Lange y Cannon-Bard. Las investigaciones posteriores han demostrado que cada teoría tiene virtudes, así como defectos. Por ejemplo, al contrario de las afirmaciones de Cannon, se ha demostrado que el miedo y el enojo se asocian con respuestas distinguibles desde un punto de vista fisiológico, aun cuando ambas activan la división simpática del SNA. A pesar de que esto no demuestra que dichas emociones sean consecuencia de respuestas fisiológicas distintas, las respuestas son al menos diferentes.

Otro desacuerdo interesante con la teoría de Cannon-Bard que han demostrado estudios posteriores es que en ocasiones las emociones están afectadas por las lesiones de la médula espinal. En un estudio de varones adultos con traumatismos espinales se identificó una correlación entre el alcance de la pérdida sensorial y las disminuciones mencionadas de las experiencias emocionales. Este resultado fascinante podría utilizarse para revivir la teoría de James-Lange de que la experiencia emocional depende de la expresión emocional, pero otros estudios de individuos con traumatismos espinales no siempre han identificado una correlación similar. También existen algunas pruebas de que obligarse a la expresión conductual de una emoción (p. ej., a sonreír) en realidad hace que algunas personas se sientan más felices. Quizá la experiencia de algunas emociones depende de las manifestaciones conductuales y la experiencia de otras no depende de ellas.

En último término, estas preguntas sólo podrán contestarse cuando comprendamos la base neural de la experiencia emocional. A pesar de que una comprensión completa continúa siendo difícil de alcanzar, una estrategia valiosa ha sido seguir la pista en el cerebro de las vías que relacionan las sensaciones (aferencias) con las respuestas conductuales (eferencias) que presagian la experiencia emocional. En el resto del capítulo comprobaremos que las diferentes emociones pueden depender de circuitos neurales diferentes, pero en muchos casos estos circuitos convergen en la misma parte del cerebro.

76

CONCEPTO DE SISTEMA LÍMBICO

En los capítulos previos hemos descrito cómo la información sensorial procedente de los receptores periféricos es procesada a lo largo de vías anatómicamente diferentes, definidas claramente, hasta la neocorteza. Los componentes de una vía colectivamente constituyen un sistema. Por ejemplo, las neuronas localizadas en la retina, NGL, y en la corteza estriada funcionan juntas para que tenga lugar la visión, de modo que decimos que forman parte del sistema visual. En este sentido, ¿existe un sistema responsable de experimentar las emociones? Durante este siglo se ha propuesto que el cerebro dispone de dicho sistema, conocido con el nombre de sistema límbico. En pocas palabras describiremos las dificultades de tratar de definir un sistema individual para las emociones, pero en primer lugar examinemos el origen del concepto de sistema límbico.

Lóbulo límbico de Broca

En un artículo publicado en 1878, el neurólogo francés Paul Broca observó que en la superficie medial del cerebro todos los mamíferos poseen un grupo de áreas corticales que son claramente diferentes de la corteza circundante. Utilizando el término latino para «borde» (*limbus*), Broca bautizó esta colección de áreas corticales con el nombre de lóbulo límbico porque forman un anillo o borde alrededor del tronco cerebral (fig. 16-3). De acuerdo con esta definición, el lóbulo límbico consta de la corteza de alrededor del cuerpo caloso, principalmente en la circunvolución cingular, y de la corteza en la superficie medial del lóbulo temporal, incluyendo una estructura que denominó hipocampo. Broca no escribió acerca de la importancia de estas estructuras para las emociones y durante algún tiempo se consideraron relacionadas principalmente con el olfato. No obstante, más tarde, el término *límbico* y las estructuras del lóbulo límbico de Broca llegaron a asociarse íntimamente con las emociones.

Circuito de Papez

En la década de los treinta, las pruebas existentes sugerían que una serie de estructuras límbicas participaban en las emociones. El neurólogo norteamericano Ja-

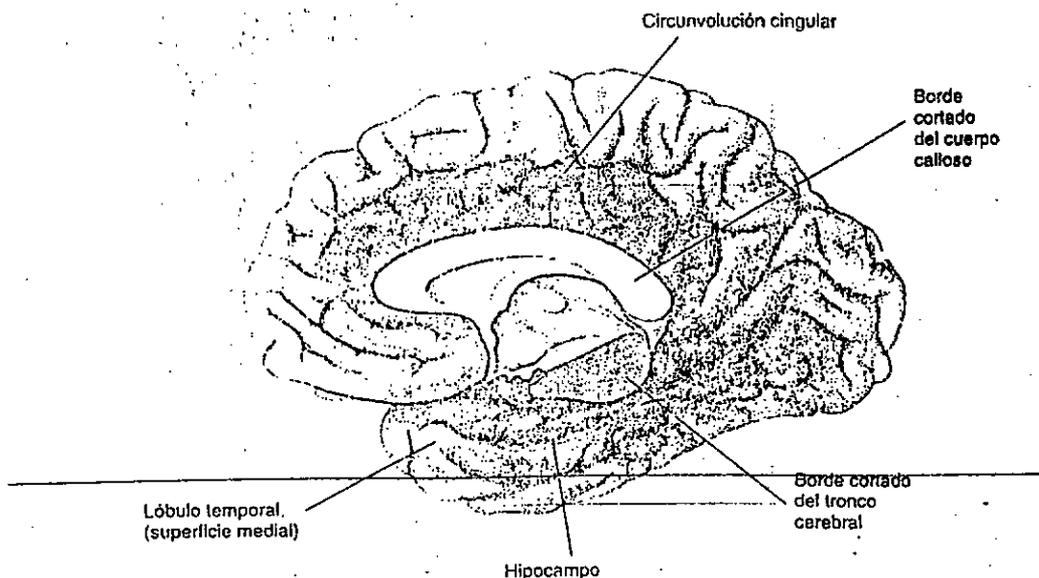


Figura 16-3. Lóbulo límbico. Broca definió el lóbulo límbico como las estructuras que forman un anillo alrededor del tronco cerebral y del cuerpo caloso en las paredes mediales del cerebro. En la figura se ha eliminado el tronco cerebral, de tal modo que es visible la superficie medial del lóbulo temporal.

Yap
H

10

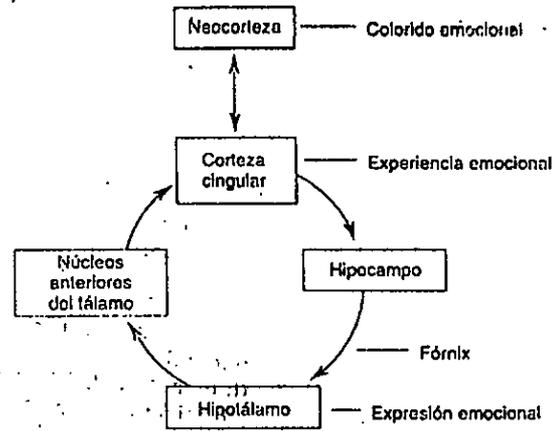
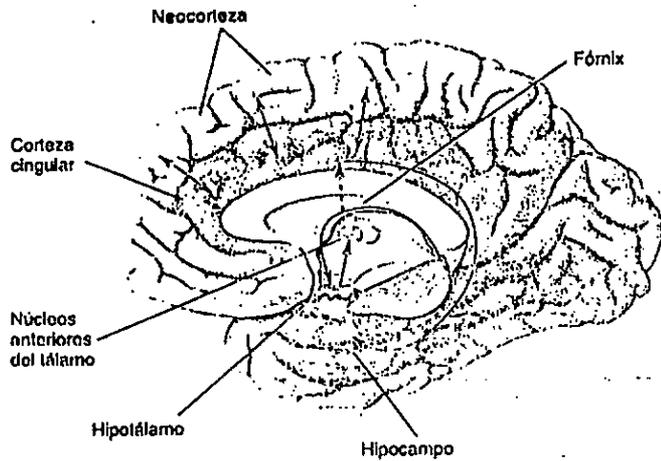


Figura 16-4. Circuito de Papez. Papez consideraba que la experiencia de la emoción estaba determinada por la actividad en la corteza cingular y, menos directamente, en otras áreas corticales. Se consideraba que la expresión emocional estaba dirigida por el hipotálamo. La corteza cingular se proyecta hasta el hipocampo y éste hasta el hipotálamo por medio del haz de axones denominado fórnix. Los efectos hipotálamicos alcanzan la corteza a través de un relevo en los núcleos talámicos anteriores.

mes Papez, reflejando la investigación previa de Cannon, Bard y otros, propuso que existe un «sistema de las emociones» que se extiende en la pared medial del cerebro y conecta la corteza con el hipotálamo. La figura 16-4 muestra el grupo de estructuras que han llegado a denominarse circuito de Papez. Cada elemento está conectado con los otros por un tracto mayor de fibras.

Al igual que muchos científicos consideran hoy en día, Papez creía que la corteza está relacionada de manera decisiva con la experiencia de las emociones. Después de una lesión en determinadas áreas corticales, en ocasiones se producen profundos déficit de la conducta emocional con apenas cambios de la percepción o de la inteligencia (cuadro 16-1). Asimismo, los tumores localizados cerca de la corteza cingular se asocian con alteraciones emocionales que incluyen el miedo, la irritabilidad y la depresión. Papez propuso que la actividad evocada en otras áreas neocorticales por las proyecciones procedentes de la corteza cingular añade un «colorido emocional». En el capítulo 15 comprobamos que el hipotálamo integra las acciones del SNA. En el circuito de Papez, el hipotálamo gobierna la expresión conductual de las emociones. El hipotálamo y la neocorteza están distribuidos de tal modo que cada uno puede influir en el otro, lo que vincula la expresión y la experiencia de la emoción. En el circuito, la corteza cingular afecta el hipotálamo a través del hipocampo y el fórnix (el grueso haz de axones que abandonan el hipocampo), mientras que el hipotálamo afecta la corteza cingular a través del tálamo anterior. El hecho de que la comunicación entre la corteza y el hipotálamo sea bidireccional indica que el circuito de Papez podría ser compatible con la teoría de las emociones de James-Lange y la de Cannon-Bard.

A pesar de que los estudios anatómicos demostraron que los componentes del circuito de Papez estaban interconectados como Papez había indicado, sólo se identificaron pruebas que sugerían que cada uno de ellos participa en las emociones. Una razón de que Papez considerara que el hipocampo interviene en las emociones es que está afectado por el virus responsable de la rabia. Una indicación de la rabia y una ayuda para el diagnóstico es la existencia de cuerpos citoplásmicos anómalos en las neuronas, especialmente en el hipocampo. Puesto que la rabia presenta unas respuestas hiperemocionales, como un miedo y una agresividad exagerados, Papez razonó que el hipocampo debe participar en la experiencia emocional normal. Aunque apenas se identificaron pruebas relacionadas con el papel del tálamo anterior, los informes clínicos afirmaron que las lesiones en esta área provocaban evidentes alteraciones emocionales, como la risa y el llanto espontáneos.

El lector se habrá dado cuenta de la correlación existente entre los elementos que componen tanto el circuito de Papez como el lóbulo límbico de Broca. Debido a su similitud, el grupo de estructuras que, como hipótesis, son respon-

El sorprendente caso de Phineas Gage

Uno de los estudios más sorprendentes efectuados sobre la influencia del cerebro en las emociones fue consecuencia de un accidente industrial. El desdichado individuo de este estudio era un hombre de 25 años llamado Phineas Gage, que trabajaba como capataz de la obra de construcción de la línea del ferrocarril de Vermont. El 13 de septiembre de 1848 estaba rellenando con dinamita el agujero de una roca como preparación de la voladura de la obra y cometió el error de no mirar lo que estaba haciendo. La barrena que sostenía para introducir la dinamita entró en contacto con la roca y la dinamita explotó. Las consecuencias de este acto se describen en un artículo de 1848 del Dr. John Harlow, titulado *Una barrena atravesó la cabeza de un paciente*. Cuando la carga de dinamita estalló, la barrena de 6 kg de peso y de 1 m de largo salió despedida hasta la cabeza de Gage, penetrando justo por debajo de su ojo izquierdo. Después de atravesar su lóbulo frontal izquierdo, la barrena salió por el vértice de la cabeza de Gage.

De forma increíble, después de haber sido conducido a un catramato tirado por bueyes, Gage permaneció sentado mientras era trasladado en el carro hasta el hotel más cercano y anduvo un largo tramo de escaleras hasta entrar en el interior del edificio. Cuando Harlow vio por primera vez a Gage en el hotel comentó que «el cuadro que presentaba era poco habitual en la cirugía militar, auténticamente fabuloso» (pág. 390). Como se puede imaginar, el proyectil destruyó una porción considerable del cráneo y el lóbulo frontal izquierdo, y Gage perdió gran cantidad de sangre. El agujero a través del cráneo medía más de 9 cm de diámetro. Harlow pudo poner todo su dedo índice en el agujero desde el vértice de la cabeza de Gage, y lo mismo hizo desde el orificio que había causado en la mejilla hasta arriba. Harlow aplicó un apósito y un vendaje a la herida como mejor supo. Durante las semanas siguientes, se produjo una infección considerable de la herida. Nadie se habría sorprendido si Gage hubiera muerto, pero de manera increíble, antes de transcurrir 1 mes después del accidente, Gage ya se había levantado de la cama y se paseaba por la ciudad.

Harlow mantuvo correspondencia con la familia de Gage durante muchos años y en 1868 publicó un segundo artículo, *Recuperación de un paciente después que una barrena le atravesara la cabeza*, que describía la vida de Gage después del accidente. Tras recuperarse de sus heridas, Gage aparentemente era normal, excepto en una cosa: su personalidad había cambiado de manera radical y permanente. Cuando trató de reanudar su antiguo trabajo como capataz de la construcción, la compañía comprobó que Gage había cambiado hasta tal punto para peor que no se le podía readmitir. De acuerdo con Harlow, antes del accidente, Gage era considerado «el capataz más eficiente y capaz... Posuía una mente equilibrada y era apreciado por quienes le conocían como un hombre trabajador, puntual, sensato y sagaz, muy perseverante en la ejecución de todos



Figura A. (Izquierda, de Harlow, 1860, pág. 34; derecha, de Damasio y cols., 1994, pág. 1104.)

sus proyectos» (págs. 339-340). Después del accidente, Harlow describe a Gage del siguiente modo:

Es impulsivo, irreverente y en ocasiones se permite las blasfemias más groseras (lo que antes no era habitual en él), manifestando muy poco respeto por sus compañeros; no tolera las restricciones o los consejos cuando están reñidos con sus deseos y, muchas veces es obstinado de modo pertinaz, aunque caprichoso e indeciso, concibiendo numerosos planes de operaciones futuras que, tan pronto como son organizados, abandona a su vez por otros que le parecen más viables... Su forma de ser cambió radicalmente, por lo que decididamente sus amigos y conocidos decían que «había dejado de ser Gage» (págs. 339-340).

No se dispone de resultados de pruebas psicológicas que nos indiquen lo que le ocurrió al intelecto de Phineas Gage. Sin embargo, del informe de Harlow sobre la vida de este hombre después del accidente parece que se desprende que la personalidad de Gage se alteró mucho más que su inteligencia. Phineas Gage vivió todavía 12 años más, aparentemente sin rumbo.

Después de la muerte de Gage, no se le practicó la autopsia, pero su cráneo y la barra de hierro se han conservado en un museo de la Harvard Medical School. La figura A (izquierda) muestra un dibujo realizado por Harlow que indica el tamaño de la barrena de hierro en comparación con el cráneo de Gage. Recientemente, Hanna y Antonio Damasio y sus colaboradores de la Universidad de Iowa llevaron a cabo nuevas mediciones del cráneo y utilizaron las técnicas modernas de diagnóstico por imagen para evaluar la lesión del cerebro de Gage. En la figura A (derecha) se muestra la reconstrucción del trayecto de la barrena. Esta lesionó gravemente la corteza en los lóbulos frontales de ambos hemisferios y esta lesión fue la responsable de que Gage se comportara como un niño de mal carácter, irascible, expresando una sucesión interminable de emociones intensas. Su desgraciado accidente fue una de las primeras demostraciones del importante papel que los lóbulos frontales desempeñan en la emoción y su expresión.

79

79

sables de la sensación y la expresión de las emociones con frecuencia se conocen con el nombre de sistema límbico, aun cuando originalmente el lóbulo límbico de Broca no tenía nada que ver con las emociones. El término *sistema límbico* fue popularizado en 1952 por el fisiólogo norteamericano Paul MacLean, que sostenía que las estructuras límbicas forman una de las tres divisiones funcionales principales del cerebro. Estas tres divisiones, de acuerdo con la teoría especulativa de MacLean, son el cerebro de los reptiles, el cerebro antiguo de los mamíferos y el cerebro nuevo de los mamíferos, y evolucionaron en dicho orden. De acuerdo con esta teoría, la evolución del sistema límbico (el cerebro antiguo de los mamíferos) permitió que los animales experimentaran y expresaran las emociones, y emancipó a los animales de la conducta estereotipada dictada por su tronco cerebral (el cerebro de los reptiles). En esta teoría, la evolución de la neocorteza proveyó a los animales superiores y especialmente a los seres humanos de la capacidad para resolver problemas y de un pensamiento racional (cuadro 16-2).

- 1) arqui/reptiliano
- 2) paleo/cerebro mamif
- 3) Neo/

Dificultades del concepto de sistema individual de las emociones

Hemos definido un grupo de estructuras anatómicas interconectadas que aproximadamente rodean el tronco cerebral como sistema límbico. En la medida en que muchas de estas estructuras están relacionadas con las emociones, podemos hacer referencia de forma legítima a un sistema de las emociones como sistema límbico. La investigación experimental respalda la hipótesis de que algunas de las estructuras del lóbulo límbico de Broca y del circuito de Papez desempeñan un papel en las emociones. Además, algunos de los componentes del circuito de Papez han dejado de considerarse importantes para la expresión de las emociones, como el hipocampo.

El punto decisivo parece que es un aspecto conceptual que concierne a la definición de un sistema de las emociones. ¿Qué deberíamos incluir en el sistema? Por ejemplo, si un núcleo de células del cerebro desempeña un papel tanto en las emociones como en algunas otras funciones, como el olfato o el aprendizaje y la memoria, ¿deberían incluirse? ¿Deberíamos incluir cada estructura que contribuye de alguna forma a la experiencia o a la expresión de cualquier tipo de emoción? Parte del problema es el término *sistema*. No parece lógico incluir cada estructura relacionada de alguna manera con las emociones y denominarla sistema, lo que implica que las partes funcionan juntas llevando a cabo una función común. Dada la diversidad de emociones que experimentamos, no existe razón convincente para pensar que sólo está implicado un sistema único más que diversos sistemas. Al contrario, existen pruebas de que algunas estructuras que intervienen en las emociones también participan en otras funciones; no hay ninguna relación estructura-función uno a uno. Sólo estamos empezando a conocer cómo se originan en el cerebro la experiencia y la expresión de las emociones. A pesar de que el término *sistema límbico* todavía se utiliza con mucha frecuencia, existen investigadores que tienen dudas sobre la utilidad de tratar de definir un sistema de las emociones individual y diferenciado. Nuestra estrategia será prestar atención a algunas emociones específicas, para las cuales se dispone de pruebas convincentes de la participación de algunos circuitos neurales.

MIEDO Y ANSIEDAD

Supongamos que una noche vamos andando a casa de un amigo y decidimos tomar un atajo. Empezamos a sentirnos ansiosos cuando nos encontramos en ~~calles oscuras que no son especialmente seguras. De repente, nos damos cuenta de~~ la presencia de un grupo de tipos de aspecto amenazador que se nos acercan desde el otro extremo de la calle y en estos momentos sentimos una emoción algo más intensa que una simple ansiedad: estamos asustados. Pensar en la ansiedad y el miedo que experimentaríamos en esta situación nos recordará la respuesta espectacular que la división simpática de nuestro sistema nervioso autónomo puede evocar. Tal y como se ha descrito en el capítulo 15, incluso antes que experimentemos una reacción conductual, nuestro hipotálamo orquesta una respuesta en el SNA que afecta prácticamente cada parte de nuestro cuerpo, desde

4

80

el aumento de la frecuencia cardíaca, pasando por la respiración, hasta la sudación.

Desde un punto de vista neurológico, la cuestión es cómo la información sensorial que llega se traduce en las respuestas conductuales y psicológicas asociadas con el miedo y la ansiedad. Aunque todavía no disponemos de una respuesta completa, existen diversas pruebas convincentes de que una estructura denominada *amígdala*, que se encuentra sepultada en el lóbulo temporal, desempeña un papel clave. Sin embargo, antes de abordar los estudios recientes sobre la amígdala, revisemos en primer lugar un estudio experimental con una influencia considerable, llevado a cabo en la década de los treinta, que prestó atención a la participación de los lóbulos temporales en el miedo.

Síndrome de Klüver-Bucy

→ ceguera, tendencias orales, hipersexualidad

Poco después que Papez propusiera un circuito de las emociones en el cerebro, los neurocientíficos Heinrich Klüver y Paul Bucy, de la Universidad de Chicago, pusieron de manifiesto que la extirpación bilateral de los lóbulos temporales o *lobectomía* temporal en monos *Rhesus* tiene un efecto espectacular sobre las respuestas de los animales a situaciones de miedo. La cirugía produce numerosas anomalías conductuales extrañas que Klüver y Bucy clasificaron en cinco categorías: ceguera psíquica, tendencias orales, hipermetamorfosis, alteración de la conducta sexual y cambios emocionales. Esta constelación de síntomas recibe el nombre de síndrome de Klüver-Bucy. A pesar de que nos centramos en las alteraciones de las emociones, describiremos brevemente los otros síntomas para valorar plenamente el síndrome.

Klüver y Bucy observaron que los monos al parecer experimentaban una *ceguera psíquica* porque no reconocían, según parece, los objetos comunes o no comprendían su significado a pesar del hecho de que podían verlos. Cogían y examinaban cada objeto de su campo de visión, y, como el término *tendencias orales* implica, se ponían cada objeto en la boca. Utilizaban la boca en lugar de los ojos para identificar cada objeto. Klüver y Bucy introdujeron diversos objetos en una habitación con cada mono. Los objetos incomedibles, como un ratón vivo, un espejo y un clavo, fueron examinados con la boca y desechados. Los alimentos fueron examinados de la misma forma y después ingeridos. Si se mostraba a un mono hambriento un grupo de objetos que había visto previamente, mezclados con alimentos, el mono seguía llevando a cabo el proceso de coger cada objeto para estudiarlo. Un mono hambriento normal en la misma situación se abalanzaría directamente sobre la comida. Algo que esta conducta parecía mostrar, además de la ceguera psíquica y las tendencias orales, era la irresistible compulsión a examinar cosas. Los animales parecían obsesionados por la necesidad imperiosa de precipitarse sobre cada objeto y tocarlo y ponerse cada objeto encontrado en la boca. Esta conducta es lo que Klüver y Bucy proponen para el término *hipermetamorfosis*. También identificaron cambios de la conducta sexual. Algunos de los monos mostraron un aumento sorprendente del interés por el sexo, incluyendo la masturbación, así como actos hetero y homosexuales. (Las notas experimentales de Klüver y Bucy se leen como un guión para una película de monos XXX.) Estas conductas no se observaron en los monos normales.

Los cambios emocionales de los monos con un síndrome de Klüver-Bucy estuvieron representados más espectacularmente por una aparente disminución del miedo. Por ejemplo, un mono salvaje normal evitará a los seres humanos y a otros animales. Ante un investigador, habitualmente se quedará en un rincón y permanecerá inmóvil; si se le acercan, correrá a un rincón más seguro. Este tipo de miedo y excitación no se identificó en los monos con lobectomías temporales bilaterales. Los monos sometidos al estudio experimental no sólo se acercarían y tocarían a los seres humanos, sino que incluso dejarían que el ser humano les golpeara y les cogiera. Recordemos que se trata de monos por lo demás salvajes. La misma temeridad mostraron en presencia de otros animales a los que los monos temen normalmente. Incluso después que se le acercara un enemigo natural, como una serpiente, y de ser atacado por ella, el mono retrocedería y trataría de examinarla otra vez. El lector podría pensar que esta conducta indica estupidez o la pérdida de memoria más que temeridad, pero otras pruebas sugirieron una disminución de las emociones. Por ejemplo, se identificó una disminución significativa de las vocalizaciones y de las expresiones faciales que se asocian habitualmente con las emociones. Parecía que tanto la experiencia habitual como la expresión normal de

Orígenes del sistema límbico

por Paul MacLean



Paul MacLean

Una pregunta que me ha desconcertado durante mucho tiempo, provocada por una experiencia de cuando era niño, es por qué los seres humanos, con su inteligencia incomparable, con frecuencia son empujados a comportarse de una forma que parece irracional y resulta propicia para que se metan en problemas. Después de acabar la enseñanza en el instituto, ésta y otras preguntas más universales pertenecientes al origen y el significado de la vida me convencieron para estudiar la carrera de medicina y prestar atención a las funciones del cerebro, lo que podría contribuir a responder mis preguntas más probablemente que una carrera de filosofía.

En 1947 (después de prestar servicio en el Cuerpo Médico durante la Segunda Guerra Mundial y de un breve ejercicio civil de la medicina), una beca de la U.S. Public Health me brindó la oportunidad de dedicarme a la investigación bajo los auspicios del Dr. Stanley Cobb, neuropatólogo, neuropsiquiatra y fundador del Department of Psychiatry del Massachusetts General Hospital. Mi investigación precisaba el diseño de unos electrodos perfeccionados para el registro de la actividad eléctrica cerca de la base del cerebro, especialmente la del hipotálamo, que se consideraba que desempeñaba un papel fundamental en los impulsos básicos y las reacciones emocionales. Me interesaba un proceso denominado epilepsia psicomotora, en el cual el paciente frecuentemente no padece convulsiones, sino que experimenta uno o diversos síntomas emocionales y de otro tipo, seguido de formas simples o complicadas de una conducta no recordada. Gibbs y cols. describieron que la alteración epiléptica al parecer se originaba en la región temporal anterior. Nuestros registros indicaban que la descarga de puntas alcanzaba la máxima amplitud cerca del lóbulo temporal medial, donde se localiza la corteza del hipocampo.

¿Por qué una lesión irritativa en esta región no sólo se traduce en manifestaciones emocionales, sino también en síntomas que afectan uno o más sistemas sensoriales? Tratando de encontrar una respuesta, tropecé con un artículo de Papez cuyo título era *Propuesta de un mecanismo de la emoción* (1937), en el que hacía hincapié en que la corteza del llamado «rinencéfalo», que rodea el gran lóbulo límbico de Broca, era la única corteza cerebral con conexiones hipotalámicas sólidas. Papez continuaba señalando una serie de procesos clínicos y experimentales asociados con manifestaciones emocionales o autónomas.

En 1948, en una visita a Papez, éste, diseccionando un cerebro humano, me mostró cómo las vías desde la corteza

somática, auditiva y visual alcanzan la formación hipocámpica. Más tarde escribí un artículo sobre los progresos recientes que respaldaban la teoría de Papez de las emociones, destacando los hallazgos neuroquirúrgicos de Penfield y otros que (en aquel momento y desde entonces) han proporcionado las mejores pruebas de que las estructuras en cuestión derivan información en términos de sensaciones afectivas que orientan la conducta relacionada con el instinto de supervivencia y la procreación. Para restar importancia a la función olfatoria, hice referencia al rinencéfalo como el «cerebro visceral», utilizando el término en el sentido de «intensos sentimientos internos». Más tarde comprobé que la expresión *cerebro visceral* condujo a una malinterpretación, ya que, en el lenguaje fisiológico, «visceral» sólo se aplica a las vísceras. En consecuencia, recuperé el término «límbico» de la descripción de Broca y utilicé la expresión *sistema límbico* cuando hacía referencia en un sentido modular a la corteza límbica y a sus conexiones «primarias» con el tronco cerebral. Ésta es la explicación de cómo el término *sistema límbico* se introdujo en la literatura en 1952.

La investigación continua indicaría que el sistema límbico proporciona un sustrato neural para la evolución de los mamíferos y su forma familiar de vida característica. La corteza cingular límbica parece que se identifica con formas de conducta que distinguen la transición evolutiva desde los terápsidos, un orden de los reptiles de la subclase de los sinápsidos, hasta los mamíferos (la lactancia junto con los cuidados maternos, el llanto de separación de los mamíferos y el juego).

En mi artículo sobre la teoría de Papez (y en mis escritos desde entonces) he utilizado la fenomenología de la epilepsia psicomotora y los conocimientos de sus mecanismos subyacentes para destacar la importancia de la integración límbica de la experiencia interna y externa para la propia sensación afectiva y de la realidad, los sentimientos de confianza y convicción, y el recuerdo de los acontecimientos en curso. También sugerí que debido a la estructura relativamente simple de la corteza límbica más antigua desde un punto de vista evolutivo, podría ser incapaz de comunicarse en términos verbales con la neocorteza mucho más evolucionada. He indicado que esto podría contribuir a explicar la diferencia entre lo que «sentimos» y lo que «conocemos».

82

82

las emociones se encontraban gravemente disminuidas por la lobectomía temporal. Prácticamente, todos los síntomas del síndrome de Klüver-Bucy descritos en los monos se han identificado también en los seres humanos con lesiones del lóbulo temporal. Además de los problemas de reconocimiento visual, tendencias orales e hipersexualidad, los individuos al parecer experimentan emociones «planas».

Amígdala

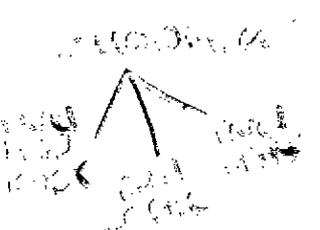
En la interpretación de los hallazgos de Klüver y Bucy, es preciso que tengamos en cuenta que se extirpó gran cantidad de tejido cerebral. La extirpación de los lóbulos temporales comprende no sólo la corteza temporal, sino también todas las estructuras subcorticales en dicha área, incluyendo la amígdala y el hipocampo. Algunos de los síntomas, en especial la ceguera psíquica, probablemente eran consecuencia de la extirpación de las áreas corticales visuales de los lóbulos temporales (v. cap. 10). Sin embargo, probablemente las alteraciones emocionales eran consecuencia de la destrucción de la amígdala. En realidad existen pruebas considerables de que la amígdala participa en numerosos aspectos de las emociones y no sólo en el miedo.

Anatomía de la amígdala. La amígdala se encuentra situada en el polo del lóbulo temporal, justo por debajo de la corteza en el lado medial. Debido a su forma de almendra, su nombre procede del término griego *amygdale*, que significa «almendra». La amígdala es un complejo de núcleos que en general se dividen en tres grupos: los núcleos basolaterales, los núcleos corticomediales y el núcleo central (fig. 16-5). Las aferencias hasta la amígdala proceden de una amplia variedad de fuentes, incluyendo la neocorteza de todos los lóbulos del cerebro, así como las circunvoluciones hipocámpica y cingular. En este caso es de especial interés el hecho de que la información a partir de todos los sistemas sensoriales se transmite hasta la amígdala, en especial a los núcleos basolaterales. Cada sistema sensorial tiene un patrón diferente de proyecciones hasta los núcleos de la amígdala y las interconexiones dentro de la amígdala permiten la integración de la información a partir de sistemas sensoriales diferentes. Existen dos vías principales que conectan la amígdala con el hipotálamo: la *vía amigdalofuga ventral* y la *estria terminal*.

Efectos de la destrucción y la estimulación de la amígdala. En diversas especies se ha demostrado que la ablación bilateral de la amígdala tiene el efecto de aplanar las emociones, de volverlas monótonas, de una manera similar al síndrome de Klüver-Bucy. La amigdalectomía bilateral puede disminuir profundamente el miedo, así como tener efectos sobre la agresión y la memoria. Existen informes de que ratas tratadas de esta forma se acercan a un gato sedado y husmean su oreja, y de que un linco salvaje se vuelve tan dócil como un gato doméstico. Se cree que la temeridad es consecuencia de la destrucción de los núcleos de la región basolateral de la amígdala. Un poco más adelante, volveremos a hablar de la participación de la amígdala en la agresión y la memoria.

Existen muy pocos casos de seres humanos con una lesión selectiva de la amígdala, pero Ralph Adolphs y sus colaboradores, de la Universidad de Iowa, recientemente estudiaron a una mujer de 30 años de edad, conocida como S. M., con una destrucción bilateral de la amígdala que era consecuencia de una enfermedad de Urbach-Wiethe. S. M. tiene una inteligencia normal y es perfectamente capaz de identificar a la gente a partir de fotografías. Sin embargo, tiene dificultades para reconocer determinadas emociones expresadas por la gente en las fotografías. Cuando se le solicitó que clasificara la emoción expresada por la cara de una persona, fue normalmente capaz de reconocer la dicha, la tristeza y la repugnancia. S. M. tiene menos probabilidades de describir una expresión de enojo como cólera y muchas menos de describir una expresión asustada como de miedo. Esto representa que una lesión selectiva de la amígdala disminuye la habilidad para reconocer el miedo.

Si la extirpación de la amígdala disminuye la expresión y el reconocimiento del miedo, ¿qué ocurre si se estimula eléctricamente la amígdala intacta? Según el lugar elegido, la estimulación de la amígdala puede conducir a un estado de mayor vigilancia o atención. En los gatos, la estimulación de la parte lateral de la amígdala puede provocar una combinación de miedo y agresión violenta. Se ha mencionado que en los seres humanos la estimulación eléctrica de la amígdala conduce a ansiedad y miedo.



(ver el caso de S.M.)

(ver el caso de S.M.)

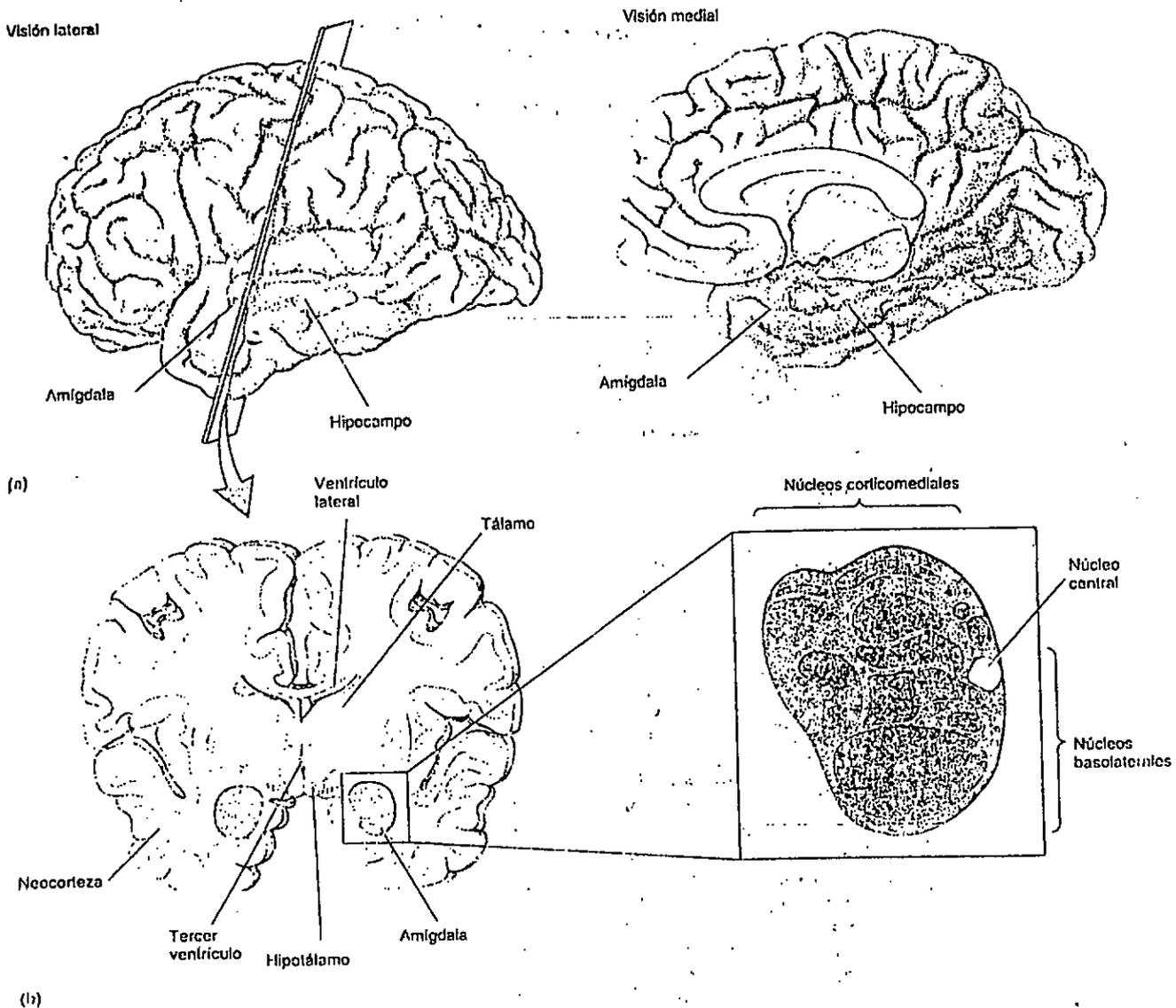


Figura 16-5. Corte transversal de la amígdala. a) Visiones lateral y medial del lóbulo temporal que muestran la localización de la amígdala en relación con el hipocampo. b) El cerebro está seccionado coronalmente para mostrar la amígdala. Los núcleos basolaterales (en rojo) reciben aferencias visuales, auditivas, gustativas y táctiles. Los núcleos corticomediales (en violeta) reciben aferencias olfatorias.

Circuito neural para el miedo aprendido

Mediante la socialización o por una experiencia dolorosa, todos aprendemos a evitar determinadas conductas por el miedo de inflirnos daño. Si, cuando éramos niños, en alguna ocasión recibimos una dolorosa descarga porque introducimos un sujetapapeles en una toma de corriente, probablemente nunca más lo volvimos a intentar. Los recuerdos asociados con el miedo pueden formarse rápidamente y son de larga duración. A pesar de que no se considera que la amígdala sea un lugar principal de almacenamiento de la memoria, al parecer participa en la provisión de un contenido emocional a los recuerdos.

Una serie de experimentos diferentes sugieren que las neuronas de la amígdala pueden «aprender» a responder a los estímulos asociados con el dolor y después de este aprendizaje dichos estímulos evocan una respuesta de miedo. En un estudio experimental llevado a cabo por Bruce Kapp y sus colaboradores, de la Universidad de Vermont, unos conejos fueron entrenados para asociar el sonido de un timbre

84

con un dolor leve. Los investigadores utilizaron el hecho de que en los conejos una señal normal de miedo es un cambio de la frecuencia cardíaca. Se introdujo al animal en una jaula y en diversas ocasiones oyó uno de los dos timbres. Un timbre fue seguido de un shock eléctrico leve aplicado a las patas a través del suelo metálico de la jaula y el otro fue benigno. Después del entrenamiento, el grupo de Kapp puso de manifiesto que la frecuencia cardíaca de los conejos desarrolló una respuesta de miedo al timbre asociado con el dolor, pero no con el timbre benigno. Antes del entrenamiento, las neuronas del núcleo central de la amígdala no respondían a los timbres utilizados en el estudio. Sin embargo, después del entrenamiento, las neuronas del núcleo central respondieron al timbre relacionado con la descarga, pero no al benigno. Joseph LeDoux, de la Universidad de Nueva York, ha puesto de manifiesto que, después de este tipo de condicionamiento del miedo, las lesiones de la amígdala eliminan las respuestas viscerales aprendidas, como los cambios de la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

LeDoux ha propuesto un circuito para explicar el miedo aprendido. La información auditiva se manda a la región basolateral de la amígdala, donde las células a su vez mandan axones hasta el núcleo central. Las eferencias desde el núcleo central se proyectan hasta el hipotálamo, que puede alterar el estado del SNA, y la sustancia gris periacueductal del tronco cerebral, que puede evocar reacciones conductuales a través del sistema motor somático (fig. 16-6).

asociación de estímulos y aprendizaje del miedo ante un estímulo

CÓLERA Y AGRESIÓN

En la cultura norteamericana, somos algo ambivalentes respecto a la agresividad, como rasgo de la personalidad, y a los actos de una agresión violenta. Castigamos a los individuos que se comportan con excesiva agresividad, pero premiamos a otros por la búsqueda agresiva de sus objetivos. El asesinato se considera un pecado capital, pero matar en tiempos de guerra no sólo se considera aceptable sino honorable. Está claro que en el ser humano distinguimos diferentes formas de agresión. Del mismo modo, podemos clasificar los diferentes tipos de agresión en los animales. Un animal puede actuar de manera agresiva respecto a otro animal por muchas razones: matarlo para obtener alimento, defender a la prole, conseguir una pareja o ahuyentar a un adversario en potencia. A pesar de que no se ha demostrado, existen ciertas pruebas de que los diferentes tipos de agresión están regulados de manera diferente por el sistema nervioso.

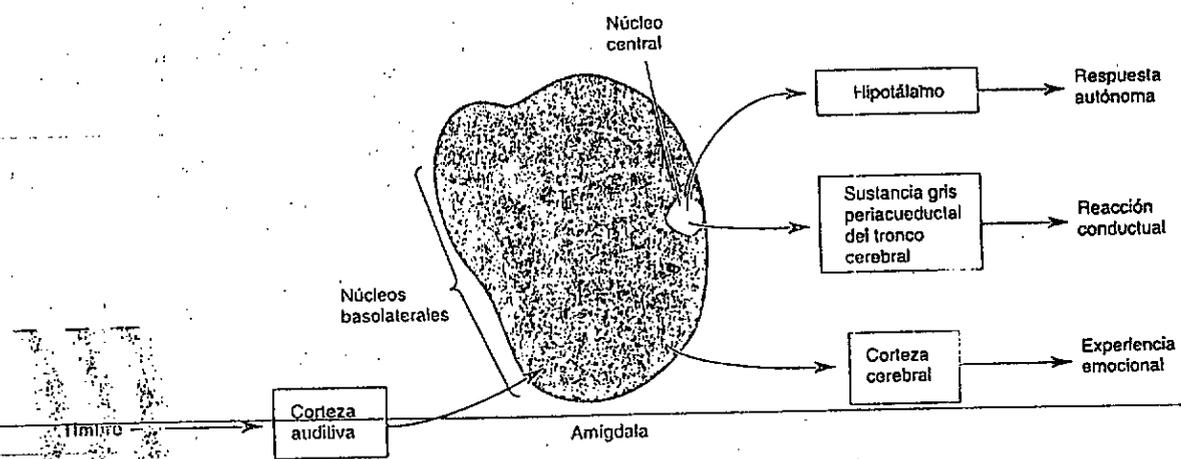


Figura 16-6. Circuito neural del miedo aprendido. Mediante entrenamiento, el sonido de un timbre se llega a asociar con el dolor. La respuesta respuesta al miedo está mediada por la amígdala. El estímulo emocional alcanza los núcleos basolaterales de la amígdala por medio de la corteza auditiva y la señal es transmitida al núcleo central. Las eferencias a partir de la amígdala se proyectan hasta la sustancia gris periacueductal del tronco cerebral, provocando la reacción conductual al estímulo, y el hipotálamo, lo que se traduce en una respuesta autónoma. Posiblemente, la experiencia de la emoción incluye algunas proyecciones hasta la corteza cerebral.

85

85

La agresión es una conducta polifacética que no es producto de un solo sistema aislado del cerebro. Un factor que tiene influencia en la agresión es el nivel de hormonas sexuales masculinas o andrógenos. En los animales se observa una correlación entre los niveles estacionales de los andrógenos y la conducta agresiva. Consecuente con uno de los papeles de los andrógenos, las inyecciones de testosterona (uno de los andrógenos) pueden aumentar la agresividad de un animal inmaduro y la castración puede disminuir la agresividad. En los seres humanos, la relación es menos clara, aunque algunos han afirmado que existe una conexión entre los niveles de testosterona y la conducta agresiva en los criminales violentos. En cualquier caso, se dispone de pruebas convincentes de un componente neurobiológico de la agresión al que prestaremos atención en este apartado.

Podemos hacer una distinción útil entre la agresión predatoria y la agresión afectiva. La agresión predatoria incluye los ataques contra un miembro de una especie diferente con la finalidad de obtener alimentos, como un león devorando a una cebra. Los ataques de este tipo se acompañan típicamente de un número relativamente insignificante de vocalizaciones y van dirigidos a la cabeza y al cuello de la presa. La agresión predatoria no se asocia con unos niveles elevados de actividad en la división simpática del SNA. La agresión afectiva sirve para expresarse más que para matar con el fin de obtener alimento y se relaciona con unos niveles elevados de actividad en la división simpática del SNA. Un animal en este estado típicamente emitirá vocalizaciones, al mismo tiempo que adopta una postura amenazadora o defensiva. Un buen ejemplo lo constituye un gato que emite bufidos y arquea su lomo cuando se le acerca un perro. Las manifestaciones conductuales y fisiológicas de ambos tipos de agresión deben ser mediadas por el sistema motor somático y el SNA, pero las vías deben tomar rumbos diferentes en algún punto para explicar las diferencias espectaculares de las respuestas conductuales.

agres
predadora

agres
afectiv

Hipotálamo y agresión

Una de las primeras estructuras que se relacionaron con la conducta agresiva fue el hipotálamo. A pesar de que algunos de los primeros estudios experimentales eran burdos según los estándares de hoy, señalaron el camino para los estudios posteriores.

Falsa furia. Los estudios experimentales llevados a cabo en la década de los veinte pusieron de manifiesto que en los gatos y perros cuyos hemisferios cerebrales habían sido extirpados tenía lugar una notable transformación conductual. Los animales, que no eran fácilmente provocables antes de la cirugía, entraban en un estado de furia violenta a la mínima provocación después de la extirpación. Por ejemplo, podía producirse una respuesta violenta mediante un acto tan afable como rascar el lomo de un perro. Este estado se denominó falsa furia, porque el animal demostraba todas las manifestaciones conductuales de la ira, pero en una situación que normalmente no causaría furia. También era falsa en el sentido de que los animales en realidad no atacarían como normalmente podrían hacerlo.

Quizás estos animales tenían toda la razón para estar furiosos después de la cirugía destructiva, pero a partir de estos experimentos puede aprenderse algo. Aunque esta situación conductual extrema fue consecuencia de la extirpación de ambos hemisferios cerebrales (telencéfalo), el efecto conductual podía invertirse haciendo la lesión sólo un poco mayor, incluyendo las porciones del diencefalo, especialmente el hipotálamo. Si el hipotálamo anterior se destruía junto con la corteza, se observaba una falsa furia, pero ésta no se identificó si la lesión se extendía incluyendo la mitad posterior del hipotálamo (fig. 16-7). Esto implica que el hipotálamo posterior podría ser especialmente importante para la expresión de la cólera y la agresión, y que normalmente es inhibido por el telencéfalo, pero es preciso que tengamos en cuenta que las lesiones eran extensas y que con una lesión más amplia podría haberse destruido algo diferente del hipotálamo posterior.

Estimulación eléctrica del hipotálamo. En una serie de estudios pioneros que se iniciaron en la década de los veinte, W. R. Hess, de la Universidad de Zúrich, investigó los efectos conductuales de la estimulación eléctrica del diencefalo. Hess practicó pequeñas trepanaciones en los cráneos de gatos anestesiados y les implantó electrodos en el cerebro. Después que el animal se despertara de la anes-

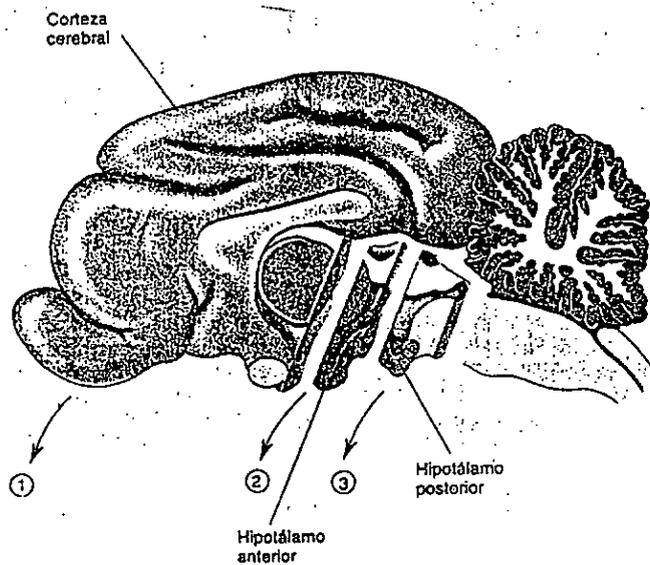


Figura 16-7. Transecciones cerebrales y falsa furia. Si se extirpan los hemisferios cerebrales y se deja intacto el hipotálamo, se origina como consecuencia una falsa furia (1). Se obtiene un resultado similar si se extirpa el hipotálamo anterior además de la corteza cerebral (1 + 2). Si se elimina el hipotálamo posterior además del anterior (1 + 2 + 3), no se obtiene falsa furia.

tesia, a través de los electrodos, se pasó una pequeña corriente eléctrica y se observaron los efectos conductuales. Se estimularon diversas estructuras, pero en este caso prestaremos atención a los efectos de excitar las diferentes regiones del hipotálamo. La variedad de respuestas a partir de la estimulación de partes ligeramente diferentes del hipotálamo es sorprendente si consideramos que es una parte tan pequeña del cerebro. Según el lugar donde se aplica el electrodo, la estimulación puede provocar que el animal husmee, jadee, coma o exprese conductas características de miedo o furia. Estas reacciones conductuales ilustran las dos funciones principales del hipotálamo descritas en el capítulo 15: la homeostasia y la expresión emocional. Pueden ser cambios de la frecuencia cardíaca, la dilatación pupilar y la movilidad gastrointestinal, por nombrar sólo algunas. Dado que la estimulación de algunas partes del hipotálamo también desencadena una conducta característica de miedo y furia, formulamos la hipótesis de que el hipotálamo constituye un importante componente del sistema que normalmente interviene en la expresión de estas emociones.

La expresión de la furia que Hess evocó mediante una estimulación hipotálmica fue similar a la falsa furia identificada en los animales cuyos hemisferios cerebrales se habían extirpado. Con una aplicación pequeña de corriente eléctrica, un gato escupiría, gruñiría, doblaría las orejas hacia atrás y su pelo se pondría de punta. Esta compleja serie de conductas normalmente se producirían cuando el gato se sintiera amenazado por un enemigo. En ocasiones, el gato podía correr súbitamente como si huyera de un agresor imaginario. Si se aumentaba la intensidad de la estimulación, el animal podía atacar de forma real, dando manotazos con una pata o saltando sobre el adversario imaginario. Cuando la estimulación se interrumpió, la furia desapareció tan rápidamente como empezó y el gato incluso podía enroscarse plácidamente o quedarse dormido.

En una serie de estudios llevados a cabo en la Yale University Medical School en la década de los sesenta, John Flynn puso de manifiesto que la agresión afectiva y la agresión predatoria podían desencadenarse estimulando diferentes áreas del hipotálamo (fig. 16-8). La agresión afectiva (también conocida como amenaza de ataque) se identificó con la estimulación del hipotálamo medial. De forma parecida a la respuesta de furia descrita por Hess, el animal arquearía su lomo, emitiría bufidos y escupiría, pero habitualmente en realidad no atacaría a

una víctima, como una rata cercana. La agresión predatoria (denominada por Flynn ataque de mordedura silenciosa) fue evocada mediante la estimulación del hipotálamo lateral. Aunque el lomo del animal podría estar algo arqueado y los pelos ligeramente de punta, la agresión predatoria no se acompañó de los espectaculares gestos amenazadores de la agresión afectiva. No obstante, en este «ataque silencioso», el gato se movería con rapidez hacia la rata y mordería ferozmente su cuello.

Mesencéfalo y agresión

Existen dos vías principales, por medio de las cuales el hipotálamo manda señales relacionadas con la función autónoma hasta el tronco cerebral: el haz prosencefálico medial y el fascículo longitudinal dorsal. Los axones procedentes del hipotálamo lateral forman parte del haz prosencefálico medial y se proyectan hasta el área tegmental ventral del mesencéfalo. La estimulación del área tegmental ventral puede provocar conductas características de la agresión predatoria, al igual que la estimulación del hipotálamo lateral. Al contrario, las lesiones del área tegmental ventral pueden interrumpir conductas agresivas ofensivas. Un hallazgo que sugiere que el hipotálamo influye en la conducta agresiva por su efecto sobre el área tegmental ventral es que la estimulación hipotalámica no evocará ninguna agresión si se secciona el haz prosencefálico medial. Es interesante destacar que la conducta agresiva no es eliminada por completo por esta cirugía, lo que sugiere que esta vía es importante cuando el hipotálamo participa, pero que no siempre es necesario que esto ocurra.

El hipotálamo medial manda axones a la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo por medio del fascículo longitudinal dorsal. La estimulación eléctrica de la sustancia gris periacueductal puede producir una agresión afectiva y las lesiones localizadas aquí pueden interrumpir esta conducta.

Amígdala y agresión

En nuestra descripción de la neurobiología de la ansiedad y el miedo, comprobamos que la amígdala desempeña un papel decisivo. En un experimento llevado a cabo por el científico norteamericano Karl Pribram y sus colaboradores en 1954 se puso de manifiesto que las lesiones de la amígdala produjeron un efecto importante sobre las interacciones sociales en una colonia de ocho monos *Rhesus* machos. Al haber vivido juntos durante cierto tiempo, los animales habían establecido una jerarquía social. La primera intervención llevada a cabo por los investigadores fue provocar lesiones bilaterales de la amígdala en el cerebro del mono más dominante. Al regresar el animal a la colonia, ocupó el puesto inferior de la jerarquía y el mono que antes era el subordinado siguiente llegó a ser el dominante. Posiblemente, el segundo mono de la jerarquía descubrió que «el mandamás» se había vuelto más plácido y era menos difícil desafiarse. Después de llevar a cabo una amigdalectomía en el nuevo mono dominante, éste también pasó a ocupar el último puesto de la jerarquía. Esto sugiere que la amígdala es importante para la agresión normalmente relacionada con mantener una posición en la jerarquía social.

Los estudios experimentales en los que se estimularon eléctricamente o se destruyeron subdivisiones de la amígdala sugieren que ésta tiene efectos múltiples sobre la conducta agresiva por medio de sus conexiones con el hipotálamo y otras estructuras. Posiblemente, la estimulación eléctrica de los núcleos basolaterales produce una agresión afectiva por los efectos de los eferentes en la vía amígdalo-fuga ventral sobre el hipotálamo y los núcleos del tronco cerebral. Las lesiones de los núcleos basolaterales disminuyen la agresividad afectiva.

Los núcleos corticomediales tienen una influencia inhibitoria sobre la agresión. Las neuronas de estos núcleos mandan axones a través de la estría terminal hasta el hipotálamo. Las lesiones de los núcleos corticomediales o de la estría terminal aumentan considerablemente la agresión predatoria. Por consiguiente podemos deducir que esta parte de la amígdala normalmente puede tener un efecto inhibitorio sobre el hipotálamo, suprimiendo la agresión predatoria.

Cirugía para disminuir la agresión humana. Al descubrir que la agresión disminuye mediante la amigdalectomía en los animales, algunos cirujanos consideraron que sería posible modificar de forma similar la conducta agresiva en seres hu-

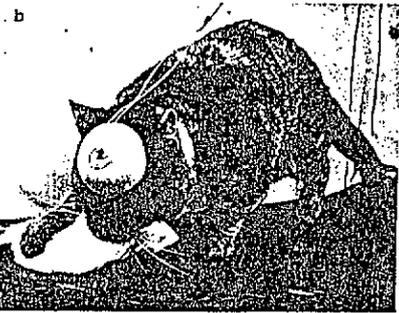


Figura 16-8. Reacciones de furia en gatos con una estimulación hipotalámica. a) La estimulación del hipotálamo medial produce una agresión afectiva (amenaza de ataque). b) La estimulación del hipotálamo lateral evoca una agresión predatoria (ataque de mordedura silenciosa). (De Flynn, 1967, pág. 45.)

manos violentos. Algunos investigadores consideraban que la conducta violenta frecuentemente era consecuencia de la epilepsia del lóbulo temporal. En una amigdalectomía humana, se pasan electrodos a través del cerebro hasta el lóbulo temporal. Llevando a cabo registros neurales a lo largo del recorrido y con técnicas de diagnóstico por imagen, utilizando rayos X para visualizar los electrodos, es posible introducir la punta del electrodo en la amígdala. A través del electrodo se pasa una corriente eléctrica o se inyecta una solución para destruir toda o parte de la amígdala. Los informes clínicos describen que es bastante eficaz para reducir la conducta asocial agresiva, aumentando la capacidad para concentrarse y disminuyendo la hiperactividad y las convulsiones.

Este tipo de cirugía cerebral, un método de tratamiento de las alteraciones conductuales, se denomina psicocirugía. A principios de siglo era frecuente tratar las alteraciones graves que incluían ansiedad, agresión o neurosis con técnicas psicocirúrgicas, incluyendo la lobotomía frontal (cuadro 16-3). Sin embargo, la destrucción de una parte significativa del cerebro es una medida drástica. La extirpación de la amígdala y/o de otras estructuras es irreversible, y no se puede saber hasta después de la recuperación si se ha producido una lesión involuntaria de la función cognitiva o conductual.

Serotonina y agresión

Los estudios indican que el neurotransmisor serotonina puede participar en la agresión. Las neuronas que contienen serotonina se localizan en los núcleos del rafe del tronco cerebral, ascienden por el haz prosencefálico medial y se proyectan hasta el hipotálamo y diversas estructuras límbicas relacionadas con las emociones (v. fig. 15-12).

Una asociación identificada entre la serotonina y la agresión procede de los estudios de agresión inducida en roedores. Los ratones y ratas que se encuentran aislados en una pequeña jaula durante 4 semanas frecuentemente se vuelven hiperactivos y sumamente agresivos con otros ratones. A pesar de que el aislamiento carece de efecto sobre el nivel de serotonina en el cerebro, se produce una disminución de la *tasa de recambio* (la tasa de síntesis, liberación y resíntesis) de este neurotransmisor. Además, esta disminución sólo se identifica en los ratones que más tarde se vuelven inusualmente agresivos, pero no en los ratones no afectados por el aislamiento. Asimismo, los ratones hembra típicamente no se vuelven más agresivos después del aislamiento y no muestran una disminución del recambio de serotonina. Las pruebas indican que los fármacos que bloquean la síntesis o liberación de serotonina aumentan la conducta agresiva. En un estudio se administró a ratas el fármaco paraclorofenilalanina (PCPA), que bloquea la síntesis de serotonina, y se observó un aumento de los ataques de las ratas a los ratones.

Recientemente se han utilizado técnicas de DNA recombinante para producir ratones con un déficit de determinado receptor de la serotonina (el receptor 5-HT_{1B}). Se sabe que la activación de este receptor disminuye la agresión. Los ratones mutantes con un déficit del receptor se comportaron normalmente y no fueron anormalmente agresivos, viviendo juntos como grupo; pero cuando se les puso en una situación estresante, como la introducción de un nuevo ratón en su jaula, los ratones mutantes fueron mucho más agresivos. Una pregunta importante es dónde se localizan los receptores de la serotonina. Las técnicas de marcado anatómico indican que pueden localizarse en la amígdala y en la sustancia gris periacueductal, así como en los núcleos del rafe y los ganglios basales. La localización de este receptor en estructuras que participan en la conducta agresiva ofrece la posibilidad de relacionar los estudios farmacológicos de la serotonina con la investigación conductual que hemos examinado.

REFUERZO Y RECOMPENSA

A principios de la década de los cincuenta, James Olds y Peter Milner, del California Institute of Technology, llevaron a cabo un experimento en que se implantó un electrodo en el cerebro de una rata, de modo que podía ser estimulada localmente en cualquier momento. La rata se paseaba libremente por una caja de unos 18 cm². Cada vez que la rata llegaba a una determinada esquina de la caja, su cerebro era estimulado. Después de la primera estimulación, la rata empezó a andar,

confirma la columna medial del tálamo encefálico y delante del 4º ventrículo detrás de la protuberancia forma parte del prosencefalo

sustancia que rodea el acueducto cerebral en el mesencefalo (reduc de dolor)

Lobotomía frontal

Desde los descubrimientos de Klüver, Bucy y otros investigadores de que las lesiones cerebrales pueden alterar la conducta emocional, los clínicos han ensayado la cirugía como un medio de tratamiento de los trastornos conductuales del ser humano. Probablemente, ninguna otra operación cerebral ha recibido tanta cobertura de los medios de comunicación como la lobotomía frontal. Con independencia de que sea un libro de ciencia ficción o una canción de *punk rock*, se cuentan historias de la cirugía que altera la mente. Hoy día, a muchos individuos les resulta difícil de imaginar que la destrucción de gran parte del cerebro años atrás era considerada terapéutica. En realidad, en 1949 se concedió el premio Nobel de Medicina al Dr. Egas Moniz por sus progresos en la técnica de la lobotomía frontal. Todavía resulta más extraño el hecho de que Moniz recibió un disparo de un paciente en la columna vertebral que lo dejó parcialmente paralizado (una tragedia o la justicia poética, según cuál sea su punto de vista). Nadie ha vuelto a oír hablar de las lobotomías, pero después de la Segunda Guerra Mundial se llevaron a cabo cientos de miles de operaciones.

Las bases teóricas apenas han respaldado el desarrollo de la lobotomía. En la década de los treinta, John Fulton y Carlyle Jacobsen, de la Yale University, mencionaron que las lesiones del lóbulo frontal tenían un efecto sedante en los chimpancés. Se ha sugerido que las lesiones frontales tienen este efecto debido a la destrucción de las estructuras límbicas y, en especial, de las conexiones con la corteza frontal y cingular. Es triste decir que esta cirugía drástica se llevaba a cabo sólo con un principio rector: el sistema límbico controla las emociones; por consiguiente, los individuos con problemas emocionales pueden ser tratados mediante una destrucción de parte de este sistema. En otras palabras, un poco de emoción es algo saludable, pero un exceso de emociones es debilitante y puede corregirse con cirugía.

Para producir las lesiones de los lóbulos frontales se utilizaron una variedad asombrosa de técnicas. En la modalidad conocida como lobotomía transorbitaria, que aparece en la figura A, se insertaba una especie de bisturí a través del fino hueso de la parte superior de la órbita ocular. Después se hacía girar el mango medial y lateralmente para destruir las células y las vías de interconexión. Miles de personas fueron lobotomizadas con esta técnica porque era tan simple que incluso podía llevarse a cabo en el consultorio del médico. Con esta técnica, denominada por algunos «psicocirugía del punzón», el médico no podía ver

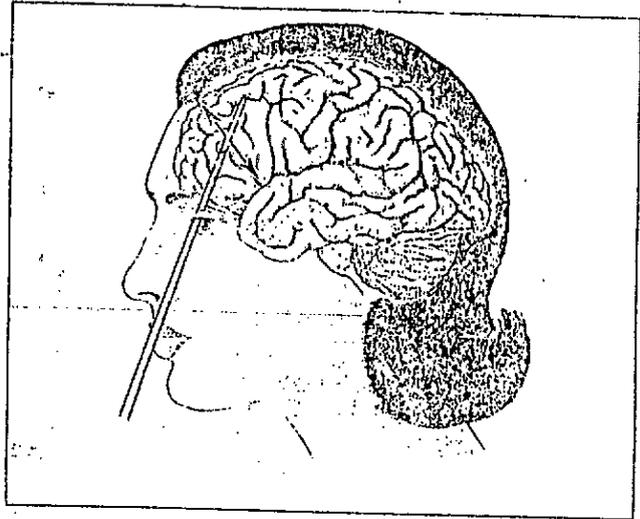


Figura A

lo que se estaba destruyendo. No obstante, no dejaba cicatrices externas.

Según se informa, la lobotomía frontal produjo efectos beneficiosos en los individuos con alteraciones muy diversas, incluyendo psicosis, depresión y diversas neurosis. El efecto de la cirugía se describió como el alivio de la ansiedad y de los pensamientos que eran insoportables. Sólo más tarde apareció un patrón de efectos adversos mucho menos agradables. Aunque la lobotomía frontal puede llevarse a cabo con apenas disminuir del cociente intelectual o pérdida de memoria, tiene otros efectos profundos. Los cambios que al parecer guardan relación con el sistema límbico son un embotamiento de las respuestas emocionales y una pérdida del componente emocional de los pensamientos. Además, frecuentemente se observa que los pacientes lobotomizados desarrollan una «conducta inapropiada» o presentan una disminución evidente de los principios morales. De forma parecida a Phineas Gage, los pacientes tienen dificultades considerables para planificar y trabajar en pos de unos objetivos. Los individuos lobotomizados tienen problemas de concentración y se distraen con mucha facilidad.

Con nuestros modestos conocimientos sobre los sistemas de circuitos neurales, que son la base de las emociones y de otras funciones cerebrales, es difícil justificar la destrucción de gran parte del cerebro. Por fortuna, el tratamiento a base de una lobotomía disminuyó con mucha rapidez, y hoy en día, en lugar de ello, para las alteraciones emocionales de gravedad se utiliza primordialmente un tratamiento con fármacos.

pero regresó rápidamente a su lugar inicial y fue estimulada de nuevo. Pronto la rata permanecía todo el tiempo en un rincón aparentemente buscando la estimulación eléctrica. En una brillante vuelta de tuerca de este experimento, Olds y Milner montaron una nueva caja para la rata que contenía una palanca que, al pisarla, distribuiría un breve estímulo al cerebro (fig. 16-9). Al principio la rata deambulaba por la caja y pisaba la palanca por accidente, pero al cabo de poco tiempo pisaba la palanca repetidamente. Esta conducta se denomina autoestimulación eléctrica. En ocasiones, las ratas participan de tal modo pisando la palanca que rechazan la comida y el agua, y sólo interrumpen la actividad después de un colapso por agotamiento.

Por consiguiente, se descubrió el refuerzo de la estimulación cerebral que plantea numerosas preguntas. ¿Qué estructuras deben estimularse para obtener este tipo de refuerzo? ¿Por qué la rata se estimula repetidamente a sí misma? ¿Es agradable el efecto? ¿Siente la rata algo similar a la satisfacción que le proporciona la comida o el sexo? El hallazgo inesperado de Olds y Milner encaminó numerosos estudios posteriores. Descifrar los mecanismos neurales, que son la base de esta forma artificial de refuerzo, arrojará luz sobre la base fisiológica de las conductas de refuerzo normales, como comer, beber y la actividad sexual, y de las conductas anómalas, como la adicción.

Autoestimulación eléctrica y refuerzo

No está claro por qué las ratas pisaban repetidamente la palanca en los experimentos de autoestimulación eléctrica de Olds y Milner. Una interpretación es que la rata obtuvo una sensación positiva de la estimulación y por esta razón regresó a por más. Así pues, los lugares del cerebro que conducen a la estimulación de refuerzo se bautizaron con el nombre de centros de placer. Sin embargo, dicho término falsea los resultados de los experimentos en dos sentidos significativos. En primer lugar, no sabemos si se experimentó una sensación como el placer. Quizá, la

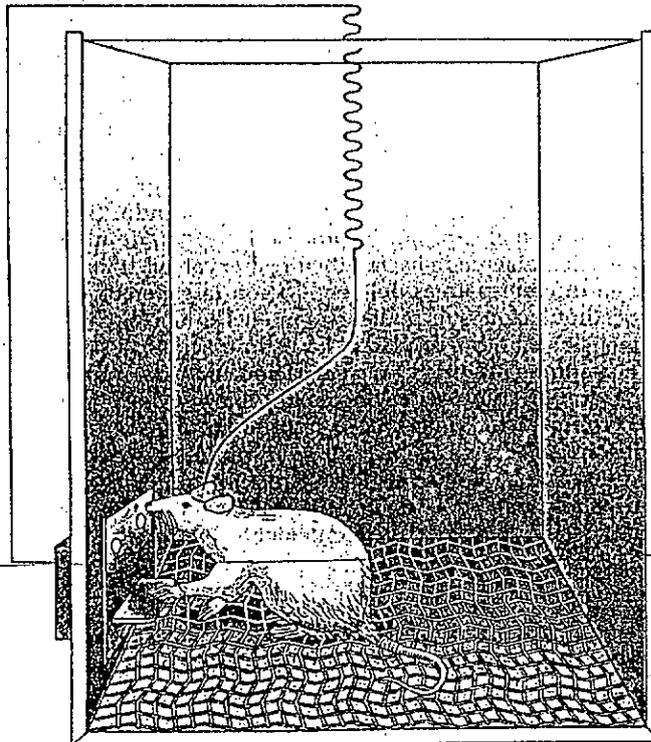


Figura 16-9. Autoestimulación eléctrica por parte de una rata. Cuando la rata presiona la palanca, recibe una breve corriente eléctrica hasta un electrodo de su cerebro.

autoestimulación logra que la rata desee mayor estimulación sin que sea placentera. Sabemos que los seres humanos en ocasiones se sienten impulsados a comer o a beber alcohol incluso cuando estas conductas no evocan una sensación placentera. En segundo lugar, aunque la estimulación sea agradable, podría no existir un «centro» concreto responsable del refuerzo. Quizá, la estimulación en un número elevado de lugares diseminados de manera difusa producirá una autoestimulación o es posible que la estimulación afecte los haces de los axones antes que un núcleo de células.

En las décadas siguientes al descubrimiento de Olds y Milner, en las estructuras límbicas y otras partes del cerebro de las ratas se han identificado numerosos lugares de autoestimulación. Estos incluyen el *área septal*, el hipotálamo lateral, el haz prosencefálico medial, el área tegmental ventral y la protuberancia dorsal (figura 16-10). La estimulación del haz prosencefálico medial produce un potente refuerzo y se ha estudiado más que cualquier otra estructura. Un número menor de lugares produce una conducta de aversión cuando son estimulados eléctricamente. Por ejemplo, los animales evitarán activamente la conducta que se traduce en la estimulación de determinadas partes de su cerebro. También aprenden a ejecutar tareas que finalizan la estimulación de estos lugares. Estos «centros de desagradado» o sitios de refuerzo negativo se localizan en mayor número de las partes mediales del hipotálamo y zonas laterales del área tegmental del mesencéfalo. La estimulación en estas localizaciones puede evocar un sentimiento negativo, como el miedo, o puede excitar una vía que suele ser activa en una situación de refuerzo negativo, como escapar de un predador.

Estimulación cerebral en los seres humanos

Para determinar las sensaciones evocadas por la estimulación cerebral, sería deseable estimular el cerebro de una persona y preguntarle cómo se siente. Por supuesto, esto normalmente no es posible o ético. No obstante, algunos procedimientos quirúrgicos llevados a cabo en seres humanos precisan que el individuo esté alerta durante la cirugía y que su cerebro sea estimulado eléctricamente. Tal y como hemos mencionado en otras partes del libro, el ejemplo más común es el tratamiento quirúrgico de la epilepsia grave. Cuando el cerebro es estimulado eléctricamente, en ocasiones se evocan sentimientos agradables, de modo que el término *centro del placer* quizá no sería inapropiado por completo. Sin embargo, en algunos casos, cuando un paciente puede autoestimularse eléctricamente, el sitio cerebral escogido para la estimulación repetida no provoca una sensación agradable. ¿Por qué lo hace? Para contestar a esta pregunta prestemos atención a los dos pacientes estudiados por Robert Heath, de la Tulane University School of Medicine, en la década de los sesenta.

El primer paciente experimentaba una narcolepsia grave. Podía pasar bruscamente de un estado de vigilia a uno de sueño profundo. (La narcolepsia y el sueño se describirán en el cap. 17.) El proceso interfería de manera significativa con su vida y evidentemente le hacía difícil conservar un trabajo. Se le aplicaron 14 electrodos en diferentes áreas del cerebro con la esperanza de identificar un lugar de autoestimulación que pudiera mantenerle alerta. Cuando estimuló su hipocampo, mencionó un ligero placer. La estimulación de su tegmento mesencefálico le hizo sentirse alerta, pero la sensación fue desagradable. El lugar que escogió para una autoestimulación frecuente fue el área septal del prosencefalo (fig. 16-11). La estimulación de esta área le produjo una sensación de alerta placentera que describió como en aumento hasta llegar a un orgasmo. Mencionó que en ocasiones pulsaría más y más el botón, tratando sin éxito de alcanzar un orgasmo, en último término acabando con una sensación de frustración. A pesar de ello, el lugar autoestimulado más frecuentemente se asociaba con una sensación positiva.

El caso del segundo paciente es algo más complejo. Se le implantaron electrodos en 17 lugares del cerebro con la esperanza de identificar exactamente dónde se localizaba su grave epilepsia. Mencionó sensaciones agradables con la estimulación del área septal y el tegmento mesencefálico. Coherentemente con el primer caso descrito previamente, la estimulación del área septal se asoció con sensaciones sexuales. La estimulación del mesencéfalo le produjo una sensación de «embriaguez feliz». Otras sensaciones positivas se identificaron con la estimulación de la amígdala y el núcleo caudado. Es interesante destacar que el lugar estimulado más frecuentemente se localizó en el tálamo medial, aun cuando la estimulación a este ni-

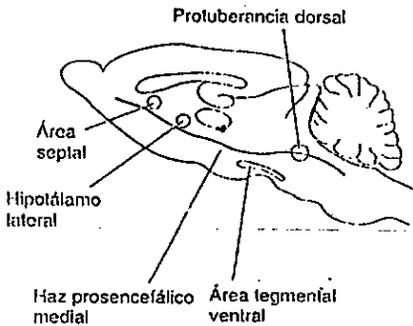


Figura 16-10. Sitios de autoestimulación en el cerebro de la ratita. Las ratas se autoestimularán cuando los electrodos se apliquen en las áreas de color rojo.

vel le provocó una sensación irritable, menos agradable que la de otros puntos. El paciente indicó que la razón de que estimulara sobre todo esta área era que le producía la sensación de que estaba a punto de recordar algo. Repitió la estimulación en un vano intento de traer el recuerdo a su memoria, a pesar de que, al final, este proceso demostró ser frustrante.

Los dos casos específicos que se acaban de describir y muchos otros nos encaminan a la conclusión de que la autoestimulación de diversos lugares del cerebro humano no siempre es sinónimo de placer. Frecuentemente, la estimulación se asocia con cierta recompensa o una recompensa anticipada, pero la experiencia no siempre es agradable.

Dopamina y refuerzo

Una explicación propuesta del elevado número de lugares diseminados de autoestimulación es que están interconectados por una vía común que interviene en la conducta de recompensa normal. Es interesante observar que las elevadas tasas de autoestimulación se obtienen con los electrodos aplicados en el haz prosencefálico medial y el área tegmental ventral. Tal y como se ha descrito en el capítulo 15, los cuerpos celulares de las neuronas dopaminérgicas se localizan en el área tegmental ventral (así como en la sustancia negra) del mesencéfalo y mandan axones a través del haz prosencefálico medial a numerosas áreas del cerebro (v. figura 15-14). El haz prosencefálico medial también contiene fibras descendentes que posiblemente podrían transmitir las señales de recompensa hasta el área tegmental ventral.

También se dispone de pruebas farmacológicas que relacionan la dopamina con el refuerzo de la conducta. Los agonistas dopaminérgicos, como la anfetamina, aumentan la tasa de autoestimulación. La inyección de un fármaco que bloquea los receptores DA (p. ej., el haloperidol) a una rata disminuye la autoestimulación. Sin embargo, este hallazgo ha de interpretarse con precaución ya que la dopamina también es importante para el control del movimiento cerebral. En el capítulo 14 comprobamos que la degeneración de la sustancia negra provoca la enfermedad de Parkinson. Por consiguiente, es muy probable que las ratas a las que se les administran antagonistas DA simplemente no puedan accionar la palanca, a pesar de que no parece que sea así.

Aunque numerosas pruebas sugieren que la dopamina participa en el refuerzo y la recompensa, no está clara la naturaleza de la asociación. De hecho, algunos datos experimentales son difíciles de reconciliar con la hipótesis de que las neuronas dopaminérgicas del haz prosencefálico medial desempeñan un papel decisivo. Por ejemplo, algunos estudios han puesto de manifiesto que la sección del haz prosen-

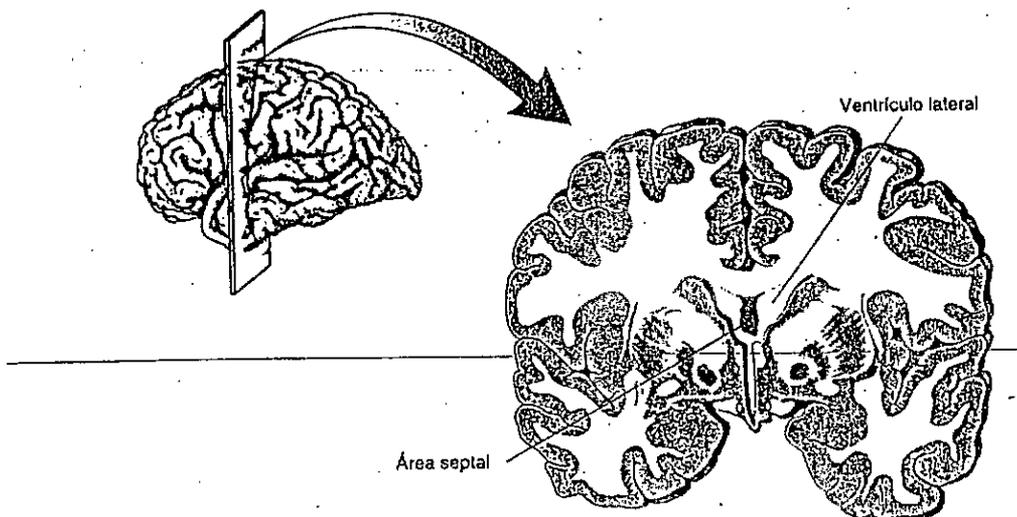


Figura 16-11. Área septal. El área septal se localiza en el prosencéfalo rostral, debajo del ventrículo lateral.

cefálico medial no tiene un efecto devastador sobre la autoestimulación que se podría prever. También es importante recordar que los sitios de autoestimulación no son idénticos a los sitios cerebrales que reciben aferencias dopaminérgicas del mesencéfalo. Por tanto, estamos ante una situación incierta; en la cual los estudios experimentales farmacológicos sugieren un importante papel para la dopamina, pero los estudios de las lesiones, entre otros, suscitan dudas. Es posible que la dopamina sea importante en algunas situaciones, pero no puede ser simplemente el transmisor de la recompensa para el cerebro.

CONCLUSIONES

Hemos examinado diversas vías neurales que al parecer intervienen en la experiencia y la expresión de las emociones. Nuestro enfoque ha sido, en cierto modo, contrario al adoptado por Papez y sus colaboradores en la década de los treinta. Con gran discernimiento, Papez propuso un gran sistema de las emociones, el cual incluía numerosas estructuras a lo largo de la línea media del cerebro. A pesar de que el papel de cada estructura estaba lejos de estar claro, Papez sabía que estaban conectadas desde un punto de vista anatómico. Nuestra descripción de los mecanismos cerebrales de las emociones se ha centrado en un pequeño número de estructuras. Más que evaluar cada componente del circuito de Papez, hemos desarrollado los pequeños circuitos que los estudios experimentales sugieren que intervienen más claramente en las emociones. Algunas estructuras, como la amígdala, al parecer son importantes para diversas emociones diferentes.

Hemos dedicado buena parte del capítulo a una descripción del miedo y la agresión, pero no hemos descrito la fisiología, que es la base de muchas otras emociones, como el odio y la dicha. La razón de ello es simplemente las limitaciones de la técnica experimental. Para estudiar las emociones tendríamos que evocar de manera fidedigna dicha emoción en un animal y después encontrar un medio de describir las respuestas. Ésta es la razón de que estemos más cerca de comprender el sistema de circuitos neurales que participan en la expresión emocional que en la experiencia emocional. Incluso es preciso considerar de manera crítica los estudios de autoestimulación eléctrica en el ser humano, porque el efecto de la estimulación no es simplemente una sensación agradable ni los cerebros eran completamente normales para iniciar los estudios con ellos.

Para los capítulos posteriores, habrá que tener en cuenta que las estructuras relacionadas aparentemente con las emociones también desempeñan otras funciones. Durante un tiempo considerable, después de que Broca definiera el lóbulo límbico, se consideraba que principalmente era un sistema olfatorio. Y aun cuando nuestra perspectiva ha cambiado considerablemente desde la época de Broca, las partes del cerebro relacionadas con el olfato se han incluido en la definición del sistema límbico. En el capítulo 19 comprobaremos que algunas de las estructuras límbicas también son importantes para el aprendizaje y la memoria. ¿De qué modo evolucionaron estas estructuras para desempeñar tantas funciones? En realidad, no lo sabemos. Se han identificado relaciones interesantes entre las emociones, la memoria y el olfato. Los acontecimientos emocionales habitualmente se traducen en recuerdos especialmente perdurables. Muchos individuos también consideran que el olfato (p. ej., la fragancia de un determinado perfume) evoca recuerdos con mucha intensidad.

**PALABRAS
CLAVE**

¿Qué son las emociones?
Teoría de James-Lange
Teoría de Cannon-Bard

Concepto de sistema límbico
Lóbulo límbico
Círculo de Papez
Sistema límbico

Miedo y ansiedad
Síndrome de Klüver-Bucy
Amígdala
Núcleos basolaterales
Núcleos corticomediales

Cólera y agresión
Agresión predatoria
Agresión afectiva
Falsa furia
Haz prosencefálico medial
Fascículo longitudinal dorsal
Sustancia gris periacueductal
Psicocirugía

Refuerzo y recompensa
Autoestimulación eléctrica
Centros de placer

1. De acuerdo con las teorías de James-Lange y de Cannon-Bard de las emociones, ¿cuál es la relación entre la ansiedad que sentiría después de quedarse dormido el día de un examen y sus respuestas físicas a la situación?
2. ¿De qué modo ha cambiado desde la época de Broca la definición del sistema límbico y las ideas sobre su función?
3. ¿Qué procedimientos provocarán una reacción de furia anormal en un animal de experimentación? ¿Cómo sabemos que los animales *sienten* furia?
4. ¿Qué cambios de las emociones observaron Klüver y Bucy después de llevar a cabo una lobectomía temporal? De las numerosas estructuras anatómicas que extirparon, ¿cuál se considera íntimamente relacionada con los cambios de carácter?
5. ¿Por qué la práctica de una amigdalectomía bilateral en un mono dominante de una colonia origina como consecuencia que dicho mono se convierta en un subordinado?
6. ¿Produce siempre placer la estimulación de los «centros de placer»? ¿Por qué razón una rata se autoestimula repetidamente una parte de su cerebro aun cuando su experiencia no sea agradable?
7. ¿Cuáles son las pruebas de que la dopamina desempeña un importante papel en el refuerzo? ¿Cuáles son las pruebas de lo contrario? ¿Qué anomalía de la conducta se relacionó con la dopamina en el capítulo 15?
8. ¿Qué presunciones sobre las estructuras límbicas son la base del tratamiento quirúrgico de los trastornos emocionales?

**CUESTIONES
DE REVISIÓN**



LA RESPUESTA AL ESTRÉS

Lic. Ma. Gabriela Sánchez Negrete.

Existe una respuesta estereotipada al estrés mediada primariamente por la activación del eje Hipotálamo–Hipófiso–Adrenal (H-H-A) y el sistema nervioso autonómico (SNA). Estos sistemas son activados en respuestas a estresores endógenos o exógenos, pudiendo ser metabólicos, fisiológicos, infecciosos, inflamatorios o emocionales. Los sistemas de respuesta al estrés funcionan para re-establecer el estado de equilibrio después que ha sucedido un disturbio, y por ello es que todas las respuestas que se ponen en marcha han sido denominadas “Respuestas Adaptativas” (Seyle, H.).

La respuesta al estrés se caracteriza por una adaptación central que lleva a un estado de alerta y vigilancia (“arousal”), incremento en la atención focalizada y agresión, e inhibición de las vías que sirven para funciones vegetativas. Periféricamente la adaptación al estrés conduce a la movilización de energía para que esta llegue al SNC y a los músculos necesarios. En esta respuesta, se observa un aumento en la frecuencia cardíaca, en la presión arterial y en la frecuencia respiratoria. La gluconeogénesis y la lipólisis aumentan la producción de energía. La reproducción y el crecimiento se detienen, al igual que en el sistema inmune prevalece la inmunosupresión, lo que restringe la respuesta inmunológica.

Esta respuesta al estrés debe ser eficiente en frenar su propia actividad, esto se logra por medio de lazos de retroalimentación inhibitorios, cortos y largos. Esta respuesta de freno, está mediada, principalmente, por los glucocorticoides y sus receptores específicos (tipo I; tipo II).

EL péptido de liberación de corticotrofina “CRH”, es el mediador principal de la activación del eje H-H-A. Es una hormona peptídica localizada, principalmente, en los núcleos paraventriculares del hipotálamo. Otro péptido, la argininasopresina (AVP), localizada en la misma región hipotalámica, actúa generando una amplificación en la secreción de la hormona hipofisaria adrenocorticotrofina (ACTH) inducida por CRH. La evidencia reciente le asigna un rol importante en sostener la activación del eje H-H-A durante el estrés.

La ACTH, por su parte actúa sobre la corteza suprarrenal estimulando la producción de glucocorticoides. Los glucocorticoides son los que principalmente frenan la respuesta al estrés, actuando a *nivel cerebral* (hipotálamo, hipocampo, Locus coeruleus) (lazos de retroalimentación inhibitorio largos), *hipofisario* (lazo de retroalimentación corto) e incluso sobre la propia *glándula adrenal* frenando su propia síntesis (lazo de retroalimentación ultra corto). Los glucocorticoides ejercen su acción inhibitoria en estos tres niveles, a través de respuestas rápidas pero también lentas. Las respuestas lentas involucran la modulación de la expresión de diferentes genes involucrados en la activación de este eje.

Los receptores a glucocorticoides son proteínas intracelulares y los glucocorticoides, dada su naturaleza lipídica, entran a las células atravesando las membranas plasmáticas. La unión de los glucocorticoides a su receptor intracelular forma el complejo Receptor–Glucocorticoide. Este complejo se une al ADN y modula la transcripción de diferentes genes. Uno de los genes cuya expresión es modulada por este complejo es la del propio receptor a glucocorticoides. Por otra parte, se ha demostrado que el eje H-H-A está modulado rítmicamente, siguiendo una fluctuación circadiana.

El eje H-H-A, está conectado anatómicamente y funcionalmente al Locus coeruleus (Lc) y con el sistema nervioso autónomo (SNA). La activación de neuronas noradrenérgicas del Lc lleva a una liberación de noradrenalina a todo el cerebro, generando esto un estado de alerta e hipervigilancia. La activación simpática periférica lleva a un aumento principalmente

de adrenalina que es la responsable del incremento en la frecuencia cardiorrespiratoria y de la tensión arterial. Todas estas manifestaciones se observan en la respuesta al estrés.

Se ha encontrado que la administración intra ventricular de CRH estimula la actividad del Lc, y que la noradrenalina estimula a su vez a las neuronas CRH, estableciéndose un lazo de retroalimentación positiva. Más aún, tanto las neuronas CRH como las del Lc, responden de modo similar a varios estímulos; por ejemplo la serotonina y la acetilcolina son excitatorios para ambos sistemas, mientras que el gaba, los glucocorticoides y los pépidos opioides son inhibitorios.

Desde el punto del vista de la psicobiología del estrés, se puede afirmar que no es el estímulo en si mismo el que desencadena la respuesta al estrés, sino que es porque este estímulo fue evaluado y significado simbólicamente como estresante (amenaza) que la respuesta se desencadena. Comprender la psicobiología del estrés, implica también, comprender los mecanismos subyacentes por el cual un evento adquiere su significación simbólica. LeDoux describe los mecanismos neurales que subyacen al proceso de evaluación cognitiva, o sea como se le otorga significado emocional a un estímulo. Para ello emplea como modelo el paradigma del “miedo condicionado” (tema específico de la unidad de sistema límbico). La evaluación del estímulo como estresante, no es solamente fundamental para iniciar la respuesta al estrés, sino que es también la responsable de que esta respuesta se sostenga en el tiempo.

La amígdala tiene un rol fundamental como sitio de transformación de la información sensorial en una señal que tenga significado emocional y como uno de los participantes principales en determinar si existe una situación amenazante. Además, participaría en el cómo y cuando se debe responder a esta amenaza. Es decir, que si un estímulo es valorado por la amígdala como aversivo, se observará un despliegue de la respuesta al estrés.

La amígdala recibe múltiples influencias (“inputs”) sobretodo sensoriales (recibe un influencia directa del tálamo sensorial) y, a su vez, proyecta hacia el hipotálamo (regula el eje

H—A) y a regiones cerebrales que controlan el sistema nervioso autonómico. La amígdala es activada por la proyección noradrenérgica central proveniente del L.c., lo que permite un análisis emocional continuo del estresor.

El hipocampo tiene un rol fundamental sobre la amígdala. Es una estructura nerviosa que interviene en el procesamiento de estímulos complejos como la representación del contexto en el cual se está produciendo la situación de estrés. Las proyecciones hipocámpales a la amígdala son fundamentales en el proceso de la significación emocional del estímulo contextual. Estos factores contextuales son importantes en el proceso de evaluación y significación que hace la amígdala; ya que no es lo mismo “un tigre adentro de una jaula en un circo, que un tigre suelto”. En este ejemplo el estímulo “tigre” es el mismo pero el estímulo contextual es diferente, con lo cual la valoración de la situación debería ser diferente en ambos casos porque el contexto es diferente.

El hipocampo ejerce un control inhibitorio sobre el eje H-H-A. Es una estructura rica en receptores a glucocorticoides y desempeña un rol fundamental en la “memoria declarativa”. El exceso de glucocorticoides, por ejemplo en una respuesta al estrés sostenida en el tiempo, produce una regulación en menos (“down regulation”) de los receptores a los glucocorticoides y puede llevar a atrofia y/o muerte de neuronas hipocámpales. Una consecuencia frecuente frente a las situaciones de estrés, es la alteración en la memoria declarativa. Además, esta disminución a nivel de receptores a glucocorticoides y la muerte misma de neuronas hipocámpales hace que el control inhibitorio que el hipocampo ejerce sobre el eje H-H-A sea menor, lo que lleva a mayor desenfreno de la respuesta al estrés con aún mayor producción de glucocorticoides. La influencia del hipocampo a la amígdala también se verá afectada, con lo cual podría pensarse que la amígdala perderá la significación del estímulo contextual (relacionarlo, por ejemplo, con el ejemplo del tigre).

El estrés que ocurre tempranamente, tanto en humanos como en animales, “modela” al sistema nervioso central, fundamentalmente por los efectos que los glucocorticoides tienen

sobre el hipocampo, lo que determinará distintos modos de procesar los estímulos y responder al estrés en la etapa adulta. Numerosos estudios han demostrado que las experiencias traumáticas tempranas (como el abuso sexual en humanos, o la privación materna en modelos animales) tienen efectos de larga duración en el procesamiento de la información y en la conducta.

Hoy puede afirmarse que la respuesta al estrés está también condicionada genéticamente. En estudios realizados en animales se encontraron diferentes tipos de respuestas al estrés frente a distintos estresores (hiperrespuesta vs hiporespuesta del eje H-H-A) y variedad en la densidad de receptores, al compararse dos cepas de ratas de la misma especie.

Un hallazgo esencial en la investigación del estrés ha sido la constatación de que las respuestas de estrés pueden ser moduladas por factores psicosociales (ej. apoyo social, estrategias de afrontamiento) tanto en animales como en humanos. En estos últimos, el escenario es aún más complejo, puesto que la capacidad de anticipar posibles acontecimientos lleva a convertir en agentes estresantes un gran número de situaciones cotidianas. También se ha demostrado que las situaciones estresantes que son percibidas como inevitables o inescapables, o aquellas acompañadas por falta de apoyo o predictibilidad, generan las consecuencias más adversas, ya sea en animales o en humanos.

La respuesta al estrés que se desencadenará frente a un estresor, dependerá entre otros factores, de cómo fue evaluada la situación, con qué estrategias para afrontarlo se cuenta, en que etapa del desarrollo evolutivo sucede y la existencia o no de apoyo social. Cuando esta respuesta no puede autolimitarse deja de ser “adaptativa” y como consecuencia deviene y/o se agrava una enfermedad. Diferentes enfermedades, entre ellas numerosas psiquiátricas, han sido vinculadas a este funcionamiento “disregulado” del eje del estrés. La hiperactividad del eje ha sido relacionada con la depresión mayor melancólica, el trastorno por pánico, la anorexia y el trastorno obsesivo compulsivo (TOC). Mientras que un eje hipofuncionado a

sido relacionado con el síndrome de fatiga crónica, la fibromialgia, la depresión estacional y la atípica.

Dado que existe suficiente evidencia que demuestra que no sólo el desencadenamiento sino el sostenimiento de la respuesta al estrés dependen, entre otros factores, de la valoración de la situación como estresante, y a su vez como esta disregulación del eje gatilla y/o exagera una enfermedad, es que el rol del psicólogo cobra un valor fundamental en el tratamiento de pacientes con enfermedades tanto psiquiátricas como psiquiátricas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1).- Arias, P.; Arzt, A.; Bonet, J. y col.: “Estrés y Procesos de Enfermedad”. Ed. Biblos, Bs. As, 1998.
- 2).- Gray, J. A.: “La Psicología del Miedo y el Estrés”. Ed. Labor, 1993.
- 3).- LeDoux, J. E.: “Emoción, Memoria y Cerebro”. Rev. Investigación y Ciencia, Agosto de 1994.
- 4).- Seyle, H. 1956. *The Stress of Life*. N. Y.: Mc Graw-Hill.

Le Doux
P. 38-45

Emoción, memoria y cerebro

T-23

¿Cuáles son las vías nerviosas que subyacen en la formación de recuerdos relacionados con el miedo y otras experiencias emotivas ancestrales?

Joseph E. LeDoux

A pesar de la atención que, a lo largo de milenios, han recibido las diversas formas de emoción que experimenta el hombre, seguimos sin encontrar una explicación fisiológica satisfactoria de esta ración de nuestra experiencia. Tampoco es de hoy el interés de los neurólogos por las bases de la percepción, la memoria y otros procesos cognitivos, quienes, sin embargo, han dejado bastante de lado la función del cerebro en las emociones.

De unos años a esta parte se ha despertado especial interés por tan misterioso dominio de la mente. Impulsados por los avances que se han producido en el terreno de las bases nerviosas del conocimiento y la creciente profundización en la anatomía y fisiología del cerebro, los investigadores han comenzado a enfrentarse con el problema de las emociones. Un área de estudio particularmente gratificante ha sido la concerniente a la exploración de las relaciones entre memoria y emociones. La inquisición ha abordado, sobre todo, lo referido a un tipo especial de emoción —el miedo— y la manera en que los estímulos (o sucesos), a través de experiencias individuales de aprendizaje, evocan ese estado. Se ha conseguido determinar el proceso mediante el cual el cerebro configura nuestro modo de crear recuerdos sobre ese fenómeno emocional, básico y significativo. A dicho proceso lo denominamos "memoria emocional".

Acotando las vías nerviosas mediante las cuales una determinada situación provoca que un sujeto aprenda a temer, esperamos esclarecer los mecanismos generales de esta forma

de memoria. Cuanto sabemos sobre la asociación cerebral de memoria y emoción lo hemos aprendido, en buena medida, estudiando el condicionamiento del miedo. En este proceso, el sujeto, una rata por lo común, oye un ruido o percibe un destello de luz que se acompaña de una descarga eléctrica, suave y de breve duración, aplicada a una de las patas. Después de unas cuantas excitaciones, la rata responde automáticamente al sonido o a la luz, incluso en ausencia del estímulo de la descarga. Sus reacciones son típicas de una situación de amenaza: el animal se queda paralizado, la presión y el ritmo cardíaco se elevan y se asusta. De acuerdo con la terminología al uso, el ruido o el destello es un estímulo condicionado y la reacción de la rata es una respuesta condicionada; comporta ésto cambios fisiológicos y de comportamiento fácilmente mensurables.

No se tarda mucho en inducir en la rata un condicionamiento así; tampoco en el hombre. Basta en ocasiones un solo episodio de asociación de descarga eléctrica y sonido o destello para provocar el efecto condicionado. La reacción de temor permanece bastante tiempo. Si sometemos el animal a repetidos ensayos de sonido o luz sin el acompañamiento de la descarga, remite la respuesta. Hablamos entonces de extinción. Ahora bien, numerosos datos de diversa índole sugieren que esta alteración del comportamiento no obedece tanto a una eliminación del recuerdo emocional cuanto al control de la respuesta de temor por parte del cerebro. En ese orden, una respuesta de temor que se diría extinguida puede recuperarse espontáneamente o reinstaurarse mediante un nueva experiencia estresante de escaso relieve. Del mismo modo, la tensión puede instar la reparación de fobias en personas que han respondido bien al tratamiento. Esta reaparición demuestra que la memoria emo-

cional que subyace en las fobias pasó a un estado de latencia.

El condicionamiento del miedo ha resultado ser un buen punto de partida en la investigación de la memoria emocional por varias razones. En primer lugar, se da en animales de muy diversas especies: morsa del vinagre, gasterópodos, aves, lagartos, peces, conejos, ratas, monos y personas. Aunque nadie afirma que los mecanismos sean idénticos en todas las especies, parece claro que las vías son semejantes en los mamíferos y, posiblemente, en los vertebrados. Por ésto nos inclinamos a pensar que la mayoría de los datos obtenidos en animales son aplicables al hombre. Además, los estímulos que se utilizan en este tipo de condicionamientos no son señales que las ratas —o el hombre, para el caso— encuentren de manera habitual. La novedad e irrelevancia de los sonidos y destellos empleados excluye la posibilidad de que los animales hayan desarrollado ya reacciones emocionales frente a ellos. Se trata, pues, de habérselas con observaciones relativas al aprendizaje y la memoria en funcionamiento. Al mismo tiempo, esos estímulos no requieren ningún proceso complicado de reconocimiento por parte del cerebro. Los estímulos nos permiten, pues, estudiar los mecanismos de las emociones de una forma bastante directa. Por último, nuestro estado actual de conocimientos sobre las vías nerviosas implicadas en el procesamiento de la información visual y acústica constituye un excelente punto de partida para examinar el fundamento neurológico del miedo que esos estímulos provocan.

He venido trabajando en las bases cerebrales del aprendizaje del miedo. Doy por supuesto que el condicionamiento del miedo se produce porque la descarga modifica la vía en que las neuronas de ciertas regiones del cerebro interpretan el estímulo sonoro. Se acepta que esas neuronas críticas residen en la vía a través de la

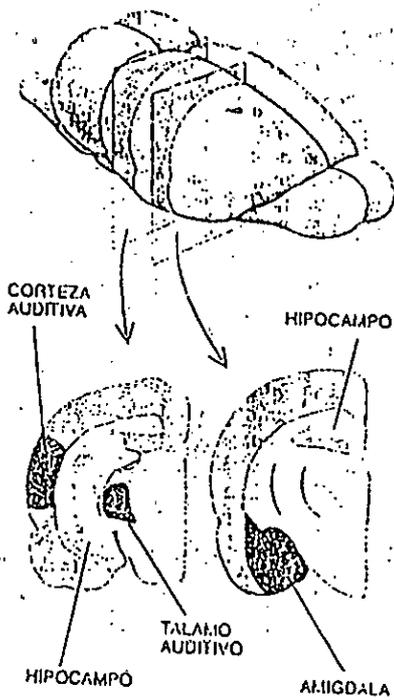
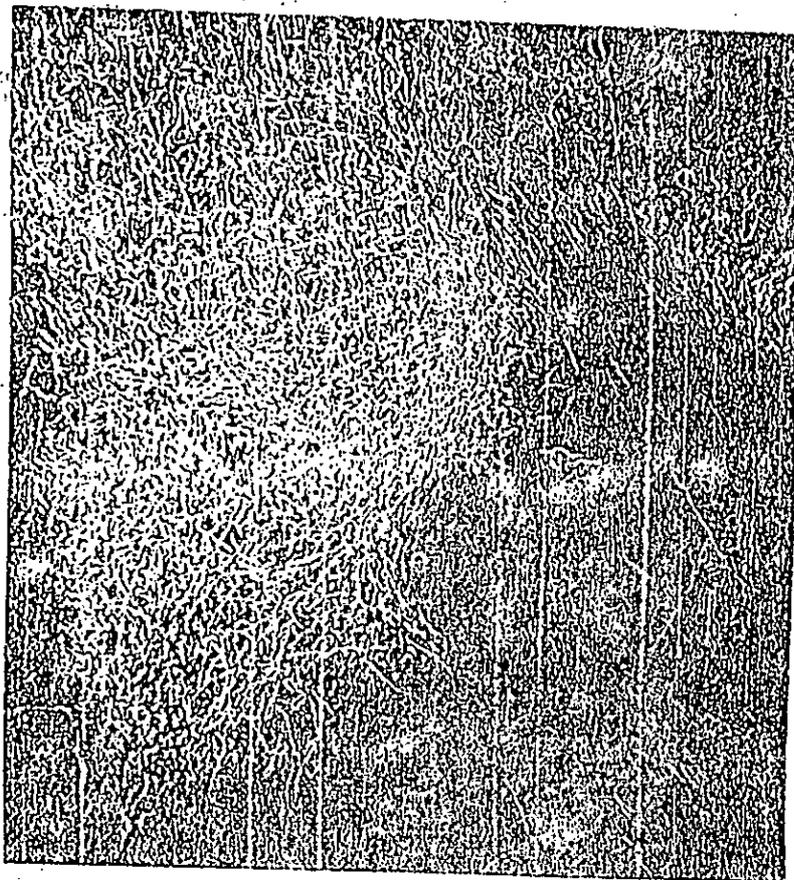
JOSEPH E. LEDOUX, profesor de la Universidad de Nueva York, lleva años investigando las bases nerviosas de la memoria y la emoción, por cuyos trabajos ha recibido numerosos galardones.

96

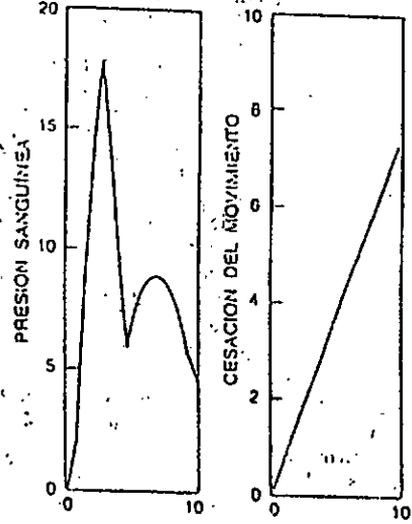
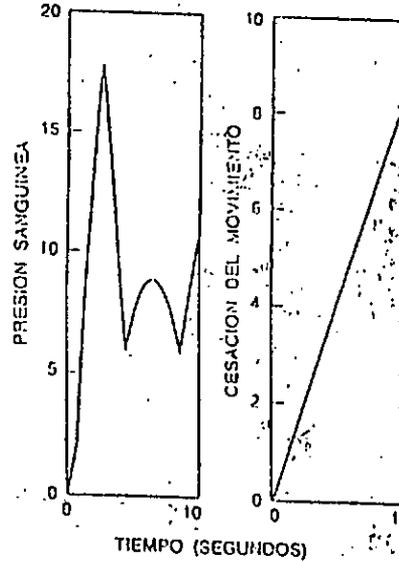
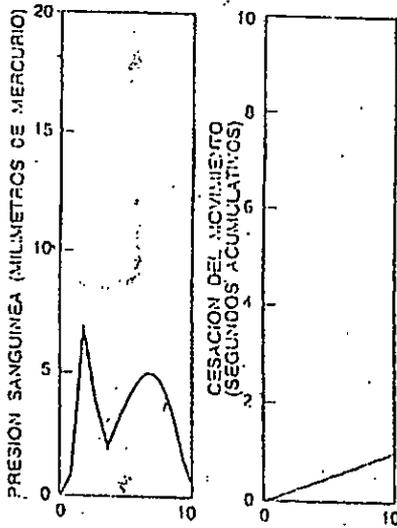
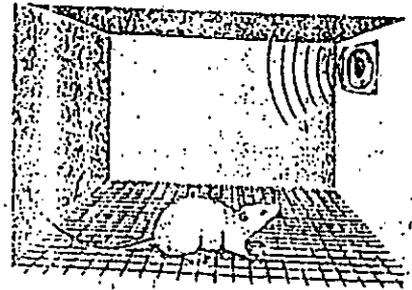
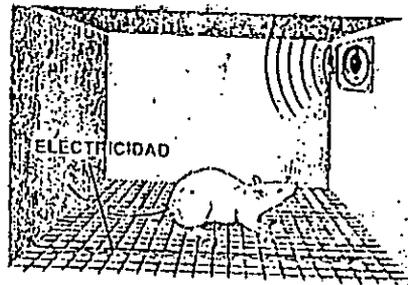
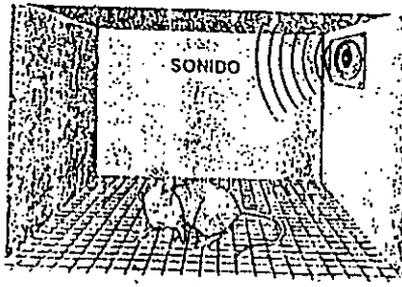
\$ 0,65

cual el sonido desencadena la respuesta condicionada.

A lo largo de los diez últimos años, se han identificado los componentes principales de este sistema. Nuestro estudio comenzó con una pregunta de escueta sencillez: ¿interviene la corteza auditiva en el condicionamiento del miedo auditivo? Lo mismo que en otros sistemas sensoriales, en la vía auditiva la corteza es el nivel superior de todo el proceso; culmina una secuencia de pasos neurales que se inicia en los receptores situados, en este caso, en el oído. Si la lesión provocada en zonas de la corteza auditiva, o la extirpación de las mismas, impidiera el condicionamiento del miedo, podríamos entonces concluir que la región es necesaria para esa actividad. También podríamos deducir que el siguiente paso en la vía del condicionamiento sería una eferencia de la corteza auditiva. Pero nuestros experimentos, centrados en las lesiones, confirmaban que la corteza no es imprescindible para aprender muchas cosas sobre estímulos acústicos elementales.



1. ANATOMÍA DE LA EMOCIÓN y regiones cerebrales que abarca. Se muestran aquí las correspondientes a la rata (arriba); amígdala, tálamo y partes de la corteza interaccionan para crear recuerdos sobre experiencias de miedo asociadas con un sonido. Se han notado ya las áreas donde se aprende el miedo y después se recuerda: ciertas partes del tálamo (rosa claro, arriba a la derecha) establecen comunicación con áreas de la amígdala (amarillo pálido, abajo a la derecha) que procesan los estímulos sonoros, causantes del miedo.



2. **CONDICIONAMIENTO CLASICO DEL MIEDO** mediante asociación de un sonido con una ligera descarga eléctrica en una pata de la rata. En un grupo de experimentos, la rata oye un sonido (*izquierda*), que tiene escaso efecto sobre la presión sanguínea del animal o sus pautas de movimiento. A continuación, oye el mismo sonido, asociado a una descarga (*centro*).

Después de varias repeticiones de esta asociación, la presión sanguínea de la rata se eleva al mismo tiempo que el animal se queda inmóvil cierto tiempo cuando oye el sonido. La rata ha quedado condicionada (*derecha*): el sonido basta por sí solo para producir los mismos cambios fisiológicos que con el sonido y la descarga juntos.

Decidimos provocar lesiones en el tálamo y mesencéfalo auditivos, situados debajo de la corteza auditiva. Estas dos áreas procesan señales auditivas: el mesencéfalo proporciona la entrada principal hacia el tálamo; y el tálamo suministra la entrada principal hacia la corteza. El daño infligido en ambas regiones elimina la susceptibilidad de la rata para el condicionamiento. De ese hallazgo se desprende que el estímulo sonoro se transmite a través del sistema auditivo hasta el nivel del tálamo auditivo, sin que resulte necesario que alcance la corteza para que se produzca el condicionamiento del miedo.

Sabíamos que las fibras nerviosas primarias que transmiten señales desde el tálamo auditivo se extienden hasta la corteza auditiva. Por ello, David A. Ruggiero, Donald J. Reis y el autor volvieron a considerar el asunto. Vimos, en efecto, que las células de algunas regiones del tálamo auditivo proyectan fibras que alcanzan zonas subcorticales. Podrían ser algunas de esas proyecciones nerviosas las conocidas mediante las cui-

les el estímulo desencadena la respuesta que identificamos con el miedo? Sométimos a prueba esta hipótesis dañando cada una de las regiones subcorticales a las que llegan estas fibras. Sólo fue positiva la lesión que afectó a la amígdala.

Esa observación nos ofreció un lugar donde ubicar nuestros hallazgos, dentro del cuadro ya aceptado del procesamiento de las emociones. Desde hacía tiempo, la amígdala se consideraba región crucial por lo que atañía a diversas formas del comportamiento emocional. En 1979, el grupo de Bruce S. Kapp dio a conocer que las lesiones producidas en el núcleo central de la amígdala bloqueaban una respuesta condicionada del ritmo cardíaco en el conejo tras haber éste recibido una descarga asociada con un sonido. El núcleo central conecta con áreas del troncoencéfalo implicadas en el control del ritmo cardíaco, respiración y vasodilatación. El trabajo de Kapp sugiere que el núcleo central era un eslabón decisivo del sistema a través del cual se expresan las respuestas condicionadas autónomas.

De forma similar, descubrimos que las lesiones del núcleo evitaban la elevación de la presión sanguínea y limitaban la capacidad de la rata de quedarse quieta en presencia del estímulo atemorizador. Demostramos, asimismo, que las lesiones de áreas con las que establece contacto el núcleo central eliminaban una u otra de las dos respuestas. Michael Davis determinó que las lesiones en el núcleo central, así como en otra área del troncoencéfalo hacia la que se proyecta el núcleo central, retraban una nueva respuesta condicionada: la reacción potenciada de sorpresa que se produce cuando el animal siente miedo.

Varios laboratorios que utilizan especies diferentes y métodos diversos en sus mediciones de la función de miedo coinciden en considerar el núcleo central un componente clave en los circuitos del condicionamiento del miedo. Proporciona conexiones a las diversas áreas del troncoencéfalo involucradas en el control de una gama de respuestas.

Pese a tales avances en el conoci-

nimiento de la amígdala, falta mucho por saber a propósito de la vía. ¿Llega la señal sonora directamente al núcleo central desde el tálamo auditivo? No. El núcleo central recibe proyecciones de áreas talámicas cercanas a la parte auditiva del tálamo, pero no de dicha parte. Un área enteramente diferente de la amígdala, el núcleo lateral, recibe señales del tálamo auditivo. Las lesiones que provocamos en el núcleo lateral impidieron el condicionamiento del miedo. El hecho de que el núcleo lateral reciba información directa del sistema sensorial nos hace suponerlo interfaz de la amígdala en el condicionamiento del miedo. El núcleo central constituye, tal parece, la interfaz de los sistemas que controlan las respuestas.

Estos hallazgos prometían desplegar el mapa entero de la vía de la respuesta ante el estímulo. Pero seguíamos ignorando de qué modo la información recibida por el núcleo lateral llegaba al núcleo central. Estudios anteriores habían sugerido que el núcleo lateral se proyecta directamente hacia el núcleo central; pero las conexiones eran harto escasas. En sus trabajos con monos, David Amaral y Asla Pitkanen, del Instituto Salk en San Diego, demostraron que el núcleo lateral se extiende directamente hasta un lugar adyacente, el núcleo

basal o basolateral, que, a su vez, se proyecta hacia el núcleo central.

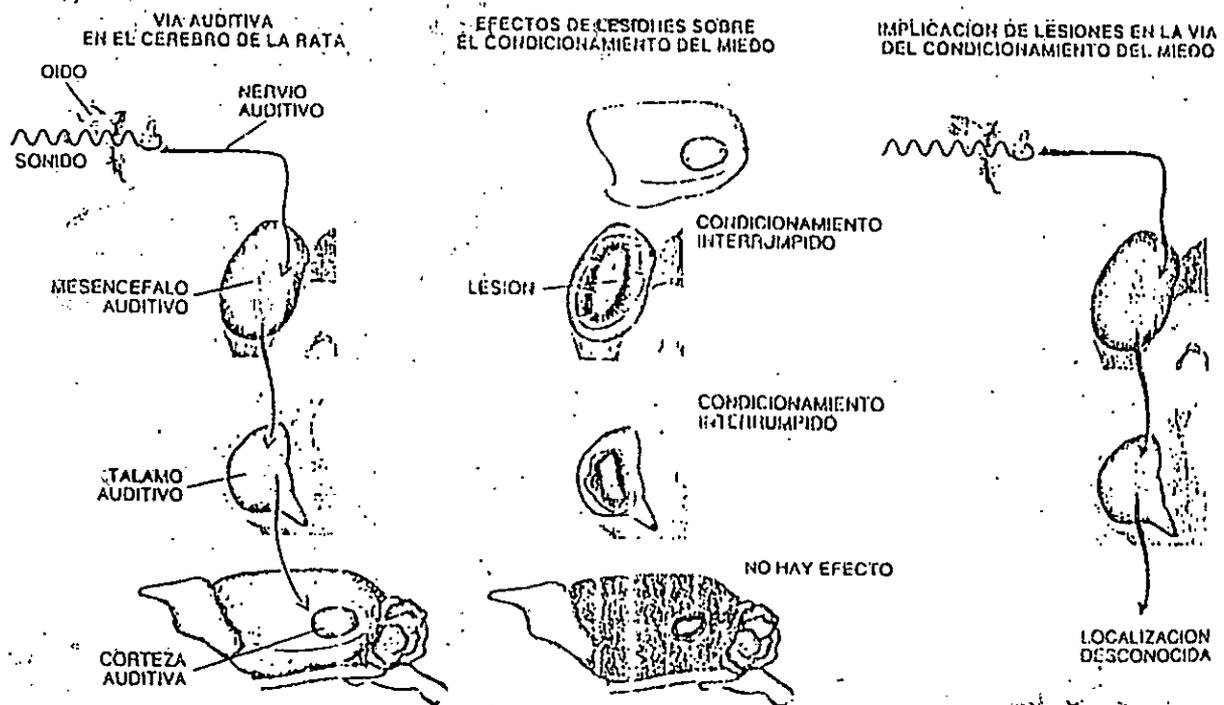
Claudia R. Farb y C. Genevieve Go, de mi laboratorio, en colaboración con Lisa Stefanacci y otros del Instituto Salk han puesto de manifiesto la existencia de las mismas conexiones en la rata. Estas conexiones forman contactos sinápticos, esto es, ponen en comunicación directa unas neuronas con otras. En virtud de tales contactos, la información que alcanza el núcleo lateral puede influir en el núcleo central a través del núcleo basolateral. El núcleo lateral puede influir en el núcleo central a través del núcleo basal o basomedial. Existen, pues, muchas posibilidades de que el núcleo lateral se comunique con el núcleo central, una vez que ha recibido un estímulo.

El significado emocional de dicho estímulo está determinado por el sonido y por el ambiente en que se produce. La rata ha de aprender, por tanto, no sólo que un sonido o una señal visual es peligrosa, sino también qué condiciones deben darse para que lo sean. Con Russell G. Phillips he examinado la respuesta de ratas a la cámara, o al contexto, en que han adquirido el condicionamiento. Y hemos observado que las lesiones de la amígdala bloqueaban la respuesta de los animales tanto al tono como al

entorno. En cambio, las lesiones del hipocampo —región cerebral implicada en la memoria declarativa— impedían sólo la respuesta al entorno. (La memoria declarativa implica información explícita, accesible de manera consciente, así como la memoria espacial.) Por aquel entonces, Michael S. Fanselow y Jeansok J. Kim descubrieron que las lesiones del hipocampo producidas después de operado el condicionamiento impedían la expresión de las respuestas al entorno.

Estos hallazgos eran congruentes con la opinión según la cual el hipocampo desempeña un papel importante en el procesamiento de información compleja, tales como los detalles sobre el entorno espacial donde tiene lugar la actividad. Con Phillips he demostrado también que el subículo, región del hipocampo que se proyecta a otras áreas del cerebro, se comunica con el núcleo lateral de la amígdala, conexión que nos induce a pensar que la información contextual puede adquirir una significación emocional, de la misma manera que otros eventos, mediante la transmisión al núcleo lateral.

Aunque nuestros experimentos habían identificado una vía sensorial subcortical que originaba un condicionamiento del miedo, no descartábamos la corteza. Sigue debatiéndose

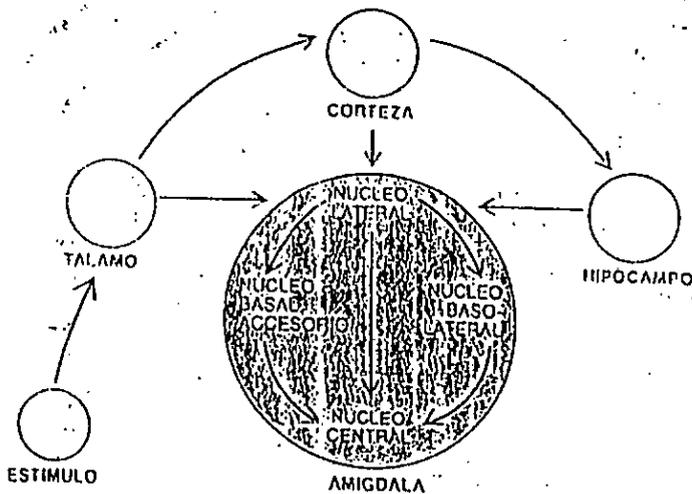


3. LESIONES CEREBRALES, decisivas para determinar zonas comprometidas en las sensaciones y aprendizaje del miedo. Cuando el cerebro de la rata procesa un sonido, las señales recorren una vía que va del oído al mesencéfalo, al tálamo y a la corteza (izquierda). Las lesiones pueden provocarse en diversos puntos de la vía auditiva para determinar

las áreas imprescindibles para el condicionamiento del miedo (centro). Si la lesión está localizada en la corteza, no se altera la respuesta de miedo; por tanto, serán otras las áreas del cerebro que reciban eferencias del tálamo y estén implicadas en el establecimiento de recuerdos sobre experiencias que estimulan el miedo (derecha).

Estructura de la amígdala

Se admitta desde hace tiempo la participación de la amígdala en el comportamiento emocional. Los experimentos recientes con roedores han puesto de manifiesto las estructuras de ese órgano que intervienen en el aprendizaje del miedo y en su recuerdo. El núcleo lateral recibe aferencias de las regiones sensoriales del cerebro y transmite estas señales a los núcleos basolateral, basal accesorio y central. El núcleo central establece conexión con el troncoencefalo, produciendo cambios fisiológicos.



la interacción de mecanismos subcorticales y corticales en la emoción. Algunos creen que el acto cognitivo es un precursor vital de la experiencia emocional; otros piensan que la cognición —una supuesta función cortical— es necesaria para iniciar la emoción, o que el procesamiento emocional es un tipo de procesamiento cognitivo. Y hay otros, por fin, que ponen en duda que la cognición sea imprescindible para el procesamiento emocional.

A nosotros nos parecía evidente, aunque no decisiva, la implicación de la corteza auditiva en el establecimiento de la respuesta de miedo, al menos cuando se aplican estímulos auditivos elementales. Norman M. Weinberger ha demostrado que, en su reacción ante los sonidos, las neuronas de la corteza auditiva sufren cambios fisiológicos característicos en virtud del condicionamiento. Nos dice ese hallazgo que la corteza crea su propio registro de lo acaecido.

Lizabeth M. Romanski determinó experimentalmente que, en ausencia de corteza auditiva, la rata aprende a responder con una reacción de miedo ante un único tono. Pero si se eliminan las proyecciones del tálamo a la amígdala, bastan las proyecciones del tálamo a la corteza y de ahí a la amígdala. Romanski prosiguió hasta establecer que el núcleo lateral puede recibir aferencias del tálamo y de la corteza. Su trabajo anatómico en

la rata complementa investigaciones anteriores realizadas con primates.

Dentro del grupo de Neil Schneiderman, de la Universidad de Miami, Theodore W. Jarrell y otros han demostrado que las lesiones de la corteza auditiva interrumpen el condicionamiento del miedo a uno de los dos estímulos asociados con la descarga eléctrica en la pata. El conejo expresaba la respuesta de miedo sólo ante el sonido que se había acoplado a la descarga. Sin embargo, después de la producción de lesiones en la corteza auditiva, los animales respondían a ambos tonos. Cuando faltaba la corteza auditiva y los animales dependían exclusivamente del tálamo y de la amígdala para el aprendizaje, los dos estímulos eran indistinguibles. De lo anterior cabe inferir que no se necesita la corteza para establecer un condicionamiento del miedo ante estímulos simples; es imprescindible, en cambio, para interpretar estímulos más complicados. Los hallazgos de Schneiderman encuentran apoyo en la investigación realizada con primates, en quienes las proyecciones desde regiones sensoriales de la corteza hasta la amígdala intervienen en el procesamiento del significado emocional de estímulos complejos.

Parte de este trabajo ha sido puesto en entredicho. Davis y su equipo han señalado que una lesión producida en una región de la corteza peririnal —región de tránsito entre pa-

leocórtex y neocórtex— interrumpe la expresión de una respuesta de miedo aprendida con anterioridad. Davis aduce que la corteza es el asiento de la vía preferida hasta la amígdala, y que las proyecciones talámicas no se utilizan normalmente durante el aprendizaje, a no ser que la corteza se lesione en el momento del aprendizaje. Nuestra idea acerca del efecto de las lesiones producidas después de que el aprendizaje ya ha tenido lugar es que impiden el almacenamiento y recuperación de la memoria a largo plazo. Esta interpretación parece también aplicable al trabajo de Davis según sugieren los estudios de Keith P. Corodimas, quien demostró que al menos parte del déficit puede superarse proporcionando claves recordatorias.

Desentrañados los mecanismos de adquisición del condicionamiento del miedo, nos propusimos averiguar cómo se establecen los recuerdos vinculados a emociones y su almacenamiento molecular. Con Farb demostré que el glutamato, aminoácido transmisor excitador, está presente en las células talámicas que llegan al núcleo lateral. Y en unión con Chiye J. Aoki, hemos comprobado su presencia en sinapsis del núcleo lateral. Dada la implicación de la transmisión por glutamato en la formación de la memoria, parece que andáramos por buen camino.

El glutamato se observó en el proceso de potenciación a largo plazo, o (PLP) que se ha erigido en modelo de creación de recuerdos. Estudiado con particular ahínco en el hipocampo, este proceso implica un cambio en el rendimiento de la transmisión sináptica a lo largo de una vía nerviosa: las señales viajan con mayor rapidez por esta vía, una vez operada la PLP. El mecanismo parece estar asociado a la transmisión por glutamato y a los receptores de NMDA.

Trabajos de índole diversa han corroborado la participación de la PLP en la vía del condicionamiento del miedo. Marie-Christine Clugnet y yo hemos observado que la PLP podía inducirse en la vía talámico-amigdalina. Thomas H. Brown y Paul Chapman descubrieron la existencia de PLP en una proyección cortical a la amígdala. Davis y Fanselow, entre otros, han conseguido bloquear el condicionamiento del miedo mediante el bloqueo de los receptores de NMDA en la amígdala. Y Michael T. Rogan ha comprobado que se aviva el procesamiento de los sonidos por la vía talámico-amigdalina, una vez inducida la PLP. El hecho de que la PLP aparezca en la vía del condicionamiento abre nuevas esperanzas de

llegar a comprender la vinculación de esa potenciación con la memoria emocional.

Para saber qué ocurría en las neuronas del núcleo lateral durante el aprendizaje, Fabio Bordi registró el estado eléctrico de neuronas de esa área cuando la rata del experimento percibía el sonido y recibía una descarga eléctrica. Vio con Romanski que casi todas las células que respondían a los estímulos auditivos respondían también a la descarga eléctrica. El componente básico del condicionamiento estaba, por tanto, presente en el núcleo lateral.

Bordi dividió en dos clases las células que se estimulaban acústicamente: las que lo hacían en virtud de su habituación y las que respondían impelidas por su propia naturaleza. Las primeras callaban si se trataba de sonidos repetidos; dirfise que tenían por misión detectar sonidos nuevos o no habituales, y podrían dejar que la amígdala pasara por alto un estímulo convertido en familiar. El emparejamiento del sonido con la descarga podría reducir en estas células la habituación, permitiendo que las células respondieran a los estímulos significativos.

Las células que, por naturaleza, responden siempre presentan umbrales de intensidad: sólo los sonidos intensos pueden activarlas. Conviene resaltar ese dato, habida cuenta del papel que la intensidad del sonido puede desempeñar en la apreciación de la distancia. A un sonido de origen cercano se le supone, en potencia, más peligroso que a otro de fuente lejana. Un sonido vinculado a una descarga podría hacer que las células rebajaran su umbral, aumentando la sensibilidad de las células ante el mismo estímulo. Las células que, por naturaleza, responden siempre lo hacen con una sintonía más amplia. La unión de sonido y descarga podría hacer que las células respondieran a una gama más estrecha de frecuencias, o podría desplazar la sintonía hacia la frecuencia del estímulo. De hecho, Weinberger acaba de demostrar que las células del sistema auditivo alteran su sintonía para aproximarla al estímulo condicionado. Bordi y el autor han detectado ese efecto en células del núcleo lateral.

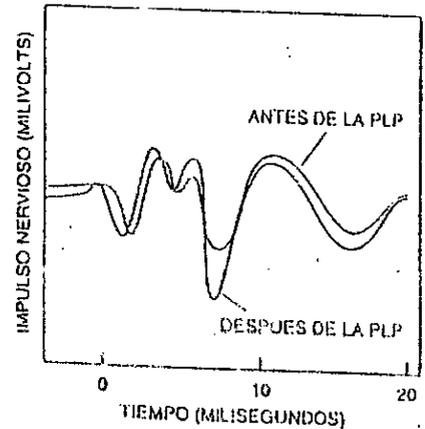
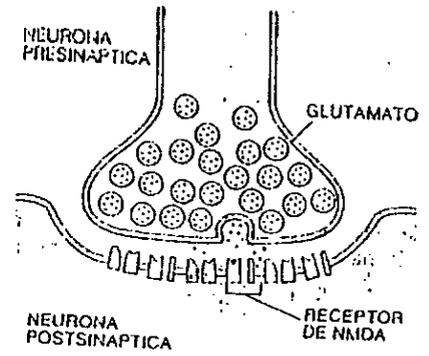
La permanencia manifiesta de estos recuerdos plantea una cuestión importante relacionada con la clínica: ¿podría eliminarse el aprendizaje emocional, o, al menos, recortarse? De acuerdo con lo señalado antes, resulta difícil desembarazarse de recuerdos emocionales; en el mejor de

los casos, se puede conseguir mantenerlos velados. El trabajo que Maria A. Morgan lleva a cabo en mi laboratorio comienzan a arrojar algo de luz sobre la regulación cerebral de la expresión de las emociones. Morgan ha demostrado que, cuando se daña parte de la corteza prefrontal, se hace muy difícil anular la memoria emocional. Eso significa que las áreas prefrontales —posiblemente a través de la amígdala— controlan la memoria emocional y evitan que se produzcan respuestas emocionales cuando ya no son necesarias. A una conclusión semejante arribó el grupo de Edmund T. Rolls, de la Universidad de Oxford, en sus investigaciones sobre la actividad eléctrica de las neuronas de la corteza frontal de los primates.

Una variación funcional de la vía entre esta región de la corteza y la amígdala podría acarrear, en algunas personas, una mayor dificultad para cambiar su comportamiento emocional. El grupo de Davis ha visto que el bloqueo de los receptores de NMDA en la amígdala impide la extinción. De todo ello parece deducirse que la extinción es un proceso activo del aprendizaje. Al mismo tiempo, este tipo de aprendizaje podría hallar su sede en las conexiones entre la corteza prefrontal y la amígdala. Habrá que refinar los experimentos en ese sentido para obtener una respuesta definitiva.

Las ventajas que reporta la ubicación de una memoria emocional básica en la vía de la amígdala saltan a la vista. La amígdala es un lugar crítico de aprendizaje por su céntrica instalación entre estaciones de aferencias y eferencias. Cada una de las vías que conducen a la amígdala —tálamo sensorial, corteza sensorial e hipocampo— transporta una información especial hasta ese órgano. Las vías que se originan en el tálamo sensorial proporcionan sólo una ruda percepción del mundo exterior, pero, al implicar un solo nexo neural, son

4. LA FORMACIÓN DEL RECUERDO se ha vinculado al establecimiento de una potenciación a largo plazo, o PLP. En este modelo de memoria, el neurotransmisor glutamato y sus receptores NMDA (arriba) refuerzan la transmisión nerviosa. Una vez que se ha establecido la PLP, las mismas señales nerviosas desencadenan respuestas más intensas (arriba, en el medio). Los recuerdos emocionales podrían involucrar la existencia de PLP en la amígdala. La presencia de glutamato (círculo rojo en la fotografía superior) y de receptores de NMDA (círculo rojo en la fotografía inferior) se ha observado en la región de la amígdala donde el condicionamiento del miedo tiene lugar.



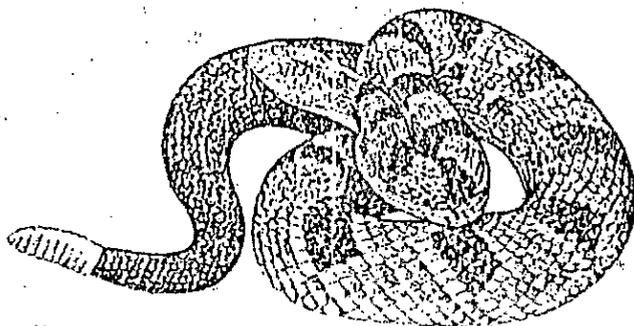
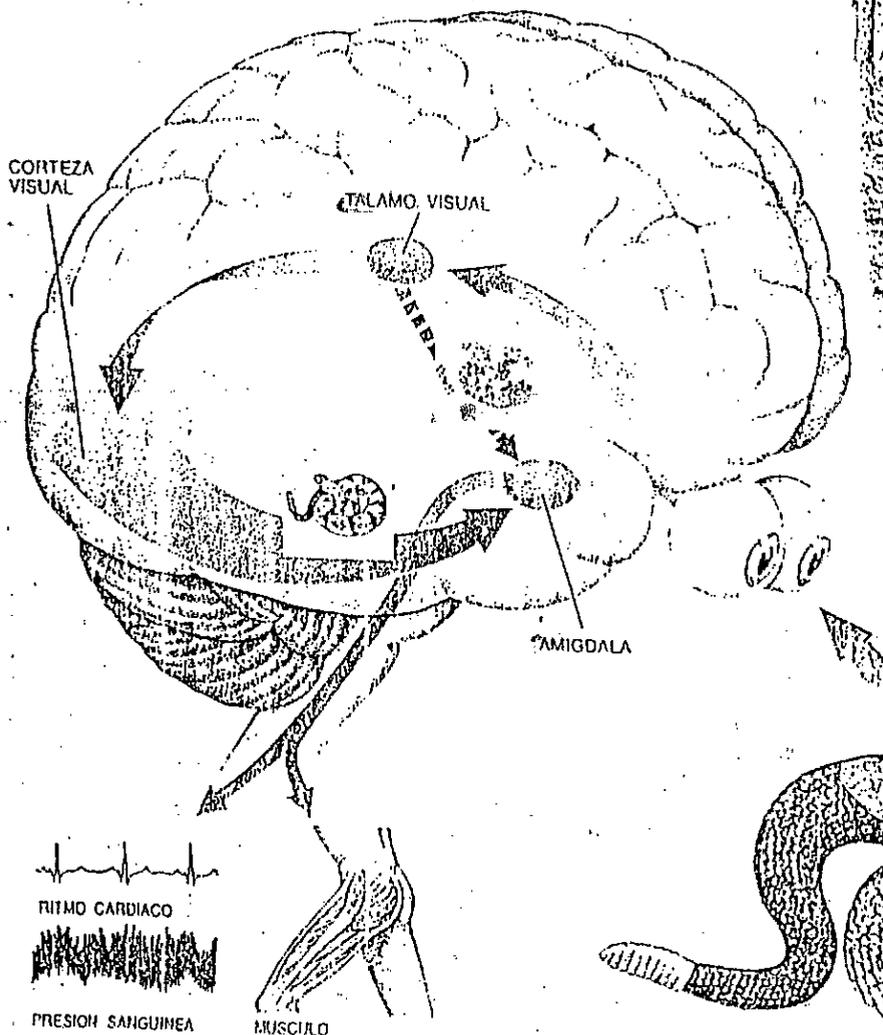
bastante rápidas. Por contra, las vías que se originan en la corteza ofrecen unas representaciones detalladas y precisas, que nos permiten reconocer un objeto por el sonido o por el aspecto. Ahora bien, estas vías, que van del tálamo a la corteza sensorial y a la amígdala, entrañan varios nexos neurales. Y cada uno de estos nexos en la cadena comporta un tiempo adicional. En el ahorro de tiempo podría descansar la razón de la existencia de dos rutas —una cortical y otra subcortical— para el aprendizaje emocional. Los animales, y también el hombre, necesitan disponer de un mecanismo de reacción rápida ante lo desagradable. El tálamo activa la amígdala casi al mismo tiempo que activa la corteza. Esta disposición podría permitir que las respuestas emocionales comiencen en la amígdala antes de que seamos plenamente cons-

cientes de qué es lo que nos hace reaccionar o identifiquemos la sensación que estamos experimentando.

La vía talámica puede ser muy útil en situaciones que requieran una respuesta rápida. Fracasas en la respuesta ante el peligro resulta bastante peor que desencadenar una respuesta desproporcionada ante un estímulo intrascendente. Basta, por ejemplo, un ligero crujido de hojas cuando caminamos por el bosque para ponernos en alerta sin que hayamos tenido tiempo de identificar el origen de ese ruido. Igualmente, la vista de una estructura enrollada de curvas suaves en el camino es suficiente para que se despierte en nosotros la respuesta de un temor defensivo. No hace falta hacer un análisis detenido de si lo que tenemos delante de nosotros es o no una serpiente. Ni necesitamos tampoco pensar en el hecho de que

las serpientes son reptiles y que con su piel se fabrican cinturones y zapatos elegantes. Todos estos detalles son irrelevantes, más aún, son un estorbo para la rapidez que se precisa en una reacción de la que puede depender la vida. Lo que necesita el cerebro es almacenar unas claves primitivas y detectarlas. Después, la coordinación de esta información básica con la corteza nos permitirá realizar la verificación (si es que se trata de una serpiente) o suspender la respuesta (gritos, hiperventilación o huida).

Aunque la amígdala almacena la información primitiva, no debemos con-



5. VIAS CORTICALES Y SUBCORTICALES del cerebro, cuyas características generales comunes conocemos gracias a los estudios sobre el sistema auditivo. Tales vías hacen posible una respuesta de miedo cuando en nuestro camino por el bosque avistamos una serpiente. Los estímulos visuales se procesan en el tálamo, que transmite una información rudimentaria, casi esquemática, a la amígdala (rojo). Esta transmisión rápida per-

mite al cerebro que inicie la respuesta ante el posible peligro (verde). Entretanto, la corteza visual recibe información del tálamo y, con una elaboración más refinada de la percepción y más tiempo determina que la serpiente está, en efecto, en el sendero (azul). Esta información se retransmite a la amígdala, causando un aumento del ritmo cardíaco y de la presión sanguínea, así como una contracción de los músculos.

Especies que presentan condicionamiento del miedo



Mosca del vinagre



Caracol marino



Pez



Lagarto



Paloma



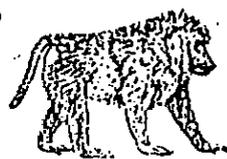
Rata



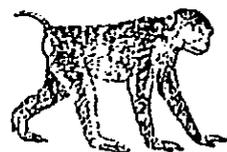
Conejo



Hombre



Chimpancé



Macaco



Gato



Perro

Los recuerdos emocionales que se producen en los experimentos de condicionamiento del miedo aparecen en muchos grupos animales. Una vez establecido, el recuerdo del miedo tiende a permanecer; pueden introducirse cambios en el comportamiento controlando la respuesta ante el miedo. La coincidencia de hallazgos en distintas especies sugiere que las vías cerebrales comprometidas son semejantes. La profundización en estos mecanismos habrá de conducirnos a nuevos tratamientos de las patologías humanas relacionadas con el miedo, como son las fobias y los ataques de pánico.

siderarla el único centro de aprendizaje. Compete a la red entera, y no sólo a uno de sus componentes, el establecimiento de los recuerdos. Las funciones de la amígdala, decisivas sin la menor duda, existen por mor del sistema al que pertenece.

Suele decirse que el recuerdo es el proceso mediante el cual reproducimos en la mente una anterior experiencia consciente. El aprendizaje original y la rememorización, en este caso, son eventos conscientes. Se ha determinado que la memoria declarativa está mediada por el hipocampo y la corteza. Pero la eliminación del hipocampo tiene escaso papel en el condicionamiento del miedo, salvo el condicionamiento dentro de un contexto.

Pero el aprendizaje emocional que se produce mediante el condicionamiento del miedo no es un aprendizaje declarativo, sino que está mediado por un sistema diferente: éste, con toda probabilidad, opera independientemente de nuestros procesos conscientes. La información emocional, aunque puede almacenarse sin la memoria declarativa, se guarda como un frío hecho declarativo. Por ejemplo, si una persona sufre un accidente de automóvil en el que la bocina quedó trabada, puede volver a sobresaltarse cuando oiga un bocinazo. Esa persona puede recordar los detalles del accidente, cuándo y dónde ocurrió, quiénes habla y lo terrible que fue todo. Estos son recuerdos declarativos que dependen del hipocampo. La víctima puede ponerse tensa, ansiosa o deprimida, cuando se reactiva la me-

moría emocional a través del sistema amigdalino. El sistema declarativo ha almacenado el contenido emocional de la experiencia, pero sólo como un hecho.

Los recuerdos emocionales y declarativos se almacenan y se traen a la conciencia en paralelo; sus actividades se funden sin fisuras en nuestra experiencia consciente. Eso no significa que tengamos acceso consciente directo a la memoria emocional, sino que lo tenemos a las consecuencias (modo de comportarnos o sensación que experimentamos). Estas consecuencias se combinan con el recuerdo declarativo en el momento presente para originar un nuevo recuerdo declarativo. La emoción no es mero recuerdo inconsciente: influye poderosamente sobre la memoria declarativa y otros procesos del pensamiento. Como ha demostrado James L. McGaugh, la amígdala desempeña una función importante en la modulación del almacenamiento y en la intensidad de los recuerdos.

La distinción entre memoria declarativa y memoria emocional es importante. W. J. Jacobs y Lynn Nadel sostienen que somos incapaces de recordar sucesos traumáticos que acontecieron en los primeros momentos de la vida porque el hipocampo aún no había madurado hasta el punto de formar la base de una memoria conscientemente accesible. El sistema de la memoria emocional, que puede desarrollarse posteriormente, forma y almacena los recuerdos inconscientes

de estos sucesos. Y por esta razón, el trauma puede afectar a la funciones mentales y de comportamiento en épocas posteriores de la vida, aunque estos procesos permanezcan inaccesibles a la conciencia.

Debido a que el emparejamiento de un sonido con una descarga provoca respuestas condicionadas en toda la escala zoológica, el condicionamiento del miedo no puede depender de la conciencia. La mosca del vinagre y el caracol, por ejemplo, no se caracterizan precisamente por tener procesos mentales conscientes. Por eso considero el miedo un estado subjetivo de alerta producido como consecuencia de la reacción del cerebro ante un peligro. Sólo si el organismo posee mecanismos neurales desarrollados, el miedo consciente acompañará a la respuesta corporal. No quiere esto decir que lo esté reservado al hombre experimentar la sensación de miedo, sino que la conciencia es un prerequisite de los estados emocionales subjetivos.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

THE AMYGDALA: NEUROBIOLOGICAL ASPECTS OF EMOTION, MEMORY AND MENTAL DYSFUNCTION. Dirigido por John P. Aggleton. Wiley-Liss, 1992.

BRAIN MECHANISMS OF EMOTION AND EMOTIONAL LEARNING. J. E. LeDoux en *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 2, número 2, págs. 191-197; abril de 1992.

THE ROLE OF THE AMYGDALA IN FEAR AND ANXIETY. M. Davis en *Annual Review of Neuroscience*, vol. 15, págs. 353-375; 1992.

Capítulo 28



Las emociones

Aspectos generales

Las sensaciones subjetivas y los estados fisiológicos asociados conocidos como emociones constituyen características esenciales de la experiencia humana normal. Más aún, algunos de los problemas psiquiátricos más devastadores implican trastornos emocionales (afectivos). Si bien las emociones cotidianas son tan variadas como la felicidad, la sorpresa, el enojo, el miedo y la tristeza, comparten algunas características comunes. Todas las emociones se expresan mediante cambios motores viscerales y respuestas motoras somáticas estereotipadas, sobre todo movimientos de los músculos faciales. Estas respuestas acompañan las experiencias subjetivas que no se describen con facilidad, pero que son muy similares en todas las culturas humanas. Dado que la expresión emocional está íntimamente ligada al sistema motor visceral, implica la actividad de algunas estructuras encefálicas centrales que gobiernan las neuronas autónomas preganglionares en el tronco del encéfalo y la médula espinal. Históricamente, los centros neurales de orden superior que coordinan las respuestas emocionales se agruparon bajo la rúbrica de sistema límbico. Sin embargo, en época más reciente se demostró que varias regiones encefálicas fuera del sistema límbico clásico desempeñan un papel fundamental en el procesamiento emocional, incluidas la amígdala y varias áreas corticales en las caras orbitaria y medial del lóbulo frontal. Este conjunto más amplio de regiones corticales y subcorticales abarca no sólo los componentes centrales del sistema motor visceral sino también regiones en el encéfalo anterior y el diencéfalo que motivan los pools de neuronas motoras inferiores vinculados con la expresión somática del comportamiento emocional. Efectivamente, la acción concertada de estas diversas regiones encefálicas constituye un sistema motor emocional. Las mismas estructuras del encéfalo anterior que procesan las señales emocionales participan en distintas funciones encefálicas complejas, como una toma racional de decisiones, la interpretación y la expresión del comportamiento social, e incluso los juicios morales.

Cambios fisiológicos asociados con la emoción

Los signos más evidentes del despertar emocional comprenden cambios en la actividad del sistema motor visceral (autónomo) (cap. 20). Por lo tanto, todo incremento o reducción en la frecuencia cardíaca, el flujo sanguíneo cutáneo (rubor o palidez), la piloerección, la sudación y la motilidad gastrointestinal pueden acompañar distintas emociones. Estas respuestas se producen por cambios en la actividad de los componentes simpáticos, parasimpáticos y entéricos del sistema motor visceral, que gobiernan el músculo liso, el músculo cardíaco y las glándulas de todo el cuerpo. Como se explicó en el capítulo 20, Walter B. Cannon argumentó que la actividad intensa de la división simpáti-

ca del sistema motor visceral prepara al animal para utilizar totalmente los recursos metabólicos y de otro tipo en situaciones desafiantes o amenazantes. Por el contrario, la actividad de la división parasimpática y de la división entérica promueve un aumento de las reservas metabólicas. Cannon sugirió, además, que la oposición natural del gasto y el almacenamiento de recursos se refleja en una oposición paralela de las emociones asociadas con estos diferentes estados fisiológicos. Como Cannon señaló "el deseo de alimento y bebida, el gusto por ingerirlas, todos los placeres de la mesa no son nada cuando hay enojo o ansiedad".

Durante muchos años, la activación del sistema motor visceral, sobre todo de la división simpática, se consideró un proceso todo o nada. Se argumentaba que una vez que los estímulos eficaces involucran el sistema, hay una descarga difusa y amplia de todos sus componentes. En algunos estudios más recientes se observó que las respuestas del sistema nervioso autónomo son en realidad muy específicas, con diferentes patrones de activación que caracterizan distintas situaciones y sus emociones asociadas. En realidad, las expresiones específicas de las emociones producidas voluntariamente pueden generar patrones diferentes de actividad autónoma. Por ejemplo, si los individuos reciben instrucciones músculo por músculo que conducen a expresiones faciales reconocibles como enojo, disgusto, miedo, felicidad, tristeza o sorpresa sin que se les diga qué emoción simulan, cada patrón de actividad de los músculos faciales se acompaña por diferencias específicas y reproducibles en la actividad motora visceral (medida por índices como frecuencia cardíaca, conductancia cutánea y temperatura cutánea). Más aún, las respuestas autónomas son más fuertes cuando se juzga que las expresiones faciales se asemejan más estrechamente a la expresión emocional real y a menudo se acompañan por la experiencia subjetiva de esa emoción. Una interpretación de estos hallazgos es que cuando se producen las expresiones faciales voluntarias, las señales en el encéfalo no sólo comprometen a la corteza motora sino también a algunos de los circuitos que producen estados emocionales. Tal vez esta relación ayude a explicar por qué los buenos actores pueden ser tan convincentes. No obstante, somos muy proclives a reconocer la diferencia entre una expresión facial artificial y la sonrisa espontánea que acompaña un estado emocional placentero (recuadro A).

Estos indicios, junto con muchas otras observaciones, indican que una fuente de emoción (pero por cierto no la única) es el impulso sensitivo proveniente de músculos y órganos internos. Estas aferencias forman la rama sensitiva del circuito reflejo que permite efectuar cambios fisiológicos rápidos en respuesta a condiciones alteradas. Sin embargo, también se pueden obtener respuestas fisiológicas mediante estímulos complejos e idiosincrásicos mediados por el encéfalo anterior. Por ejemplo, una cita anticipada con un amante, un episodio de suspenso en una novela o una película, la música patriótica o religiosa emocionante o las acusaciones deshonestas pueden conducir a la activación autónoma y a emociones muy intensas. La actividad neural evocada por estos estímulos complejos se transmite desde el encéfalo anterior hasta los núcleos viscerales y motores somáticos a través del hipotálamo y la formación reticular del encéfalo anterior, las estructuras principales que coordinan la expresión del comportamiento emocional (véase la sección siguiente).

En resumen, la emoción y el comportamiento sensitivomotor están inextricablemente ligados. Como expresó William James hace más de un siglo:

Qué tipo de emoción de miedo quedaría si no experimentáramos latidos acelerados ni una respiración superficial, labios temblorosos ni extremidades debilitadas, piel de gallina ni cólicos viscerales, me es imposible pensarlo... Digo esto porque para nosotros es inconcebible la emoción disociada de cualquier sensación corporal.

William James, *Psychology* 1893; p. 379.

La integración de la conducta emocional

En 1928, Phillip Bard comunicó los resultados de una serie de experimentos que señalaban al hipotálamo como centro crítico para la coordinación de los componentes motores visceral y somático del comportamiento emocional (véase recuadro A en cap. 20). Bard extirpó ambos hemisferios cerebrales (incluidos la corteza, la sustancia blanca subyacente y los ganglios basales) en una serie de gatos. Cuando la anestesia se había terminado, los animales se comportaron como si estuvieran muy enojados. Este comportamiento se desarrolló espontáneamente e implicó las correlaciones autónomas habituales de esta emoción: aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, retracción de las membranas nictitantes (las delgadas láminas de tejido conectivo asociadas con los párpados de los felinos), dilatación pupilar y erección de los pelos del dorso y la cola. Los gatos también mostraron componentes motores somáticos de enojo, como arquear el dorso, extender las patas, dar latigazos con la cola y gruñir. Este comportamiento se denominó **ira ficticia** porque no tenía un blanco evidente. Bard mostró que se desarrollaba una respuesta completa mientras que el hipotálamo caudal estuviera intacto (fig. 28-1). Sin embargo, no se pudo obtener la misma respuesta cuando se seccionaba el encéfalo en la unión del hipotálamo y el mesencéfalo (aunque se seguían observando algunos componentes incoordinados de la respuesta). Bard sugirió que mientras la experiencia subjetiva de la emoción podría depender de una corteza cerebral intacta, la expresión de los comportamientos emocionales coordinados no implica necesariamente procesos corticales. Este autor también señaló que los comportamientos emocionales a menudo están dirigidos hacia la autopreservación (punto destacado también por Charles Darwin en su libro clásico sobre la evolución de la emoción) y que la importancia funcional de las emociones en todos los mamíferos implica la participación de partes filogenéticamente más antiguas del sistema nervioso.

Los resultados complementarios fueron comunicados por Walter Hess, quien mostró que la estimulación eléctrica de sitios diferenciados en el hipotálamo de gatos en estado de vigilia que se mueven libremente podría conducir también a una respuesta de ira e incluso al comportamiento ulterior de ataque. La estimulación de otros sitios en el hipotálamo produjo una respuesta defensiva que se asemejaba al miedo. En 1949 se otorgó un Premio Nobel de Fisiología o Medicina a Hess "por su descubrimiento de la organización funcional del interencéfalo [hipotálamo] como coordinador de las actividades de los órganos internos". Algunos experimentos, como los de Bard y Hess, condujeron a la conclusión importante de que hay circuitos básicos para los comportamientos organizados acompañados por emoción en el diencéfalo y estructuras del tronco del encéfalo conectadas con él. Además, su trabajo señaló que el control del sistema motor involuntario no es completamente separable del control de las vías voluntarias, una consideración importante en el conocimiento de los aspectos motores de la emoción, como se explica más adelante.

Las vías por las que el hipotálamo y otras estructuras del encéfalo anterior influyen en los sistemas visceral y motor somático son complejas. Las estruc-

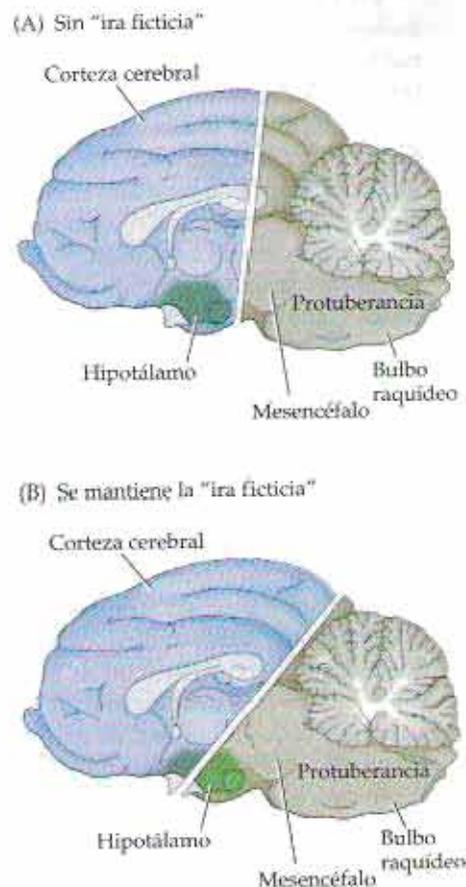


Fig. 28-1. Vista mediosagital del encéfalo de un gato, que muestra las regiones adecuadas para la expresión del comportamiento emocional. **A.** Tronsectión a través del mesencéfalo, que desconecta el hipotálamo y el tronco del encéfalo y produce abolición de la "ira ficticia". **B.** Las respuestas emocionales integradas asociadas con la "ira ficticia" sobreviven a la extirpación de los hemisferios cerebrales mientras el hipotálamo caudal se mantenga intacto. (Tomado de LeDoux, 1987.)

Recuadro A

Expresiones faciales: contribuciones piramidales y extrapiramidales

En 1862 el neurólogo y fisiólogo francés G.-B. Duchenne de Boulogne publicó un tratado notable sobre las expresiones faciales. Este trabajo fue el primero en el que se examinaron sistemáticamente las contribuciones de los pequeños grupos de músculos craneales a las expresiones que comunican la riqueza de la emoción humana. Duchenne razonaba que "uno debe ser capaz, como la propia naturaleza, de pintar las líneas expresivas de las emociones del alma sobre el rostro del hombre". Al hacerlo, buscaba comprender de qué modo las contracciones coordinadas de grupos de músculos expresan distintos estados emocionales panculturales. Para lograr este objetivo, Duchenne fue un pionero en el uso de la estimulación eléctrica transcutánea (juego denominada "faradización" en honor del químico y físico inglés Michael Faraday) para activar músculos aislados y pequeños grupos de músculos en el rostro, la superficie dorsal de la cabeza y el cuello. Duchenne también documentó los rostros de sus individuos con otra innovación tecnológica: la fotografía (fig. A). Su contribución fundamental fue la identificación de músculos y grupos musculares, como el orbicular de los ojos, que no pueden ser activados por la fuerza de la volun-

tad, sino que sólo entran "en juego por las dulces emociones del alma". Duchenne arribó a la conclusión de que la contracción impulsada por la emoción de estos grupos musculares que rodeaban a los ojos, junto con el cigomático mayor, transmiten la experiencia genuina de la felicidad, la alegría y la risa. En reconocimiento de estos conceptos, los psicólogos a veces se refieren a esta expresión facial como la "sonrisa de Duchenne".

En los individuos normales, como el zapatero parisino que se muestra en la figura A, la diferencia entre una sonrisa forzada (producida por la contracción voluntaria o la estimulación eléctrica de los músculos faciales) y una sonrisa espontánea (emocional) atestigua acerca de la convergencia de las señales motoras descendentes desde diferentes centros del encéfalo anterior hacia las neuronas premotoras y motoras en el tronco del encéfalo que controlan la musculatura facial. A diferen-

cia de la sonrisa de Duchenne, la sonrisa artificial voluntaria (a veces denominada "sonrisa piramidal") es impulsada por la corteza motora, que comunica con el tronco del encéfalo y la médula espinal a través de los tractos piramidales. La sonrisa de Duchenne es motivada por las áreas motoras accesorias en la corteza prefrontal (véase recuadro B, en el cap. 16) y las porciones ventrales de los ganglios basales que alcanzan los núcleos del tronco del encéfalo a través de vías "extrapiramidales" multisinápticas por medio de la formación reticular del tronco del encéfalo.

En algunos estudios de pacientes con lesión neurológica específica en estos sistemas descendentes separados de control además se diferenciaron los centros del encéfalo anterior responsables del control de los músculos de la expresión facial (fig. B). Los pacientes con parálisis facial unilateral por daño en las vías descendentes desde la corteza motora (síndrome de la neurona mo-

A. Duchenne y uno de los individuos al que sometió a "faradización" de los músculos de la expresión facial (1). La estimulación eléctrica bilateral del cigomático mayor imitó una expresión genuina de felicidad (2), aunque un examen más cuidadoso muestra una contracción insuficiente del orbicular de los ojos (que rodea a los ojos) comparada con la risa espontánea (3). La estimulación de las cejas y el cuello produjo una expresión de "terror mezclado con dolor, tortura... la de los condenados" (4); sin embargo, el individuo no comunicó malestar alguno ni experiencia emocional compatible con las contracciones evocadas.

(A)

(1)



(2)

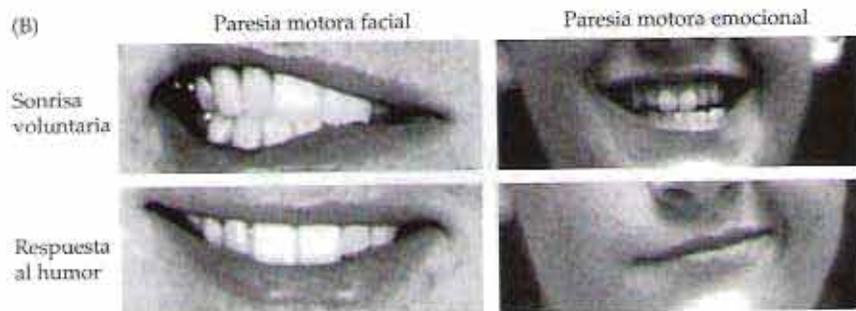


(3)



(4)





B. Paneles de la izquierda: boca de una paciente con una lesión que destruyó las fibras descendentes desde la corteza motora derecha que muestra una paresia voluntaria. Cuando se le solicitó que mostrara sus dientes, la paciente no podía contraer los músculos del lado izquierdo de su boca (arriba izquierda), aunque su sonrisa espontánea en respuesta a una frase humorística es casi simétrica (abajo izquierda). Paneles de la derecha: rostro de un niño con una lesión del encéfalo anterior izquierdo que interrumpió las vías descendentes desde las áreas corticales motoras no clásicas, lo que le produjo una paresia facial emocional. Cuando se le solicitó que sonriera voluntariamente, las contracciones de los músculos faciales son casi simétricas (arriba derecha). En respuesta espontánea a un comentario gracioso, el lado derecho del rostro el paciente no expresa emoción (abajo derecha).



C. Los déficit complementarios demostrados en la figura B se explican por lesiones selectivas de uno de dos conjuntos anatómicamente y funcionalmente distintos de proyecciones descendentes que motiva los músculos de la expresión facial.

tora superior; véase cap. 16) tienen una dificultad considerable para mover los músculos faciales inferiores de un lado, ya sea en forma voluntaria o en respuesta a las órdenes, afección denominada paresia facial voluntaria (fig. B, paneles izquierdos). No obstante, muchos de estos individuos producen movimientos faciales *involuntarios* simétricos cuando se ríen, fruncen el ceño o lloran en respuesta a estímulos divertidos o angustiantes. En estos pacientes las vías desde regiones del encéfalo anterior distintas de la corteza motora clásica en el lóbulo frontal posterior se mantienen disponibles para activar los movimientos faciales en respuesta a estímulos con significado emocional.

Una forma mucho menos frecuente de lesión neurológica, denominada paresia facial emocional, demuestra el conjunto opuesto de deterioros, esto es, la pérdida de la capacidad para expresar emociones utilizando los músculos del rostro sin pérdida del control voluntario (fig. B, paneles de la derecha). Estos individuos pueden producir sonrisas piramidales simétricas, pero no muestran expresiones emocionales espontáneas que involucren la musculatura facial contralateral a la lesión. Estos dos sistemas se diagraman en la figura C.

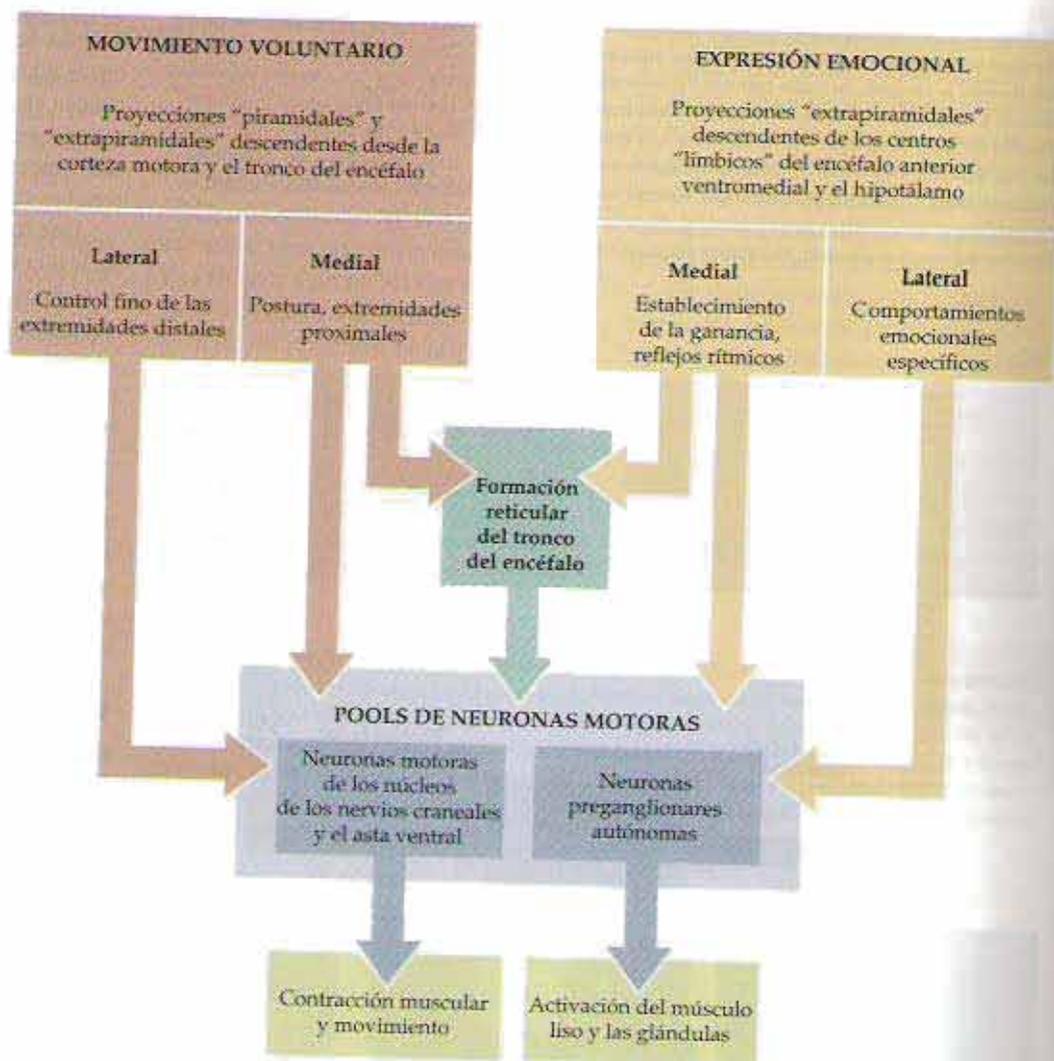
Bibliografía

- DUCHENNE DE BOULOGNE, G.-B. (1862) *Mecanisme de la Physiologie Humaine*. Paris: Editions de la Maison des Sciences de l'Homme. Dirigido y traducido por R. A. Cuthbertson (1990). Cambridge: Cambridge University Press.
- HOPF, H. C., W. MÜLLER-FORELL Y N. J. HOPF (1992) Localization of emotional and volitional facial paresis. *Neurol.* 42:1918-1923.
- TROTSCH, R. M., G. SZIL, L. M. BRASS Y S. G. WAXMAN (1990) Emotional facial paresis with striatocapsular infarction. *J. Neurol. Sci.* 98:195-201.
- WAXMAN, S. G. (1996) Clinical observations on the emotional motor system. En *Progress in Brain Research*, vol. 107. G. Holstege, R. Bandler y C. B. Saper (dir.). Amsterdam: Elsevier, pp. 595-604.

(A)



(B)



Las principales dianas del hipotálamo se ubican en la **formación reticular**, la red enmarañada de células y fibras nerviosas en el centro del tronco del encéfalo (véase recuadro A, cap. 16). Esta estructura contiene más de 100 grupos celulares identificables, incluidos algunos de los núcleos que controlan los estados encefálicos asociados con el sueño y la vigilia descritos en el ca-

◀ **Fig. 28-2.** Componentes del sistema nervioso que organizan la expresión de la experiencia emocional. **A.** Los sistemas neurales que ayudan a transmitir la emoción comprenden los centros del encéfalo anterior que gobiernan la expresión involuntaria del comportamiento motor somático y el sistema motor visceral. **B.** Diagrama de los sistemas descendentes que controlan los efectores motores somáticos y viscerales. Las áreas corticales motoras en el lóbulo frontal posterior dan origen a proyecciones descendentes que, junto con las proyecciones secundarias que se originan en el tronco del encéfalo, están organizadas en los componentes medial y lateral. Como se describe en el capítulo 16, estas proyecciones descendentes explican los movimientos somáticos voluntarios. Centros funcionalmente y anatómicamente distintos del encéfalo anterior gobiernan la expresión de las funciones motora somática y motora visceral involuntarias, que están coordinadas para mediar el comportamiento emocional. Los centros "límbicos" en el encéfalo anterior ventromedial y el hipotálamo también dan origen a las proyecciones descendentes mediales y laterales. Para ambos sistemas de proyecciones descendentes, los componentes laterales producen comportamientos específicos (p. ej., movimientos voluntarios de los dedos y expresiones faciales emocionales), mientras que los componentes mediales sostienen y modulan la ejecución de estos comportamientos. Las proyecciones descendentes de ambos sistemas terminan en varios centros integradores en la formación reticular del tronco del encéfalo, y en los pools de neuronas motoras del tronco del encéfalo y la médula espinal. Además, los centros del encéfalo anterior límbico inervan algunos componentes del sistema motor visceral que gobiernan neuronas autónomas preganglionares en el tronco del encéfalo y la médula espinal.

pítulo anterior. Otros circuitos importantes en la formación reticular son los que controlan la función cardiovascular, la respiración, la micción, los vómitos y la deglución. Las neuronas reticulares reciben aferencias hipotalámicas y se nutren de los sistemas efectores somáticos y autónomos en el tronco del encéfalo y la médula espinal. Por lo tanto, su actividad puede producir respuestas motoras viscerales y motoras somáticas difusas, que a menudo superan la función refleja y a veces afectan casi todos los órganos del cuerpo (como implica la frase de Canon acerca de la preparación simpática del animal para la lucha o la huida).

Además del hipotálamo, otras fuentes de proyecciones descendentes desde el encéfalo anterior hacia la formación reticular del tronco del encéfalo contribuyen a la expresión del comportamiento emocional. En conjunto, estos centros adicionales del encéfalo anterior se consideran parte del **sistema límbico**, que se describe en la sección siguiente. Estas influencias descendentes sobre la expresión del comportamiento motor somático y visceral se originan fuera de las áreas corticales motoras clásicas en el lóbulo frontal posterior.

Por lo tanto, el control descendente de la expresión emocional implica dos sistemas paralelos que son distintos desde los puntos de vista anatómico y funcional (fig. 28-2). El componente motor voluntario descrito en detalle en los caps. 15 a 20 comprende las áreas motoras clásicas del lóbulo frontal posterior y los circuitos relacionados en los ganglios basales y el cerebelo. Las proyecciones piramidales y extrapiramidales descendentes desde la corteza motora y el tronco del encéfalo finalmente transmiten los impulsos responsables de los movimientos somáticos voluntarios. Además de los sistemas voluntarios que gobiernan los movimientos volitivos, varias estructuras corticales y subcorticales del lóbulo frontal medial y porciones ventrales del encéfalo anterior, incluidos los circuitos relacionados en la porción ventral de los ganglios

basales y el hipotálamo, dan origen a proyecciones descendentes separadas que se encuentran paralelas a las vías del sistema motor voluntario. Estas proyecciones descendentes del encéfalo anterior medial y ventral terminan sobre los centros motores viscerales en la formación reticular del tronco del encéfalo, las neuronas autónomas preganglionares y ciertos pools de neuronas premotoras y motoras somáticas que también reciben proyecciones desde centros motores volitivos. Los dos tipos de paresia facial que se muestran en el recuadro A destacan esta doble naturaleza del control motor descendente.

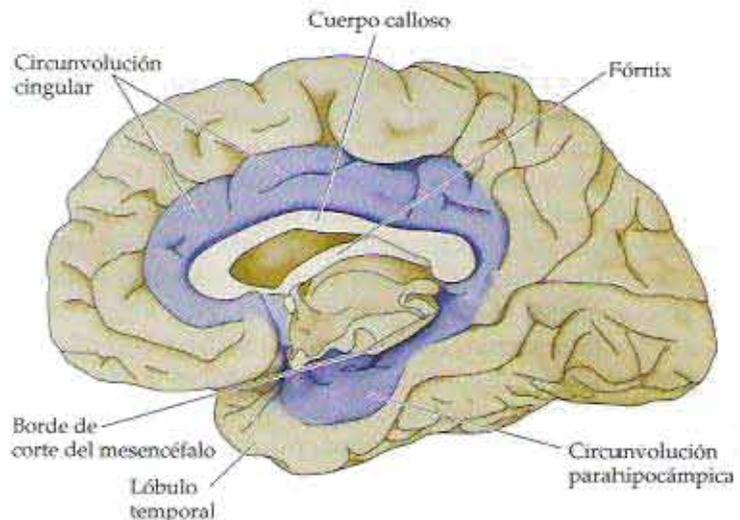
En resumen, las actividades somáticas y viscerales asociadas con el comportamiento emocional unificado están mediadas por la actividad de las neuronas motoras somáticas y viscerales, que integran las aferencias descendentes paralelas desde un conjunto de fuentes en el encéfalo anterior. Las secciones restantes de este capítulo están dedicadas a la organización y la función de los centros del encéfalo anterior que gobiernan específicamente la experiencia y la expresión del comportamiento emocional.

El sistema límbico

Los intentos por conocer los sistemas efectores que controlan el comportamiento emocional tienen una larga historia. En 1937, James Papez propuso por primera vez que los circuitos encefálicos específicos están dedicados a la experiencia y la expresión emocionales (p. ej., en gran medida como la corteza occipital está dedicada a la visión). Buscando conocer qué partes del encéfalo regulan esta función, comenzó a explorar las caras mediales del hemisferio cerebral. En la década de 1850, Paul Broca utilizó el término "lóbulo límbico" para referirse a la parte de la corteza cerebral que forma un reborde (*limbus* es reborde en latín) alrededor del cuerpo calloso sobre la cara medial de los hemisferios (fig. 28-3). Dos componentes sobresalientes de esta región son la **circunvolución cingular**, ubicada arriba del cuerpo calloso y la **circunvolución parahipocampal**, ubicada en el lóbulo temporal medial.

Durante muchos años estas estructuras, junto con los bulbos olfatorios, se consideraban vinculadas fundamentalmente con el sentido del olfato. En realidad, Broca consideraba que los bulbos olfatorios eran el origen principal de las

Fig. 28-3. El denominado lóbulo límbico involucra la corteza sobre la cara medial del hemisferio cerebral que forma un reborde alrededor del cuerpo calloso y el diencefalo, en el que se incluyen la circunvolución cingular (ubicada arriba del cuerpo calloso) y la circunvolución parahipocampal. Históricamente, el bulbo olfatorio y la corteza olfatoria (que no se muestran) también se consideraron elementos importantes del lóbulo límbico.



aferencias hacia el lóbulo límbico. Sin embargo, Papez supuso que la función del lóbulo límbico podría relacionarse más con las emociones. A partir del trabajo de Bard y Hess, este autor sabía que el hipotálamo influye en la expresión de la emoción; también conocía, como todos, que las emociones alcanzan la conciencia, y que las funciones cognitivas superiores afectan el comportamiento emocional. Por último, Papez mostró que la corteza cingular y el hipotálamo están interconectados mediante proyecciones desde los **cuerpos mamilares** (parte del hipotálamo posterior) hacia el **núcleo anterior del tálamo dorsal**, que a su vez se proyecta a la **circunvolución cingular**. La circunvolución cingular (y también muchas otras regiones corticales) se proyecta hacia el **hipocampo**. Por último, Papez mostró que el hipocampo se proyecta a través del **fórnix** (un haz grande de fibras) de nuevo hasta el hipotálamo. Asimismo, postuló que estas vías proporcionaban las conexiones necesarias para el control cortical de la expresión emocional, y pasaron a conocerse como "circuito de Papez".

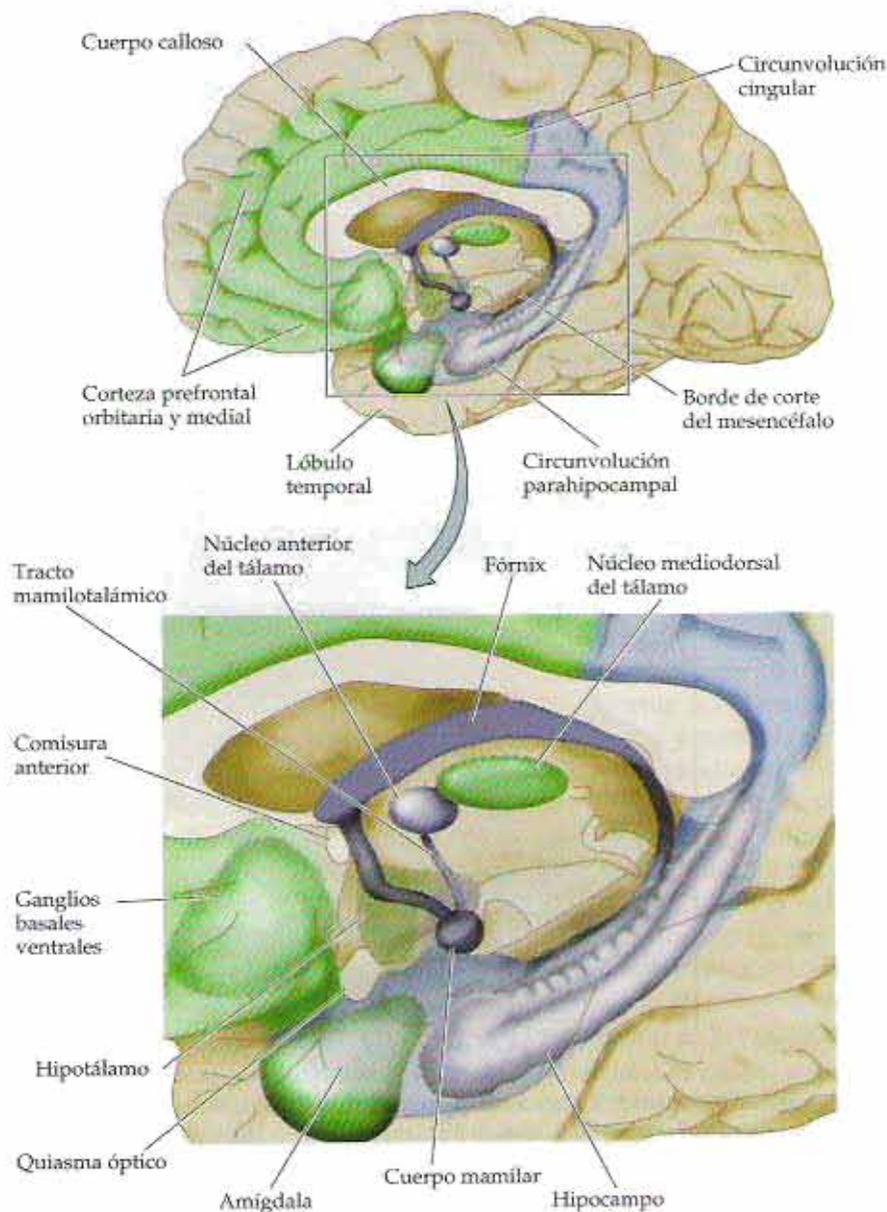


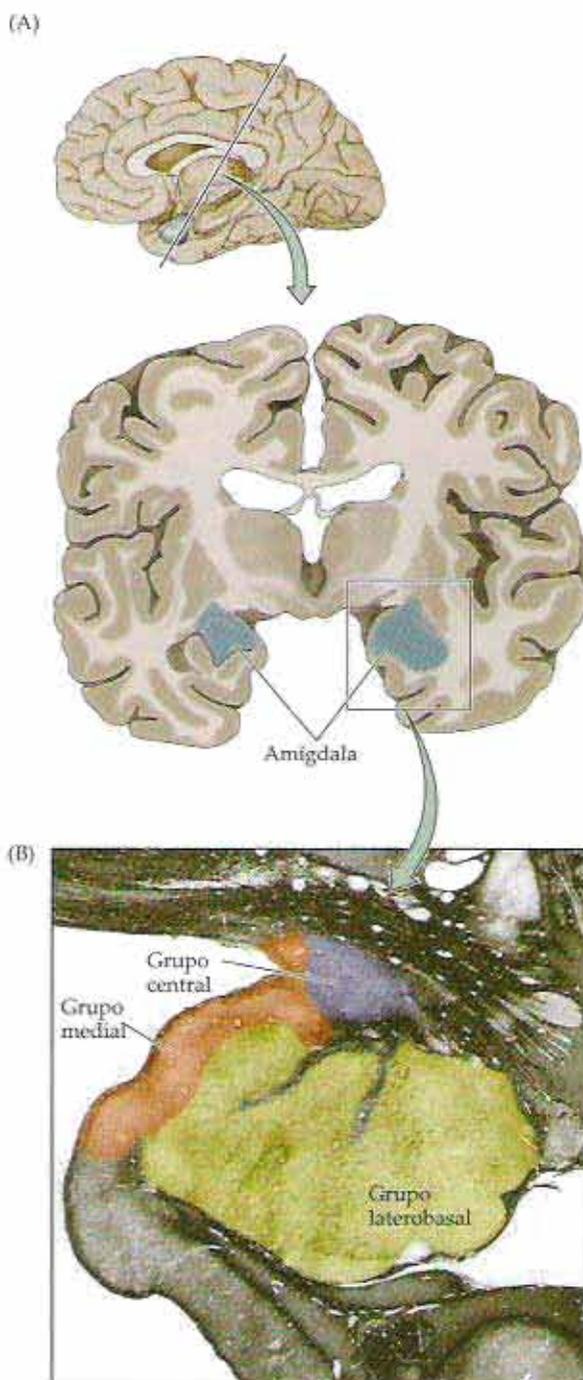
Fig. 28-4. Concepción moderna del sistema límbico. Dos componentes especialmente importantes del sistema límbico no destacados en los primeros relatos anatómicos son la corteza prefrontal orbitaria y medial, y la amígdala. Estas dos regiones telencefálicas, junto con las estructuras relacionadas en el tálamo, el hipotálamo y el estriado ventral, son especialmente importantes en la experiencia y la expresión de la emoción (de color verde). Otras partes del sistema límbico, como el hipocampo y los cuerpos mamilares del hipotálamo, ya no se consideran centros neurales importantes para el procesamiento de la emoción (de color azul).

Recuadro B

Anatomía de la amígdala

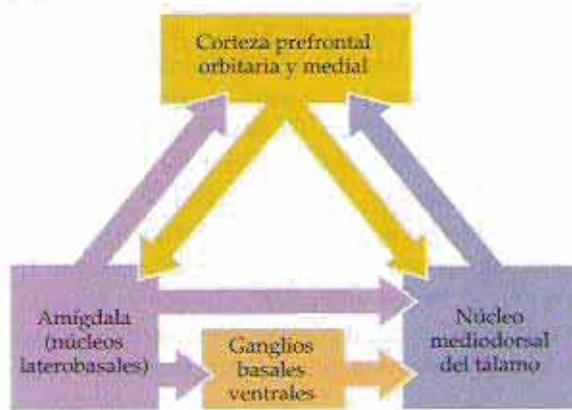
La amígdala es una masa compleja de sustancia gris alojada en la porción anteromedial del lóbulo temporal, inmediatamente rostral al hipocampo (fig. A). Comprende varios subnúcleos y regiones corticales distintas que están rícamamente conectadas a otras áreas corticales cercanas sobre la cara ventral y medial de la superficie hemisférica. Es mejor considerar la amígdala (o el complejo amigdalino, como se lo llama a menudo) en términos de tres subdivisiones funcionales y anatómicas mayores, cada una de las cuales tiene un conjunto singular de conexiones con otras partes del encéfalo (figs. B y C). El grupo medial de subnúcleos tiene extensas conexiones con el bulbo olfatorio y la corteza olfatoria. El grupo laterobasal, que es especialmente grande en los seres humanos, presenta conexiones importantes con la corteza cerebral, sobre todo la corteza prefrontal orbitaria y medial del lóbulo frontal, y la corteza de asociación del lóbulo temporal anterior. El grupo central y anterior de núcleos se caracteriza por conexiones con el hipotálamo y el tronco del encéfalo, incluidas estructuras sensitivas viscerales como el núcleo del tracto solitario y el núcleo parabraquial.

Por lo tanto, la amígdala conecta las regiones corticales que procesan la información sensitiva con los sistemas efectores hipotalámico y del tronco del encéfalo. Las aferencias corticales proporcionan información acerca de los estímulos visuales, somatosensitivos, sensitivos viscerales y auditivos altamente procesados. Estas vías provenientes de áreas corticales sensitivas distinguen la amígdala del hipotálamo, que recibe aferencias sensitivas viscerales relativamente poco procesadas. La amígdala también recibe aferencias sensitivas directamente desde algunos núcleos talámicos, el bulbo olfatorio y



A. Corte coronal a través del encéfalo anterior a nivel de la amígdala; el recuadro indica la región que se muestra en el panel B. **B.** Corte histológico a través de la amígdala humana, teñido con sales de plata para mostrar la presencia de haces de fibras mielínicas. Estos haces subdividen los núcleos principales y las regiones corticales en el interior del complejo amigdalino. (Cortesía de Joel Price.)

(C)



C. La amígdala (específicamente, el grupo laterobasal de núcleos) participa en un circuito "triangular" que conecta la amígdala, el núcleo mediodorsal del tálamo (en forma directa e indirecta a través de las porciones ventrales de los ganglios basales), y la corteza prefrontal orbitaria y medial. Estas interconexiones complejas permiten interacciones directas entre la amígdala y la corteza prefrontal, así como una modulación indirecta por el circuito de los ganglios basales ventrales.

relevos sensitivos viscerales en el tronco del encéfalo.

En algunos estudios fisiológicos se confirmó esta convergencia de información sensitiva. Por lo tanto, muchas neuronas en la amígdala responden a estímulos visuales, auditivos, somatosensitivos, gustativos y olfatorios. Más aun, a menudo se necesitan estímulos altamente complejos para evocar una respuesta neuronal. Por ejemplo, hay neuronas en el grupo laterobasal de núcleos que responden selectivamente a la vista de los rostros, de forma muy simi-

lar a las neuronas del "rostro" en la corteza temporal inferior (véase cap. 25).

Además de las aferencias sensitivas, las conexiones corticales prefrontales y temporales de la amígdala le dan acceso a circuitos neocorticales más francamente cognitivos, que integran el significado emocional de los estímulos sensitivos y guían el comportamiento complejo.

Por último, algunas proyecciones desde la amígdala hacia el hipotálamo y el tronco del encéfalo (y posiblemente hasta la médula espinal) le permiten desempeñar un papel importante en la

expresión del comportamiento emocional al influir en la actividad de los sistemas eferentes motor somático y motor visceral.

Bibliografía

PRICE, J. L., F. T. RUSCHEN Y D. G. AMARAL (1987) The limbic region II: The amygdaloid complex. En *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, vol. 5, *Integrated Systems of the CNS*, parte I, *Hypothalamus, Hippocampus, Amygdala, Retina*, A. Björklund y T. Hökfelt (dirs.). Amsterdam: Elsevier, pp. 279-388.

Con el tiempo, el concepto de un circuito del encéfalo anterior para el control de la expresión emocional, elaborado inicialmente por Papez, se revisó para incluir partes de la **corteza prefrontal orbitaria y medial**, las **porciones ventrales de los ganglios basales**, el **núcleo mediodorsal del tálamo** (un núcleo talámico diferente que el señalado por Papez) y una masa nuclear grande en el lóbulo temporal por delante del hipocampo, denominada **amígdala**. Este conjunto de estructuras, junto con la circunvolución parahipocámpal y la corteza cingular, se denomina **sistema límbico** (fig. 28-4). Por lo tanto, algunas de las estructuras que Papez describió originalmente (p. ej., el hipocampo) ahora parecen tener poco que ver con el comportamiento emocional, mientras que la amígdala, que Papez apenas mencionó, desempeña claramente un papel importante en la experiencia y la expresión de la emoción (recuadro B).

Aproximadamente al mismo tiempo en que Papez propuso que el lóbulo límbico y estas estructuras eran importantes para la integración del comportamiento emocional, Heinrich Klüver y Paul Bucy llevaban a cabo una serie de

experimentos en monos rhesus en los que extirparon gran parte de ambos lóbulos temporales mediales, y destruyeron así gran parte del sistema límbico. Estos autores comunicaron un conjunto de anomalías en el comportamiento de estos animales que se conoce ahora como síndrome de Klüver-Bucy (recuadro C). Entre los cambios más sobresalientes se encontraba la agnosia visual: los animales parecían ser incapaces de reconocer los objetos, aunque no estaban ciegos, déficit similar al que se observa en algunos pacientes luego de las lesiones en la corteza temporal (véase cap. 25). Además, los monos mostraban comportamientos orales extraños. Por ejemplo, estos animales se colocaban objetos en la boca que los monos normales no se pondrían. También mostraban hiperactividad e hipersexualidad, aproximándose y haciendo contacto físico casi con cualquier elemento en su medio ambiente; y lo que es más importante, mostraban cambios pronunciados en su comportamiento emocional. Dado que los monos habían sido atrapados en la vida salvaje, la reacción típica antes de la cirugía era la hostilidad y el temor frente a los seres humanos. Sin embargo, en el posoperatorio mostraban poca o ninguna excitación cuando los investigadores los manipulaban. Tampoco mostraban miedo cuando se les presentaba una víbora, un estímulo muy repulsivo para un mono rhesus normal. Klüver y Bucy arribaron a la conclusión de que este cambio notable en el comportamiento se debía al menos en parte a la interrupción de las vías descritas por Papez. Se detalló un síndrome similar en los seres humanos que sufrieron daño bilateral de los lóbulos temporales.

Cuando más adelante se demostró que los trastornos emocionales del síndrome de Klüver-Bucy podrían generarse por la extirpación de la amígdala aislada, la atención se volvió más específicamente al papel de esta estructura en el control del comportamiento emocional.

Importancia de la amígdala

Los experimentos realizados por primera vez por John Downer en el University College, Londres, a fines de la década de 1950 demostraron la importancia de la amígdala en el comportamiento agresivo. Downer eliminó una amígdala en monos rhesus, y al mismo tiempo seccionó el quiasma óptico y las comisuras que conectan los dos hemisferios (principalmente, el cuerpo caloso y la comisura anterior; véase cap. 26). Al hacerlo, produjo animales con una sola amígdala que tenían acceso sólo a aferencias visuales desde el ojo del mismo lado de la cabeza. Downer observó que el comportamiento de los animales dependía de qué ojo se utilizaba para visualizar el mundo. Cuando se dejaba que los animales vieran con el ojo del lado de la lesión de la amígdala, éstos se comportaban en forma muy similar a la de los monos descritos por Klüver y Bucy; por ejemplo, estaban relativamente tranquilos en presencia de seres humanos. Sin embargo, si se dejaba descubierto el ojo del lado de la amígdala intacta, su comportamiento se tornaba temeroso y a menudo agresivo. Por lo tanto, en ausencia de la amígdala, un mono no interpreta la importancia del estímulo visual presentado por un ser humano que se aproxima de la misma manera como lo hace un animal normal. Es importante destacar que sólo los estímulos visuales presentados al ojo del lado de la ablación producían este estado anómalo; si se tocaba al animal en cualquiera de los lados, se desarrollaba una reacción agresiva completa, lo que implicaba que la información sensitiva acerca de ambos lados del cuerpo tenía acceso a la amígdala restante. Estos datos anecdóticos, tomados junto con lo que en el presente es un rico tesoro de resultados empíricos y observaciones clí-

Recuadro C

El razonamiento subyacente a un descubrimiento importante*

Paul Bucy explica por qué él y Heinrich Klüver extirparon los lóbulos temporales a un grupo de monos.

Cuando comenzamos, no intentábamos descubrir qué ocurriría con la extirpación del lóbulo temporal o qué cambios produciría en el comportamiento de los monos. ¡Lo que descubrimos fue completamente inesperado! Heinrich había estado experimentando con mescalina. Él también la había tomado y había tenido alucinaciones. Escribió un libro acerca de la mescalina y sus efectos. Con ulterioridad Heinrich administró mescalina a los monos. ¡Les dio todo a sus monos, incluso su almuerzo! Observó que los monos actuaban como si experimentaran parestesias en los labios. Ellos se lamían, mordían y mascaban los labios. Entonces se me acercó y me dijo: "Tal vez podamos descubrir en qué lugar del encéfalo tiene su acción la mescalina". Respondí

"Está bien". Comenzamos con una des-nervación sensitiva del rostro, pero no significó diferencia alguna con el comportamiento inducido por la mescalina. De modo que probamos con la des-nervación motora. Tampoco tuvo efecto. Entonces nos tuvimos que sentar y pensar intensamente de dónde buscar. Le dije a Heinrich: "Este asunto de lamerse y morderse los labios no es distinto de lo que observamos en los casos de epilepsia del lóbulo temporal. Los pacientes mascan y lamen sus labios desordenadamente. Será mejor que extirpemos el uncus". Bien, pudimos extirpar también todo el lóbulo temporal, incluido el uncus. Así lo hicimos.

Fuimos muy afortunados con el primer animal. Era una hembra vieja... Se había vuelto violenta, absolutamente desagradable. Era el animal más feroz que jamás había visto; era peligroso acercar-

se a ella. Quizá no llegara a herirlo, pero intentaría desgarrar su ropa. Fue el primer animal que operamos. Le extirpé un lóbulo temporal... A la mañana siguiente mi teléfono sonaba insistentemente. Era Heinrich, quien preguntó: "Paul, ¿qué le hiciste a mi mona? ¡Está domesticada!" Luego, al operar sobre animales no violentos, el efecto de domesticación nunca fue tan evidente.

Eso nos alentó para extirpar el otro lóbulo temporal tan pronto como pudimos evaluarla y cuando lo hicimos, estalló todo el síndrome.

*Extracto de una entrevista de Bucy realizada por K. E. Livingston en 1981. K. E. Livingston (1986) Epilogue: Reflections on James Wenceslas Papez. According to Four of his colleagues. En *The Lymbic System: Functional Organization and Clinical Disorders*. B.K. Doane y K.E. Livingston (ed.), New York: Raven Press.

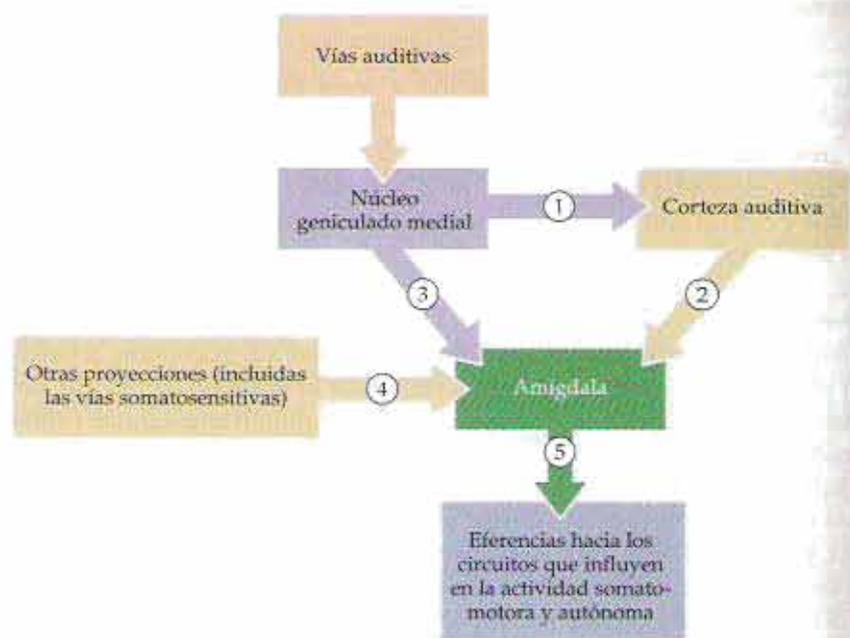
nicas en animales de experimentación y seres humanos muestran que la amígdala media los procesos neurales que otorgan a la experiencia sensitiva una significación emocional.

Para comprender mejor el papel de la amígdala en la evaluación de los estímulos y definir con mayor precisión los circuitos específicos y los mecanismos involucrados, se desarrollaron desde entonces otros varios modelos animales de comportamiento emocional. Uno de los más útiles se basa en las respuestas de temor condicionado en las ratas, que se desarrollan cuando un estímulo inicialmente neutro es apareado repetidas veces con uno repulsivo. Con el tiempo, el animal comienza a responder al estímulo neutro con comportamientos similares a los producidos por el estímulo amenazante (esto es, aprende a fijar un significado nuevo al estímulo neutro). Algunos estudios de las partes del encéfalo involucradas en el desarrollo del temor condicionado en las ratas han comenzado a arrojar cierta luz sobre este proceso. Joseph LeDoux y col. en la New York University entrenaron ratas para asociar un tono con un shock levemente repulsivo en una pata aplicado poco después del inicio del sonido. Para evaluar las respuestas del animal, estos autores midieron la presión arterial y el tiempo durante el cual los animales estaban agachados sin moverse (comportamiento denominado "congelamiento"). Antes del en-

trenamiento, las ratas no reaccionaban al tono, ni cambiaba su presión arterial cuando se presentaba el tono. Sin embargo, después del entrenamiento, el inicio del tono causaba un aumento pronunciado en la presión arterial y períodos prolongados de congelamiento conductual. Utilizando este paradigma, LeDoux y col. determinaron el circuito neural que establecía la asociación entre el tono y el temor (fig. 28-5). En primer lugar, estos autores demostraron que el núcleo geniculado medial es necesario para el desarrollo de la respuesta de temor condicionado. Este resultado no es sorprendente, dado que toda la información auditiva que alcanza el encéfalo anterior viaja a través del núcleo geniculado medial del tálamo dorsal (véase cap. 12). Sin embargo, estos autores siguieron mostrando que las respuestas se producían aun cuando se seccionaban las conexiones entre el núcleo geniculado medial y la corteza auditiva, lo que dejaba sólo una proyección directa entre el geniculado medial y el grupo basal lateral de los núcleos de la amígdala. Además, si se destruía también la parte del geniculado medial que se proyecta hacia la amígdala, se abolían las respuestas de temor. La investigación ulterior del laboratorio de LeDoux estableció que las proyecciones desde el grupo central de núcleos en la amígdala hacia la formación reticular del mesencéfalo son importantes para la expresión del comportamiento de congelamiento, mientras que otras proyecciones desde este grupo hasta el hipotálamo controlan la elevación de la presión arterial.

Dado que la amígdala es un sitio en el que se puede procesar la actividad neural producida tanto por tonos como por shocks, es razonable suponer que también es el lugar donde se desarrolla el aprendizaje acerca de los estímulos que generan temor. Estos resultados, entre otros, condujeron a la hipótesis más amplia de que la amígdala participa en el establecimiento de asociaciones entre los estímulos sensitivos neutros, como un tono auditivo leve o la vista de un objeto inanimado en el medio ambiente, y otros estímulos que tienen algún valor de recompensa primaria (fig. 28-6). Las aferencias sensitivas

Fig. 28-5. Vías en el encéfalo de la rata que median la asociación de los estímulos sensitivos somáticos auditivos y repulsivos. La información procesada por los centros auditivos en el tronco del encéfalo se transmite hasta la corteza auditiva a través del núcleo geniculado medial (1). La amígdala recibe información auditiva en forma indirecta a través de la corteza auditiva (2) y en forma directa desde una subdivisión del núcleo geniculado medial (3). La amígdala también recibe información sensitiva sobre otras modalidades sensitivas, incluido el dolor (4). Por lo tanto, la amígdala se encuentra en una posición para asociar diversas aferencias sensitivas, que conducen a respuestas conductuales y autónomas nuevas a los estímulos que antes estaban desprovistos de contenido emocional (5).



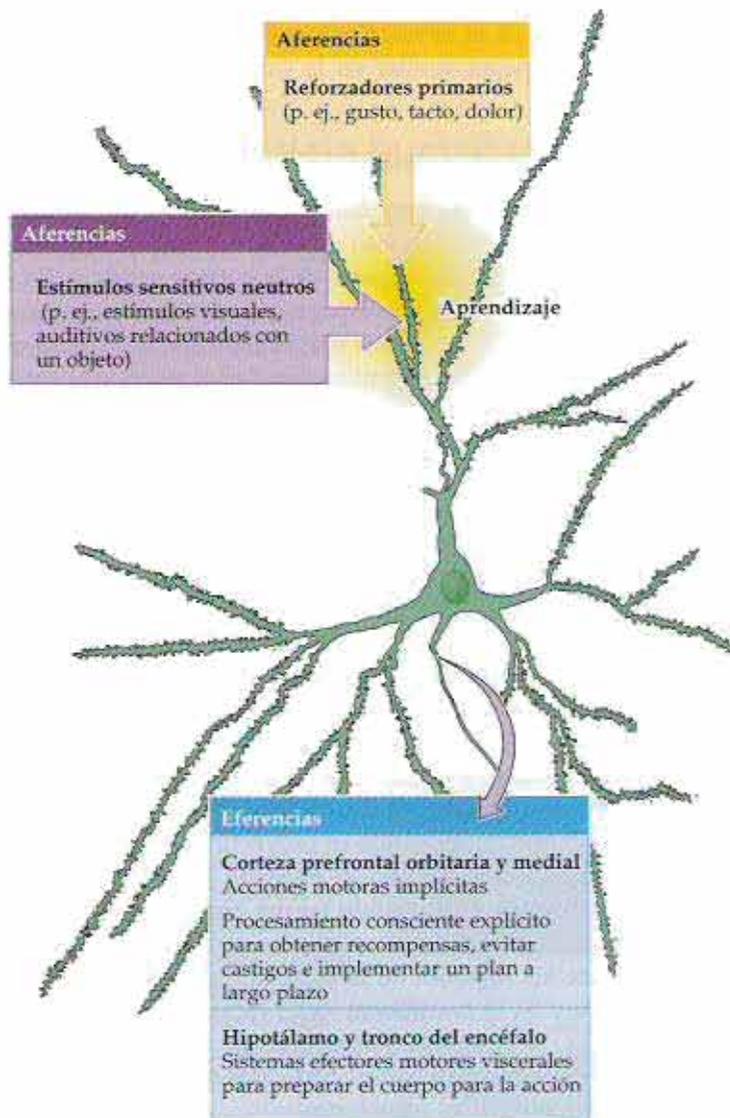


Fig. 28-6. Modelo de aprendizaje asociativo en la amígdala relevante para la función emocional. La mayoría de las aferencias sensitivas neutras se transmite hasta las neuronas principales en la amígdala por las proyecciones desde las áreas de procesamiento sensitivo de "orden superior" que representan objetos (p. ej., rostros). Si estas aferencias sensitivas despolarizan las neuronas de la amígdala al mismo tiempo que las aferencias que representan otras sensaciones con valor de recompensa primaria, se desarrolla un aprendizaje asociativo por el fortalecimiento de las conexiones sinápticas entre las aferencias antes neutras y las neuronas de la amígdala (véase cap. 24 para los mecanismos sinápticos del aprendizaje). Entonces, las eferencias de la amígdala informan a distintos centros integradores responsables de la expresión motora somática y visceral de la emoción, y de la modificación del comportamiento relevante para la búsqueda de recompensas y la evitación del castigo. (Tomado de Rolls, 1999.)

neutras pueden ser estímulos en el medio ambiente externo, estímulos comunicados centralmente a través de sistemas aferentes sensitivos especiales o estímulos internos derivados de la activación de receptores sensitivos viscerales. Entre los estímulos con valor de recompensa primaria se incluyen los estímulos sensitivos intrínsecamente reconfortantes, como la vista, el olor y el sabor del alimento, o los estímulos con valores negativos, como un gusto repulsivo, los sonidos intensos o la estimulación mecánica dolorosa. Es probable que el proceso de aprendizaje en sí sea un mecanismo similar al de Heb (véanse caps. 23 y 24) que fortalece las conexiones que transmiten la información acerca del estímulo neutro, siempre que activen las neuronas postsinápticas en la amígdala al mismo tiempo que las aferencias relativas al reforzador primario. El descubrimiento de que en la amígdala se desarrolla una potenciación a largo plazo proporciona otro apoyo a esta hipótesis. En efecto, la adquisición del temor condicionado en las ratas se bloquea por la infusión de antagonistas del NMDA en la amígdala, lo que impide la inducción de la potenciación a largo plazo. Por último, el comportamiento de los pacientes que

tienen un daño selectivo en el lóbulo temporal anteromedial indica que la amígdala desempeña un papel similar en la experiencia humana del temor (recuadro D).

Relación entre neocorteza y amígdala

Como lo sugirieron estas observaciones sobre el sistema límbico (y la amígdala en particular), el conocimiento de la base neural de las emociones también requiere el conocimiento del papel de la corteza cerebral. En los animales como el gato, la mayoría de las respuestas conductuales está muy estereotipada. Sin embargo, en los encéfalos más complejos, la experiencia individual influye cada vez más en la determinación de las respuestas a estímulos especiales e incluso idiosincrásicos. Por lo tanto, en los seres humanos un estímulo que evoca temor o tristeza en una persona puede tener poco efecto o ninguno sobre las emociones de otra. Aunque las vías que subyacen a estas respuestas no se conocen bien, la amígdala y sus interconexiones con un conjunto de áreas neocorticales en la corteza prefrontal y el lóbulo temporal anterior, y varias estructuras subcorticales, parecen ser en especial importantes en el procesamiento de orden superior de la emoción. Además de sus conexiones con el hipotálamo y los centros del tronco del encéfalo que regulan la función motora visceral, la amígdala tiene conexiones importantes con varias áreas corticales en las caras orbitaria y medial del lóbulo frontal (véase recuadro B). Estos campos corticales asocian la información de cada modalidad sensitiva (incluida la información sobre las actividades viscerales) y por lo tanto pueden integrar distintas aferencias pertinentes a la experiencia momento a momento. Además, la amígdala se proyecta hacia el tálamo (específicamente, el núcleo mediodorsal), que se proyecta a su vez a estas mismas áreas corticales. Por último, la amígdala inerva neuronas en las porciones ventrales de los ganglios basales que reciben las proyecciones corticoestriatales principales desde las regiones de la corteza prefrontal que se cree que procesan las emociones. Si se consideran todas estas conexiones anatómicas aparentemente arcanas, la amígdala surge como un punto nodal en una red que interconecta las regiones encefálicas corticales (y subcorticales) involucradas en el procesamiento de las emociones.

Las pruebas clínicas referidas a la importancia de este circuito vinculado a través de la amígdala provinieron de estudios por imágenes funcionales de pacientes que sufren depresión (recuadro E), en los que este conjunto de estructuras interrelacionadas del encéfalo anterior muestra patrones anómalos de flujo sanguíneo cerebral, en especial en el hemisferio izquierdo. En forma más general, es probable que la amígdala y sus conexiones con la corteza frontal y los ganglios basales influyan en la selección y la iniciación de los comportamientos dirigidos a obtener recompensas y evitar los castigos (recuerde que el proceso de selección de programas motores y de iniciación es una función importante de los circuitos de los ganglios basales; véase cap. 17). Las porciones de la corteza frontal interconectadas con la amígdala también están involucradas en la organización y la planificación de comportamientos futuros; por lo tanto, la amígdala puede proporcionar aferencias emocionales para deliberaciones manifiestas (o encubiertas) de este tipo (véase la sección ulterior "Emoción, razón y comportamiento social").

Por último, es probable que las interacciones entre la amígdala, la neocorteza y los circuitos subcorticales relacionados expliquen lo que es tal vez el aspecto más enigmático de la experiencia emocional: los "sentimientos" al-

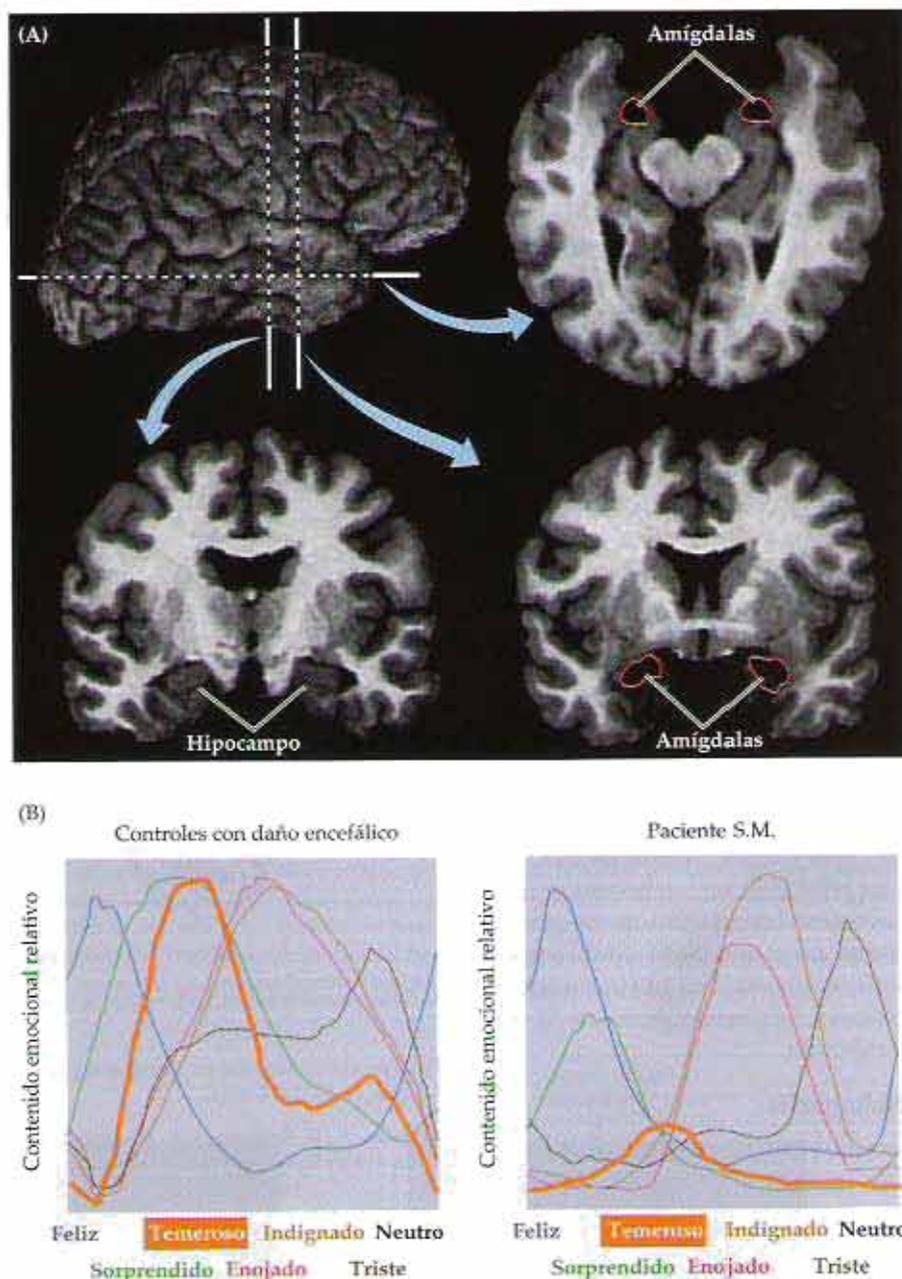
Recuadro D

El miedo y la amígdala humana: estudio de un caso

Algunos estudios de condicionamiento por miedo en roedores demostraron que la amígdala desempeña un papel fundamental en la asociación de un tono auditivo inocuo con una sensación mecánica repulsiva. ¿Este hallazgo implica que la amígdala en el ser humano participa de modo similar en la experiencia de temor y la expresión del comportamiento temeroso? Algunos informes recientes obtenidos de una paciente poco común apoyan la idea de que en efecto la amígdala es un centro encefálico clave para la experiencia de miedo.

La paciente (S.M.) sufre de un trastorno autosómico recesivo raro denominado enfermedad de Urbach-Wiethe, que produce la calcificación y la atrofia bilateral de los lóbulos temporales anteromediales. En consecuencia, en S.M. ambas amígdalas están extensamente dañadas, con poca o ninguna lesión detectable en la formación del hipocampo o la corteza temporal cercana (fig. A). La paciente no presenta deterioro motor ni sensitivo, y no se aprecian déficit en inteligencia, memoria ni en la función del lenguaje. Sin embargo, cuando se le solicita que evalúe la intensidad de la emoción en una serie de fotografías de expresiones faciales, no puede reconocer la emoción de miedo (fig. B). En efecto, las evaluaciones que realizó S.M. del contenido emocional en las expresiones faciales de miedo estaban varias desviaciones estándar por debajo de las evaluaciones de los pacientes control que habían sufrido una lesión encefálica por fuera del lóbulo temporal anteromedial.

A continuación, los investigadores solicitaron a S.M. (y a los pacientes control con daño encefálico) que dibujaran expresiones faciales de memoria, del mismo conjunto de emociones. Aunque los individuos obviamente difirieron en sus capacidades artísticas y



A. RM que muestra la extensión del daño encefálico en la paciente S.M.; obsérvese la destrucción bilateral de la amígdala y la preservación del hipocampo. **B.** Los pacientes con daño encefálico fuera del lóbulo temporal anteromedial y la paciente S.M. evaluaron el contenido emocional de una serie de expresiones faciales. Cada línea coloreada representa la intensidad de las emociones analizadas en la cara. S.M. reconoció la felicidad, la sorpresa, el enojo, la repugnancia, la tristeza y las cualidades neutras en las expresiones faciales de modo similar a como lo hicieron los controles. Sin embargo, no pudo reconocer el miedo (líneas naranjas). (A, cortesía de R. Adolphs.)

(continúa)

Recuadro D (cont.)

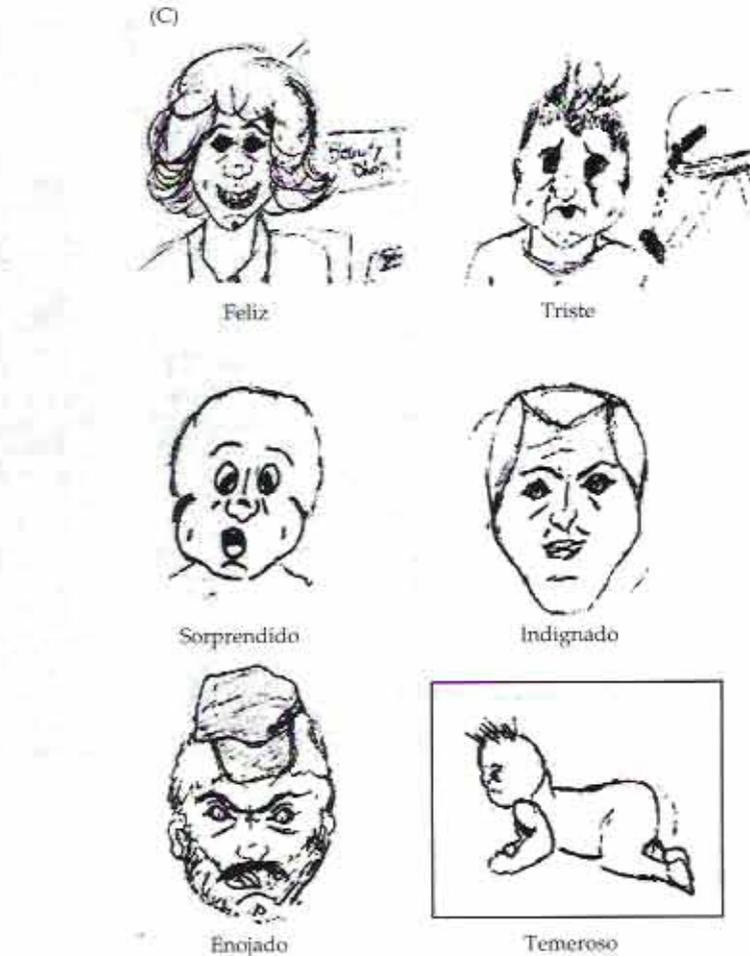
El miedo y la amígdala humana: estudio de un caso

en el detalle de sus dibujos, S.M. (que tiene cierta experiencia artística) produjo dibujos habilidosos de todas las emociones, salvo del miedo (fig. C). Al principio, ella no podía producir un bosquejo de una expresión de miedo y, cuando era instigada a hacerlo, explicaba que "no sabía cómo se veía un rostro temeroso". Después de varios intentos fallidos, produjo el dibujo de una figura encogida con el pelo erizado en un extremo, evidentemente porque conocía estos clichés acerca de la expresión de miedo. En resumen, S.M. tiene un concepto seriamente limitado del miedo y, en consecuencia, no reconoce la emoción de miedo en las expresiones faciales. Algunos estudios realizados en otros individuos con destrucción bilateral de la amígdala concuerdan con este relato. Como podría esperarse, la deficiencia de S.M. también limita su capacidad para experimentar miedo en situaciones en las cuales esta emoción es apropiada.

A pesar de la frase "no sienta miedo", vivir verdaderamente sin miedo es estar privado de un mecanismo neural fundamental que facilita un comportamiento social apropiado, ayuda a tomar decisiones ventajosas en circunstancias críticas y, finalmente, promueve la supervivencia.

Bibliografía

ADOLPHIS, R., D. TRANEL, H. DAMASIO Y A. R.



C. Dibujos realizados por S.M. cuando se le solicitó que dibujara expresiones faciales de emoción.

DAMASIO (1995) Fear and the human amygdala. *J. Neurosci.* 15: 5879-5891.

BECHARA, A., H. DAMASIO, A. R. DAMASIO Y G. P. LEE (1999) Differential contributions of the

human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *J. Neurosci.* 19: 5473-5481.

tamente subjetivos que acompañan a la mayoría de los estados emocionales. Si bien no se conoce la neurobiología de esta experiencia, es razonable aceptar que los sentimientos emocionales surgen como consecuencia de una capacidad cognitiva más general para la autoconciencia. En esta concepción, los sentimientos implican tanto la experiencia consciente inmediata del procesamiento emocional implícito (que se origina en el circuito amígdala-neocorteza) como el procesamiento explícito del pensamiento de base semántica

Recuadro E

Trastornos afectivos

Si bien en casi todos los problemas psiquiátricos se presenta cierto grado de alteración emocional, en los trastornos afectivos (del estado de ánimo) la esencia de la enfermedad es una regulación anómala de los sentimientos de tristeza y felicidad. Las más graves de estas afecciones son la depresión mayor y la depresión maníaca. (La depresión mayor también se denomina "trastorno bipolar", dado que estos pacientes experimentan episodios alternantes de depresión y euforia.) La depresión, el más frecuente de los trastornos psiquiátricos importantes, tiene una incidencia vital del 10-25% en las mujeres y del 5-12% en los hombres. A los fines clínicos, la depresión (para distinguirla del duelo o la infelicidad neurótica) se define por un conjunto de criterios estándar. Además de una sensación anormal de tristeza, desesperación y sentimientos desoladores acerca del futuro (depresión en sí), estos criterios involucran una alteración de la alimentación y el control del peso; un sueño alterado (insomnio o hipersomnia), escasa concentración, culpa inapropiada y una disminución del interés sexual. La cualidad personalmente abrumadora de la depresión mayor ha sido descrita de

modo convincente por pacientes/autores como William Styron y por psicólogos afectados, entre ellos, Kay Jamison. No obstante el sentido profundo de desesperación del paciente deprimido nunca ha sido expresado mejor que por Abraham Lincoln, quien durante un período de depresión escribió:

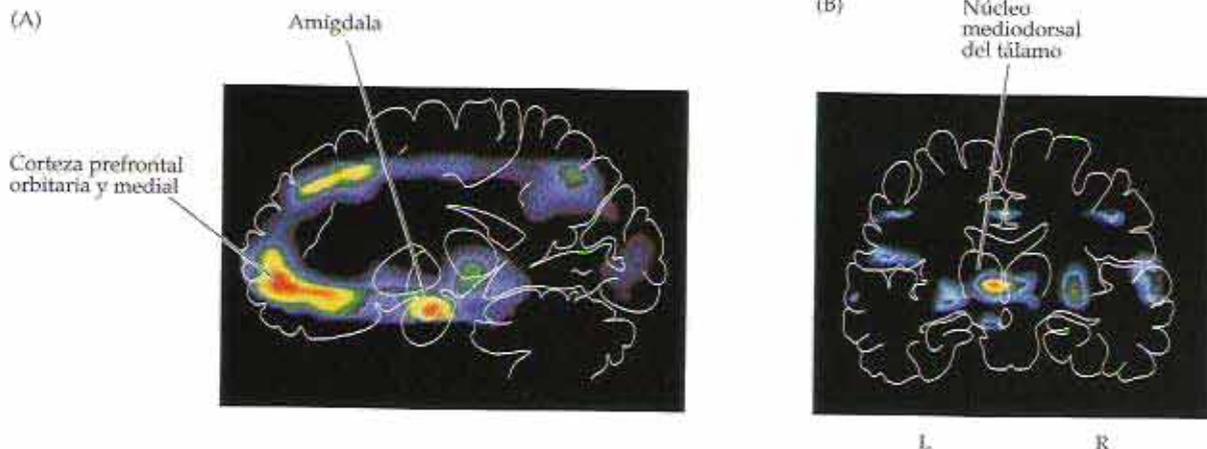
Soy actualmente el más miserable de los hombres vivos. Si lo que siento se distribuyera por igual a toda la familia humana, no existiría un solo rostro alegre sobre la Tierra. No sé si alguna vez estaré mejor, tengo el horrible presentimiento de que jamás lo estaré. No puedo seguir viviendo así. Creo que debo morir o mejorar.

Efectivamente, alrededor del 50% de los suicidios en los Estados Unidos se debe a la depresión clínica.

No hace muchas décadas, la depresión y la manía se consideraban trastor-

nos que surgían de las circunstancias o la incapacidad neurótica para afrontar los problemas. En la actualidad se acepta universalmente que estos trastornos son alteraciones neurobiológicas. Entre las líneas de evidencia más fuertes para este consenso están los estudios de la herencia de estos trastornos. Por ejemplo, la concordancia de los trastornos afectivos es alta en gemelos monocigóticos en comparación con los dicigóticos. También se ha vuelto posible estudiar la actividad encefálica de los pacientes que sufren trastornos afectivos mediante imágenes encefálicas no invasivas (véase fig.). Por lo menos en un trastorno, la depresión unipolar, los patrones anormales de flujo sanguíneo son evidentes en el circuito "triangular" que interconecta la amígdala, el núcleo mediodorsal del tálamo, y la corteza prefrontal orbitaria y medial (véase recuadro B). Es de particular interés la correlación importante del flujo sanguíneo

Áreas de aumento del flujo sanguíneo en la amígdala izquierda, la corteza prefrontal orbitaria y medial (A) y en una localización en el tálamo medial izquierdo consistente con el núcleo mediodorsal (B) de una muestra de pacientes con diagnóstico de depresión clínica unipolar. Los colores "calientes" indican aumentos estadísticamente significativos en el flujo sanguíneo, comparados con una muestra de individuos no depresivos. (Tomado de Drevets y Raichle, 1994.)



(continúa)

Recuadro E (cont.)

Trastornos afectivos

anormal en la amígdala y la gravedad clínica de la depresión, así como la observación de que el patrón de flujo sanguíneo anómalo en la corteza prefrontal retorna a la normalidad cuando cede la depresión.

A pesar de las pruebas que confirman la predisposición genética y el conocimiento creciente de las áreas encefálicas afectadas, la causa de estos trastornos aún se desconoce. La eficacia de la gran cantidad de fármacos que influyen en la neurotransmisión catecolaminérgica y serotoninérgica implica con firmeza la base del/de los trastorno/s es finalmente neuroquímica (véase fig. 6-12 para los aspectos generales de las proyecciones de estos sistemas neurales). La mayoría de los pacientes (alrededor del 70%) puede tratarse con eficacia con uno de estos fármacos (incluidos los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la monoaminoxidasa y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Los más exitosos son los fármacos que bloquean selectivamente la captación de serotonina sin afectar la captación de otros neurotransmisores; estos agentes se conocen comúnmente como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o ISRS. Tres de estos inhibidores, fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®) y paroxetina (Paxil®), son especialmente eficaces para el tratamiento de la depre-

sión y tienen pocos de los efectos colaterales de los fármacos más antiguos y menos específicos. Tal vez, el mejor indicador del éxito de estos fármacos fue su amplia aceptación: aunque los primeros ISRS se aprobaron para su uso clínico sólo a fines de la década de 1980, actualmente constituyen algunos de los fármacos más prescritos.

La mayoría de los pacientes depresivos que utilizan fármacos como los ISRS informaron que llevan una vida más plena, que tienen mucha más energía y están más organizados. Sobre la base de esta información, estos fármacos a veces se emplean no sólo para combatir la depresión sino también para "tratar" a los individuos que tienen un trastorno psiquiátrico no definible. Este abuso plantea cuestiones sociales importantes; similares a las planteadas por Aldous Huxley en su novela de 1932, donde el fármaco mítico "Soma" se administraba de rutina a los habitantes del imaginario *Un mundo feliz* para mantenerlos contentos y dóciles. Probablemente haya un terreno intermedio entre el sufrimiento y la tranquilidad excesivos.

Bibliografía

BREGGIN, P. R. (1994) *Talking Back to Prozac: What Doctors Won't Tell You about Today's most Controversial Drug*. New York: St. Martin's Press.

DREVETS, W. C. Y M. E. RAICHEL (1994) PET imaging studies of human emotional disorders. En *The Cognitive Neurosciences*, M. S. Gazzaniga (dir.), Cambridge, MA: MIT Press, pp. 1153-1164.

FREEMAN, P. S., D. R. WILSON Y F. S. SIERLES (1993) Psychopathology. En *Behavior Science for Medical Students*, F. S. Sierles (dir.), Baltimore: Williams and Wilkins, pp. 239-277.

GREENBERG, P. E., L. E. STOLIN, S. N. FINKELSTEIN Y E. R. BERNOT (1993) The economic burden of depression in 1990. *J. Clin. Psychiatry* 54: 405-424.

JAMISON, K. R. (1995) *An Unquiet Mind*. New York: Alfred A. Knopf.

JEFFERSON, J. W. Y J. H. GRIEST (1994) Mood disorders. En *Textbook of Psychiatry*, J. A. Talbot, R. E. Hales y S. C. Yudofsky (dirs.), Washington: American Psychiatric Press, pp. 465-494.

ROBINS, E. (1981) *The Final Months: A Study of the Lives of 134 Persons Who Committed Suicide*. New York: Oxford University Press.

STYRON, W. (1990) *Darkness Visible: A Memoir of Madness*. New York: Random House.

WONG, D. T. Y F. P. BYMASTER (1995) Development of antidepressant drugs: Fluoxetine (Prozac®) and other selective serotonin uptake inhibitors. *Adv. Exp. Med. Biol.* 363: 77-95.

WONG D. T., F. P. BYMASTER Y A. ENGLEMAN (1995) Prozac® (fluoxetine, Lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: twenty years since its first publication. *Life Sci.* 57(5): 411-441.

WURZTEL, E. (1994). *Prozac Nation: Young and Depressed in America*. Boston: Houghton-Mifflin.

(que se origina en los circuitos del hipocampo-neocorteza; véase cap. 30). Por lo tanto, es posible concebir los sentimientos como el producto de una memoria de trabajo emocional que sostiene la actividad neural relacionada con el procesamiento de estos distintos elementos de la experiencia emocional. Dada la evidencia de las funciones de la memoria de trabajo en la corteza prefrontal (véase cap. 25), es probable que esta porción del lóbulo frontal—especialmente el sector orbitario y medial—sea el sustrato neural donde se mantengan estas asociaciones en el conocimiento consciente (fig. 28-7).

Lateralización cortical de las funciones emocionales

Dado que las asimetrías funcionales de los procesos corticales complejos son frecuentes (véanse caps. 25 y 26), no debe sorprender que los dos hemisferios tengan contribuciones diferentes al gobierno de la emoción.

La emocionalidad está lateralizada en los hemisferios cerebrales por lo menos de dos formas. Primero, como se explicó en el capítulo 26, el hemisferio derecho es especialmente importante para la expresión y la comprensión de los aspectos afectivos de la palabra. Así, los pacientes con daño en las porciones suprasilvianas de los lóbulos frontal posterior y parietal anterior del lado derecho pueden perder la capacidad para expresar la emoción por la modulación de sus patrones de palabra (recuérdese que esta pérdida de la expresión emocional se denomina *aprosodia*, y que lesiones similares del hemisferio izquierdo darían origen a una afasia de Broca). Los pacientes que muestran aprosodia tienden a hablar con una voz monótona, sin importar las circunstancias o el significado de lo que digan. Por ejemplo, uno de estos pacientes, una maestra, ya no podía mantener la disciplina en el aula porque sus alumnos (e incluso sus propios hijos) no podían entender cuándo estaba enojada o molesta, debía recurrir a agregar frases como "Estoy enojada y realmente quiero estarlo" para indicar la importancia emocional de lo que decía. La esposa de otro paciente sentía que su esposo ya no la quería porque sus palabras carecían de alegría o afecto. Si bien estos pacientes no pueden expresar la emoción al hablar, sus sentimientos emocionales son normales.

Una segunda forma de procesamiento hemisférico asimétrico de la emocionalidad se vincula con el estado de ánimo. Tanto los estudios clínicos como los experimentales indican que el hemisferio izquierdo participa más con las que se pueden considerar emociones positivas, mientras que el derecho está más vinculado con las negativas. Por ejemplo, la incidencia y la gravedad de la depresión (véase recuadro E) es significativamente más alta en los pacientes con lesiones del hemisferio anterior izquierdo en comparación con cualquier otra localización. Por el contrario, los pacientes que presentan le-

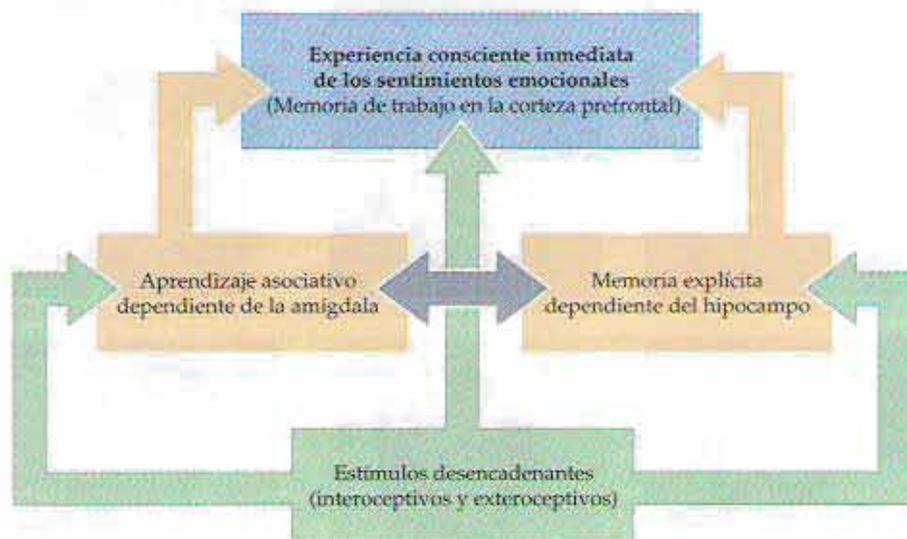


Fig. 28-7. Modelo neural para la conciencia de los sentimientos emocionales. Los sentimientos altamente subjetivos asociados con la experiencia emocional presumiblemente se originan en los sistemas neurales de la corteza prefrontal que producen la conciencia del procesamiento emocional. (Tomado de LeDoux, 2000.)

siones en el hemisferio anterior derecho a menudo se describen como extraordinariamente alegres. Estas observaciones sugieren que las lesiones en el hemisferio izquierdo conducen a una pérdida relativa de sentimientos positivos, lo que facilita la depresión, mientras que las lesiones del hemisferio derecho conducen a una pérdida de sentimientos negativos, lo que lleva a un optimismo inapropiado.

La asimetría hemisférica relacionada con la emoción también es evidente en los individuos normales. Por ejemplo, algunos experimentos de audición que introducen sonido en un oído o en el otro indican una superioridad del hemisferio izquierdo para detectar los matices emocionales de la palabra. Más aun, cuando se presentan específicamente expresiones faciales al hemicampo visual derecho o izquierdo, las emociones mostradas se identifican más fácilmente y con mayor precisión a partir de la información en el hemicampo izquierdo (o sea, el hemicampo percibido por el hemisferio derecho; véanse caps. 11 y 26). Por último, en algunos estudios cinemáticos de expresiones faciales se observó que la mayoría de los individuos expresa las emociones más rápidamente y de forma más completa con la musculatura facial izquierda que con la derecha (recuérdese que la mitad inferior izquierda del rostro está controlada por el hemisferio derecho y al revés) (fig. 28-8). Tomadas en conjunto, estas pruebas concuerdan con la idea de que el hemisferio derecho está más íntimamente vinculado con la percepción y la expresión de las emociones que el hemisferio izquierdo. Sin embargo, es importante recordar que, como sucede en el caso de otros comportamientos lateralizados (p. ej., el lenguaje), ambos hemisferios participan en el procesamiento de la emoción.

Fig. 27-8. Sonrisas asimétricas en algunos rostros famosos. Algunos estudios de individuos normales muestran que las expresiones faciales a menudo son expresadas de manera más rápida y plena por la musculatura facial izquierda en comparación con la derecha, como lo sugiere el examen de estos ejemplos (trate de cubrir un lado de los rostros y luego el otro). Dado que la mitad inferior izquierda del rostro está gobernada por el hemisferio derecho, algunos psicólogos sugirieron que la mayoría de los seres humanos tiene un "rostro izquierdo" en el mismo sentido general que se afirma que la mayoría de nosotros es diestro. (Tomado de Moscovitch y Olds, 1982; imágenes de Microsoft® Encarta Enciclopedia 98.)



Emoción, razón y conducta social

La experiencia de la emoción –incluso en un nivel subconsciente– tiene una influencia poderosa sobre otras funciones encefálicas complejas, incluidas las facultades neurales responsables de tomar decisiones racionales y los juicios interpersonales que guían el comportamiento social. Las pruebas para esta afirmación provienen principalmente de los estudios de pacientes con daño en partes de la corteza prefrontal orbitaria y medial, así como sujetos con lesión o enfermedad que afecta la amígdala (véase recuadro D). Estos individuos a menudo tienen deterioro del procesamiento emocional, sobre todo de las emociones generadas por situaciones personales y sociales complejas, y presentan dificultad para tomar decisiones ventajosas (véase también cap. 25). A este cuerpo de pruebas se agregan los resultados de los estudios por imágenes encefálicas en individuos normales en los que los investigadores mapearon las estructuras encefálicas que participan en las apreciaciones emocionales y sociales necesarias.

Antonio Damasio y col. de la University of Iowa sugirieron que esta toma de decisiones implica la evaluación rápida de un conjunto de resultados posibles en relación con las consecuencias futuras asociadas con cada curso de acción. Parece convincente que la generación de imágenes mentales conscientes o subconscientes que representan las consecuencias de cada contingencia desencadene estados emocionales que involucran las alteraciones de la función motora somática y visceral, o la activación de representaciones neurales de esta actividad. Aunque William James propuso que “tenemos miedo porque temblamos”, Damasio y col. sugieren una representación indirecta de la acción motora y la retroalimentación sensitiva en los circuitos neurales de los lóbulos frontal y parietal. Según Damasio estos estados indirectos son los que brindan a las representaciones mentales de las contingencias el valor emocional que ayuda a un individuo a identificar resultados favorables o desfavorables.

En algunos estudios experimentales de condicionamiento al temor se ha relacionado este papel de la amígdala en la asociación de los estímulos sensitivos con las consecuencias aversivas. Por ejemplo, el paciente descrito en el recuadro D mostró un deterioro de la capacidad para reconocer y experimentar temor, junto con el deterioro de la toma de decisiones racionales. Pruebas similares de las influencias emocionales sobre la toma de decisiones también provinieron de estudios de pacientes con lesiones en la corteza prefrontal orbitaria y medial. Estas observaciones clínicas sugieren que la amígdala y la corteza prefrontal, así como sus conexiones estriatales y talámicas, no solo están involucradas en el procesamiento de las emociones, sino que también participan en el procesamiento neural complejo responsable del pensamiento racional. Estas mismas redes neurales participan en los estímulos sensitivos (p. ej., expresiones faciales) que transmiten señales importantes relativas a la evaluación de las circunstancias y las convenciones sociales. Por lo tanto, cuando se juzga la confiabilidad de los rostros humanos –una tarea de importancia considerable para las relaciones interpersonales exitosas– aumenta específicamente la actividad neural en la amígdala, sobre todo si el rostro en cuestión se juzga de poca confianza (fig. 28-9). Entonces, no sorprende que los individuos con daño bilateral en la amígdala difieran de los controles en sus apreciaciones de la confiabilidad; en realidad, los individuos con este deterioro a menudo muestran un comportamiento inapropiadamente amistoso hacia los extraños en situaciones sociales de la vida real. Estas pruebas

agregan mayor peso a la idea de que el procesamiento de las emociones es fundamental para un rendimiento competente en una amplia variedad de funciones encefálicas complejas.

Resumen

La palabra "emoción" cubre una amplia gama de estados que tienen en común la asociación de las respuestas motoras viscerales, el comportamiento somático y sentimientos subjetivos poderosos. Las respuestas motoras viscerales están mediadas por el sistema nervioso motor visceral, regulado a su vez por las aferencias de muchas otras partes del encéfalo. La organización del comportamiento motor somático asociado con la emoción está gobernada por

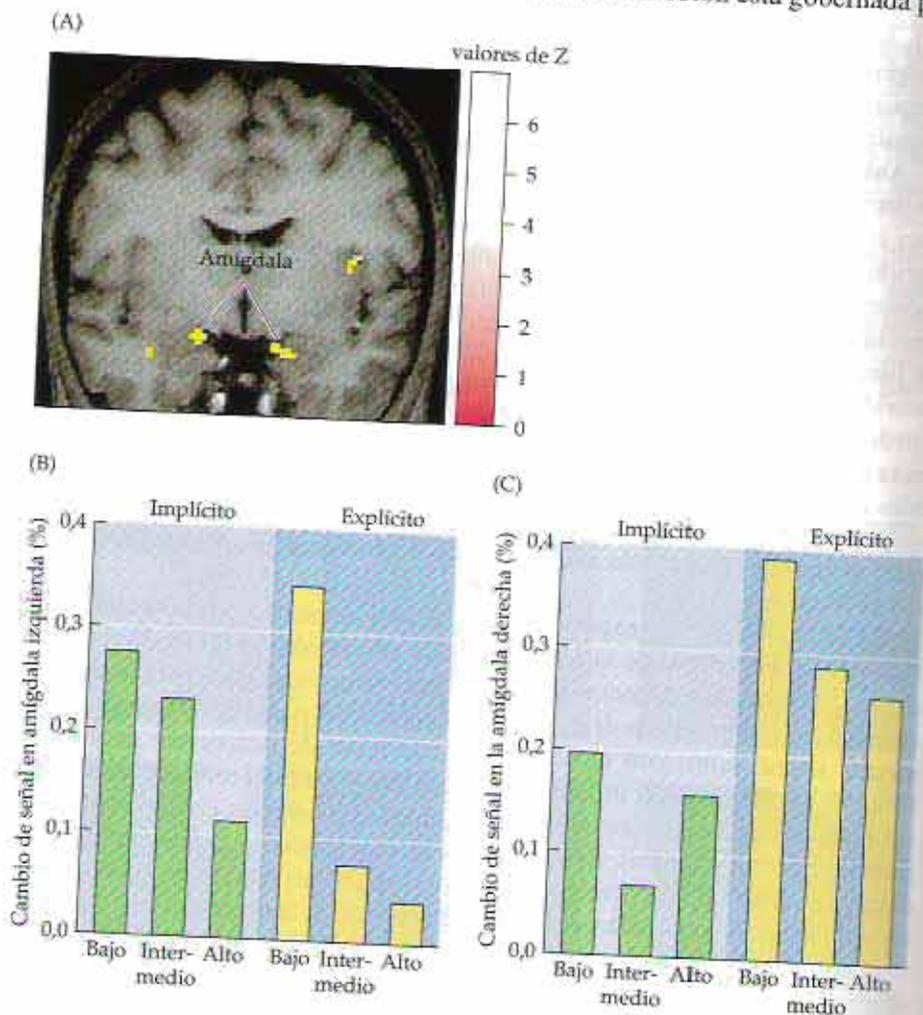


Fig. 28-9. Activación de la amígdala durante los juicios de confiabilidad. **A.** La RM funcional muestra un aumento de la activación neural bilateral en la amígdala cuando los individuos normales evalúan la confiabilidad de los rostros humanos; la actividad también está aumentada en la corteza insular derecha. **B, C.** El grado de activación es máximo cuando los individuos evalúan rostros que son considerados poco confiables. (Bajo, intermedio y alto indican valoraciones de la confiabilidad; bajo = poco confiable.) Se observó el mismo efecto cuando se instruyó a los individuos para que evaluaran la confiabilidad de los rostros (condición explícita) o si los rostros eran de estudiantes de la secundaria o la universidad (condición implícita). (Tomado de Winston y col., 2002; A, cortesía de J. Winston.)

circuitos en el sistema límbico, incluido el hipotálamo, la amígdala y varias regiones de la corteza cerebral. Si bien se sabe mucho acerca de la neuroanatomía y la química de transmisores de las diferentes partes del sistema límbico, aún es escasa la información acerca de cómo el circuito complejo media los estados emocionales específicos. Asimismo, los neuropsicólogos, los neurólogos y los psiquiatras sólo ahora comienzan a apreciar el papel importante del procesamiento emocional en otras funciones encefálicas complejas, como la toma de decisiones y el comportamiento social. Otras distintas pruebas indican que los dos hemisferios están especializados de manera diferente para gobernar la emoción, y el hemisferio derecho es el más importante a este respecto. La prevalencia y la significación social de las emociones humanas y sus trastornos aseguran que la neurobiología de la emoción será un tema cada vez más importante en la neurociencia moderna.

Lecturas adicionales

Revisiones

ADOLPHS, R. (2003) Cognitive neuroscience of human social behavior. *Nature Rev. Neurosci.* 4: 165-178.

APPLETON, J. P. (1993) The contribution of the amygdala to normal and abnormal emotional states. *Trends Neurosci.* 16: 328-333.

CAMPBELL, R. (1986) Asymmetries of facial action: Some facts and fancies of normal face movement. En *The Neuropsychology of Face Perception and Facial Expression*, R. Bruyer (ed.), Hillsdale, NJ: Erlbaum, pp. 247-267.

DAVIS, M. (1992) The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu. Rev. Neurosci.* 15: 353-375.

LEDoux, J. E. (1987) Emotion. En *Handbook of Physiology*, sección 1, *The Nervous System*, vol. 5. F. Blum, S. R. Geiger, y V. B. Mountcastle (eds.), Bethesda, MD: American Physiological Society, pp. 419-459.

SMITH, O. A. y J. L. DEVITO (1984) Central neural integration for the control of autonomic responses associated with emotion. *Annu. Rev. Neurosci.* 7: 43-65.

Artículos originales importantes

BARD, P. (1928) A diencephalic mechanism for the expression of rage with special reference to the

sympathetic nervous system. *Am. J. Physiol.* 84: 490-515.

DOWNER, J. L. DE C. (1961) Changes in visual agnostic functions and emotional behaviour following unilateral temporal pole damage in the "split-brain" monkey. *Nature* 191: 50-51.

EKMAN, P., R. W. LEVENSÓN y W. V. FRIESEN (1983) Autonomic nervous system activity distinguishes among emotions. *Science* 221: 1208-1210.

KLÖVER, H. y P. C. BUCY (1939) Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Arch. Neurol. Psychiat.* 42: 979-1000.

MACCLEAN, P. D. (1964) Psychosomatic disease and the "visceral brain": Recent developments bearing on the Papez theory of emotion. En *Basic Readings in Neuropsychology*, R. L. Isaacson (ed.), New York: Harper & Row, Inc., pp. 181-211.

PAPEZ, J. W. (1937) A proposed mechanism of emotion. *Arch. Neurol. Psychiat.* 38: 725-743.

ROSS, E. D. y M.-M. MESULAM (1979) Dominant language functions of the right hemisphere? Prosody and emotional gesturing. *Arch. Neurol.* 36: 144-148.

Libros

APPLETON, J. P. (ED.) (1992) *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory and Mental Dysfunction*. New York: Wiley-Liss.

CORBALLIS, M. C. (1991) *The Lopsided Ape: Evolution of the Generative Mind*. New York: Oxford University Press.

DAMASIO, A. R. (1994) *Descartes Error: Emotion, Reason, and the Human Brain*. New York: Avon Books.

DARWIN, C. (1890) *The Expression of Emotion in Man and Animals*, 2ª ed. En *The Works of Charles Darwin*, vol. 23. 1989. London: William Pickering.

HELLIGE, J. P. (1993) *Hemispheric Asymmetry: What's Right and What's Left*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

HOLSTEGE, G., R. BANDLER y C. B. SAPER (EDS.) (1996) *Progress in Brain Research*, vol. 107. Amsterdam: Elsevier.

JAMES, W. (1890) *The Principles of Psychology*, vols. 1 y 2. New York: Dover Publications (1950).

LEDoux, J. (1998) *The Emotional Brain: The Mysterious Underpinnings of Emotional Life*. New York: Simon and Schuster.

ROLLS, E. T. (1999) *The Brain and Emotion*. Oxford: Oxford University Press.

capítulo
9

Sueño y ritmos biológicos



Roberto Mattia-Echaurren, No title. © Artists Rights Society (ARS), New York/ADAGP, Paris. © Cameraphoto Arte, Venice/Art Resource, NY.

r e s u m e n

■ Descripción fisiológica y comportamental del sueño

Fases del sueño
Actividad mental durante el sueño
Resumen intermedio

■ Trastornos del sueño

Insomnio
Narcolepsia
Trastorno de conducta durante sueño REM
Problemas asociados con el sueño de ondas lentas
Resumen intermedio

■ ¿Por qué dormimos?

Funciones de sueño de ondas lentas
Funciones del sueño REM
Resumen intermedio

■ Mecanismos fisiológicos del sueño y la vigilia

Control químico del sueño
Control neural del nivel de activación
Control neural del sueño de ondas lentas
Control neural del sueño REM
Resumen intermedio

■ Relojes biológicos

Ritmos circadianos y sincronizadores
El núcleo supraquiasmático
Control de los ritmos estacionales: la glándula pineal y la melatonina
Cambios en los ritmos circadianos: turnos de trabajo y desfase horario
Resumen intermedio

Últimamente, M. casi tenía miedo de irse a la cama debido a las desagradables experiencias que estaba teniendo. Parecía que sus ensueños se habían vuelto más intensos, con un tono más bien desagradable. Varias veces en los últimos meses se había sentido como si estuviera paralizado cuando estaba tumbado en la cama, esperando que le llegara el sueño. Era una sensación extraña: ¿estaba realmente paralizado o se trataba sólo de que no intentaba con la suficiente intensidad moverse? Siempre se quedaba dormido antes de poder darse una respuesta. Un par de veces se despertó justo antes de que sonara el despertador y se sintió incapaz de moverse. Luego sonó la alarma y la apagó rápidamente. Esto significaba que en realidad no estaba paralizado, ¿no? ¿Se estaba volviendo loco?

La última noche tuvo la peor experiencia de todas. Cuando se estaba quedando dormido, volvió a sentirse como paralizado. Luego vio que su antiguo compañero de habitación entraba al dormitorio. ¡Pero, no era posible! Desde que se graduó había vivido solo y siempre cerraba la puerta. Trató de decir algo, pero no pudo. Su compañero de cuarto estaba sosteniendo un martillo. Se acercó a la cama, se abalanzó sobre M. y de repente levantó el arma como si fuera a estrellarla en su frente. Cuando se despertó por la mañana, se estremeció al recordarlo. ¡Había parecido tan real! Tenía que haber sido un sueño, pero no creía que estuviera dormido. Estaba en la cama. ¿Puede realmente alguien soñar que está acostado en la cama, sin estar aún dormido?

Aquel día tuvo problemas en la oficina para concentrarse en su trabajo. Se obligó a sí mismo a revisar sus notas, ya que tenía que presentar los pormenores del nuevo proyecto al equipo directivo. Era su gran oportunidad: si se aceptaba el proyecto seguramente se le elegiría para dirigirlo y eso significaría un ascenso y un aumento considerable. Naturalmente, con tanto en juego, estaba nervioso

cuando entró en la sala de reuniones. Su jefe le presentó y le pidió que empezara. Echó un vistazo a sus notas y se dispuso a hablar. De repente, sintió que se le doblaban las rodillas. Parecía que sus fuerzas se venían abajo. Cayó pesadamente al suelo. Pudo oír a los demás correr a su lado y preguntarle qué le había pasado. No pudo mover más que los ojos. Su jefe se arrodilló, le miró a la cara y le preguntó: «¿M., está usted bien?» M. miró a su jefe y trató de contestar, pero no pudo decir nada. Unos cuantos segundos después, sintió que recuperaba las fuerzas. Abrió la boca y dijo: «Estoy bien». Se apoyó en las rodillas y luego se sentó en una silla, sintiéndose débil y asustado.

«Sin lugar a dudas, usted padece una enfermedad que se llama narcolepsia», le dijo el doctor al que consultó. «Es un problema relativo a cómo su cerebro controla el sueño. Va usted a pasar una noche en el laboratorio de sueño para que le hagan unos registros con el fin de confirmar mi diagnóstico, pero estoy seguro de que resultará ser correcto. Me ha dicho que últimamente había estado durmiendo cortas siestas durante el día. ¿Cómo eran esas siestas? ¿Sentía una súbita necesidad de dormir?» M. asintió con la cabeza. «Sólo tenía que recostar la cabeza en la mesa, aunque temía que mi jefe pudiera verme. Pero no creo que durmiera más de unos cinco minutos». «¿Se sentía aún somnoliento cuando se despertaba?» «No», contestó. «Me sentía bien de nuevo». El doctor asintió. «Todos los síntomas que ha relatado —las crisis de sueño, la parálisis que sentía antes de dormirse y al despertarse, el desvanecimiento que ha tenido hoy— concuerdan. Afortunadamente, por lo general podemos controlar la narcolepsia con medicamentos. De hecho, disponemos de uno nuevo que da un resultado excelente. Estoy seguro de que vamos a lograr que se reponga, y no hay razón por la que no pueda seguir con su trabajo. Si usted quiere, puedo hablar con su jefe y tranquilizarle a él también.»

¿Por qué dormimos? ¿Por qué pasamos al menos una tercera parte de nuestra vida haciendo algo que a la mayoría de nosotros tan sólo nos proporciona unos cuantos recuerdos fugaces? Se intentará responder a esta pregunta en diversos sentidos. En las dos primeras partes de este capítulo se expondrá lo que se sabe acerca del fenómeno del sueño y sus trastornos: ¿Cuánto hemos dormido? ¿Qué hacemos mientras dormimos? ¿Son eficaces los medicamentos para dormir? ¿Qué sabemos sobre la narcolepsia, el sonambulismo y otros trastornos relacionados con el sueño? En la tercera parte se revisarán los estudios referentes a la finalidad del sueño: ¿Qué sucede si no dormimos lo suficiente? ¿Ejerce el sueño una función reparadora? En la cuarta sección del capítulo se describirán las investigaciones sobre las sustancias químicas

y los circuitos neurales que controlan el sueño y la vigilia. En la sección final del capítulo se tratará el reloj biológico, el mecanismo que controla los ritmos diarios de sueño y actividad.

Descripción fisiológica y comportamental del sueño

El sueño es una conducta. Esta afirmación podría sorprender, ya que solemos concebir las conductas como actividades que implican movimientos, tales como andar o hablar. Salvo por los movimientos oculares rápidos que

acompañan a una fase concreta, el sueño no se distingue por un movimiento. Lo característico del sueño es que la necesidad imperiosa de dormir nos obliga a buscar un lugar tranquilo y confortable, acostarnos y permanecer allí durante varias horas. Puesto que recordamos muy poco de lo que sucede mientras dormimos, tendemos a pensar en el sueño como un estado de consciencia más que como una conducta. El cambio en la consciencia es innegable, pero no debería impedirnos darnos cuenta de los cambios comportamentales.

Fases del sueño

El mejor estudio del sueño humano es el que se realiza en un laboratorio de sueño. Un laboratorio de sueño, por lo general ubicado en una universidad o en un centro médico, consta de uno o varios pequeños dormitorios adyacentes a un cuarto de observación, donde el experimentador pasa la noche (intentando permanecer despierto). El experimentador prepara a la persona que va a dormir para obtener las medidas electrofisiológicas, colocándole electrodos sobre el cuero cabelludo para registrar el electroencefalograma (EEG) y sobre la barbilla para detectar la actividad muscular mediante el **electromiograma (EMG)**. Unos electrodos situados en el canto externo de los ojos registran los movimientos oculares en



figura 9.1

Sujeto preparado para pasar una noche en el Laboratorio de sueño.

(Philippe Platilly/Science Photo Library/Photo Researchers Inc).

un **electroculograma (EOG)**. Además pueden utilizarse otros electrodos y dispositivos de transducción para registrar medidas neurovegetativas tales como la frecuencia cardíaca, la respiración y la conductancia de la piel. Los cables de los electrodos se unen formando una «cola de caballo», que se conecta a una caja de conexión situada en la cabecera de la cama (véase la **figura 9.1**).

Durante la vigilia, el EEG de una persona normal muestra dos patrones básicos de actividad: *alfa* y *beta*. La **actividad alfa** consiste en ondas regulares de frecuencia media (8-12 Hz). Esta actividad se da en el encéfalo cuando la persona está descansando tranquilamente, sin estar activada o excitada sobremanera y sin dedicarse a una actividad mental ardua (como resolver un problema). Aunque en ocasiones las ondas alfa aparecen cuando una persona tiene los ojos abiertos, son mucho más frecuentes cuando los ojos están cerrados. El otro tipo de patrón EEG de vigilia, la **actividad beta**, consiste en ondas irregulares de 13 a 30 Hz, en su mayoría de baja amplitud. Esta actividad ocurre cuando la persona está alerta y atenta a lo que sucede en el entorno o cuando está pensando intensamente (véase la **figura 9.2**).

Consideremos el sueño nocturno típico de una estudiante en su tercera noche en un laboratorio de sueño. (Claro está que obtendríamos resultados similares en un varón, con una excepción que se señala más adelante). El experimentador conecta los electrodos, apaga la luz y cierra la puerta. Nuestro sujeto empieza a adormecerse y pronto entra en la fase 1 del sueño, como lo indica la aparición de cierta **actividad theta** (3,5-7,5 Hz). Esta fase es en realidad una transición entre el sueño y la vigilia; si observamos los párpados de nuestra voluntaria, veremos que de vez en cuando se abren y se cierran lentamente, y sus ojos se mueven hacia arriba y hacia abajo (véase la **figura 9.2**). Al cabo de unos 10 minutos entra en la fase 2 del sueño. Durante esta fase, el EEG es en general irregular pero incluye períodos de actividad theta, *spindles* (o husos del

electromiograma (EMG) Potencial eléctrico registrado con un electrodo colocado sobre o dentro de un músculo.

electroculograma (EOG) Potencial eléctrico procedente de los ojos, registrado mediante electrodos situados sobre la piel en el canto de los ojos; detecta los movimientos oculares.

actividad alfa Actividad eléctrica moderada de 8 a 12 Hz que se registra en el encéfalo; por lo general se asocia con un estado de relajación.

actividad beta Actividad eléctrica irregular de 13 a 30 Hz que se registra en el encéfalo; por lo general se asocia con un estado de activación cortical.

actividad theta Actividad EEG de 3,5 a 7,5 Hz que ocurre intermitentemente durante las primeras fases del sueño lento y en sueño REM.

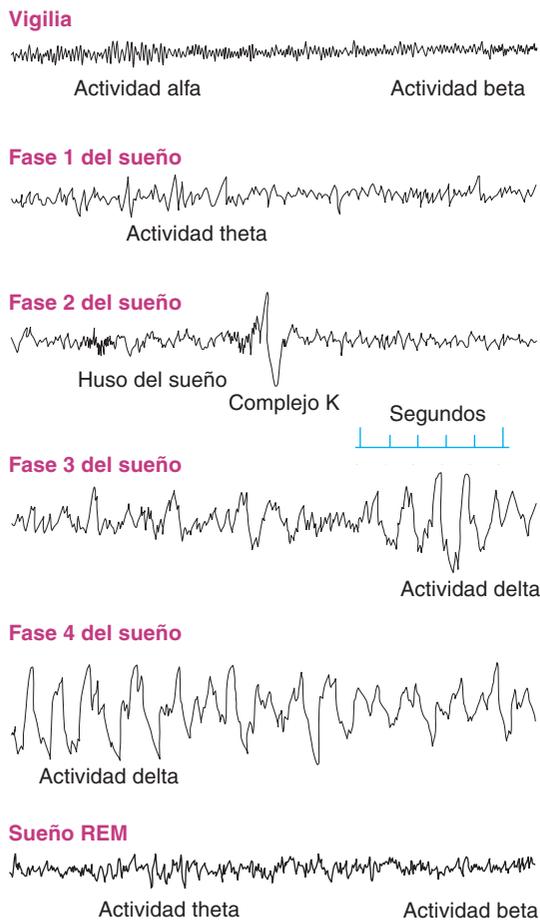


figura 9.2

Registro EEG de las fases del sueño.

(De Horne, J. A. *Why We Sleep: The Functions of Sleep in Humans and Other Mammals*. Oxford, England: Oxford University Press, 1988).

sueño), y complejos K. Los *spindles* son breves salvas de ondas de 12 a 14 Hz, que ocurren de dos a cinco veces por minuto durante las fases 1 a 4 del sueño. Algunos investigadores creen que representan la actividad de un mecanismo implicado en mantener a la persona dormida (Bowersox, Kaitin y Dement, 1985; Steriade, 1992; Nicolas y cols., 2001). En los ancianos, el sueño tiene menos *spindles* y se acompaña generalmente de más despertares durante la noche. Los complejos K son ondas agudas, repentinas, que a diferencia de los *spindles*, suelen verse sólo durante la fase 2 del sueño. Ocurren espontáneamente, con una frecuencia aproximada de uno por minuto, pero a menudo pueden ser provocados por los ruidos —especialmente, los inesperados—. Según De Gennaro, Ferrara y Bertini (2000), parecen ser los precursores de las ondas delta, las cuales aparecen en los estadios más profundos del sueño (véase la *figura 9.2*).

El sujeto está ahora profundamente dormido; pero si se le despierta, es posible que diga que no lo estaba. Las enfermeras cuentan a menudo esto: que cuando en la pri-

mera parte de la noche despiertan a un paciente que está roncando ruidosamente (probablemente para darle alguna píldora para dormir) se encuentran con que el paciente insiste en que había estado despierto todo el tiempo. Unos 15 minutos después el sujeto entra en la fase 3 del sueño, como lo señala la aparición de **actividad delta** (con menos de 3,5 Hz) de alta amplitud (véase la *figura 9.2*). Las fases 3 y 4 no están bien delimitadas; en la fase 3 hay entre un 20 por ciento y un 50 por ciento de actividad delta, y en la fase 4 más de un 50 por ciento (véase la *figura 9.2*).

Aproximadamente 90 minutos después del comienzo del sueño (y unos 45 minutos después de que haya empezado la fase 4) notamos un repentino cambio en una serie de las medidas fisiológicas de nuestro sujeto que estamos registrando. El EEG, súbitamente, se vuelve desincronizado en su mayor parte, con algunas ondas theta diseminadas, muy parecidas a las registradas durante la fase 1 (véase la *figura 9.2*). Observamos también que sus ojos se mueven rápidamente de un lado a otro tras sus párpados cerrados. Podemos distinguir esta actividad en el EOG, registrado mediante los electrodos pegados a la piel en torno a los ojos, o podemos observar directamente los movimientos oculares —la córnea produce un abombamiento en los párpados cerrados, lo que permite notar que los ojos se mueven—. También vemos que la señal del EMG se vuelve plana; hay una marcada pérdida del tono muscular. De hecho, los estudios fisiológicos han puesto de manifiesto que, aparte de algunas mioclonías ocasionales (*twitching*), durante el sueño REM los sujetos están, de hecho, paralizados.

Esta singular fase del sueño es bastante diferente del sueño tranquilo, visto antes. Se le suele llamar **sueño REM** (en alusión a la abreviatura inglesa de *rapid eye movements*, «movimientos oculares rápidos», que lo caracterizan). También se le ha denominado *sueño paradójico* debido a la presencia de actividad beta, la cual se observa habitualmente durante la vigilia o la fase 1 del sueño. El término *paradójico* refleja simplemente la sorpresa al observar un fenómeno inesperado, pero los años que han transcurrido desde su descubrimiento inicial (descrito por Aserinsky y Kleitman en 1953) han hecho que mengüe la intensidad de la sorpresa.

En este punto, se han de introducir algunos términos. Las fases 1 a 4 se denominan habitualmente **sueño no REM**.

actividad delta Actividad eléctrica sincronizada, regular, de menos de 4 Hz que se registra en el encéfalo; se da durante las fases más profundas del sueño lento.

sueño REM Período de actividad EEG desincronizada durante el sueño, en el que se dan ensueños, movimientos oculares rápidos y atonía muscular; también se le conoce como *sueño paradójico*.

sueño no REM Todas las fases del sueño excepto el sueño REM.

Las fases 3 y 4 se conocen como **sueño de ondas lentas**, dada la presencia de actividad delta. Como se verá, la investigación se ha centrado en las funciones del sueño REM y del sueño de ondas lentas; la mayoría de los investigadores opinan que las demás fases del sueño No REM, las fases 1 y 2, son menos importantes. (Como se verá, cuando las personas han tenido privación de sueño, recuperan la mayor parte del sueño de ondas lentas y del sueño REM, pero no de las fases 1 y 2). Según ciertos criterios, la fase 4 es la más profunda del sueño; sólo los sonidos fuertes harán que una persona se despierte, y al despertarse ésta se muestra aturdida y confusa. Durante el sueño REM una persona puede no reaccionar a los ruidos, pero puede alertarse fácilmente ante un estímulo significativo, como por ejemplo oír su nombre. Además, cuando el despertar se da durante sueño REM, el individuo parece estar alerta y atento.

Si alertamos durante el sueño REM a nuestra voluntaria y le preguntamos por lo que estaba pasando, con bastante probabilidad nos dirá que había estado soñando. Los ensueños (*dreams*) que tienen lugar durante el sueño REM suelen tener una estructura narrativa: los acontecimientos se desarrollan de modo parecido al de una historia. Si la despertamos durante el sueño de ondas lentas y le preguntamos: «¿Estabas soñando?», probablemente responderá: «No». Sin embargo, si le interrogamos más minuciosamente, puede relatar algún pensamiento, imagen o emoción.

Durante el resto de la noche, en el sueño de nuestra voluntaria se alternan períodos de sueño REM y períodos de sueño no REM. Cada ciclo dura aproximadamente 90 minutos, e incluye un episodio de sueño REM de unos 20 a 30 minutos. Por lo tanto, en un sueño de 8 horas se darán cuatro o cinco períodos de sueño REM. La *figura 9.3* muestra una gráfica típica del sueño nocturno. El eje X indica la actividad EEG que se está registrando; por lo que el sueño REM y la fase 1 del sueño se han situado en la misma línea, dada la semejanza de los patrones de actividad EEG que ocurre en ambas fases. Obsérvese que la mayor parte del sueño de ondas lentas (las fases 3 y 4) tiene lugar durante la primera mitad de la noche. En los episodios siguientes de sueño no REM cada vez hay más cantidad de fase 2, y los episodios de sueño REM (señalados por las barras horizontales) se hacen más prolongados (véase la *figura 9.3*).

El hecho de que el sueño REM ocurra regularmente cada 90 minutos sugiere que un mecanismo cerebral da lugar alternativamente al sueño REM y al sueño de ondas lentas. En condiciones normales, un período de sueño no REM ha de preceder al sueño REM. Además, parece haber un período refractario después de cada episodio de sueño REM, durante el cual éste no puede volver a darse. De hecho, el carácter cíclico del sueño REM parece estar controlado por un «reloj» cerebral que también regula un ciclo de actividad que continúa dándose durante la vigilia. La primera indicación de que a lo largo del día sucede un

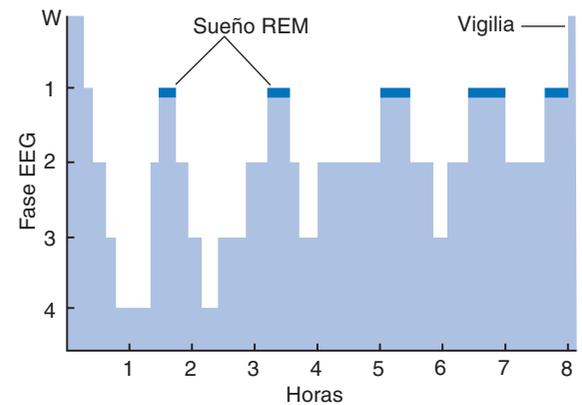


figura 9.3

Patrón de sueño típico de las fases del sueño durante una noche. El sombreado azul intenso indica sueño REM.

ciclo de actividad de 90 minutos procede de la observación de que los bebés que eran alimentados cuando ellos lo reclamaban manifestaban pautas de alimentación regulares (Kleitman, 1961). Estudios posteriores encontraron ciclos de 90 minutos de reposo y actividad que atañen a actividades tales como comer, beber, fumar, la frecuencia cardíaca, el consumo de oxígeno, los movimientos del estómago, la producción de orina y el rendimiento en varias tareas que requieren la capacidad de prestar atención. Kleitman denominó a este fenómeno **ciclo básico de reposo-actividad (BRAC)** (Kleitman, 1982). Un «reloj» interno, cuya localización aún no se sabe con seguridad, parece producir cambios regulares en la actividad y el nivel de alerta durante el día y controla los períodos de sueño de ondas lentas y de sueño REM durante la noche.

Como se ha visto, durante el sueño REM nos quedamos paralizados; la mayoría de nuestras neuronas motoras espinales y craneales son inhibidas intensamente. (Es obvio que las que controlan la respiración y los movimientos de los ojos quedan preservadas). Al mismo tiempo, el encéfalo está muy activo. El flujo sanguíneo cerebral y el consumo de oxígeno se incrementan. Además, se produce una erección, al menos parcial, del pene en el hombre y un aumento de las secreciones vaginales en la mujer. Sin embargo, Fisher, Gross y Zuch (1965)

sueño de ondas lentas Sueño no REM, caracterizado por actividad EEG sincronizada durante sus fases más profundas.

ciclo básico reposo-actividad Un ciclo de 90 minutos (en seres humanos) de incremento y descenso del alerta, controlado por un reloj biológico situado (probablemente) en la zona caudal del tronco del encéfalo; controla los ciclos de sueño REM y sueño lento [ciclo REM-no REM].

encontraron que en los varones los cambios en la activación genital no significan que estén teniendo un ensueño de contenido sexual. (Por descontado, las personas pueden tener sueños de contenido manifiestamente sexual. En los varones, algunos sueños culminan con una eyaculación —las llamadas emisiones nocturnas, o «sueños húmedos»—. También las mujeres experimentan a veces orgasmos durante el sueño).

El hecho de que, independientemente de la excitación sexual, durante el sueño REM ocurran erecciones del pene se ha utilizado en el campo clínico para evaluar las causas de la impotencia (Karacan, Salis y Williams, 1978; Singer y Weiner, 1996). El sujeto duerme en el laboratorio con un dispositivo colocado en el pene para medir su perímetro. Si durante el sueño REM se produce una dilatación del pene, entonces su incapacidad para lograr una erección cuando tiene relaciones sexuales no se debe a problemas fisiológicos tales como la lesión de un nervio o un trastorno circulatorio. (Un neurólogo nos contó que hay un modo más sencillo de obtener los mismos datos. El paciente consigue una tira de sellos de correo, la humedece y se la coloca alrededor del pene antes de irse a dormir. Por la mañana, la examina para ver si las líneas de puntos entre los sellos se han roto).

Las diferencias más importantes entre el sueño REM y el sueño de ondas lentas se enumeran en la **tabla 9.1**.

Actividad mental durante el sueño

Aunque el sueño es un estado durante el cual no respondemos demasiado a nuestro entorno, es inexacto referirse a él como un estado de inconsciencia. Indudablemente, la consciencia durante el sueño es diferente a la consciencia durante la vigilia, pero en ese estado *estamos* conscientes. Por la mañana, habitualmente nos olvidamos de lo que hemos experimentado mientras dormíamos, así que retrospectivamente concluimos que no eramos conscientes. Sin

embargo, cuando los investigadores despiertan a sujetos que duermen, los relatos que éstos hacen dejan claro que eran conscientes.

Madsen y cols (1991) hallaron que el índice de flujo sanguíneo cerebral en el encéfalo humano durante sueño REM era alto en la corteza visual de asociación, pero bajo en la corteza frontal inferior. Como se verá en el capítulo 14, la corteza frontal inferior está implicada en elaborar planes y mantenerse al tanto de cómo se organizan los acontecimientos en el tiempo. Como señalaron Madsen y sus colaboradores, los ensueños se caracterizan por buenas imágenes visuales (lo que indudablemente implica a la corteza visual de asociación), pero están poco organizados en lo referente al tiempo; por ejemplo, pasado, presente y futuro a menudo se entremezclan (Hobson, 1998). Y como apuntó Melges (1982): «a menudo el durmiente no tiene sensación de esforzarse para conseguir un objetivo a largo plazo, sino que más bien es arrastrado en el tiempo por circunstancias que surgen de modo imprevisible». Esta cita podría asimismo estar describiendo la vida cotidiana de una persona con lesión en la corteza frontal inferior.

Varios investigadores han sugerido que los movimientos de ojos que se hacen durante el sueño REM están relacionados con las imágenes visuales que ocurren mientras se sueña. Roffwarg y cols. (1962) registraron los movimientos oculares de sujetos durante sueño REM, momento en el que les despertaron y les pidieron que describieran lo que estaba ocurriendo en sus ensueños. Descubrieron que los movimientos de ojos eran similares a lo que hubiera sido de esperar si los sujetos hubieran estado en realidad observando tales acontecimientos. Miyauchi, Takino y Azakami (1990) registraron el EEG de sujetos dormidos y hallaron que un tipo particular de onda acompañaba los movimientos oculares durante el sueño REM. Esta onda se observaba asimismo cuando sujetos despiertos examinaban una escena, pero *no* cuando sólo hacían movimientos oculares en una habitación oscura. Por lo tanto, no son los movimientos oculares en sí mismos los que producen la onda EEG, sino que ésta en realidad podría estar indicando que los sujetos han estado examinando una imagen visual durante un ensueño.

Los datos indican que los mecanismos cerebrales concretos que se activan durante un ensueño son los mismos que se activarían si los acontecimientos del ensueño estuvieran ocurriendo en realidad. Por ejemplo, los mecanismos motores corticales y subcorticales se activan durante un sueño en el que hay movimiento —como si la persona estuviera realmente moviéndose— (McCarley y Hobson, 1979). Igualmente, si el sueño implica hablar y escuchar, sobre todo se activan las regiones cerebrales del durmiente que están implicadas en hablar y escuchar (Hong y cols., 1996). (Los mecanismos cerebrales de la comunicación verbal se examinan en el capítulo 15).

Aunque durante el sueño REM se dan ensueños narrativos, similares a historias, durante el sueño de ondas len-

table 9.1

Principales Características del Sueño REM y del Sueño no REM

SUEÑO REM	SUEÑO NO REM
EEG desincronizado (ondas rápidas, irregulares)	EEG sincronizado (ondas lentas)
Ausencia de tono muscular	Tono muscular moderado
Movimientos oculares rápidos	Movimientos oculares lentos o ausentes
Erecciones del pene o secreción vaginal	Ausencia de actividad genital
Ensueños	



figura 9.4

La pesadilla, 1781, por Henry Fuseli, Suiza, 1741-1825. (Donación de Mr. y Mrs. Bert L. Smokler y Mr. y Mrs. Lawrence A. Fleischman, Acc. N.º 55.5. Cortesía del *Detroit Institute of Arts*).

tas también puede darse actividad mental. Algunos de los ensueños más terroríficos ocurren durante el sueño de ondas lentas, especialmente en la fase 4 (Fisher y cols., 1970). En francés, la palabra para referirse a pesadilla es *cauchemar*, o «diablo que oprime». En la figura 9.4 se ve una víctima de una pesadilla¹ (sin duda, en medio de una fase 4 del sueño de ondas lentas) que está siendo aplastada por un *íncubo* (del latín *incubare*, «yacer encima») (véase la *figura 9.4*).

resumen intermedio

Descripción fisiológica y comportamental del sueño

Generalmente el sueño es considerado como un estado, pero sin embargo es una conducta. Las fases del sueño no REM, de la 1 a la 4, se definen por la actividad EEG. El sueño de ondas lentas (fases 3 y 4) incluye las dos fases más profundas. El estado de alerta consiste en actividad beta (13-30 Hz) desincronizada; la relajación y el adormecimiento consisten en actividad alfa (8-12 Hz). La fase 1 del sueño consiste en períodos alternativos de actividad alfa, actividad rápida irregular y actividad theta (3,5-7,5 Hz); en el EEG de la fase 2

¹ Conviene diferenciar entre las pesadillas, que ocurren en sueño REM, y los terrores nocturnos, que ocurren durante la fase IV del sueño de ondas lentas. La sensación de opresión en el pecho se atribuye a las dificultades respiratorias que acompañan al terror nocturno. (Nota de la T).

del sueño no se observa actividad alfa, pero hay *spindles* (breves salvas de actividad de 12-14 Hz) y, ocasionalmente, complejos K; la fase 3 consiste en un 20-50 por ciento de actividad delta (de menos de 3,5 Hz); y la fase 4 en más del 50 por ciento de actividad delta. Unos 90 minutos después de haber empezado el sueño, las personas entran en sueño REM. El sueño REM y el sueño de ondas lentas se alternan entre sí, formando ciclos que duran alrededor de 90 minutos.

El sueño REM consiste en movimientos oculares rápidos, un EEG desincronizado, sensibilidad a los estímulos externos, atonía muscular, activación del aparato genital y ensueños. La actividad mental puede, asimismo, acompañar al sueño de ondas lentas, pero la mayoría de los ensueños de carácter narrativo ocurren durante el sueño REM.

Trastornos del sueño

Dado que pasamos aproximadamente un tercio de nuestra vida durmiendo, los trastornos del sueño pueden tener una repercusión importante en nuestra calidad de vida. También pueden afectar a cómo nos sentimos cuando estamos despiertos.

Insomnio

Se dice que el insomnio es un problema que afecta ocasionalmente a un 25 por ciento de la población, y de manera regular al 9 por ciento. (Ancoli-Israel y Roth, 1999). Pero hemos de definir con precisión el *insomnio*. En primer lugar, no hay una única definición del insomnio que pueda aplicarse en todos los casos. La cantidad de sueño que requiere cada individuo es bastante variable. Un corto durmiente puede sentirse bien durmiendo 5 horas, mientras que un largo durmiente puede seguir sintiéndose cansado tras 10 horas de sueño. El insomnio ha de definirse en relación a la necesidad de sueño de una persona determinada. Algunos cortos durmientes han buscado asistencia médica porque, aun sintiéndose bien, pensaban que se suponía debían dormir más. A estas personas se les debe tranquilizar diciéndoles que cualquier cantidad de sueño es suficiente si ésta resulta suficiente.

Irónicamente, una de las causas principales de insomnio parece ser tomar medicación para dormir. El insomnio no es un trastorno que se pueda tratar con un medicamento, como es el caso de la diabetes, que tratarse con insulina. El insomnio es un síntoma. Si está causado por dolor o molestias, se debe tratar la dolencia física que ocasiona la pérdida de sueño. Si es secundario a problemas personales o trastornos psicológicos, hay que ocuparse directamente de dichos problemas. Los pacientes que toman medicación para dormir desarrollan tolerancia al fármaco y sufren síntomas de rebote si dejan de tomarlo

(Weitzman, 1981). Es decir, el fármaco pierde su eficacia, por lo que el paciente le pide al médico una dosis más alta. Si el paciente intenta dormir sin la medicación de costumbre o incluso si una noche toma una dosis menor, es probable que experimente un efecto de abstinencia: una seria alteración del sueño. El paciente llega a estar convencido de que su insomnio es todavía peor que antes y recurre a tomar más medicación para aliviarlo. Este frecuente síndrome se llama **insomnio por dependencia de fármacos**. Kales y cols. (1979) observaron que la retirada de ciertos somníferos produce insomnio de rebote, incluso tras haberse utilizado los fármacos durante un período tan corto como tres noches.

Lo segundo que hay que considerar al definir el insomnio es la falta de fiabilidad de los autoinformes. La mayoría de los pacientes a los que se prescribe un somnífero lo reciben en función de su propia descripción de los síntomas; esto es, dicen a su médico que duermen muy poco durante la noche, y se les prescribe el fármaco basándose en este testimonio. A muy pocos pacientes se les hace un estudio del sueño nocturno en un laboratorio de sueño; de esta forma, el insomnio es uno de los pocos problemas en medicina que el médico trata sin tener una prueba directa de su existencia. Pero los estudios sobre el sueño de los sujetos que se quejan de insomnio muestran que la mayoría de ellos subestiman considerablemente la cantidad de tiempo que duermen en realidad. Rosa y Bonnet (2000) evaluaron el sueño de personas que se quejaban de insomnio y el de personas que no habían necesitado ir a un laboratorio de sueño, y no encontraron diferencias entre los dos grupos. Sin embargo, *encontraron* diferencias de personalidad, las cuales podrían ser la razón de dichas quejas.

En un estudio del *US Institute of Medicine* (1979) se halló que la mayoría de los pacientes con insomnio, incluso sin tomar medicación para el sueño, se quedaron dormidos en menos de 30 minutos y durmieron al menos 6 horas. Con somníferos, el tiempo que tardaron en dormirse se redujo menos de 15 minutos, y la duración del sueño aumentó sólo unos 30 minutos. Teniendo en cuenta los adversos efectos secundarios, no parece que los somníferos sean muy recomendables, excepto tal vez a corto plazo.

El objetivo de la medicación para dormir ha sido durante muchos años ayudar a las personas a quedarse dormidas, y cuando los laboratorios farmacéuticos evaluaban posibles medicamentos se centraban en esta propiedad. No obstante, si pensamos en el objetivo final de los somníferos, éste es que la persona se sienta más despejada al día siguiente. Si una medicación hace que la persona se duerma rápidamente pero produce una resaca de aturdimiento y dificultades de concentración al día siguiente, es peor el remedio que la enfermedad. De hecho, muchos de los fármacos que se vienen utilizando tradicionalmente para tratar el insomnio tienen precisamente este efecto. En

los últimos años los investigadores han admitido que la evaluación realista de un somnífero ha de realizarse durante la vigilia del día siguiente (American Psychiatric Association, 1994), y los fármacos que finalmente se están desarrollando son los que no producen resaca (Hajak y cols., 1995).

Una forma particular de insomnio se debe a la incapacidad de dormir y de respirar al mismo tiempo. Los pacientes con este trastorno, llamado **apnea del sueño**, se duermen y dejan entonces de respirar. (Casi todas las personas, especialmente las que roncan, tienen algunas apneas durante el sueño, pero no hasta el punto de interferir con el sueño). Durante un período de apnea del sueño, el nivel de dióxido de carbono en sangre estimula a los quimiorreceptores (neuronas que detectan la presencia de determinadas sustancias químicas), y la persona se despierta, jadeando para poder respirar. El nivel de oxígeno en sangre recobra los valores normales, la persona se duerme y todo el ciclo se vuelve a repetir. Afortunadamente, muchos casos de apnea del sueño se deben a una obstrucción de las vías respiratorias que puede corregirse mediante procedimientos quirúrgicos o aliviarse mediante un dispositivo que se coloca en la cara del durmiente y proporciona aire a presión que mantiene abiertas las vías respiratorias (Sher, 1990; Piccirillo, Duntley y Schotland, 2000).

Narcolepsia

La **narcolepsia** (*narke* significa «parálisis» y *lepis*, «crisis») es un trastorno neurológico caracterizado por que el sueño (o algunos de sus componentes) se manifiesta en momentos inapropiados. Los síntomas pueden describirse haciendo referencia a lo que se sabe sobre el fenómeno del sueño. El principal síntoma de la narcolepsia es la **crisis de sueño**. La crisis de sueño narcoléptica consiste en una necesidad irresistible de dormir, lo cual puede ocurrir en cualquier momento pero suele suceder en circunstancias monótonas y de aburrimiento. El sueño (que parece ser del todo normal) habitualmente dura entre 2 y 5 minutos. La persona por lo general se despierta despejada.

insomnio por dependencia de fármacos Insomnio causado por los efectos secundarios de dosis crecientes de somníferos.

apnea del sueño Cese de la respiración durante el sueño.

narcolepsia Trastorno del sueño caracterizado por períodos de sueño irresistible, crisis de cataplejía, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas.

crisis de sueño Uno de los síntomas de narcolepsia: necesidad irresistible de dormir durante el día, tras lo cual la persona despierta sintiéndose despejada.



figura 9.5

Perro sufriendo una crisis catapléjica, desencadenada por la excitación al encontrar algo de comida en el suelo. (a) Oliendo la comida. (b) Los músculos empiezan a relajarse. (c) El perro queda paralizado temporalmente, como si estuviera en sueño REM. (Fotos por cortesía de *Sleep Disorders Foundation*, Universidad de Stanford).

Otro síntoma de narcolepsia —de hecho, el más sorprendente— es la **cataplejía** (de *kata*, «caída», y *plexis* «pasmarse»). Durante un ataque catapléjico la persona se debilita de repente y cae al suelo como un fardo. Yace, *plenamente consciente*, durante unos cuantos segundos o varios minutos. Al parecer, lo que ocurre es que uno de los fenómenos del sueño REM —la atonía muscular— se produce en un momento inapropiado. Como se vio, esta pérdida del tono muscular está provocada por una inhibición masiva de las neuronas motoras de la médula espinal. Cuando esto sucede durante la vigilia, la víctima del ataque catapléjico cae tan repentinamente como si se hubiera cerrado un interruptor.

La cataplejía es completamente diferente de una crisis de sueño narcoléptica; por lo general es provocada por una intensa emoción o por un brusco esfuerzo físico, en especial si coge al paciente desprevenido. La risa, la ira o un intento de atrapar un objeto lanzado repentinamente pueden desencadenar un ataque de cataplejía. De hecho, como señalaron Guillemainault, Wilson y Dement (1974), incluso las personas que no padecen cataplejía a veces pierden la fuerza muscular después de un episodio de intensa risa. (Quizás por esto se dice que una persona se «debilita con la risa»). Situaciones corrientes que llevan a la cataplejía son intentar conseguir que un niño obedezca o hacer el amor (¡un momento poco propicio para quedarse paralizado!). M., el hombre cuyo caso se describió al principio de este capítulo, tuvo su primer ataque de cataplejía cuando estaba presentando su proyecto al equipo directivo de la compañía para la que trabajaba.

La parálisis del sueño REM a veces se infiltra en la vigilia, pero en un momento en que no representa un peligro físico —justo antes o después del sueño normal, cuando el individuo ya está tumbado—. Este síntoma de la narcolepsia recibe el nombre de **parálisis del sueño**,

una incapacidad para moverse justo antes de que comience el sueño o al despertarse por la mañana. Una persona puede reaccionar y superar la parálisis del sueño si se la toca o escucha a alguien que la llama por su nombre. Algunas veces, la parálisis del sueño se asocia con la actividad mental que acompaña al sueño REM; es decir, la persona tiene ensueños mientras yace despierta, paralizada. Estos episodios, llamados **alucinaciones hipnagógicas**, a menudo llegan a alarmar o incluso aterrar al paciente. (El término *hipnagógico* procede de las palabras griegas *hupnos*, «sueño», y *agogos*, «conducir»).

La narcolepsia se debe a una anomalía cerebral que altera los mecanismos neurales que controlan diversos aspectos del sueño y del nivel de activación (*arousal*). Como se ha visto, los pacientes con narcolepsia tienen dificultades para permanecer despiertos, y ciertos fenómenos del sueño REM irrumpen en el estado de vigilia. Además, generalmente su sueño prescinde del sueño de ondas lentas que normalmente inicia el sueño de una noche; en lugar de ello, pasan directamente de vigilia a sueño REM. Por último, su sueño suele estar interrumpido por numerosos períodos de vigilia.

cataplejía Uno de los síntomas de narcolepsia: parálisis total que ocurre durante la vigilia.

parálisis del sueño Uno de los síntomas de narcolepsia: parálisis que ocurre inmediatamente antes de que una persona se quede dormida.

alucinaciones hipnagógicas Uno de los síntomas de narcolepsia: ensueños vívidos que ocurren inmediatamente antes de que una persona se quede dormida; se acompañan de parálisis del sueño.

La narcolepsia en seres humanos es un trastorno genético que está influido por factores ambientales desconocidos (Mignot, 1998). Hace años, los investigadores iniciaron un programa para criar camadas de perros afectados de narcolepsia con la esperanza de que descubrir las causas de la narcolepsia canina haría progresar nuestro conocimiento de las causas de la narcolepsia humana (véase la *figura 9.5*). Estas investigaciones finalmente han merecido la pena. Lin y cols. (1999) descubrieron que la narcolepsia canina se debe a la mutación de un gen específico. El producto de este gen es un receptor de un neurotransmisor peptídico descubierto recientemente y que se ha denominado **hipocretina** (algunos investigadores también lo llaman *orexina*). El nombre «hipocretina» se debe al hecho de que el *hipotálamo lateral* contiene los cuerpos celulares de todas las neuronas que *secretan* dicho péptido. El nombre «orexina» procede de la función que este péptido desempeña en el control de la ingesta de alimentos y el metabolismo, lo que se estudia en el capítulo 12. (Orexin en griego significa «apetito»). Hay dos receptores de hipocretina. Lin y colaboradores descubrieron que la mutación responsable de la narcolepsia canina implica al receptor de la hipocretina 2.

Chemelli y cols. (1999) prepararon en ratones una mutación dirigida contra el gen de la hipocretina y encontraron que los animales manifestaban síntomas de narcolepsia. Al igual que los pacientes humanos con narcolepsia, pasaban directamente de vigilia al sueño REM y presentaban períodos de cataplejía mientras estaban despiertos. (En la *Animación 9.1* se presentan vídeos de perros, ratones y personas con narcolepsia). Hara y cols. (2001) crearon una cepa de ratones con una mutación genética que finalmente causaba la muerte de neuronas hipocretinérgicas. Los ratones habían nacido con dichas neuronas, pero estas degeneraron más tarde, momento en el que los ratones mostraron síntomas de narcolepsia: paralización comportamental, comienzo adelantado del sueño REM y sueño REM fragmentado. Geraschchenko y cols., (2001) prepararon una toxina que afectaba a las neuronas hipocretinérgicas, la cual administraron a ratas. La destrucción del sistema de hipocretinas produjo síntomas de narcolepsia.

Anomalías en el sistema hipocretinérgico parecen ser asimismo la causa de la narcolepsia en seres humanos. Nishino y cols. (2000) analizaron el líquido cefalorraquídeo de sujetos normales y de pacientes con narcolepsia. En siete de los nueve pacientes con narcolepsia no se encontró ningún indicio de hipocretina. Plantearon la hipótesis de que la causa de la narcolepsia en estos siete pacientes era un trastorno hereditario que hacía que el sistema inmune atacara y destruyera las neuronas que segregan hipocretina. La mayoría de los pacientes con narcolepsia han nacido con neuronas hipocretinérgicas, pero durante la adolescencia el sistema inmune ataca a dichas neuronas y comienzan a manifestarse los síntomas de narcolepsia. La narcolepsia observada en dos

pacientes con niveles altos de hipocretina pudo haber sido causada por la mutación de un gen responsable de la producción de receptores de la hipocretina 2. Peyron y cols. (2000) informaron del caso de un niño (véase la *Animación 9.1*) con una mutación del gen responsable de la producción de hipocretina. Scammell y cols. (2001) relataron el caso de otro paciente que presentó narcolepsia después de un accidente cerebrovascular que le afectó el hipotálamo. Un análisis del líquido cefalorraquídeo del paciente reveló un nivel muy bajo de hipocretina; al parecer, la apoplejía le había dañado las neuronas hipocretinérgicas.

Los síntomas de la narcolepsia pueden tratarse satisfactoriamente con fármacos. La cantidad de crisis de sueño puede reducirse con estimulantes como el metilfenidato (Ritalin), un agonista de las catecolaminas (Vgontzas y Kales, 1999). Los fenómenos relacionados con el sueño REM (cataplejía, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas) pueden aliviarse mediante fármacos antidepresivos, que favorecen tanto la actividad serotoninérgica como la noradrenérgica (Mittler, 1994; Hublin, 1996). Desde hace un tiempo se viene utilizando como tratamiento de la narcolepsia el modafinilo, un fármaco estimulante cuyo lugar de acción exacto aún no se conoce (Fry, 1998). (M., el hombre del que se habló al comienzo de este capítulo, está tomando actualmente este fármaco). Un estudio de Scammell y cols. (2000) ha sugerido que el modafinilo actúa, directa o indirectamente, sobre neuronas hipocretinérgicas. Los investigadores encontraron que la administración de modafinilo aumentaba la expresión de la proteína Fos en neuronas hipocretinérgicas, lo cual indica que las neuronas habían sido activadas. Como se verá en el capítulo 16, en individuos que padecen depresión se observan alteraciones en el patrón de sueño REM. El hecho de que los fármacos que alivian la depresión asimismo supriman los fenómenos del sueño REM probablemente no sea una mera coincidencia.

Más adelante en este capítulo se examinarán las conexiones entre las neuronas hipocretinérgicas y otras regiones del encéfalo.

Trastorno de conducta durante sueño REM

Hace algunos años, Schenck y cols. (1986) informaron de la existencia de un interesante trastorno: el **trastorno de conducta durante sueño REM**. Como el lector

hipocretina Un péptido, también conocido como *orexina*, que producen neuronas cuyos cuerpos celulares se localizan en el hipotálamo; la lesión de éstas provoca narcolepsia.

trastorno de conducta durante sueño REM Enfermedad neurológica en la que el paciente no llega a tener atonía muscular durante el sueño REM y puede así representar sus ensueños.

Para más información sobre este tema, véase el CD interactivo.



sabe ahora, el sueño REM se acompaña de parálisis. Aunque la corteza motora y los sistemas motores subcorticales están sumamente activados (McCarley y Hobson, 1979), no podemos movernos en dicho período.

El hecho de que estemos paralizados mientras estamos soñando sugiere la posibilidad de que, si no fuera por la parálisis, representaríamos nuestros sueños. Y en realidad, lo haríamos. La conducta de los sujetos que manifiestan el trastorno de conducta durante sueño REM se corresponde con el contenido de sus ensueños. Veamos el siguiente caso:

Yo era un halfback que jugaba al fútbol americano, y después de que el quarterback recibiera la pelota del center me la envió lateralmente y me imaginé que yo iba dando rodeos hacia el extremo y que acertaba por encima del tackle, y —esto parecía muy real—, en el momento en que creí haberlo evitado, apareció de nuevo, con sus 127 kg, esperándome; así que, siguiendo las reglas del juego, le golpeé con el hombro y le quité del medio ... Al despertarme, me encontré de pie delante de nuestra cómoda, y vi que había golpeado [saltando de la cama y corriendo alrededor] lámparas, espejos y todo lo que había sobre la cómoda; me había golpeado la cabeza contra la pared y la rodilla contra la cómoda. (Schenck y cols., 1986, p. 294).

Al igual que la narcolepsia, el trastorno de conducta durante sueño REM parece ser un trastorno neurodegenerativo con, al menos, cierto componente genético (Schenck y cols., 1996). A menudo se asocia con otros trastornos neurodegenerativos mejor conocidos, tales como la enfermedad de Parkinson y la atrofia multiorgánica (Boeve y cols., 2001). Estos trastornos se denominan *sinucleinopatías*, ya que implican la inclusión de una proteína *α*-sinucleína en las neuronas en degeneración. Además, el trastorno de conducta durante sueño REM puede estar causado por un daño cerebral —en algunos casos, de los circuitos neurales troncoencefálicos que controlan los fenómenos del sueño REM— (Culebras y Moore, 1989). Los síntomas del trastorno de conducta durante sueño REM son opuestos a los de la cataplejía; es decir, en lugar de manifestar parálisis fuera del sueño REM, los pacientes con trastorno de conducta durante sueño REM *dejan* de presentar parálisis *durante* este tipo de sueño. Como es de suponer, los fármacos utilizados para tratar los síntomas de la cataplejía agravarán los síntomas del trastorno de conducta durante sueño REM (Schenck y Mahowald, 1992). Dicho trastorno suele tratarse con clonacepam, una benzodiazepina (Schenck, Hurwitz y Mahowald, 1996).

Problemas asociados con el sueño de ondas lentas

Ciertas conductas inadaptadas tienen lugar durante el sueño de ondas lentas, especialmente en su fase más profunda, la fase 4. Estas conductas incluyen mojar la cama (*enu-*

resis nocturna), andar dormido (*sonambulismo*) y los *terrores nocturnos*. Los tres tipos de percances se dan con más frecuencia en niños. La enuresis nocturna a menudo puede tratarse con métodos de entrenamiento, tales como el basado en un circuito electrónico especial que hace sonar un timbre cuando detecta las primeras gotas de orina en la sábana (por lo general, unas cuantas gotas de orina preceden el flujo más profuso de orina). Los terrores nocturnos se manifiestan por gritos angustiosos, temblores, pulso acelerado y, normalmente, ningún recuerdo acerca de lo que ha provocado el terror. Los terrores nocturnos y el sonambulismo suelen desaparecer espontáneamente a medida que el niño madura. Ninguno de estos fenómenos está relacionado con el sueño REM; una persona que camina dormida *no* está representando un ensueño. Muchos especialistas aconsejan firmemente que el mejor tratamiento para estos dos trastornos es no aplicar ningún tratamiento. No hay pruebas de que estén asociados (al menos en la infancia) con trastornos mentales o variables de personalidad.

resumen intermedio

Trastornos del sueño

Aunque muchas personas creen que tienen insomnio —no logran dormir tanto como quisieran—, el insomnio (en sí mismo) no es un trastorno. Puede deberse a depresión, dolor, enfermedad o incluso a ansiedad anticipatoria frente a un acontecimiento desagradable. Demasiadas personas toman medicación para dormir, lo que a menudo lleva a una enfermedad llamada insomnio por dependencia de fármacos. En ocasiones, el insomnio está provocado por la apnea del sueño, que en la mayoría de los casos puede corregirse quirúrgicamente o tratarse mediante una máscara que suministra al paciente aire presurizado.

La narcolepsia se caracteriza por cuatro síntomas. Las crisis de sueño consisten en una incontenible necesidad de dormir, que dura unos cuantos minutos. La *cataplejía* es una pérdida repentina del tono muscular, episodio durante el cual la persona permanece consciente. La *parálisis* del sueño es similar a la cataplejía, pero ocurre justo antes de dormir o al despertar. Las *alucinaciones hipnagógicas* son sueños que tienen lugar durante períodos de parálisis de sueño, justo antes del sueño nocturno. Las crisis de sueño se tratan con estimulantes como la anfetamina, y los otros síntomas con agonistas serotoninérgicos. Los estudios con perros y con seres humanos que padecen narcolepsia indican que este trastorno está provocado por alteraciones de un sistema de neuronas que segregan un neuropéptido conocido como hipocretina (también llamado orexina). Otro trastorno asociado al sueño REM, el trastorno de conducta durante sueño REM, es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a los mecanismos cerebrales que producen la atonía muscular durante el sueño REM.

Durante el sueño de ondas lentas, especialmente durante la fase 4, algunas personas llegan a orinarse en la cama (enuresis nocturna), o a andar dormidos (sonambulismo) o a padecer terrores nocturnos. Estos problemas son más frecuentes en los niños, que generalmente los superan cuando crecen. Sólo cuando ocurren en adultos sugieren la existencia de un trastorno físico o psicológico.

¿Por qué dormimos?

Todos sabemos cuán apremiante puede ser la necesidad de dormir y lo fatigados que nos sentimos cuando tenemos que resistirnos a ella y permanecer despiertos. Exceptuando los efectos del dolor intenso y la necesidad de respirar, la somnolencia probablemente sea la motivación más apremiante. Las personas pueden suicidarse negándose a comer o beber, pero incluso los individuos más estoicos no pueden enfrentarse indefinidamente a la necesidad de dormir. El sueño llegará, más pronto o más tarde, no importa lo que se esfuerce la persona para intentar permanecer despierta. Aunque la cuestión no se ha resuelto, la mayoría de los investigadores creen que la principal función del sueño de ondas lentas es permitirle descansar al cerebro. Al parecer, el sueño REM favorece el desarrollo cerebral y el aprendizaje, pero todavía no se sabe cómo.

Funciones del sueño de ondas lentas

El sueño es un fenómeno universal entre los vertebrados. Hasta donde sabemos, todos los mamíferos y las aves duermen (Durie, 1981). Los reptiles también duermen, y los peces y los anfibios entran en períodos de inactividad que probablemente pueden denominarse sueño. Sin embargo, sólo los vertebrados de sangre caliente (mamíferos y aves) manifiestan un verdadero sueño REM, con atonía muscular, signos EEG de desincronización cortical y movimientos oculares rápidos. Obviamente, las aves como los flamencos, que duermen sobre una sola pata, no pierden el tono muscular que utilizan para mantenerse en pie. Asimismo, animales como el topo, que mueven los ojos muy poco cuando están despiertos, muestran escasos signos de movimientos oculares mientras duermen. Las funciones del sueño REM se examinarán aparte, en una sección posterior.

Parece ser que el sueño es imprescindible para sobrevivir. Esta afirmación se basa en el hecho de que el sueño se da en algunas especies de mamíferos que aparentemente estarían mejor sin él. Por ejemplo, el delfín del Indo (*Platanista indi*) vive en las turbias aguas del golfo del Indo, en Pakistán (Pilleri, 1979). A lo largo de los años se ha vuelto ciego, posiblemente porque la visión no resulta

útil en el entorno del animal. (Tiene un excelente sistema de sonar que utiliza para orientarse al nadar y localizar sus presas). Sin embargo, pese a los riesgos que provoca el dormir, el sueño no ha desaparecido en esta especie. El delfín del Indo nunca deja de nadar; lo que podría acarrear lesiones debido a las peligrosas corrientes y a las grandes cantidades de detritos trasportadas por el río durante la estación monzónica. Pilleri capturó dos delfines y estudió sus hábitos. Descubrió que dormían un total de 7 horas al día, en breves siestas de 4-60 segundos cada uno. Si el sueño fuera sólo una respuesta adaptativa, ¿por qué no se suprimió (como sucedió con la visión) a lo largo del proceso de selección natural?

Algunas otras especies de mamíferos marinos han desarrollado un patrón sorprendente de sueño: los hemisferios cerebrales duermen por turnos, probablemente porque esta estrategia permite que siempre al menos uno de los hemisferios esté alerta. El delfín de morro de botella (*Tursiops truncatus*) y la marsopa (*Phocoena phocoena*) presentan este tipo de sueño (Mukhametow, 1984). La figura 9.6 muestra registros EEG de los dos hemisferios; obsérvese que el sueño de ondas lentas tiene lugar en el hemisferio izquierdo y en el derecho de manera independiente (véase la *figura 9.6*).

Efectos de la privación de sueño

Cuando nos vemos obligados a perder una noche de sueño nos sentimos muy somnolientos. El hecho de que la somnolencia sea una motivación tan poderosa sugiere que el sueño se necesita para vivir. Si es así, debería ser posible privar de sueño a las personas o a los animales de laboratorio y advertir qué capacidades resultan afectadas. Entonces podríamos deducir la función que tiene el sueño. Sin embargo, los resultados de los estudios de privación de sueño no han sido tan reveladores como los investigadores habían supuesto en un principio.

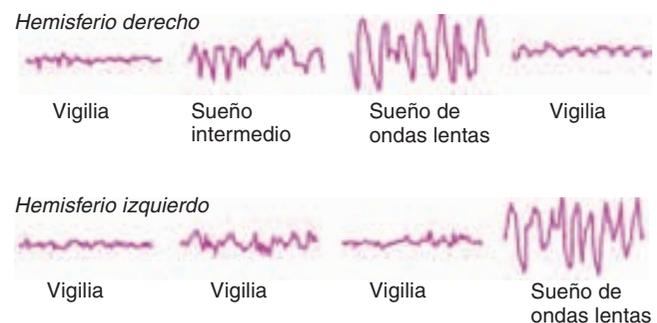


figura 9.6

Sueño en el delfín. Los dos hemisferios duermen por separado, se supone que con el fin de que el animal permanezca comportamentalmente alerta.

(Adaptado de Mukhametov, L. M., in *Sleep Mechanisms*, edited by A. A. Borbély and J. L. Valatx. Munich: Springer-Verlag, 1984).

■ **Estudios con seres humanos.** Los estudios de privación del sueño en seres humanos no han obtenido pruebas convincentes de que el sueño sea necesario para mantener el funcionamiento normal del cuerpo. Horne (1978) revisó más de cincuenta experimentos en los que se había privado a sujetos de sueño. Informó que en la mayor parte de ellos se había encontrado que la privación de sueño no interfería con la capacidad de los individuos para realizar ejercicio físico. Además, los estudios no hallaron signos de una respuesta de estrés fisiológico a la privación de sueño. Por lo tanto, la función primordial del sueño no parece ser que el cuerpo descanse y se recupere. Sin embargo, las capacidades cognitivas de los sujetos estaban afectadas; algunas personas referían distorsiones perceptivas, o incluso alucinaciones, y tenían dificultades para concentrarse en tareas mentales. Tal vez el sueño brinda el momento para que el cerebro descanse.

¿Qué les ocurre a los sujetos privados de sueño cuando se les deja volver a dormir? La mayoría de ellos duermen más durante la primera o las dos primeras noches, pero nunca recuperan todo el sueño perdido. En un caso digno de mención, un muchacho de 17 años permaneció despierto durante 264 horas de forma que pudo obtener un lugar en el *Libro Guinness de los récords mundiales* (Gulevich, Dement y Johnson, 1966). Después de esta proeza, el muchacho durmió durante algo menos de 15 horas y se despertó sintiéndose bien. La segunda noche durmió algo más de 10 horas, y la tercera un poco menos de 9 horas. Unas 67 horas no llegaron a recuperarse. Sin embargo, el porcentaje de recuperación no fue equivalente para todas las fases de sueño. Sólo se recuperó el 7 por ciento de las fases 1 y 2, mientras que se recuperó el 68 por ciento de la fase 4 del sueño de ondas lentas y el 53 por ciento del sueño REM. Otros estudios (entre ellos, el de Kales y cols., 1970) obtuvieron resultados similares, lo cual sugiere que la fase 4 del sueño y el sueño REM son más importantes que las otras fases.

Como ya se dijo, el sueño REM se tratará más adelante. Pero ¿qué sabemos acerca de las posibles funciones del sueño de ondas lentas? ¿Qué pasa entonces que sea tan importante? Tanto la tasa metabólica como el flujo sanguíneo del cerebro decaen durante el sueño de ondas lentas, disminuyendo durante la fase 4 hasta un 75 por ciento respecto al nivel de vigilia (Sakai y cols., 1979; Buchsbaum y cols., 1989; Maquet, 1995). En concreto, las regiones con los niveles más altos de actividad durante vigilia presentan los niveles más altos de ondas delta —y los niveles más bajos de actividad— durante el sueño de ondas lentas. Así pues, la presencia de actividad delta en una determinada región del encéfalo parece indicar que esta región está descansando. Como se sabe gracias a las observaciones comportamentales, durante el sueño de ondas lentas las personas no reaccionan a ningún estímulo, salvo a los intensos; y, si se les despierta, actúan de modo torpe y están confusas, como si la corteza cerebral se hubiera desconectado y todavía no

hubiera reanudado su funcionamiento. Además, varios estudios han demostrado que el perder una sola noche de sueño afecta a la capacidad cognitiva de las personas; posiblemente, el cerebro necesita el sueño para alcanzar su máximo rendimiento (Harrison y Horne, 1998; 1999). Estas observaciones sugieren que durante la fase 4 de sueño el cerebro, en efecto, está descansando.

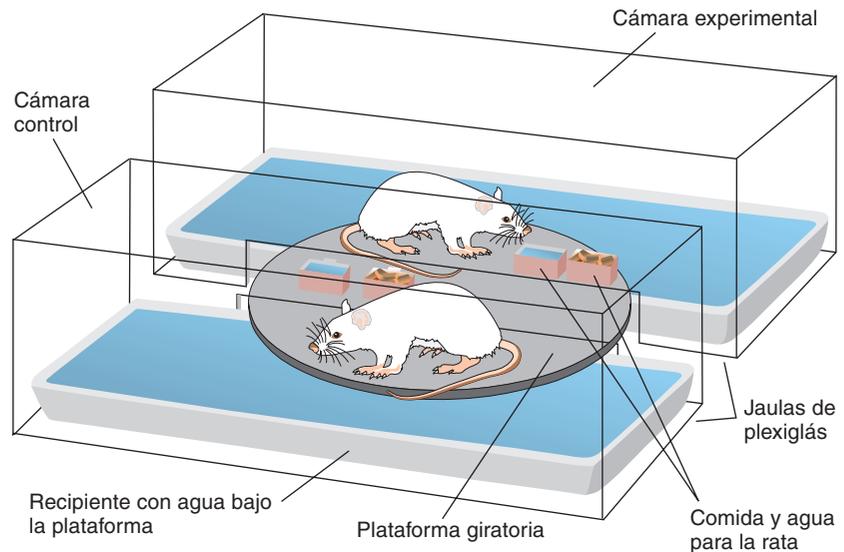
Un trastorno neurológico hereditario llamado **insomnio familiar letal** ocasiona lesiones en regiones del tálamo (Sforza y cols., 1995; Gallassi y cols., 1996). Los síntomas de este trastorno incluyen déficits de atención y memoria, a lo que sigue un estado de confusión semejante a un ensueño; pérdida de control del sistema nervioso neurovegetativo y del sistema endocrino, e insomnio. Los primeros signos de alteración del sueño son disminución de los *spindles* y de los complejos K. A medida que el trastorno evoluciona el sueño de ondas lentas llega a desaparecer por completo y tan sólo persisten breves episodios de sueño REM (sin la atonía muscular asociada). Como su nombre indica, el trastorno es mortal. No se sabe si el insomnio, producido por el daño cerebral, contribuye a los demás síntomas y a la muerte del paciente. En cualquier caso, como se verá en la próxima sección, cuando se mantiene despiertos indefinidamente a los animales de laboratorio éstos también mueren.

■ **Estudios con animales de laboratorio.** Hasta hace poco, los estudios de privación de sueño con animales no han contribuido demasiado a nuestro conocimiento de la función del sueño. Ya que no se puede «persuadir» a los animales de que permanezcan despiertos, es especialmente difícil separar los efectos de la privación de sueño de los que se deben al método utilizado para mantenerlos despiertos. Podemos pedir a un voluntario humano que intente mantenerse despierto y esperar que colabore algo. El voluntario podrá decir: «Me estoy durmiendo —ayúdame a permanecer despierto—». Sin embargo, los animales sólo están interesados en dormir y se les ha de estimular constantemente —y por consiguiente se estresan—. El equipo de Rechtschaffen (Rechtschaffen y cols., 1983, 1989; Rechtschaffen y Bergmann, 1995, 2002) ideó un procedimiento para controlar los efectos del ejercicio forzoso que se necesita para evitar que un animal se duerma. Construyeron una plataforma circular en la que se hallaban dos ratas, cada una de ellas encerrada en su propia jaula de plástico. Cuando se hacía girar la plataforma mediante un motor eléctrico, los animales se veían obligados a moverse para no caer a una pileta de agua (véase la *figura 9.7*).

insomnio familiar letal Trastorno heredado letal caracterizado por insomnio progresivo.

figura 9.7

Instrumental utilizado para privar de sueño a las ratas. Cuando una de las dos ratas en las cámaras experimentales se duerme, la plataforma giratoria rota hasta que el animal se despierta durante 6 segundos. (Reproducido de Rechtschaffen, A., Gilliland, M. A., Bergmann, B. M. y Winter, J. B. *Science*, 1983, 221, 182-184).



Los investigadores emplearon un procedimiento de *control acoplado* para privar de sueño a una de las ratas pero forzar a los dos miembros de la pareja a hacer ejercicio durante una misma cantidad de tiempo. (El término se utiliza en cualquier experimento en el que dos animales reciben el mismo tratamiento al mismo tiempo, como dos bueyes unidos con un yugo). Se utilizó un ordenador para registrar los EEGs y los EMGs de ambas ratas y detectar tanto el sueño de ondas lentas como el sueño REM. Una de las ratas sirvió de animal experimental (privado de sueño) y a la otra se la utilizó como control acoplado. En cuanto el registro EEG indicaba que el animal experimental se estaba quedando dormido, el ordenador activaba el motor que hacía girar el disco, obligando a ambos animales a moverse. Como la plataforma giraba siempre que el animal experimental empezaba a dormirse, el procedimiento redujo el tiempo total de su sueño en un 87 por ciento. Sin embargo, el tiempo de sueño de la rata de control acoplado sólo se redujo en un 31 por ciento.

Los efectos de la privación de sueño fueron graves. Los animales de control se mantuvieron en perfecto estado de salud. Sin embargo, los experimentales parecían enfermos y dejaron de mostrar la conducta de acicalarse la piel. Se debilitaron, perdieron la coordinación y la capacidad de regular su temperatura corporal. Aunque empezaron a comer mucho más de lo normal, su índice metabólico aumentó tanto que siguieron perdiendo peso. Finalmente, las ratas murieron. La causa de la muerte no está aún clara. Los encéfalos de las ratas parecían normales, y no había signos obvios de inflamación o daño en otros órganos internos. Los niveles de hormonas relacionadas con el estrés que presentaban los animales no eran inusualmente altos, por lo que las muertes no podían atribuirse al mero estrés. Si se les había dado una dieta hipercalórica para compensar el aumento de su índice metabólico, las ratas

vivían más tiempo, pero acababan falleciendo (Everson y Wehr, 1993).

En el subapartado anterior se describió el trastorno neurodegenerativo llamado insomnio familiar letal, el cual, como puede apreciarse, recuerda los efectos de la privación de sueño extrema en ratas. Budka y cols. (1998) señalaron otra semejanza. Los investigadores estudiaron a cinco pacientes con insomnio familiar letal quienes, junto con insomnio, pérdida de memoria y disfunción del sistema neurovegetativo, presentaban una considerable pérdida de peso.

Efectos del ejercicio sobre el sueño

Los estudios de privación de sueño con sujetos humanos sugieren que el cerebro puede necesitar sueño de ondas lentas para recuperarse de las actividades del día, pero el resto del organismo no lo necesita. Otra forma de determinar si el sueño es necesario para que se restablezca el funcionamiento fisiológico es examinar los efectos de la actividad del día sobre el sueño nocturno. Si la función del sueño consiste en compensar los efectos de la actividad desarrollada en las horas de vigilia, entonces deberíamos esperar que el sueño y el ejercicio estuvieran relacionados. Esto es, deberíamos dormir más después de un día de intenso ejercicio que después de un día pasado tranquilamente ante una mesa de oficina.

Sin embargo, los datos sobre la relación que existe entre el sueño y el ejercicio no son muy concluyentes. Por ejemplo, Ryback y Lewis (1971) no observaron cambios en el sueño de ondas lentas ni en el sueño REM de sujetos sanos que estuvieron seis semanas descansando en la cama. Si el sueño repone el desgaste, podríamos esperar que estas personas hubieran dormido menos. Adey, Bors y Porter (1968) estudiaron el sueño de personas tetrapléjicas y parapléjicas *totalmente* inmóviles y sólo observaron

una pequeña disminución del sueño de ondas lentas en comparación con personas no lesionadas. Así pues, aunque el sueño sin duda proporciona descanso al organismo, su función básica parece ser otra.

Efectos de la actividad mental sobre el sueño

Si la principal función del sueño de ondas lentas es la de permitir que el cerebro descanse y se recupere de la actividad del día, entonces podemos esperar que una persona pase más tiempo en sueño de ondas lentas después de un día de intensa actividad cerebral. En primer lugar, las tareas que requieren un estado de alerta y actividad mental *aumentan* el metabolismo de glucosa en el encéfalo, tal como revela una TEP (Roland, 1984). Los aumentos más significativos se observan en los lóbulos frontales, donde la actividad delta es más intensa durante el sueño de ondas lentas. En un experimento que apoya esta interpretación, Kattler, Dijk y Borbély (1994) estimularon la mano de una persona con un vibrador, lo cual activó la corteza somatosensorial contralateral. La noche siguiente, el registro EEG del sujeto mostró una cantidad mayor de actividad delta en dicha región cerebral. Supuestamente, el aumento de actividad de las neuronas corticales hizo necesario que descansaran más durante el sueño de la noche siguiente.

En un perspicaz estudio, Horne y Minard (1985) hallaron una forma de aumentar la actividad mental sin afectar a la actividad física y sin provocar estrés. Estos investigadores pidieron a sujetos que se presentaran a un experimento en el que se suponía que debían pasar unas pruebas diseñadas para evaluar habilidades de lectura. Cuando se presentaron los sujetos, se les dijo en cambio que los planes habían cambiado. Se les invitó a pasar un día fuera a cargo de los experimentadores. (No es de sorprender que los sujetos aceptaran de buen grado). Pasaron el día visitando una exposición de arte, un centro comercial, un museo, un parque de atracciones, un zoo y una interesante mansión. Después de un pintoresco paseo en coche por el campo vieron una película en un cine local. Se les llevó en coche de un lugar a otro y, desde luego, su temperatura corporal no aumentó debido al ejercicio. Después de la película volvieron al laboratorio de sueño. Dijeron que estaban cansados, y se durmieron pronto. La duración de su sueño fue normal, y se despertaron sintiéndose repuestos. Sin embargo, su sueño de ondas lentas —en particular, de la fase 4 de sueño— aumentó. Después de todo este ejercicio mental, parece ser que el cerebro necesitaba más descanso de lo normal.

Funciones del sueño REM

Está claro que el sueño REM es un período de intensa actividad fisiológica. Los ojos se mueven rápidamente, la frecuencia cardíaca muestra aceleraciones y desacelera-

ciones repentinas, la respiración se vuelve irregular y el cerebro aumenta su actividad. No sería razonable esperar que el sueño REM tuviera las mismas funciones que el sueño de ondas lentas. En uno de los primeros estudios sobre los efectos de la privación de sueño REM (Dement, 1960) se observó que a medida que la privación avanzaba, los sujetos tenían que ser despertados de esta fase del sueño con mayor frecuencia; es decir, se acrecentaba la «presión» para entrar en sueño REM. Además, tras varios días de privación de sueño REM, los sujetos mostraban un **efecto de rebote** cuando se les permitía dormir normalmente; presentaron un porcentaje mucho mayor de lo normal del sueño de la noche de recuperación en sueño REM. Dicho rebote sugiere que se necesita una cierta cantidad de sueño REM —en otras palabras, que el sueño REM está controlado por un mecanismo regulador—. Si la privación selectiva produce una falta de sueño REM, esta falta se compensa más tarde, cuando se permite un sueño sin interrupciones.

Durante mucho tiempo a los investigadores les ha extrañado que la proporción más alta de sueño REM se dé durante la fase más activa del desarrollo cerebral. Pudiera ser entonces que el sueño REM desempeñe una función en este proceso (Roffwarg, Muzio y Dement, 1966). La relación podría darse en ambos sentidos: el desarrollo cerebral provocaría sueño REM (quizá para poner orden tras las aceleraciones de crecimiento neural), o el sueño REM establecería el marco para que se produzca el desarrollo cerebral. A favor de la hipótesis evolutiva está el hecho de que las crías de animales que nacen con un encéfalo bastante desarrollado (como los cobayas) pasan proporcionalmente menos tiempo en sueño REM que los animales que nacen con un encéfalo menos desarrollado (como las ratas, los gatos o los seres humanos). Los estudios con fetos y bebés humanos nacidos prematuramente indican que el sueño REM comienza a manifestarse 30 semanas después de la concepción y alcanza su valor máximo en torno a las 40 semanas (Roffwarg, Muzio y Dement, 1966; Petre-Quadens y De Lee, 1974; Inoue y cols., 1986). Alrededor del 70 por ciento del sueño de un niño recién nacido consiste en sueño REM. A los seis meses de edad, esta proporción ha descendido a un 30 por ciento. A los ocho años, se ha reducido a un 22 por ciento, y al final de la vida adulta es menor del 15 por ciento.

Pero si la función del sueño REM es promover el desarrollo del cerebro, ¿por qué los adultos tienen sueño REM? Una posibilidad es que el sueño REM favorezca los cambios cerebrales masivos que ocurren durante el desarrollo,

efecto de rebote Aumento de frecuencia o intensidad de un fenómeno después de que se haya suprimido temporalmente; por ejemplo, el aumento de sueño REM que se observa después de un período de privación de sueño REM.

pero también aquellos cambios más modestos responsables del aprendizaje que se producen posteriormente a lo largo de la vida. Algunos investigadores han sugerido que los recuerdos de sucesos del día anterior —en especial los que tienen que ver con información relatada emocionalmente— se consolidan e integran con los recuerdos existentes (Greenberg y Pearlman, 1974); otros han propuesto que este tiempo se utiliza para llevar a cabo la función contraria: borrar de la memoria información inútil, con el fin de impedir que se almacene una mezcolanza de datos insertible (Crick y Mitchison, 1983, 1995).

Los estudios con animales de laboratorio sugieren que el sueño REM lleva a cabo funciones que facilitan el aprendizaje. Los investigadores han llevado a cabo dos tipos de experimentos. En el primero, se entrena a los animales en una tarea de aprendizaje y luego se les priva de sueño REM durante un cierto período de tiempo. Si el sueño REM facilita el aprendizaje —quizás promoviendo cambios cerebrales que sirven para almacenar la información que se acaba de adquirir—, entonces, los animales a los que se priva de la oportunidad de entrar en sueño REM tras la sesión de entrenamiento no deberían aprender tan bien como los sujetos controles. En el segundo tipo de experimentos, se entrena a los animales en una tarea de aprendizaje y luego se registra su sueño durante varias horas. Un aumento de sueño REM sugiere que el aprendizaje aumenta la necesidad de esta fase del sueño.

Se han obtenido resultados positivos con experimentos de ambos tipos. Por ejemplo, cuando se priva de sueño REM a los animales después de que hayan participado en una sesión de entrenamiento, aprenden la tarea más lentamente; así pues, la privación de sueño REM retrasa la formación de la huella de memoria (Smith, 1996). Analizando un ejemplo del segundo tipo de experimentos, Bloch, Hennevin y Leconte (1977) entrenaron diariamente a ratas en un laberinto complejo. Hallaron que la experiencia provocaba un aumento del sueño REM posterior. Por otra parte, el rendimiento diario en la tarea estaba relacionado con la cantidad de sueño REM posterior. La curva inferior de la figura 9.8 muestra el porcentaje de sueño REM dentro de la cantidad total de sueño. La curva superior ilustra el rendimiento de los animales en el laberinto. Se puede ver que los mayores aumentos en la velocidad de carrera (que posiblemente representen los aumentos más pronunciados de aprendizaje) se acompañaron de las cantidades más altas de sueño REM. Obsérvese también que una vez aprendida la tarea (a partir del 6.º día), el sueño REM descendió a los valores de la línea de base (véase la *figura 9.8*).

A diferencia de los estudios con animales de laboratorio, los realizados con sujetos humanos muestran que la privación de sueño REM sólo afecta levemente a la capacidad de una persona para aprender o recordar lo que ha aprendido previamente. Pero en varios estudios se ha encontrado que el aprendizaje puede afectar a la cantidad

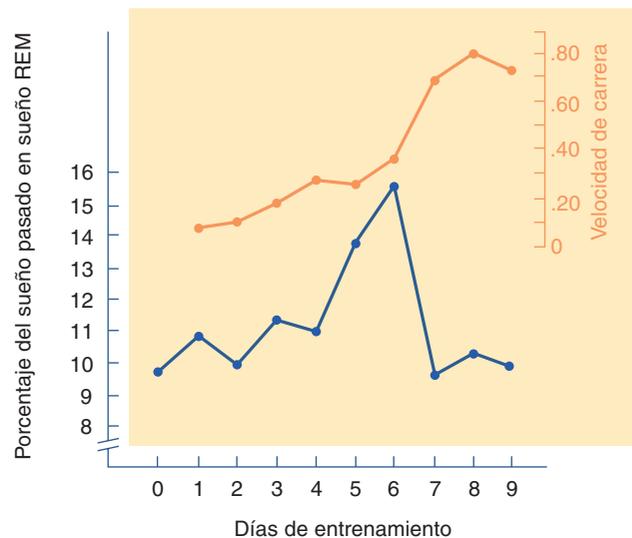


figura 9.8

Porcentaje de tiempo de sueño pasado en sueño REM (curva inferior) en función del rendimiento en el aprendizaje de un laberinto (curva superior).

(De Bloch, V. Hennevin, E. y Leconte, P., en *Neurobiology of Sleep and Memory*, editado por R. R. Drucker Colín y J. L. McGaugh, Nueva York: Academic Press, 1978).

de sueño REM que alcanza una persona. Por ejemplo, en una serie de estudios se ha hallado que los niños con retraso mental pasan menos tiempo en sueño REM que los niños normales, y que los niños superdotados pasan más (Dujardin, Guerrien y Leconte, 1990). Además, Smith y Lapp (1991) observaron un aumento del sueño REM en estudiantes universitarios durante la época de exámenes, cuando supuestamente dedicaban más tiempo a aprender nueva información.

resumen intermedio

¿Por qué dormimos?

Las dos principales explicaciones del sueño son que cumple una función adaptativa o que proporciona un período de restauración. El hecho de que todos los vertebrados duerman, incluidos algunos que parece que estarían mejor sin hacerlo, sugiere que el sueño es algo más que una respuesta adaptativa.

En los seres humanos, los efectos de varios días de privación de sueño incluyen distorsiones perceptivas y (en ocasiones) leves alucinaciones y dificultad para realizar tareas que requieren una concentración prolongada. Estos efectos sugieren que la privación de sueño perjudica el funcionamiento cerebral. El sueño profundo de ondas lentas parece ser la fase más importante, y quizá su función sea permitirle al cerebro que se recupere. Los animales a los que se priva

de sueño acaban por morir: Sus síntomas incluyen un aumento de la temperatura corporal y de la tasa metabólica, hambre voraz y pérdida de peso, pero no signos claros de una respuesta de estrés. El insomnio familiar fatal es un trastorno hereditario que provoca degeneración de partes del tálamo, déficits de atención y memoria, un estado similar al ensueño, pérdida de control del sistema nervioso neurovegetativo y del sistema endocrino, insomnio y muerte.

La función básica del sueño no parece ser proporcionar al organismo una oportunidad para que se reponga del desgaste que ha tenido durante las horas de vigilia. Los cambios en la cantidad de ejercicio físico que realiza una persona no alteran significativamente la cantidad de sueño que ésta necesita en la noche siguiente. En cambio, la función más importante del sueño de ondas lentas parece ser disminuir el metabolismo cerebral y permitir que el cerebro descanse. En apoyo de esta hipótesis, hay investigaciones que han demostrado que el sueño de ondas lentas reduce, en efecto, la actividad metabólica y que un aumento de actividad mental (el experimento de la invitación sorpresa) puede ocasionar un aumento del sueño de ondas lentas en la noche siguiente.

Las funciones del sueño REM se conocen aún menos que las del sueño de ondas lentas. Puede favorecer el desarrollo cerebral y el aprendizaje. Hasta el momento, los datos no son concluyentes, aunque en varios estudios se ha encontrado una moderada relación entre sueño REM y aprendizaje.

Mecanismos fisiológicos del sueño y la vigilia

Hasta ahora se ha analizado la naturaleza del sueño, los problemas a él asociados y sus funciones. Ahora es el momento de examinar lo que han descubierto los investigadores sobre los mecanismos fisiológicos responsables de la conducta de dormir y de su contrapartida, la vigilia con alerta. Pero antes hay que subrayar que el sueño no ocurre simplemente porque las neuronas se cansan y empiezan a descargar más lentamente. Al igual que otras conductas, el sueño ocurre cuando se *activan* determinados circuitos neurales.

Control químico del sueño

Como se ha visto, el sueño es un proceso *regulado*; es decir, si a un organismo se le priva de sueño de ondas lentas o de sueño REM, cuando se le permita dormir recuperará al menos una parte del sueño perdido. Además, la cantidad de sueño de ondas lentas que alcanza una persona durante una siesta diurna se descuenta de la cantidad de este tipo de sueño que tendrá durante la noche siguiente (Karanic y cols., 1970). Estos hechos sugieren que algún meca-

nismo fisiológico controla la cantidad de sueño que consigue un organismo. ¿Cuál puede ser este mecanismo?

La explicación más obvia sería que el organismo produce *sustancias que inducen el sueño* durante la vigilia o *sustancias que inducen la vigilia* durante el sueño. Por ejemplo, una sustancia que induzca el sueño podría acumularse durante la vigilia y eliminarse durante el sueño. Cuanto más tiempo permanezca alguien despierto, más tiempo deberá dormir para eliminar esa sustancia. Y dado que la privación de sueño REM produce una «deuda» de sueño independiente^o debe haber dos sustancias, una para cada tipo de sueño. Por supuesto, lo contrario también puede ser cierto: el sueño podría estar regulado por una sustancia *que induzca la vigilia*. Esta sustancia podría consumirse durante la vigilia y fabricarse únicamente durante el sueño. Una *disminución* en el nivel de esta sustancia provocaría somnolencia (véase la *figura 9.9*).

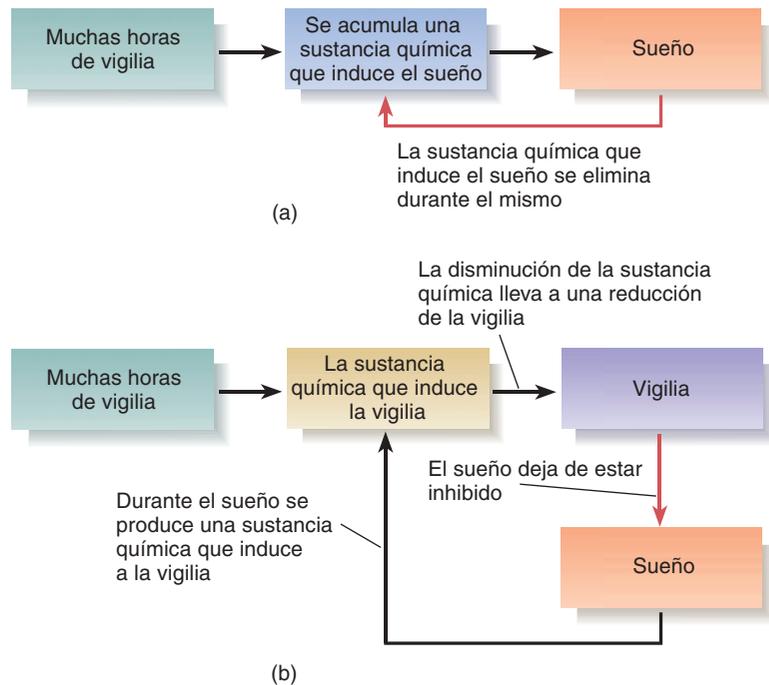
¿Dónde podrían hallarse estas sustancias? No parecen estar en la circulación general del organismo. Como se vio anteriormente, los hemisferios cerebrales del delfín «morro de botella» duermen en momentos diferentes (Mukhametov, 1984). Si el sueño estuviera controlado por sustancias químicas *que fluyen por la sangre*, ambos hemisferios dormirían al mismo tiempo. Esta observación sugiere que si el sueño está controlado por sustancias químicas, éstas se producen en el interior del cerebro y actúan allí. Oleksenko y cols. (1992) obtuvieron pruebas indicativas de que cada hemisferio cerebral contrae su propia deuda de sueño. Los investigadores privaron de sueño a un delfín de morro de botella sólo en un hemisferio. Cuando permitieron al animal dormir normalmente, observaron un rebote del sueño de ondas lentas sólo en el hemisferio que había sido privado de sueño.

¿Qué sustancia (o sustancias) química podría estar implicada en el control del sueño? Una categoría importante de fármacos, las benzodiazepinas, inducen el sueño. De hecho, son muy utilizadas para tratar el insomnio. Como se vio en el capítulo 4, estos fármacos actúan sobre el lugar de unión de las benzodiazepinas situado en el receptor GABA_A. La existencia de un receptor especial sugiere que, al menos, ha de existir un ligando endógeno para este receptor, y dicho ligando podría estar implicado en el control del sueño. Sin embargo, todavía no se ha descubierto una sustancia similar a las benzodiazepinas cuya concentración en el encéfalo varíe en función de la somnolencia.

Benington, Kedali y Heller (1995) sugirieron que un neurotransmisor de tipo nucleósido, la *adenosina*, podría desempeñar una función trascendental en el control del sueño. Observaron que el principal nutriente del cerebro es la glucosa, que le llega a través de la sangre. Por lo general, el riego sanguíneo libera una cantidad suficiente de glucosa, pero si algunas regiones del cerebro llegan a estar especialmente activas, las células allí localizadas consumen la glucosa más deprisa de lo que puede ser suministrada. En tal caso, los astrocitos aportan nutrientes adicionales

figura 9.9

Posible función de ciertas sustancias químicas en el sueño. (a) Una sustancia química que induce el sueño se acumula durante la vigilia y se elimina durante el sueño. (b) Una sustancia química que induce la vigilia disminuye durante la vigilia y se produce durante el sueño.



(Swanson, 1992; Swanson y Choi, 1993). Como se vio en el capítulo 2, los astrocitos mantienen una pequeña reserva de nutrientes en forma de glucógeno, un hidrato de carbono insoluble que también se almacena en el hígado y los músculos. El metabolismo del glucógeno ocasiona un aumento de los niveles de adenosina, sustancia química con efectos inhibidores. Benington y sus colegas sugirieron que esta acumulación de adenosina produce un aumento de la cantidad de actividad delta durante el sueño de la noche siguiente. Las células de esta región descansan, y los astrocitos renuevan sus existencias de glucógeno. Si la vigilia se prolonga se acumula todavía más adenosina, provocando los efectos cognitivos y emocionales que se observan durante la privación de sueño. A favor de esta hipótesis, los investigadores hallaron que, al administrar un fármaco que estimula directamente a los receptores de adenosina, se daba un aumento de la actividad delta durante el sueño de ondas lentas en los animales.

Hay pruebas más recientes que apoyan la hipótesis de que la adenosina interviene en la regulación del sueño y sugieren que actúa sobre determinados mecanismos neurales implicados en el sueño y la vigilia. La hipótesis de la adenosina se examina más adelante en el capítulo, en la sección dedicada al control neural del sueño.

Control neural del nivel de activación

Como hemos visto, el sueño no es un estado unitario, sino que se compone de varias fases diferentes con características muy distintas. El estado de vigilia, asimismo,

tampoco es uniforme; algunas veces estamos alerta y atentos, mientras que otras apenas nos damos cuenta de lo que ocurre a nuestro alrededor. Por descontado, la somnolencia afecta a la vigilia; si estamos tratando de mantenernos despiertos, el esfuerzo puede disminuir nuestra capacidad para concentrarnos en otras cosas. Pero las observaciones de la vida diaria sugieren que incluso cuando no estamos somnolientos, nuestro nivel de alerta puede variar. Por ejemplo, cuando vemos algo muy interesante (o aterrador, o simplemente sorprendente) sentimos que nos activamos y somos más conscientes de lo que nos rodea.

Circuitos de neuronas que segregan al menos cinco neurotransmisores diferentes intervienen en algún aspecto del nivel de alerta y vigilia de un animal (lo que frecuentemente se denomina nivel de activación o *arousal*): acetilcolina, noradrenalina, serotonina, histamina e hipocretinas (Wada y cols., 1991; McCorwick, 1992; Marrocco, Witte y Davidson, 1994; Hungs y Mignot, 2001).

Acetilcolina

Uno de los principales neurotransmisores implicados en el nivel de activación (especialmente, de la corteza cerebral) es la acetilcolina. Dos grupos de neuronas colinérgicas, uno localizado en la protuberancia y otro en el prosencéfalo basal, producen activación y desincronización cortical cuando son estimulados (Jones, 1990; Steriade, 1996). (Un tercer grupo de neuronas, situado en el septum medial, controla la actividad del hipocampo. Dada la importancia del hipocampo en el aprendizaje, esta estructura se describe más adelante, en los capítulos 13 y 14).

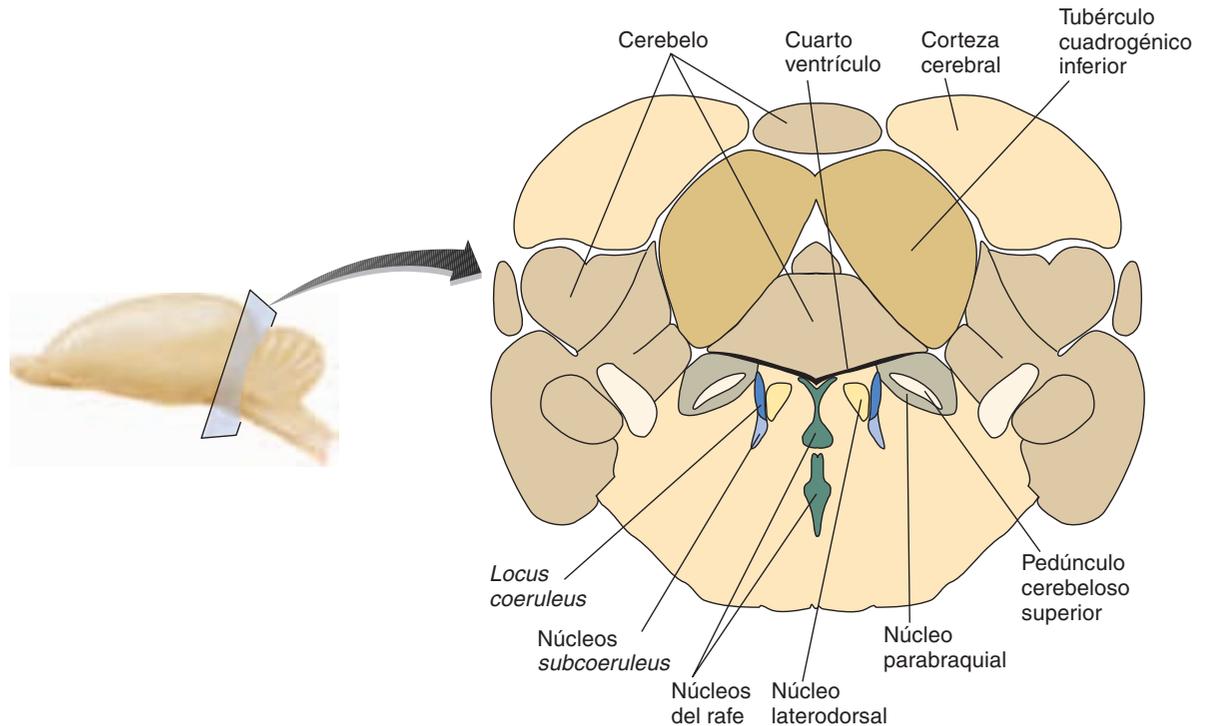


figura 9.10

Sección a través de la protuberancia de una rata, mostrando la localización del *locus coeruleus*, el cual contiene los cuerpos celulares de la mayor parte de las neuronas noradrenérgicas del encéfalo. También se muestran algunas estructuras que intervienen en el sueño REM, tema que se tratará más adelante.

(Adaptado de Paxinos, G., and Watson, C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Sydney: Academic Press, 1982. Redrawn with permission).

Desde hace tiempo los investigadores saben que los antagonistas colinérgicos disminuyen los signos EEG de activación cortical, y que los agonistas colinérgicos los aumentan (Vanderwolf, 1992). Day, Damsma y Fibiger (1991) utilizaron sondas de microdiálisis para medir la liberación de acetilcolina en el estriado, el hipocampo y la corteza frontal —tres regiones cuya actividad está estrechamente relacionada con el nivel de alerta y de activación comportamental de un animal—. Encontraron que los niveles de ACh en estas regiones se relacionaban estrechamente con el nivel de actividad del animal. Además, Rasmusson, Clow y Szerb (1994) estimularon eléctricamente una región de protuberancia dorsal, hallando que la estimulación activaba la corteza cerebral y aumentaba la liberación de acetilcolina en esa región en un 350 por ciento (medido mediante sondas de diálisis). Un grupo de neuronas colinérgicas localizadas en el prosencéfalo basal constituye una parte esencial de la vía responsable de este efecto. Los efectos activadores de la estimulación pontina se abolían si se inactivaban estas neuronas mediante una infusión de fármacos que bloquean la transmisión axónica.

Noradrenalina

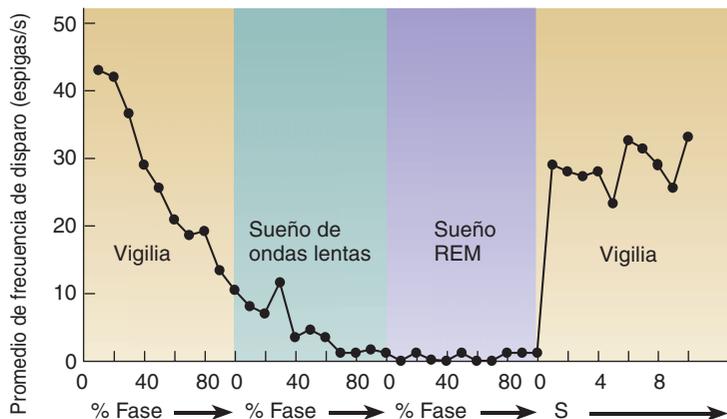
Es algo sabido por los investigadores desde hace tiempo que los agonistas catecolaminérgicos, como la amfetamina, producen activación y falta de sueño. Estos efectos parecen estar mediados principalmente por el sistema noradrenérgico del *locus coeruleus*, localizado en la protuberancia dorsal. Las neuronas del *locus coeruleus* originan axones que se ramifican copiosamente, liberando noradrenalina (desde las varicosidades axónicas) por toda la neocorteza, el hipocampo, el tálamo, la corteza del cerebelo, la protuberancia y el bulbo raquídeo; por lo tanto, posiblemente afecten a amplias e importantes regiones del encéfalo (véase la *figura 9.10*).

locus coeruleus Grupo de cuerpos celulares noradrenérgicos de coloración oscura localizados en la protuberancia, cerca del extremo rostral del techo del cuarto ventrículo; implicado en la activación cortical y el estado de vigilia.

figura 9.11

Actividad de las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* de ratas con libertad de movimientos durante varias fases del sueño y la vigilia.

(De Aston-Jones, G. y Bloom, F. E. *The Journal of Neuroscience*, 1981, 1, 876-886. Copyright, 1981, The Society for Neuroscience).



Aston-Jones y Bloom (1981a) registraron neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* (LC) a lo largo del ciclo de vigilia-sueño en ratas no inmovilizadas. Como muestra la figura 9.11, estas neuronas manifestaban una estrecha relación con la activación comportamental. Obsérvese el descenso de la frecuencia de descarga antes y durante el sueño, y el brusco aumento de ésta cuando el animal despierta. La frecuencia de descarga de las neuronas del LC cae prácticamente a cero durante el sueño REM y aumenta espectacularmente cuando el animal se despierta. Como se verá más adelante en este capítulo, estos datos sugieren que dichas neuronas (junto con neuronas serotoninérgicas) intervienen en el control del sueño REM (véase la *figura 9.11*).

La mayoría de los investigadores opinan que la actividad de las neuronas noradrenérgicas del LC aumenta la vigilancia de un animal —su capacidad de prestar atención a los estímulos del entorno—. Por ejemplo, Aston Jones y cols. (1994) registraron la actividad eléctrica de neuronas noradrenérgicas del LC en monos mientras éstos realizaban una tarea que les exigía estar atentos a la aparición de un estímulo determinado en una pantalla. Los investigadores observaron que los monos obtenían el mejor rendimiento cuando la frecuencia de descarga de las neuronas del LC era alta. Después de que los monos hubieran trabajado durante largo tiempo en la tarea, la frecuencia de descarga de las neuronas disminuía, e igual sucedía con el rendimiento de los animales. Estos resultados apoyan la conclusión de que la activación de las neuronas del LC (y de su liberación de noradrenalina) aumenta la vigilancia.

Serotonina

Un tercer neurotransmisor, la serotonina (5-HT), también parece estar implicado en la activación de la conducta. Casi todas las neuronas serotoninérgicas del encéfalo se encuentran en los **núcleos del rafe**, que se localizan en las regiones bulbar y pontina de la formación reticular (véase la *figura 9.12*). Los axones de estas neuronas proyectan a muchas zonas del encéfalo, entre ellas el tálamo, el hipotálamo, los ganglios basales, el hipocampo y la neocorteza. La estimulación de los núcleos del rafe produce actividad locomotora y activación cortical (medido mediante el EEG); mientras que la PCPA, una sustancia química que impide la síntesis de serotonina, reduce la activación cortical (Peck y Vanderwolf, 1991). A diferencia de las neu-

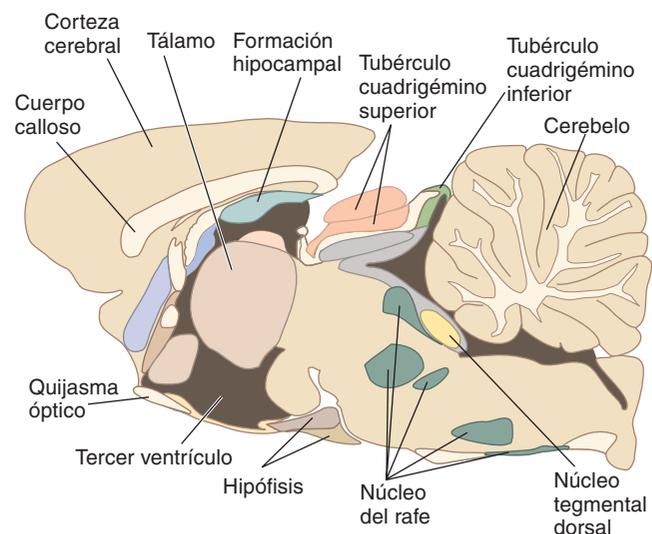
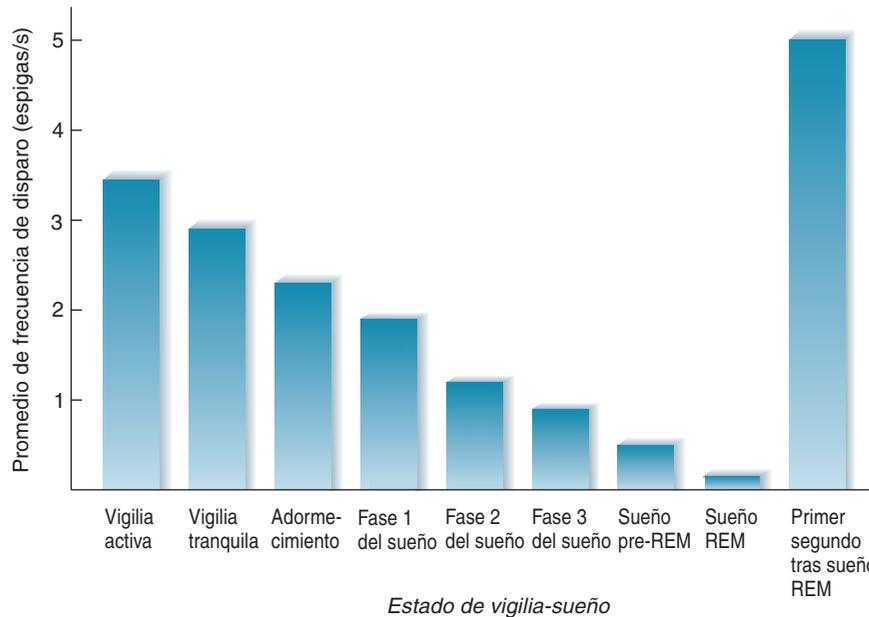


figura 9.12

Los núcleos del rafe, sede de los cuerpos celulares de la mayoría de las neuronas serotoninérgicas del encéfalo. (Adaptado de Paxinos, G. y Watson, C. *The Brain in Stereotaxic Coordinates*. Sydney; Academic Press, 1982. Reproducido con permiso).

núcleos del rafe Grupo de núcleos localizado en la formación reticular del bulbo raquídeo, protuberancia y mesencéfalo, situado a lo largo de la línea media; contiene neuronas serotoninérgicas.

**figura 9.13**

Actividad de neuronas serotoninérgicas (que segregan 5-HT) de los núcleos dorsales del rafe de gatos con libertad de movimientos durante varias fases del sueño y la vigilia.

(Adaptado de Trulson, M. E. y Jacobs, B. L. *Brain Research*, 1979, 163, 135-150. Reproducido con permiso).

ronas noradrenérgicas, que aumentan su frecuencia de descarga durante las situaciones estresantes, las neuronas serotoninérgicas no responden a los estímulos externos que producen dolor o inducen una respuesta de estrés (Jacobs, Wilkinson y Fornal, 1990).

Jacobs y Fornal (1999) sugirieron que una contribución específica de las neuronas serotoninérgicas a la activación es la de facilitar los movimientos automáticos y continuos, como caminar, masticar y la conducta de acicalamiento. Por otra parte, cuando los animales están dando respuestas de orientación hacia estímulos novedosos, la actividad de las neuronas serotoninérgicas se reduce. Quizás las neuronas serotoninérgicas intervengan en posibilitar las actividades que se están llevando a cabo y en suprimir el procesamiento de información sensorial, impidiendo reacciones que podrían interrumpir dichas actividades.

La figura 9.13 muestra la actividad de neuronas serotoninérgicas, registrada por Trulson y Jacobs (1979). Como se puede ver, estas neuronas, al igual que las neuronas noradrenérgicas estudiadas por Aston-Jones y Bloom (1981a), estaban más activas durante la vigilia. Su frecuencia de descarga disminuyó durante el sueño de ondas lentas y se redujo prácticamente a cero durante el sueño REM. No obstante, una vez finalizado el período de sueño REM, las neuronas volvieron a activarse marcadamente durante un cierto tiempo (véase la *figura 9.13*).

Histamina

El cuarto neurotransmisor implicado en el control de la vigilia y la activación es la histamina, compuesto sintetizado a partir de la histidina, un aminoácido. Los somas de las neuronas histaminérgicas se localizan en el **núcleo tuberomamilar** del hipotálamo, localizado en la base del encéfalo justo

en la zona rostral a los cuerpos mamilares. Los axones de estas neuronas se proyectan principalmente a la corteza cerebral, el tálamo, los ganglios basales, el prosencéfalo basal y el hipotálamo. Las proyecciones a la corteza cerebral aumentan directamente la activación cortical y el *nivel de activación*, y las proyecciones a las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal y la protuberancia dorsal lo hacen indirectamente, aumentando la liberación de acetilcolina en la corteza cerebral (Khateb y cols., 1995; Brown, Stevens y Haas, 2001). Inyecciones de fármacos que impiden la síntesis de histamina o bloquean los receptores de histamina H_1 disminuyen la vigilia y reducen el sueño (Lin, Sakai y Jouvet, 1988). Asimismo, la actividad de las neuronas histaminérgicas es alta durante la vigilia pero baja durante el sueño de ondas lentas y el sueño REM (Steininger y cols., 1996).

Sin duda el lector ya sabe que los antihistamínicos, utilizados para tratar alergias, pueden provocar somnolencia —al bloquear los receptores de histamina H_1 —. Los antihistamínicos más modernos no pueden atravesar la barrera hematoencefálica, de modo que no provocan somnolencia.

Hipocretinas

Como se vio en el apartado sobre los trastornos del sueño, investigaciones recientes han descubierto que la

núcleo tuberomamilar Núcleo de la región ventral posterior del hipotálamo en la zona inmediatamente rostral a los cuerpos mamilares; contiene neuronas histaminérgicas implicadas en la activación cortical y comportamental.

causa de la narcolepsia es la degeneración de neuronas hipocretinérgicas en seres humanos y la carencia, hereditaria, de receptores de hipocretina-2 en perros. Los cuerpos celulares de las neuronas que segregan hipocretina (como se vio, también llamada orexina) se localizan en el hipotálamo lateral. Los axones de esas neuronas acaban en varias regiones implicadas en la activación, entre ellas el LC, los núcleos del rafe, el núcleo tuberomamilar, las neuronas colinérgicas de la protuberancia dorsal y el prosencéfalo basal, y la corteza cerebral (Saper, Chou y Scammel, 2001). Las hipocretinas ejercen un efecto excitatorio, que induce la vigilia, en todas estas regiones.

Estabrooke y cols. (2001) encontraron que las neuronas hipocretinérgicas están activas (medido por la producción de proteína Fos) durante la vigilia² e inactivas durante el sueño. Se ha observado que durante la vigilia normal o a lo largo de la vigilia forzada, producida por inyecciones de metanfetamina o por un golpeo de las jaulas de las ratas cuando se adormecían, las neuronas hipocretinérgicas presentaban un alto nivel de actividad.

Control neural del sueño de ondas lentas

Aunque el sueño es una conducta que implica a la mayor parte del encéfalo, existe una región que parece ser particularmente importante: el **área preóptica ventrolateral (APVL)**. El área preóptica se localiza justo rostralmente al hipotálamo. Nauta (1946) encontró que la destrucción de esta área provocaba insomnio total en las ratas. Posteriormente, los animales entraban en coma y morían; el tiempo medio de supervivencia era tan sólo tres días. McGinty y Serman (1968) observaron que los gatos reaccionaban de una manera algo distinta; los animales no manifestaban falta de sueño hasta varios días después de que se les hubiera realizado la lesión. Dos de los gatos, cuyo sueño había sido abolido por completo, murieron al cabo de diez días.

Los efectos obtenidos en estos experimentos de lesión han sido corroborados por los obtenidos mediante estimulación eléctrica del área preóptica. Serman y Clemente (1962a, 1962b) observaron que la estimulación eléctrica de esta región producía signos comportamentales y electroencefalográficos de sopor en gatos no anestesiados y con libertad de movimientos. El período medio de latencia entre la estimulación y los cambios registrados en el EEG fue de 30 segundos, pero en algunas ocasiones el efecto fue inmediato. Los animales a menudo se quedaban dormidos después.

Varios estudios que han utilizado técnicas de registro confirman los efectos de los estudios de lesión y de esti-

mulación. Por ejemplo, Sherin y cols. (1996) hallaron un aumento en los niveles de proteína Fos durante el sueño en un grupo de neuronas del área preóptica ventrolateral. Lu y cols. (2000) descubrieron que las lesiones excitotóxicas de este grupo de neuronas del APVL abolía el sueño. Szymusiak y cols. (1998) observaron que la actividad de neuronas individuales en el APVL se incrementaba durante el sueño. Cuando se mantuvo despiertos a los animales durante 12-14 horas y luego se les permitió dormir, las neuronas del APVL presentaron una frecuencia de descarga especialmente elevada, como si la tendencia a dormir fuera particularmente intensa.

Estudios anatómicos e histoquímicos indican que en el APVL hay neuronas inhibitorias que segregan GABA y que éstas envían sus axones al núcleo tuberomamilar, la protuberancia dorsal, los núcleos del rafe y el LC (Sherin y cols., 1998). Como se vio en el subapartado anterior, la actividad de las neuronas de estas regiones produce activación cortical y activación comportamental. El hecho de que la estimulación del APVL inhiba estas regiones coincide con otros datos que señalan que la activación del APVL induce el sueño.

El APVL recibe aferencias inhibitorias de muchas de las mismas regiones que inhibe, incluyendo el núcleo tuberomamilar, los núcleos del rafe y el LC (Chou y cols. (2002). Como Saper y cols. (2001) sugirieron, esta inhibición mutua puede aportar las bases para el establecimiento del sueño y la vigilia. Observaron que la inhibición recíproca también caracteriza a un circuito electrónico, conocido como un oscilador («flip-flop»). Un oscilador puede estar en uno de dos estados, lo que habitualmente se denomina encendido o apagado, o 0 ó 1 en los programas de ordenador. Así pues, o bien el APVL está activa e inhibe a las regiones que inducen la vigilia o bien las regiones que inducen la vigilia están activas e inhiben al APVL. Dado que estas regiones se inhiben mutuamente, es imposible que las neuronas de ambas regiones estén activas al mismo tiempo (véase la **figura 9.14**).

Un mecanismo oscilador tiene una importante ventaja. Cuando cambia de un estado a otro lo hace muy rápidamente. Está claro que es más provechoso estar ya sea dormido, o ya sea despierto; un estado que tenga características tanto de sueño como de vigilia podría no ser adaptativo. Sin embargo, hay un problema con los osciladores: pueden ser inestables. De hecho, las personas que padecen narcolepsia y los animales con lesión en el sistema de neuronas hipocretinérgicas presentan precisamente esta característica. Tienen serios problemas para

área preóptica ventrolateral (APVL) Grupo de neuronas GABAérgicas localizadas en el área preóptica cuya actividad suprime el alerta y la activación comportamental e induce el sueño.

² Errata en el original (sleep) (N. de la T)..

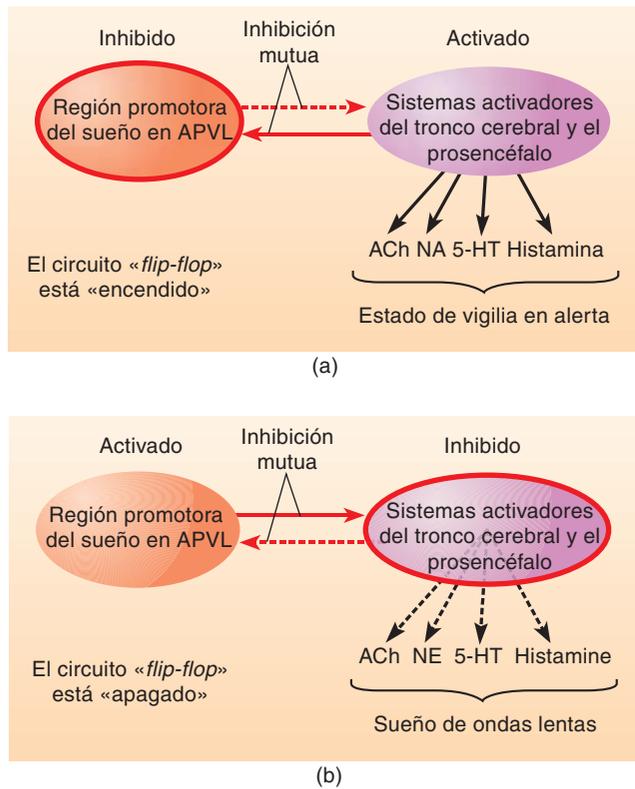


figura 9.14

Diagrama esquemático del mecanismo oscilador (*flip-flop*) sueño/vigilia propuesto por Saper y cols (2001). La principal región que induce el sueño (la región APVL) y las principales regiones que inducen la vigilia (el prosencéfalo basal y las regiones peribraquiales, que contienen neuronas colinérgicas; el *locus coeruleus*, que contiene neuronas noradrenérgicas, los núcleos del rafe, que contienen neuronas serotoninérgicas; y el núcleo tuberomamilar del hipotálamo, que contiene neuronas histaminérgicas) están conectadas entre sí por neuronas GABAérgicas inhibitorias. Cuando el oscilador está «encendido», los sistemas de *arousal* están activados y la APVL está inhibida, y el animal está despierto. Cuando el oscilador está «apagado», la APVL está inhibida, y el animal está dormido.

permanecer despiertas cuando no está sucediendo algo interesante y les cuesta permanecer dormidas durante un período prolongado de tiempo. (También presentan intrusiones de los fenómenos característicos del sueño REM en momentos inapropiados. Este cuadro se expondrá en el siguiente apartado).

Saper y cols. (2001) sugirieron que una función importante de las neuronas hipocretinérgicas es ayudar a estabilizar el oscilador. La actividad de estas neuronas induce la vigilia e inhibe el sueño. Hasta donde se sabe, las neuronas hipocretinérgicas no reciben aferencias inhibitorias de cada parte del oscilador, de modo que la activación de cada

parte no les afecta. Como se vio en el subapartado previo, Estabrooke y cols. (2001) encontraron que la vigilia forzada aumentaba la actividad de las neuronas hipocretinérgicas. Quizá pues, los acontecimientos que mantienen despierto a un animal lo hacen activando estas neuronas. Tal vez el que el lector consiga permanecer despierto en una aburrida conferencia depende de que mantenga una alta frecuencia de descarga de sus neuronas hipocretinérgicas. Este hecho mantendría al oscilador en posición de encendido (vigilia). Ya que se sabe muy poco acerca de las aferencias de las neuronas hipocretinérgicas, todavía no se puede decir cómo nos las arreglamos para controlar la descarga de estas neuronas (véase la **figura 9.15**).

Los datos revisados hasta aquí en este apartado atañen a los mecanismos cerebrales responsables de la vigilia y el sueño. Pero como todos sabemos, la somnolencia está controlada por dos factores: el momento del día y la cantidad de tiempo que nuestros cerebros han estado despiertos y activos. Como se verá en el apartado final de este capítulo, un reloj interno, localizado en el hipotálamo, controla el ritmo diario del sueño. Pero ¿qué es lo que provoca la somnolencia que se acumula como consecuencia de la actividad mental?

Como se vio anteriormente en este capítulo, se produce adenosina cuando las neuronas se vuelven especialmente activas, y la adenosina acumulada puede ser al menos una de las sustancias químicas que estimulan la somnolencia y el sueño. En una revisión de la literatura, Dunwiddie y Masino (2001) concluyeron que el aumento del nivel de consumo de energía del cerebro provoca una acumulación de adenosina, la cual actúa como un neuromodulador inhibitorio. (Se recordará que la cafeína, que tanta gente utiliza para mantenerse despierta, es un anta-

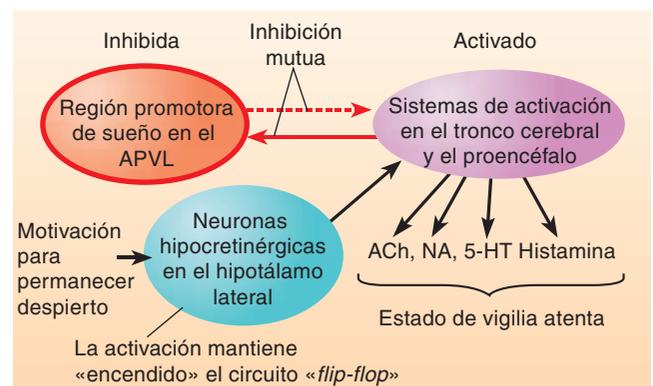


figura 9.15

Diagrama esquemático del efecto de la activación del sistema de neuronas hipocretinérgicas del hipotálamo lateral sobre el mecanismo oscilador que controla el ciclo sueño/vigilia. La motivación para permanecer despierto o los acontecimientos que alteran el sueño activan a las neuronas hipocretinérgicas.

gonista de la adenosina). Los datos sugieren que la adenosina ejerce un efecto contrario a la vigilia en el prosencéfalo basal. Porkka-Heiskanen, Strecker y McCarley (2000) utilizaron microdiálisis para medir los niveles de adenosina en varias regiones del encéfalo. Encontraron que el nivel de adenosina aumentaba durante la vigilia y disminuía lentamente durante el sueño, en especial en la región del prosencéfalo basal que contiene neuronas colinérgicas. Además, la infusión de un agonista de la adenosina en dicha región inhibía las neuronas colinérgicas y aumentaba el sueño (Strecker y cols., 2000).

Como se acaba de ver, el APVL parece ser una región cerebral crítica para que se genere el sueño. Así, si la acumulación de adenosina es uno de los factores que nos hace estar somnolientos, se podría esperar que esta sustancia química activara al APVL. Hasta donde se sabe, la activación de los receptores de adenosina tiene un efecto inhibitorio, lo que significa que cualquier acción excitatoria que ejerza esta sustancia sobre el APVL ha de ser indirecta. Scammell y cols. (2001) hallaron que una infusión de un agonista de la adenosina en el espacio subaracnoideo adyacente al APVL activaba las neuronas allí localizadas (medido por los niveles de proteína Fos), disminuía la actividad de las neuronas histaminérgicas el núcleo tuberomamilar e incrementaba el sueño de ondas lentas. Los investigadores plantearon la hipótesis de que la adenosina podría favorecer el sueño inhibiendo neuronas que habitualmente inhiben a las neuronas del APVL. La liberación de la inhibición activaría a estas neuronas (véase la **figura 9.16**).

Un estudio de Thakkar, Winston y McCarley (2002) sugiere otra posibilidad. Estos investigadores advirtieron que las neuronas hipocretinérgicas del hipotálamo lateral contienen receptores de adenosina A1. Los autores sugieren que la inhibición de estas neuronas debida a la acu-

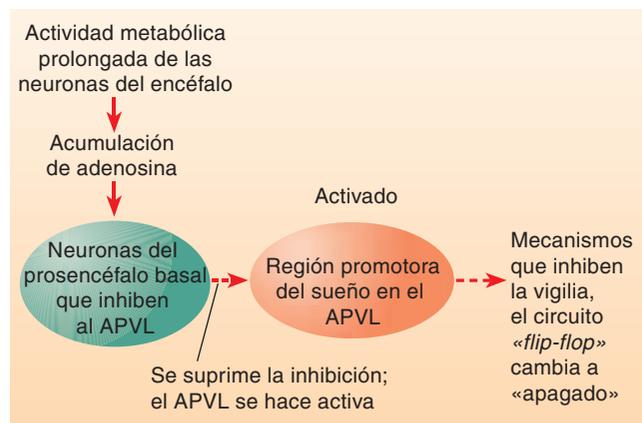


figura 9.16

Función de la adenosina en el sueño y la vigilia. Una actividad neural prolongada hace que la adenosina se acumule, lo que desinhibe a las neuronas de la APVL que inducen el sueño.

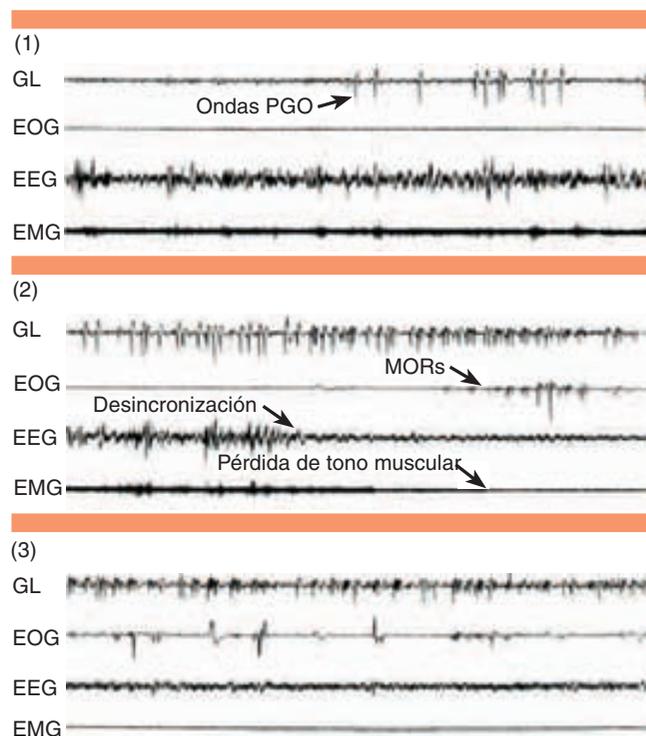


figura 9.17

Comienzo del sueño REM en el gato. Las flechas indican la aparición de las ondas PGO, la desincronización del EEG, la pérdida del tono muscular y los movimientos oculares rápidos. GL = núcleo geniculado lateral; EOG = electroculograma (movimientos oculares).

(Adaptado de Steriade, M., Paré, D., Bouhassira, D., Deschênes, M. y Oakson, G. *Journal of Neuroscience*, 1989, 9, 2215-2229. Reproducido con permiso).

mulación de adenosina durante vigilia puede ser una de las señales que induce el sueño.

Control neural del sueño REM

Como se vio anteriormente en este capítulo, el sueño REM consiste en una actividad EEG desincronizada, atonía muscular, movimientos rápidos de los ojos y (al menos en humanos) aumento de la actividad genital. La actividad metabólica cerebral es tan alta como en vigilia (Maquet y cols., 1990) y, si no fuera por el estado de parálisis, el nivel de actividad física también sería elevado. En animales de laboratorio el sueño REM también incluye ondas PGO. Las ondas PGO (llamadas así por su proce-

onda PGO Salvas de actividad eléctrica fásica que se originan en la protuberancia y se siguen de actividad en el núcleo geniculado lateral y en la corteza visual; una de las características del sueño REM.

dencia: **protuberancia**, **geniculado** y **occipital**) son el primer signo de sueño REM. Son breves salvas fásicas de actividad eléctrica que se originan en la protuberancia y se propagan a los núcleos geniculados laterales y de ahí a la corteza visual (occipital) primaria. Sólo se pueden ver cuando los electrodos se colocan en el interior del encéfalo, por lo que no se han registrado en humanos. Sin embargo, es probable que también se den en nuestra especie. La figura 9.17 muestra el inicio típico del sueño REM, registrado en un gato. El primer signo de la inminencia de un episodio de sueño REM es la aparición de ondas PGO —en este caso, registradas mediante electrodos implantados en el núcleo geniculado lateral—. A continuación, el EEG se desincroniza, y luego cesa la actividad muscular y comienzan los movimientos oculares rápidos (véase la **figura 9.17**).

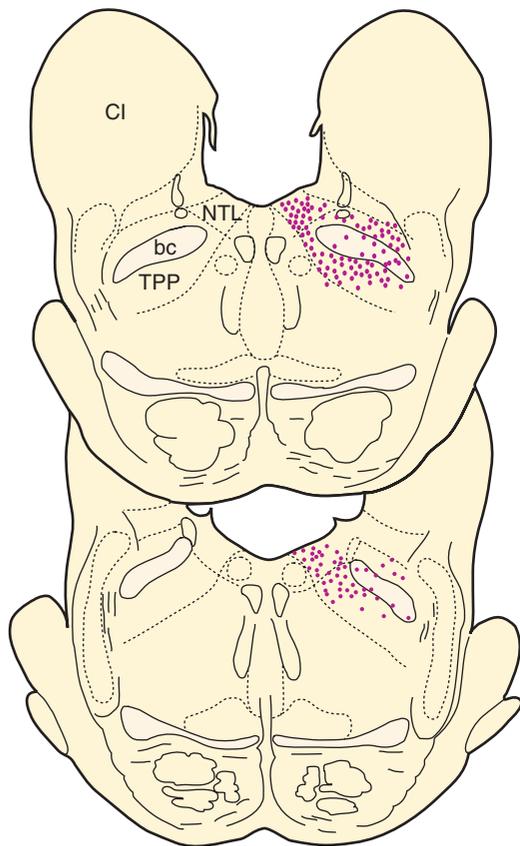


figura 9.18

Neuronas colinérgicas (círculos coloreados) del área peribraquial del gato, puestas de manifiesto por una tinción de colinacetiltransferasa. TLD = núcleo tegmental laterodorsal; TPP núcleo tegmental pedúnculo pontino; bc = *brachium conjunctivum*; CI = tubérculo cuadrigémino inferior.

(Adaptado de Jones, B. E. y Beaudet, A. *Journal of Comparative Neurology*, 1987, 261, 15-32. Reproducido con permiso).

Como veremos, el sueño REM está controlado por mecanismos que se localizan en la protuberancia. El mecanismo ejecutivo (es decir, aquel cuya actividad desencadena los diversos componentes del sueño REM) está formado por un grupo de neuronas de la protuberancia dorsal que segregan acetilcolina. Durante la vigilia y el sueño de ondas lentas, el sueño REM es inhibido por las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe y las noradrenérgicas del *locus coeruleus*.

Mecanismo ejecutivo

Los investigadores saben desde hace tiempo que los agonistas colinérgicos facilitan el sueño REM. Stoyva y Metcalf (1968) descubrieron que las personas que habían estado expuestas a insecticidas del tipo de los organofosforados, los cuales actúan como agonistas colinérgicos, pasan más tiempo en sueño REM. En un experimento realizado con sujetos humanos, Sitaram, Moore y Gillin (1978) hallaron que un agonista colinérgico (la arecolina) acortaba el intervalo entre los períodos de sueño REM, y que un antagonista colinérgico (la escopolamina) los alargaba.

Jasper y Tessier (1969) analizaron en gatos los niveles de acetilcolina liberada por los botones terminales en la corteza cerebral. Observaron que los niveles más elevados de ACh se alcanzaban durante vigilia y sueño REM y los más bajos durante el sueño de ondas lentas. Utilizando una autorradiografía de 2-DG en gatos, Lydic y cols. (1991) encontraron que el metabolismo de glucosa era alto en las regiones del encéfalo que contienen neuronas que segregan ACh o que reciben aferencias de los axones de dichas neuronas. Como se vio antes en este capítulo, las neuronas colinérgicas desempeñan una importante función en la activación cerebral durante la vigilia con alerta. Los datos que se acaban de citar sugieren que estas neuronas son también las que causan la activación cerebral observada durante el sueño REM.

El encéfalo contiene varios grupos de neuronas colinérgicas. Los que intervienen más directamente en el desencadenamiento del sueño REM se encuentran en la protuberancia dorsolateral, en particular en el *núcleo tegmental pedúnculo pontino* (TPP) y el *núcleo tegmental laterodorsal* (TLD) (Jones y Beaudet, 1987). Muchos investigadores llaman ahora a esta región **área peribraquial**, debido a que se localiza en la región del *brachium conjunctivum*. La figura 9.18 incluye los esquemas de dos secciones transversales del tronco del encéfalo de un gato, preparadas por Jones y Beaudet (1987). La localización de los cuerpos celulares colinérgicos (identificados mediante tinción de la coli-

área peribraquial Región que rodea al *brachium conjunctivum*, localizada en la zona dorsolateral de la protuberancia; contiene neuronas colinérgicas implicadas en el inicio del sueño REM.

nacetiltransferasa) se indica con círculos oscuros. Puede verse que dichas neuronas rodean el *brachium conjunctivum* (bc) (véase la **figura 9.18**).

Varios estudios (por ejemplo, los de El Mansari, Sakai y Jouvét, 1989; Steriade y cols., 1990; Kayama, Ohta y Jodo, 1992) han demostrado que la actividad de neuronas individuales del área peribraquial se relaciona con el ciclo de sueño. La mayor parte de estas neuronas muestran una frecuencia de descarga elevada durante sueño REM o tanto durante sueño REM como en vigilia activa. En la **figura 9.19** se muestra la actividad de las llamadas células *REM-ON*, las cuales presentan una elevada frecuencia de descarga sólo durante sueño REM. Como puede verse, la actividad de estas neuronas aumentó aproximadamente 80 s antes del comienzo del sueño REM. El aumento de actividad de estas células colinérgicas podría ser el acontecimiento que iniciase un episodio de sueño REM (véase la **figura 9.19**).

Webster y Jones (1988) lesionaron el área peribraquial mediante una infusión de ácido caínico en dicha región. Vieron que se daba una drástica reducción del sueño REM. La cantidad de sueño REM que se mantuvo estaba en relación directa con el número de neuronas colinérgicas que no habían sido dañadas.

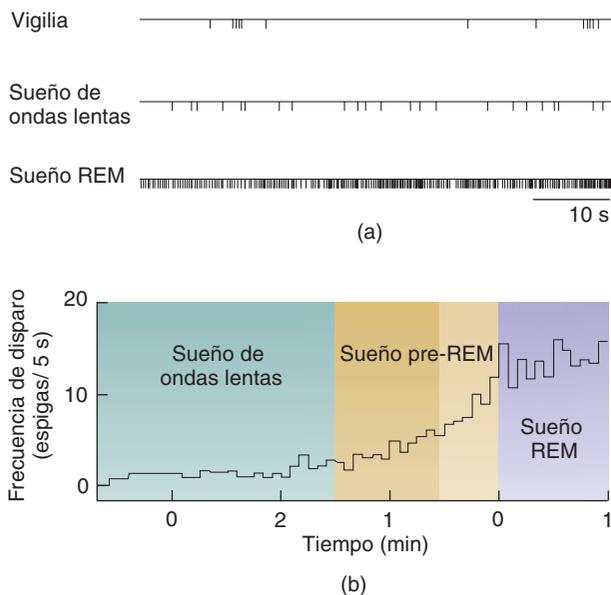


figura 9.19

Pauta de descarga de una célula colinérgica REM-ON del área peribraquial de la protuberancia. (a) Potenciales de acción durante intervalos de 60 minutos en vigilia, sueño de ondas lentas y sueño REM. (b). Frecuencia de descarga inmediatamente antes y después del paso del sueño de ondas lentas al sueño REM. El aumento de actividad comienza aproximadamente 80 segundos antes del comienzo del sueño REM.

(Adaptado de El Mansari, M., Sakai, K. y Jouvét, M. *Experimental Brain Research*, 1989, 76, 519-529).

¿Dónde ejercen sus efectos las neuronas colinérgicas del área peribraquial? Los axones de estas neuronas proyectan a la formación reticular pontina medial; a varias regiones del prosencéfalo, entre ellas el tálamo, los ganglios basales, el área preóptica, el hipocampo, el hipotálamo y la corteza cingulada; y a varias regiones del tronco del encéfalo que intervienen en el control de los movimientos oculares (Cornwall, Cooper y Phillipson, 1990; Bolton, Cornwall y Phillipson, 1993).

Examinemos la función de estas conexiones. Si se administra una pequeña cantidad de una infusión de **carbacol**, un fármaco que estimula los receptores colinérgicos, en la **formación reticular pontina medial (FRPM)**, una región de la protuberancia ventral al *locus coeruleus*, el animal manifestará alguno o todos los componentes del sueño REM (Katayama y cols., 1986; Callaway y cols., 1987). El carbacol es efectivo cuando es infundido en la FRPM porque estimula a los receptores colinérgicos postsinápticos de neuronas que reciben proyecciones de las células ACh del área peribraquial (Quattrochi y cols., 1989). Por esta razón, dicha área a menudo se denomina región *colinoceptiva* de la FRPM (ya que es *receptiva* a la ACh). Como se puede suponer, en estudios de microdiálisis se ha observado un aumento en los niveles de acetilcolina en esta región durante el sueño REM (Kodama, Takahashi y Honda, 1990). Además, las lesiones de la FRPM, al igual que las del área peribraquial, reducen o suprimen el sueño REM (Siegel, 1989) (véase la **figura 9.20**).

Si las neuronas colinérgicas del área peribraquial de la protuberancia son responsables del comienzo del sueño REM, ¿cómo controlan cada uno de sus componentes: la activación cortical, las ondas PGO, los movimientos oculares rápidos, la actividad genital y la atonía muscular? Estas neuronas envían axones directamente a regiones del tálamo implicadas en el control de la activación cortical. Por otra parte, envían axones a las neuronas glutamatérgicas de la formación reticular mesopontina; las cuales, a su vez, envían axones a las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal. La activación de estas neuronas prosencefálicas produce activación y desincronización cortical. Parece ser que las ondas PGO están controladas por conexiones directas entre el área peribraquial y el núcleo geniculado lateral (Sakai y Jouvét, 1980; Steriade, Paré, Datta, Oakson y Curró Dossi, 1990). El control de los movimientos oculares rápidos parece llevarse a cabo mediante proyecciones desde el área peribraquial al *tectum* (Webster y Jones, 1988).

carbacol Fármaco que estimula los receptores de acetilcolina.

formación reticular pontina medial (FRPM) Región que contiene neuronas implicadas en el inicio del sueño REM; es activada por neuronas colinérgicas del área peribraquial.

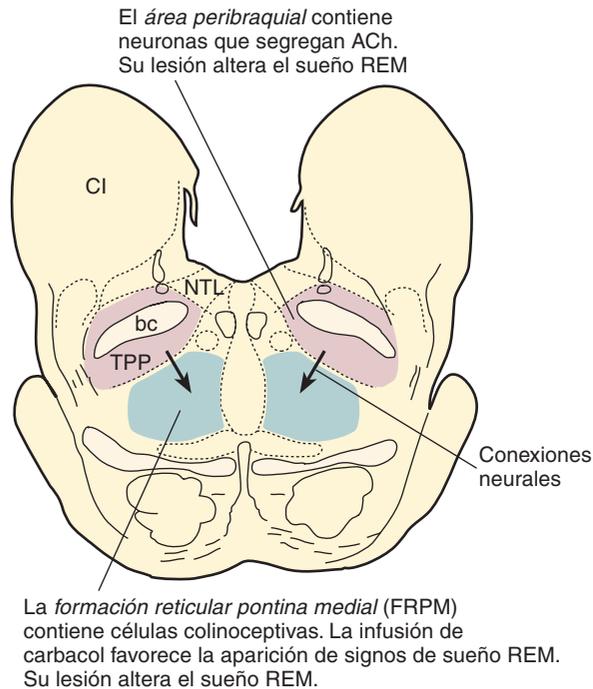


figura 9.20

Sección transversal de la protuberancia del gato, mostrando la localización del área peribraquial y la formación reticular pontina medial (FRPM), regiones implicadas en el control del sueño REM.

Poco se sabe acerca de la función de la actividad genital que sucede durante sueño REM o acerca de los mecanismos neurales responsables. En un estudio de Schmidt y cols (2000) se encontró que las lesiones excitotóxicas del área preóptica lateral en ratas suprimían las erecciones del pene durante sueño REM, pero no afectaban a las erecciones durante vigilia. Se necesitarán más investigaciones para estudiar las posibles conexiones entre las regiones del tronco del encéfalo responsables del sueño REM y el área preóptica lateral.

El último de los fenómenos relacionados con el sueño REM, la atonía muscular, es especialmente interesante. Como se vio anteriormente, los pacientes con trastorno de conducta durante sueño REM no llegan a perder el tono muscular durante el sueño REM y, por lo tanto, representan sus ensueños. Lo mismo sucede —esto es, suponiendo que los gatos sueñen— cuando una lesión se sitúa en la zona inmediatamente caudal al área peribraquial de la protuberancia. Jouvét (1972) describió este fenómeno:

Para un observador sin experiencia, el gato, que está de pie, parece despierto, ya que puede atacar a enemigos desconocidos, jugar con un ratón ausente, o manifestar conductas de huida. Se producen movimientos de orientación de la cabeza y los ojos hacia estímulos imaginarios, aunque el animal no responde a los estímulos auditivos o visuales.

Estos sorprendentes episodios ... son una buena prueba de que en el gato se dan «ensueños» entonces (durante el sueño REM). (Jouvét, 1972, pp. 236-237).

Las lesiones que hizo Jouvét destruían un grupo de neuronas responsables de la atonía muscular que ocurre durante el sueño REM. Estas neuronas se localizan en la zona inmediatamente ventral al *locus coeruleus* —la región subcoerúlea—. Sus axones discurren caudalmente al **núcleo magnocelular**, situado en la región medial del bulbo raquídeo (Sakai, 1980). Las neuronas del núcleo magnocelular envían axones a la médula espinal, donde establecen sinapsis inhibitorias con neuronas motoras (Morales, Boxer y Chase, 1987).

Existen sólidas pruebas de que esta vía es la que causa la atonía muscular que acompaña al sueño REM. Shouse y Siegel (1992) hallaron que las lesiones de la región subcoerúlea no afectaban al sueño REM en sí, pero abolían la atonía que lo acompaña. Kanamori, Sakai y Jouvét (1980) registraron la actividad de neuronas individuales del núcleo magnocelular en gatos no inmovilizados, observando que se activaban durante sueño REM. Sakai (1980) descubrió que la estimulación eléctrica de este núcleo provocaba parálisis en gatos despiertos; a su vez, Schenkel y Siegel (1989) encontraron que las lesiones del núcleo magnocelular producían sueño REM sin la correspondiente atonía. Fort y cols. (1990) comprobaron que el núcleo magnocelular contiene neuronas que segregan glicina, y este neurotransmisor inhibitorio es sin duda el responsable de la inhibición de las neuronas motoras que se localizan en la médula espinal.

El hecho de que nuestros encéfalos contengan un elaborado mecanismo cuya única función sea la de mantenernos paralizados mientras soñamos —esto es, impedir que representemos nuestras ensueños— sugiere que los componentes motores de los sueños son tan importantes como los sensoriales. Pudiera ser que la práctica que llega a obtener nuestro sistema motor durante el sueño REM contribuya a mejorar la ejecución de las conductas que hemos aprendido durante el día. La inhibición de las motoneuronas de la médula espinal impide que los movimientos que se están practicando ocurran realmente, con la excepción de unas pocas contracciones no peligrosas de las manos y los pies.

En la figura 9.21 se resumen los datos que se han revisado en este subapartado. Parece ser que lo primero que sucede inmediatamente antes de una fase de sueño REM es la activación de neuronas colinérgicas del área peribraquial de la protuberancia dorsolateral. Estas neuronas activan directamente los mecanismos troncoencefálicos

núcleo magnocelular Núcleo del bulbo raquídeo; está implicado en la atonía muscular que acompaña al sueño REM.

responsables de los movimientos oculares rápidos y desencadenan las ondas PGO por medio de sus conexiones con el núcleo geniculado lateral del tálamo. También activan las neuronas del área subcoerulea que, a través de sus conexiones con el núcleo magnocelular del bulbo, producen atonía. Es posible que también activen neuronas del área preóptica lateral, la cual controla las erecciones del pene (y tal vez las secreciones vaginales en las mujeres). Finalmente, estas neuronas provocan activación cortical mediante conexiones con el tálamo, la formación reticular pontina medial y las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal (véase la **figura 9.21**).

Serotonina y Noradrenalina

Como se vio antes (en las figuras 9.11 y 9.13), el nivel de actividad de las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe y de las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* se halla en niveles bajos durante el sueño y en sus niveles más bajos durante sueño REM. Los datos sugieren que la actividad de las neuronas del *locus coeruleus* y del núcleo dorsal del rafe normalmente inhiben el sueño REM, y que la reducción de la frecuencia de descarga de estas neuronas puede ser lo que dé paso a un episodio de sueño REM. Por ejemplo, la figura 9.22 muestra la estrecha relación que existe entre la actividad de una neurona individual del núcleo dorsal del rafe y la aparición de

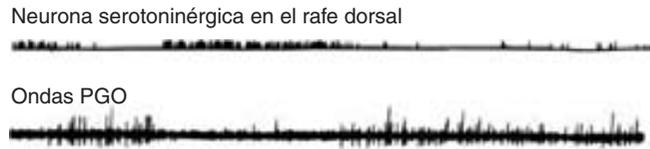


figura 9.22

Actividad de una neurona del núcleo dorsal del rafe. Obsérvese que la actividad se relaciona *inversamente* con la aparición de ondas PGO, primer signo de sueño REM. (Adaptado de Lydic, R., McCarley, R. W. y Hobson, J, A. *Brain Research*, 1983, 274, 365-370. Reproducido con permiso).

ondas PGO, la primera manifestación de sueño REM (Lydic, McCarley y Hobson, 1983). Obsérvese que las ondas PGO sólo se manifiestan cuando la neurona serotoninérgica no responde (véase la **figura 9.22**).

Los estudios anatómicos y farmacológicos aportan más pruebas de que la serotonina y la noradrenalina inhiben el sueño REM. Las neuronas colinérgicas del área peribraquial reciben aferencias tanto serotoninérgicas como noradrenérgicas (Honda y Semba, 1994; Leonard y cols., 1995). Además, la región colinoceptiva de la FRPM también recibe aferencias serotoninérgicas y noradrenérgicas (Semba, 1993). Lo mismo sucede con la región colinoceptiva de la FRPM (Semba, 1993). Portas y cols. (1996) infundieron en el núcleo dorsal del rafe un fármaco que inhibe la liberación de serotonina. Consecuentemente, los animales tuvieron el triple de sueño REM Bier y McCarley (1994) encontraron que las infusiones de un antagonista noradrenérgico en la FRPM también origina un aumento del sueño REM.

Se necesitan más investigaciones para poder responder a cuestiones no resueltas. Como se vio en un apartado previo, neuronas de la región del APVL que inducen el sueño inhiben a las regiones del prosencéfalo y la protuberancia

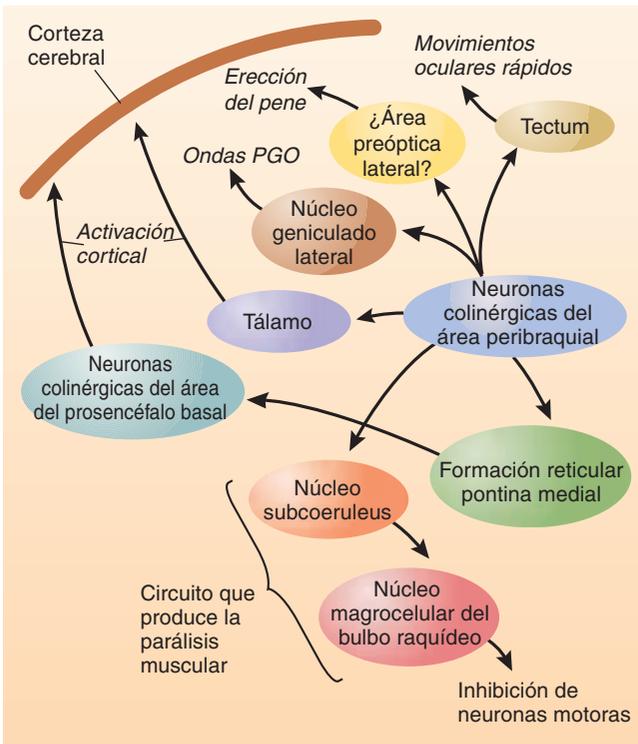


figura 9.21

Resumen de los circuitos neurales que se piensa son los que controlan los fenómenos que componen el sueño REM.

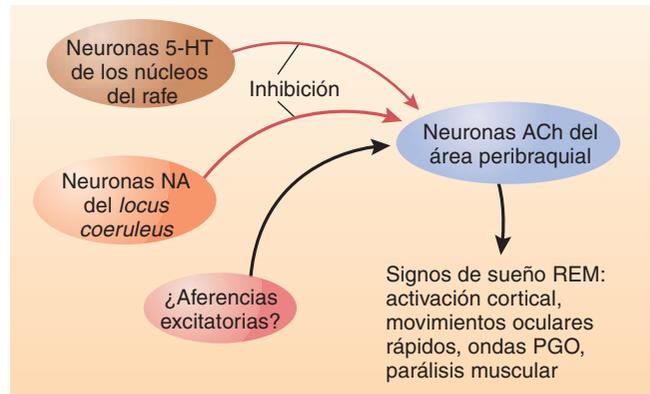


figura 9.23

Interacciones entre neuronas serotoninérgicas, noradrenérgicas y colinérgicas en el control del sueño REM.

que inducen la vigilia, lo que explica que la actividad de las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas disminuya durante el sueño. Pero ¿qué provoca que se vuelvan a inhibir estas neuronas durante sueño REM? ¿Existe alguna aferencia excitatoria al área peribraquial, además de las inhibitorias, que *aumente* su actividad cuando comienza el sueño REM? ¿Dónde está el marcapasos que controla los ciclos regulares de sueño REM y de sueño de ondas lentas, y cómo se conecta con los mecanismos de sueño REM localizados en la protuberancia? (véase la *figura 9.23*).

resumen intermedio

Mecanismos fisiológicos del sueño y la vigilia

El hecho de que la cantidad de sueño esté regulada sugiere que podrían existir sustancias inductoras de sueño (producidas durante la vigilia) o inductoras de vigilia (producidas durante el sueño). El patrón de sueño del encéfalo de los delfines sugiere que tales sustancias no se acumulan en sangre. Los datos sugieren que la adenosina, liberada cuando las neuronas se ven obligadas a utilizar el suministro de glucógeno almacenado en los astrocitos, sirve de lazo de unión entre el aumento del metabolismo cerebral y la necesidad de sueño.

Parece haber cinco sistemas de neuronas importantes para la vigilia activa, con alerta: el sistema colinérgico del área peribraquial de la protuberancia y el prosencéfalo basal, implicado en la activación cortical; el sistema noradrenérgico del *locus coeruleus*, implicado en la vigilancia; el sistema serotoninérgico de los núcleos del rafe, implicado en la activación de conductas automáticas tales como la locomoción y el acicalamiento; las neuronas histaminérgicas del núcleo tuberomamilar, implicadas en la activación cortical, tal como los sistemas colinérgicos, y el sistema de hipocretinas del hipotálamo lateral, implicado en mantener la vigilia.

El sueño de ondas lentas ocurre cuando se activan las neuronas del área preóptica ventrolateral (APVL). Estas neuronas inhiben a las neuronas histaminérgicas del núcleo tuberomamilar, las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus*, y las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe. A su vez, el APVL es inhibido por las regiones cerebrales que inducen la vigilia, formando una especie de mecanismo oscilador (*flip-flop*) que nos mantiene despiertos o dormidos. Asimismo, la acumulación de adenosina también puede inducir el sueño, inhibiendo a las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal y activando a las neuronas del APVL. La actividad de las neuronas hipocretinérgicas del hipotálamo lateral puede hacer que el oscilador que controla el sueño y la vigilia permanezca en estado «encendido», manteniendo así la vigilia.

El sueño REM se da cuando aumenta la actividad de las neuronas colinérgicas del área peribraquial. Estas neuronas promueven las ondas PGO y la activación cortical a través de sus conexiones con el tálamo, y activan a neuronas de la FRPM,

que a su vez activan a neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal. Las neuronas peribraquiales también producen los movimientos oculares rápidos mediante sus conexiones con neuronas motoras del *tectum*. Las erecciones del pene durante sueño REM (pero no así durante vigilia) son suprimidas por lesiones del área preóptica lateral. La atonía muscular que impide que representemos nuestros ensueños se debe a la actividad de un grupo de neuronas colinérgicas, localizadas en el núcleo subcoerúleo, que activan a otras neuronas, situadas en el núcleo magnocelular del bulbo, lo que a su vez produce la inhibición de las neuronas motoras de la médula espinal. El sueño REM también está relacionado con la temperatura; por lo general sólo sucede después de que la temperatura cerebral haya descendido debido a un período de sueño de ondas lentas.

Las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* y las serotoninérgicas de los núcleos del rafe ejercen efectos inhibidores sobre las neuronas pontinas responsables del sueño REM. Los episodios de sueño REM comienzan sólo después de que haya cesado la actividad de las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas; todavía no se sabe si éste es el único hecho que desencadena el sueño REM o si también se producen excitaciones directas de las neuronas colinérgicas.

Relojes biológicos

Gran parte de nuestras conductas siguen ritmos regulares. Por ejemplo, como se ha visto las fases del sueño se organizan formando un ciclo de 90 minutos, compuesto por sueño REM y sueño de ondas lentas. Este mismo ritmo continúa manifestándose durante el día como el ciclo básico de descanso-actividad. Y está claro que nuestro patrón diario de sueño y vigilia sigue un ciclo de 24 horas. Por último, muchos animales manifiestan ritmos reproductores estacionales, en los que las conductas reproductoras y los niveles hormonales presentan fluctuaciones anuales. En los últimos años, los investigadores han averiguado mucho acerca de los mecanismos neurales que controlan estos ritmos.

Ritmos circadianos y sincronizadores

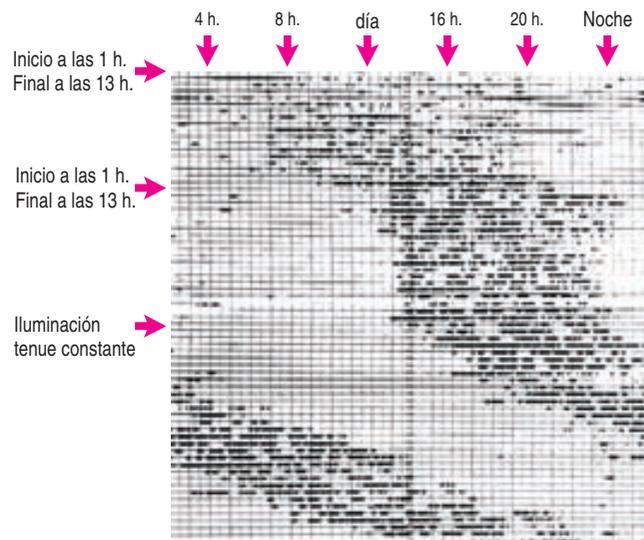
En todo el mundo vegetal y animal se observan ritmos diarios en la conducta y en los procesos fisiológicos. Estos ciclos suelen denominarse **ritmos circadianos**.

ritmo circadiano Cambio rítmico diario en la conducta o en un proceso fisiológico.

figura 9.24

Rendimiento de una rata en una rueda de actividad. Obsérvese que la actividad del animal ocurre por la «noche» (es decir, durante las 12 horas en que la luz está apagada) y que el período activo se vuelve a reinicializar cuando se cambia el período de luz. Cuando se mantiene al animal en condiciones de iluminación tenue constante, éste manifiesta una actividad de curso libre que dura aproximadamente 25 horas.

(De Groblewsky, T. A., Nuñez, A. y Gold, R. M. Trabajo presentado en la reunión de la *Eastern Psychological Association*, Abril de 1980).



(*Circa* significa «alrededor de», y *dies* «día»; por lo tanto, un ritmo circadiano es aquel que tiene un ciclo de aproximadamente 24 horas). Algunos de estos ritmos son respuestas pasivas a los cambios de iluminación. No obstante, otros están controlados por mecanismos internos del organismo —los «relojes internos»—. Por ejemplo, la figura 9.24 muestra la actividad de una rata durante diversas condiciones de iluminación. Cada línea horizontal representa 24 horas. Las marcas verticales representan la actividad desarrollada por el animal en una rueda de actividad. En la parte superior de la figura se señala la actividad de la rata durante un ciclo normal día-noche, con períodos de 12 horas de luz y oscuridad que se van alternando. Obsérvese que el animal está activo durante la noche, lo cual es normal en una rata (véase la *figura 9.24*).

Después, el ciclo oscuridad-luz se adelantó 6 horas; el ciclo de actividad del animal se adaptó rápidamente al cambio (véase la *figura 9.24*). Por último, se mantuvo constante una iluminación débil. El patrón cíclico de actividad de la rata se conservó. Ya que en el entorno del animal no había ciclos de luz y oscuridad, el origen de la ritmicidad debía estar en el propio animal; es decir, éste debía de tener un reloj biológico, interno. Se puede observar que el reloj de la rata no estaba sintonizado de forma precisa con un ciclo de 24 horas; cuando la iluminación se mantuvo constante, el reloj marchó un poco más despacio. El animal iniciaba su fase de actividad aproximadamente 1 hora más tarde cada día (véase la *figura 9.24*).

El fenómeno que se ilustra en la figura 9.24 es característico de los ritmos circadianos observados en muchas especies. Un reloj de libre funcionamiento, con un ciclo un poco más largo de 24 horas, controla algunas funciones biológicas —en este caso, la actividad motora—. Las variaciones diarias regulares en el nivel de iluminación (es decir, la luz del sol y la oscuridad) normalmente mantienen el reloj sintonizado con las 24 horas. La luz actúa como

un **sincronizador** (*Zeitgeber*, palabra alemana que significa «marcador de tiempo»); éste sincroniza el ritmo endógeno. Los estudios realizados en muchas especies de animales han demostrado que si se les mantiene en una oscuridad constante (o en una iluminación débil constante), basta un breve período de luz brillante para reajustar su reloj interno, adelantándolo o retrasándolo según el momento en que se produzca el destello de luz (Aschoff, 1979). Por ejemplo, si se expone a un animal a la luz brillante del sol después del anochecer, su reloj biológico vuelve a situarse en una hora anterior —como si el anochecer todavía no hubiera llegado—. Por otra parte, si se le expone a la luz cuando ya ha avanzado la noche, el reloj biológico se adelanta una hora —como si ya hubiera amanecido—.

Al igual que otros animales, los seres humanos manifiestan ritmos circadianos. Nuestro período normal de inactividad comienza varias horas después de que empiece la etapa de oscuridad del ciclo día-noche, y persiste durante un tiempo variable de la etapa de luz. Sin los beneficios de la civilización moderna, probablemente nos iríamos a dormir más pronto y nos levantaríamos antes de lo que acostumbramos; utilizamos la luz artificial para retrasar el momento de acostarnos y oscurecemos las ventanas para prolongar nuestro tiempo de sueño. Bajo iluminación constante, nuestros relojes biológicos funcionarían libremente, adelantándose o atrasándose de forma parecida a como lo haría un reloj que va demasiado deprisa o demasiado despacio. Diferentes personas tienen distintas duraciones del ciclo, pero en dicha situación la mayoría

sincronizador (Zeitgeber) Estímulo (habitualmente, la luz del amanecer) que reinicializa el reloj biológico responsable de los ritmos circadianos.

empezarían a vivir un «día» de unas 25 horas de duración. Esto funciona bastante bien, ya que la luz del día, actuando como un sincronizador, simplemente reajusta el reloj.

El núcleo supraquiasmático

Función en los ritmos circadianos

Investigadores que trabajaban independientemente en dos laboratorios (Moore y Eichler, 1972; Stephan y Zucker, 1972) descubrieron que el principal reloj biológico de la rata se localiza en el **núcleo supraquiasmático (NSQ)** del hipotálamo; encontraron que su lesión altera los ritmos circadianos de actividad desarrollada en la rueda de actividad, de bebida y de secreción hormonal. El NSQ también aporta el control básico de la distribución temporal de los ciclos de sueño. Las ratas son animales nocturnos; duermen durante el día, mientras que se abastecen de comida y se alimentan durante la noche. Las lesiones del NSQ suprimen esta pauta de conducta: el sueño se da en episodios que se distribuyen al azar a lo largo del día y de la noche (Ibuka y Kawamura, 1975; Stephan y Nuñez, 1977). No obstante, las ratas con lesiones del NSQ consiguen dormir la misma cantidad de tiempo que los animales normales. Las lesiones alteran la pauta circadiana, pero no afectan a la cantidad total de sueño.

La figura 9.25 muestra los núcleos supraquiasmáticos en una sección coronal del hipotálamo de un ratón; se ven como dos grupos de neuronas teñidas en oscuro en la base del encéfalo, justo por encima del quiasma óptico (véase la *figura 9.25*). Los núcleos supraquiasmáticos de

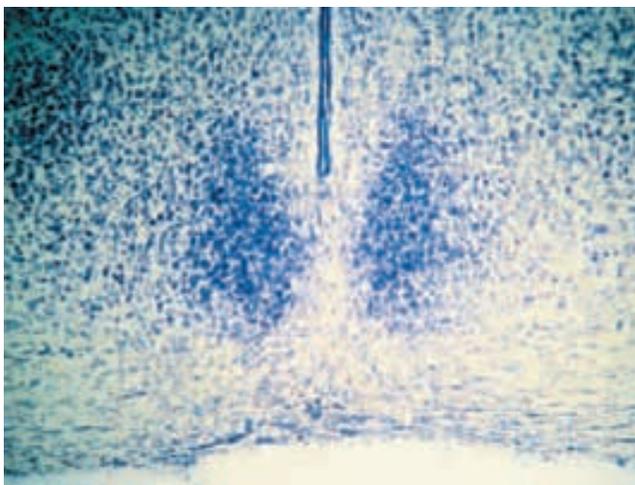


figura 9.25

Sección coronal de un encéfalo de rata mostrando la localización y el aspecto de los núcleos supraquiasmáticos. Tinción de violeta de cresilo.

(Cortesía de Geert DeVries, Universidad de Massachusetts).

la rata están formados por unas diez mil pequeñas neuronas, en un compacto concentrado de unos 0,1 a 0,3 mm³ (Meijer y Rietveld, 1989). Las dendritas de estas neuronas establecen sinapsis entre ellas —algo que sólo se observa en esta parte del hipotálamo y que probablemente se relacione con la destacada función de estos núcleos—. En torno a los capilares que irrigan al NSQ se agrupan algunas neuronas. Estas contienen una gran cantidad de retículo endoplásmico rugoso, lo cual sugiere que podrían ser células neurosecretoras (Card, Riley y Moore, 1980; Moore, Card y Riley, 1980). Así pues, parte del control que el NSQ ejerce sobre otras zonas del encéfalo podría efectuarse mediante la secreción de neuro-moduladores.

Puesto que la luz es el principal sincronizador de la mayoría de los ciclos de actividad de los mamíferos, cabría esperar que el NSQ recibiera fibras del sistema visual. Y efectivamente, los estudios anatómicos han puesto de manifiesto que hay fibras que se proyectan directamente desde la retina hasta el NSQ: la *vía retinohipotalámica* (Hendrickson, Wagoner y Cowan, 1972; Aronson y cols., 1993). Si se observa con detención la figura 9.25 se podrán ver pequeños puntos oscuros en el quiasma óptico, en la zona inmediatamente ventral y medial a la base del NSQ: son cuerpos celulares de oligodendrocitos que aportan axones que penetran en el NSQ, llevándole información desde la retina (véase la *figura 9.25*).

Los fotorreceptores de la retina que aportan información luminosa al NSQ no son bastones ni conos — las células que nos proporcionan la información que utilizamos en la percepción visual—. De hecho, Freedman y cols. (1999) observaron que mutaciones dirigidas contra genes necesarios para la producción tanto de bastones como de conos no alteraban los efectos sincronizadores de la luz. Sin embargo, cuando extirparon los ojos de los ratones, dichos efectos *sí se alteraron*. Estos resultados sugieren que existe un fotorreceptor especial encargado de sincronizar los ritmos diarios. Provencio y cols. (2000) hallaron la sustancia fotoquímica responsable de estos efectos, a la que llamaron **melanopsina**.

A diferencia de otros fotopigmentos retinianos, que se encuentran en los bastones y los conos, la melanopsina se halla en las células ganglionares —las neuronas cuyos axones transmiten información desde los ojos al resto del

núcleo supraquiasmático (NSQ) Núcleo situado por encima del quiasma óptico. Contiene un reloj biológico que es responsable de la organización de muchos de los ritmos circadianos del organismo.

melanopsina Fotopigmento que se encuentra en las células ganglionares de la retina cuyos axones transmiten información al SNC, el tálamo y los núcleos olivares pretectales.

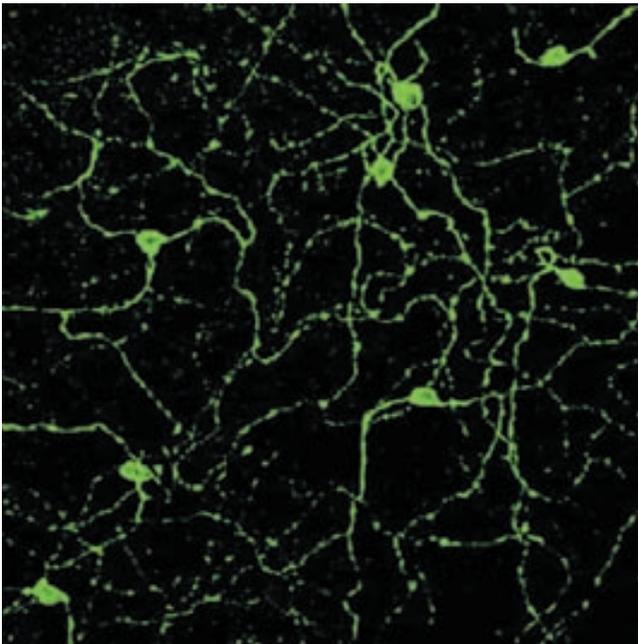


figura 9.26

Células ganglionares de la retina que contienen melanopsina, cuyos axones forman el tracto retinohipotalámico. Estas neuronas detectan la luz del comienzo del día que reinician el reloj biológico en el NSQ.

(De Hattar, S., Liao, H.-W., Takao, M., Berson, D. M., y Yau, K.-W. *Science*, 2002, 295, 1065–1070).

encéfalo—. Las células ganglionares que contienen melanopsina son sensibles a la luz, y sus axones terminan en el NSQ, el tálamo y los núcleos olivares pretectales (Berson, Dunn y Takao, 2002; Hattar y cols., 20002). Los núcleos pretectales participan en el control de la respuesta de la pupila a la luz. Como ya es sabido, nuestras pupilas se dilatan cuando la iluminación es tenue y se contraen cuando hay una luz brillante. Al parecer, las células ganglionares que contienen melanopsina, y no así los bastones y los conos, están implicadas en esta respuesta (véase la **figura 9.26**).

Los pulsos de luz que reinician los ritmos circadianos de un animal también desencadenan la producción de proteína Fos en el NSQ, lo cual indica que la luz promueve un período de actividad neural en este núcleo (Rusak y cols., 1990, 1992). Las conexiones sinápticas entre la retina y el NSQ parecen ser glutamatérgicas; los fármacos que bloquean los receptores de glutamato impiden que un período de luz brillante estimule la producción de proteína Fos y reinicie los ritmos circadianos (Abe, Rusak y Robertson, 1991; Vindlacheruvu y cols., 1992).

Además de recibir información visual directamente de la retina a través de la vía retinohipotalámica, el NSQ también recibe tal información de forma indirecta, desde la

lámina intergeniculada (LIG), una parte del núcleo geniculado lateral (Aronson y cols., 1993; Moore y Card. 1994). (Recuérdese que en capítulo 6 se vio que el núcleo geniculado lateral *dorsal* envía información visual a la corteza estriada). La LIG recibe información luminosa desde las células ganglionares de la retina que contienen melanopsina; de hecho, los axones de la vía retinohipotalámica se dividen cerca del quiasma óptico y envían una colateral al NSQ y otra a la LIG. Las conexiones entre la LIG y el NSQ (la *vía geniculohipotalámica*) parece desempeñar cierta función en la reinicialización de los ritmos circadianos; la estimulación eléctrica de la LIG cambia el desarrollo cronológico de los ritmos circadianos (Albers y Ferris, 1984; Rusak, Meijer y Harrington, 1989). La lesión de la vía geniculohipotalámica reduce, pero no suprime, los efectos de los cambios en el ciclo luz-oscuridad de los ritmos circadianos del animal (Harrington y Rusak, 1986). Así, tanto la vía directa desde la retina al NSQ como la vía indirecta a través del tálamo median los efectos de la luz en tanto que sincronizador.

Los datos sugieren que la LIG interviene especialmente en mediar los efectos de otros sincronizadores aparte de la luz. Aunque ésta es el estímulo con más fuerza para reiniciar los ritmos circadianos, otros estímulos ambientales, como los ruidos fuertes o los cambios repentinos de temperatura, también pueden hacerlo. Asimismo, la propia actividad del animal puede afectar a su ritmo circadiano. Por ejemplo, si de pronto se le permite a un hámster acceder a una rueda de actividad, su estallido de actividad en la rueda avanzará o retrasará, dependiendo del momento del día en que esto ocurra, el ritmo circadiano del animal (Reebs y Mrosovsky, 1989; Wickland y Turek, 1991). Wickland y Turek (1994) encontraron que las lesiones de la LIG suprimen este efecto. Así, el tracto geniculohipotalámico que conecta la LIG con el NSQ parece ser la única vía para, al menos, un sincronizador.

¿Cómo controla el NSQ la ingesta de bebida y de comida, los ciclos del sueño y la secreción de hormonas? Las neuronas del NSQ envían proyecciones en sentido caudal al mesencéfalo y a otros núcleos hipotalámicos, en sentido dorsal a otras regiones diencefálicas, y en sentido rostral a otros núcleos hipotalámicos y al área septal. Lu y cols. (2001) encontraron que las lesiones excitotóxicas de la región ventral de la *zona subparaventricular* (ZSP)—una región justo por encima del NSQ—alteraban los ritmos circadianos de sueño y vigilia. La lesión de la parte dorsal de la ZSP afectaba al ritmo circadiano de la temperatura corporal. Las neuronas de la ZSP envían pro-

lámina intergeniculada (LIG) Parte del núcleo geniculado lateral que recibe información de células ganglionares retinianas que contienen melanopsina y proyectan al NSQ.

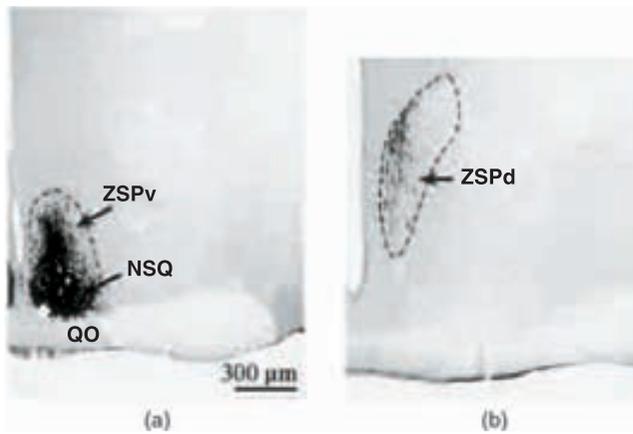


figura 9.27

Regiones cerebrales que desempeñan una función importante en el control de los ritmos circadianos de sueño y vigilia (ZSPv) y de temperatura corporal (ZSPd). ZSPv = parte ventral de la zona subparaventricular; ZSPd = parte dorsal de la zona subparaventricular; NSQ = núcleo supraquiasmático; QO = quiasma óptico.

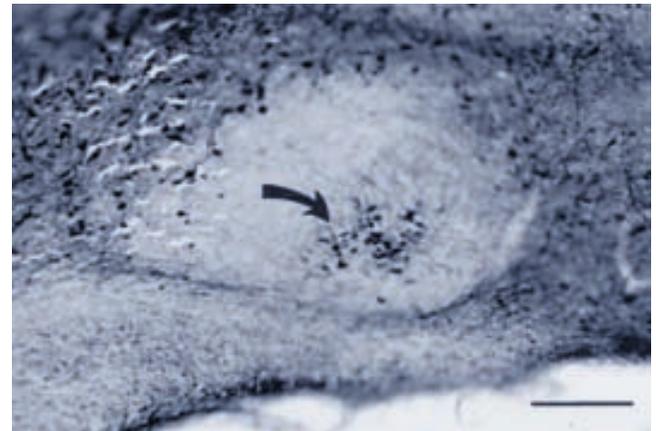
(De Lu, J., Zhang, Y.-H., Chou, T. C., Gaus, S. E., Elmquist, J. K., Shiromani, P., y Saper, C. B. *Journal of Neuroscience*, 2001, 21, 4864-4874).

yecciones al APVL que, como se vio, desempeña una función fundamental en el sueño. También envían proyecciones al área preóptica medial, la cual está implicada en el control de la temperatura corporal. Por lo tanto, la conexión entre el reloj circadiano del NSQ y los mecanismos cerebrales que controlan el sueño y la temperatura corporal puede que se lleve a cabo a través de la ZSP (véase la *figura 9.27*).

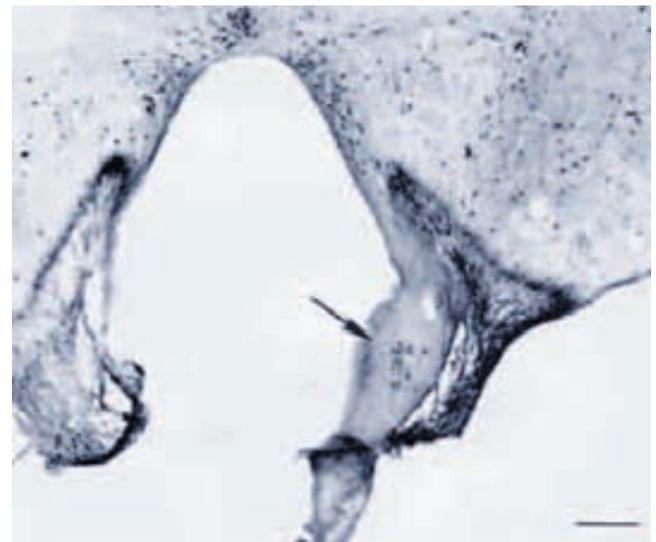
Aunque las neuronas del NSQ establecen conexiones sinápticas, y aunque la ZSP parece desempeñar una función esencial en la comunicación entre el NSQ y los mecanismos cerebrales del sueño y la vigilia, varios experimentos sugieren que el NSQ puede controlar los ritmos circadianos mediante la secreción de sustancias químicas. Lehman y cols. (1987) destruyeron el NSQ y trasplantaron en su lugar un nuevo grupo de núcleos supraquiasmáticos, obtenidos de animales donantes. Con los injertos se logró restablecer los ritmos circadianos, aunque se observaron escasas conexiones sinápticas entre el injerto y el cerebro receptor.

La prueba más convincente de que existe una comunicación química entre el NSQ y otras partes del encéfalo procede de un estudio de trasplante realizado por Silver y cols. (1996). Silver y su equipo primero destruyeron el NSQ en un grupo de hámsteres, suprimiendo sus ritmos circadianos. Luego, unas cuantas semanas más tarde, extrajeron tejido del NSQ de animales donantes, colocándolo en pequeñas cápsulas semipermeables que implantaron en el tercer ventrículo de los animales. Los nutrientes y otras sustancias químicas pudieron atravesar el sello de las cápsulas

y así mantener vivo el tejido del NSQ, pero las neuronas del interior de las cápsulas no pudieron establecer conexiones sinápticas con el tejido circundante. No obstante, los trasplantes restablecieron los ritmos circadianos en los animales receptores. Aún no se sabe cuál es la señal química. EL estudio de Lu y cols. (2001) sugiere que las sustancias químicas segregadas por las neuronas del NSQ pueden unirse con receptores de las neuronas de la ZSP.



(a)



(b)

figura 9.28

Grupo de neuronas en el NSQ encargadas de los ritmos circadianos de actividad. (a) Microfotografía de neuronas del NSQ teñidas para detectar la calbindina $_{28K}$ (b) Microfotografía de tejido del NSQ transplantado a una rata cuyo NSQ había sido previamente lesionado. El injerto, que contiene un pequeño número de neuronas con calbindina $_{28K}$ (flecha), restableció los ciclos de actividad circadiana en el animal receptor.

(De Le Sauter, J. y Silver, R. *Journal of Neuroscience*, 1999, 19, 5574-5585).

LeSauter y Silver (1999) descubrieron que una subregión del NSQ, compuesta por neuronas que contienen una proteína determinada que se une al calcio (calbindina D_{28K}), es fundamental para los ritmos circadianos que controlan los ciclos circadianos de actividad. Las neuronas de dicha región reciben aferencias directas de la retina, y la mayoría de ellas aumentan su producción de proteína Fos cuando se expone el animal a la luz (Bryant y cols. 2000). Las lesiones del NSQ que respetan esta región no afectan a los ciclos circadianos de actividad, pero sí las que la destruyen. Además, los trasplantes de tejido del NSQ reinstauran los ciclos circadianos de actividad en los animales receptores con lesiones del NSQ sólo si los injertos contienen neuronas de esa subregión. Estos resultados sugieren que el reloj circadiano podría hallarse en dichas neuronas; todavía no se sabe cuáles son las funciones que realiza el resto del NSQ (véase la *figura 9.28*).

La naturaleza del reloj

Todos los relojes han de basarse en el tiempo. Los relojes mecánicos usan engranajes o péndulos; los electrónicos utilizan cristales de cuarzo. El NSQ, asimismo, ha de contener un mecanismo fisiológico que fraccione el tiempo en unidades. Tras muchos años de estudios, por fin los investigadores están empezando a descubrir la naturaleza del reloj biológico del NSQ.

En primer lugar, examinemos algunas pruebas de que el NSQ contiene en realidad un reloj. Como se ha visto hasta aquí, los sincronizadores actúan a través de sus conexiones con el NSQ. También se ha visto que para que se den los ritmos circadianos se requiere que el animal tenga un NSQ intacto o un trasplante ubicado dentro o cerca de los ventrículos laterales o el tercer ventrículo. Sin embargo, todavía no se han descrito los datos que prueban que allí se localiza el reloj circadiano; el reloj podría localizarse en otra parte pero no funcionar a menos que estuviera expuesto a sustancias químicas secretadas por el NSQ.

Varios estudios han demostrado que se dan ritmos diarios de actividad en el núcleo supraquiasmático, lo cual indica que el reloj circadiano se localiza allí. Un estudio de Schwartz y Gainer (1977) demostró cumplidamente la existencia de fluctuaciones día-noche en la actividad del NSQ. Los investigadores inyectaron 2-DG radioactiva a unas ratas durante el día y a otras por la noche. Luego se sacrificó a los animales y se prepararon autorradiografías de secciones coronales del encéfalo. (La autorradiografía con 2-DG se describió en el capítulo 5). La *figura 9.29* muestra fotografías de dos de estas secciones coronales. Adviértase que la radioactividad (y por tanto una elevada actividad metabólica) es evidente en el NSQ del encéfalo en el que la inyección se realizó durante el día (*izquierda*) (véase la *figura 9.29*).

Schwartz y su equipo (Schwartz y cols., 1983) encontraron un pauta de actividad similar en el NSQ de monos ardilla, los cuales son animales diurnos (están activos

durante el día). Estos resultados sugieren que no existen diferencias en el NSQ que determinen que un animal sea nocturno o diurno, sino que las diferencias se hallan en otra parte del encéfalo. El NSQ permanece activo día y noche, pero determinar cuando el animal ha de estar despierto o dormido corresponde a mecanismos localizados en otra parte.

El mecanismo de «tictac» del reloj biológico en el interior del NSQ podría implicar interacciones entre circuitos neuronales, o podría ser intrínseco a las propias neuronas individuales. Los datos señalan esto último —que cada neurona contiene un reloj—. Varios estudios han logrado mantener vivas a neuronas individuales del NSQ en un medio de cultivo. Por ejemplo, Welsh y cols. (1995) extrajeron tejido del NSQ de la rata y disolvieron las conexiones entre las células con papaína, una enzima que a veces se utiliza para ablandar la carne. Las células se situaron en la parte superior de un conjunto de microelectrodos, de manera que pudiera medirse su actividad eléctrica. Aunque estas neuronas restablecieron sus conexiones sinápticas entre ellas, presentaron ritmos circadianos individuales, independientes. En la *figura 9.30* se muestran los ciclos de actividad de cuatro neuronas. Como se puede observar, todas manifestaron ritmos circadianos, pero sus períodos de máxima actividad se dieron en diferentes momentos del día. Por supuesto, en el NSQ intacto, sus ritmos estaban sincronizados (véase la *figura 9.30*).

¿Qué es lo que produce el tictac intracelular? Durante muchos años, los investigadores han pensado que los ritmos circadianos se debían a una proteína que, al alcanzar cierto nivel en la célula, inhibía su propia producción. Como resultado, los niveles de la proteína empezaban a descender, lo que suprimiría la inhibición; y el ciclo de producción se iniciaría de nuevo (véase la *figura 9.31*).

Un mecanismo semejante se descubrió en la *Drosophila melanogaster*, la mosca común de la fruta. Investiga-

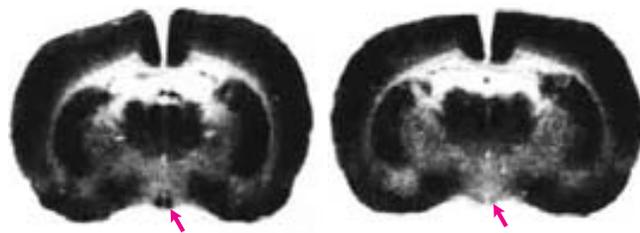


figura 9.29

Autorradiografías de secciones coronales de encéfalos de rata a las que se les ha inyectado 2-desoxiglucosa marcada con carbono 14 durante el día (*izquierda*) y la noche (*derecha*). La región oscura en la base del encéfalo (*flechas*) indica un aumento de la actividad metabólica en los núcleos supraquiasmáticos.

(De Schwartz, W. J. y Gainer, H. *Science*, 1977, 197, 1089-1091. Reproducido con permiso).

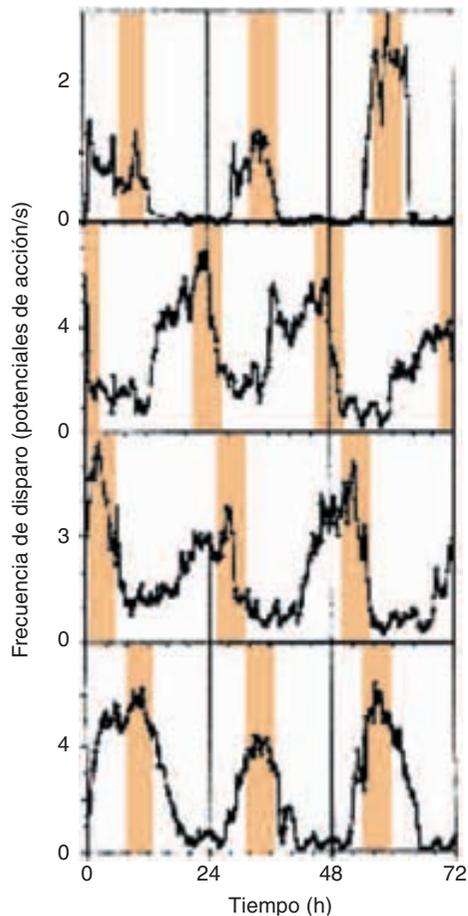


figura 9.30

Frecuencia de descarga de neuronas individuales del NSQ en un cultivo de tejido. Se han añadido barras de color para resaltar los valores máximos diarios. Obsérvese que, aunque cada una de las neuronas tiene un período de 1 día aproximadamente, sus ciclos de actividad no están sincronizados.

(De Welsh, D. K., Logothetis, D. E., Meister, M. y Reppert, S. M. *Neuron*, 1995, 14, 697-706).

ciones posteriores con mamíferos descubrieron un sistema similar (Shearman y cols., 2000; Reppert y Weaver, 2001). El sistema implica al menos siete genes y sus proteínas y dos bucles de retroalimentación entrelazados. Cuando una de las proteínas producida por el primer bucle alcanza un nivel suficiente, comienza la actividad del segundo, lo que finalmente inhibe la producción de proteínas en el primer bucle; y el ciclo comienza de nuevo. Así, el tictac intracelular está regulado por el tiempo que lleva producir y degradar un conjunto de proteínas.

Parece ser que el reloj circadiano en el encéfalo humano funciona de la misma manera que en otros mamíferos. Un estudio de Toh y cols. (2001) encontró que una mutación en el cromosoma 2 de un gen para una de las proteínas implicadas en los bucles de retroalimentación

La proteína penetra en el núcleo, eliminando al gen que la produce. No se fabrica más ARN

El nivel de la proteína disminuye, por lo que el gen vuelve a activarse

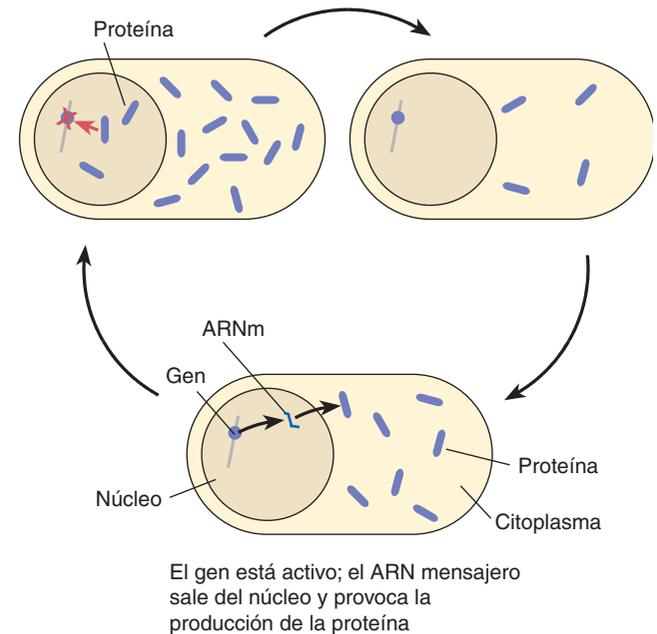


figura 9.31

Una explicación esquemática, simplificada, del control molecular del «tictac» de las neuronas del NSQ.

mencionados en el párrafo anterior (*per2*) es responsable del **síndrome familiar de avance de fase del sueño**. Este síndrome provoca un avance de 4 horas en los ritmos del ciclo de sueño y de temperatura. Las personas que padecen este síndrome se duermen alrededor de las 7.30 de la tarde y se despiertan hacia las 4.3 de la mañana. Parece ser que la mutación cambia la relación entre el sincronizador de la luz matutina y la fase del reloj circadiano que opera en las células del NSQ.

Control de los ritmos estacionales: la glándula pineal y la melatonina

Aunque el NSQ tiene un ritmo intrínseco de aproximadamente 24 horas, interviene en ritmos mucho más largos. (Se podría decir que actúa como un calendario biológico

síndrome familiar de avance de fase del sueño Avance de 4 horas de los ritmos de sueño y temperatura, causado por la mutación de un gen implicado en la ritmicidad de las neuronas del NSQ.

además de como un reloj biológico). Los hámsteres machos presentan ritmos anuales de secreción de testosterona, los cuales parecen basarse en la cantidad de luz que hay durante el día. Su época de reproducción empieza cuando aumenta la duración del día y termina cuando ésta disminuye. Las lesiones del NSQ suprimen estos ciclos anuales de reproducción; en tal caso, los testículos de los animales segregan testosterona todo el año (Rusak y Morin, 1976). Es posible que las lesiones perturben estos ciclos anuales debido a que destruyen el reloj de 24 horas mediante el cual se mide el período de luz diario para determinar la estación del año. Es decir, si el período de luz es considerablemente más corto de 12 horas, es invierno; si es considerablemente más largo de 12 horas, es verano.

Hay otra parte del cerebro implicada en el control de los ritmos estacionales: la **glándula pineal** (Bartness y cols., 1993; Moore, 1995). Esta estructura se sitúa por encima del mesencéfalo, justo delante del cerebelo (véase la **figura 9.32**). La glándula pineal segrega una hormona denominada **melatonina** porque en algunos animales (principalmente peces, reptiles y anfibios) puede oscurecer temporalmente la piel. (La coloración oscura se debe a una sustancia química llamada *melanina*). En mamíferos, la melatonina controla los ritmos estacionales. Las neuronas del NSQ establecen conexiones sinápticas con neuronas del *núcleo paraventricular del hipotálamo* (el NPV). Los axones de estas neuronas recorren todo el camino hasta la médula espinal, donde forman sinapsis con neuronas preganglionares del sistema nervioso simpático. Las neuronas postganglionares inervan la glándula pineal y controlan la secreción de melatonina.

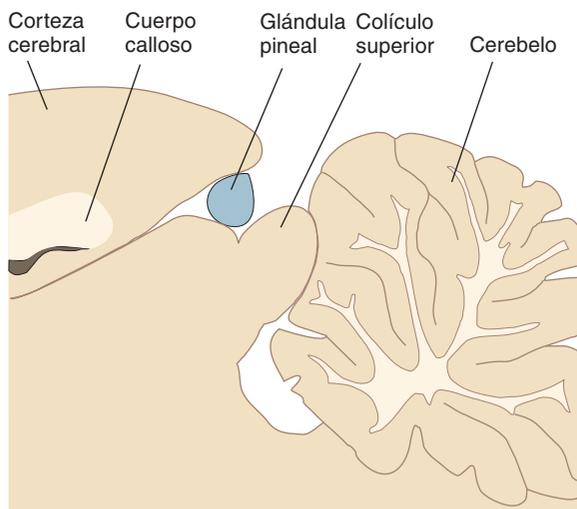


figura 9.32

La glándula pineal, localizada en la superficie dorsal del mesencéfalo.

(Adaptado de Paxinos, G. y Watson, C. *The Brain in Stereotaxic Coordinates*. Sydney; Academic Press, 1982. Reproducido con permiso).

En respuesta a las aferencias del NSQ, la glándula pineal segrega melatonina durante la noche. Esta melatonina actúa retroactivamente sobre varias estructuras del cerebro (incluido el NSQ, cuyas células contienen receptores de melatonina) y controla hormonas, procesos fisiológicos y conductas que presentan variaciones estacionales; durante las noches largas se segrega una gran cantidad de melatonina, y los animales entran en la fase de invierno de su ciclo. Las lesiones del NSQ, el núcleo paraventricular (NPV) o la glándula pineal perturban los ritmos estacionales controlados por la duración del día —al igual que las secciones con cuchilla que cortan las conexiones neurales entre el NSQ y el NPV, lo cual indica que ésta es una función del NSQ que está mediada por sus conexiones neurales con otra estructura—. Asimismo, aunque los trasplantes de núcleos supraquiasmáticos fetales llegan a reinstaurar los ritmos circadianos, no reinstauran los ritmos estacionales, ya que el tejido trasplantado no establece conexiones neurales con el NPV (Ralph y Lehman, 1991).

Cambios en los ritmos circadianos: turnos de trabajo y desfase horario

Cuando las personas cambian bruscamente sus ritmos diarios de actividad, sus ritmos circadianos internos, controlados por el NSQ, se desincronizan de los del mundo externo. Por ejemplo, si una persona que normalmente trabaja durante el día empieza a trabajar en un turno de noche, o si alguien viaja hacia el Este o el Oeste atravesando varias zonas horarias, su NSQ indicará al resto del cerebro durante el turno de noche (o en mitad del día, en el caso del viaje en avión) que es hora de dormir. Esta discrepancia entre los ritmos internos y las señales ambientales lleva a alteraciones del sueño y cambios del estado de ánimo, y asimismo limita la capacidad de funcionar adecuadamente durante las horas de vigilia.

El desfase horario (*jet-lag*) es un fenómeno temporal; al cabo de varios días, a las personas que han cruzado varias zonas horarias les resulta más fácil dormirse en el momento adecuado y su nivel de alerta durante el día mejora. El cambio de turno de trabajo puede representar un problema más persistente cuando las personas tienen que cambiar de turno con frecuencia. Obviamente, la solución al desfase horario y a los problemas que origina

glándula pineal Glándula unida al tectum dorsal; produce melatonina e interviene en el control de los ritmos circadianos y estacionales.

melatonina Hormona segregada durante la noche por el cuerpo pineal; interviene en el control de los ritmos circadianos y estacionales.

el trabajo a turnos rotatorios es conseguir que el reloj interno se sincronice con las señales ambientales lo más pronto posible. La mejor manera de empezar a hacerlo es procurar que haya fuertes sincronizadores en el momento adecuado. Si alguien se expone a una luz intensa antes de que el ritmo circadiano de temperatura corporal esté en su punto más bajo (lo cual ocurre una o dos horas antes del momento habitual del despertar), su ritmo circadiano se retrasa. Si la exposición a la luz intensa se da después del punto más bajo, el ritmo circadiano se adelanta (Dijk y cols., 1995). De hecho, varios estudios han demostrado que la exposición a una luz intensa en el momento apropiado hace más fácil la transición (Boulos y cols., 1995). De igual manera, la gente se adapta antes a los cambios de turno si en el lugar de trabajo la luz artificial se mantiene en niveles intensos y el dormitorio se mantiene lo más oscuro posible (Horowitz y cols., 2001).

Como se ha visto en los apartados anteriores, la función de la melatonina en el control de los ritmos estacionales está bien establecida. Los estudios de los últimos años sugieren que esta hormona también puede participar en los ritmos circadianos. Como se ha visto, la melatonina se segrega durante la noche, que, para los mamíferos diurnos como somos nosotros, es el período durante el que se duerme. Pero aunque nuestra especie carece de ritmos estacionales pronunciados, el ritmo diario de secreción de melatonina persiste. Así pues, la melatonina ha de tener otras funciones aparte de la de regular los ritmos estacionales.

En estudios recientes se ha descubierto que la melatonina, al actuar sobre receptores del NSQ, puede afectar a la sensibilidad que presentan sus neuronas a los sincronizadores, y puede alterar por sí misma los ritmos circadianos (Gillette y McArthur, 1995; Starkey y cols., 1995). Los investigadores todavía no saben exactamente qué función desempeña la melatonina en el control de los ritmos circadianos, pero ya han descubierto algunas aplicaciones. La secreción de melatonina habitualmente alcanza su nivel más alto al principio de la noche, hacia la hora de acostarse. Los investigadores han comprobado que la administración de melatonina en el momento adecuado (en la mayoría de los casos, justo antes de acostarse) reduce significativamente los efectos adversos tanto del desfase horario como de los cambios de turno de trabajo (Arendt y cols., 1995; Deacon y Arendt, 1996). La toma de melatonina en el momento de acostarse ha ayudado incluso a sincronizar los ritmos cir-

cadianos y ha mejorado el sueño de las personas ciegas, a quienes la luz no les puede servir de sincronizador (Skene, Lockley y Arendt, 1999).

resumen intermedio

Relojes biológicos

Nuestra vida diaria se caracteriza por ciclos en la actividad física, el sueño, la temperatura corporal, la secreción de hormonas y muchos otros cambios fisiológicos. Los ritmos circadianos —los que tienen un período aproximado de un día— están controlados por relojes biológicos, localizados en el encéfalo. Parece ser que el principal reloj biológico se halla en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo; la lesión de este núcleo altera la mayoría de los ritmos circadianos, y la actividad de las neuronas que se localizan en él correlaciona con el ciclo día-noche. La luz, que es detectada por células ganglionares retinianas especiales que contienen un fotopigmento llamado melanopsina, sirve de sincronizador para la mayoría de los ritmos circadianos. En otras palabras, los relojes biológicos tienden a retrasarse un poco, adquiriendo un período de aproximadamente 25 horas. El estímulo que produce la luz del día por la mañana es enviado desde la retina hasta el NSQ —por una vía directa y a través de la LIG del núcleo geniculado lateral—. El efecto que provoca la luz es reinicializar el reloj para que comience un nuevo ciclo.

Neuronas individuales, más que circuitos de neuronas, son responsables del «tictac». Cada «tic», que dura aproximadamente 24 horas, consiste en la producción y degradación de una serie de proteínas que actúan retroactivamente sobre los genes encargados de su producción.

El NSQ y la glándula pineal controlan los ritmos anuales. Durante la noche, el NSQ envía señales a la glándula pineal para que segregue melatonina. La secreción prolongada de melatonina, lo cual ocurre durante el invierno, hace que el animal entre en la fase de invierno de su ciclo anual. La melatonina parece estar implicada también en la sincronización de los ritmos circadianos: esta hormona puede ayudar a las personas a adaptarse a los efectos de los cambios de turno de trabajo o del desfase horario, e incluso puede sincronizar los ritmos diarios de las personas ciegas para quienes la luz no puede servir de sincronizador.

Lecturas recomendadas

Hastings, J. W., Rusak, B. y Boulos, Z. Circadian rhythms: The physiology of biological timing. En *Neural and Integrative Animal Physiology*. Editado por C. L. Prosser, Nueva York: Wiley-Liss, 1991.

Horne, J. *Why We Sleep: The Functions of Sleep in Humans and Other Mammals*. Oxford, Inglaterra: University Press, 1988.

Kryger, M. H., Roth, T. y Dement, W. C. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Filadelfia: Saunders, 1994.

Mancia, M. y Marini, G. *The Diencephalon and Sleep*. Nueva York: Raven Press, 1990.

Moorcroft, W. H. *Sleep, Dreaming, and Sleep Disorders: An Introduction*. Lanham, MD: University Press of America, 1993.

Schwartz, W. J. *Sleep Science: Integrating Basic Research and Clinical Practice*. Basel: Karger, 1997.

Webb, W. *Sleep: The Gentle Tyrant*, 2.^a ed. Bolton, MA: Anker, 1992.

Direcciones de internet recomendadas

The Sleep Well (El buen dormir)

<http://www.stanford.edu/~dement/alphaindex.html>

El tema de este sitio es el sueño. The Sleep Well proporciona una serie de enlaces con investigaciones básicas sobre el sueño y con sitios que se ocupan de los trastornos del sueño.

SleepNet (Sueño en la red)

<http://www.sleepnet.com/>

SleepNet contiene un foro sobre cuestiones referentes al sueño, una serie de enlaces con páginas Web de laboratorios y sobre trastornos del sueño. Incluye además un artículo escrito por un científico especialista en el tema, el doctor William Dement.

Basics of Sleep Behavior

(Aspectos básicos de la conducta del sueño)

<http://bisleep.medsch.ucla.edu/sleepsyllabus/>

Este sitio ofrece cobertura respecto a una serie de temas del sueño, incluyendo el sueño NO REM y el REM, el control químico y neural del sueño y sus funciones.

National Centers on Sleep Disorders Research (Centros Nacionales de Investigación sobre los Trastornos del Sueño)

<http://www.nhlbi.nih.gov/about/ncsdr/>

Esta página del NIH proporciona un cuestionario interactivo sobre el sueño, y contiene una serie de notas informativas y material educativo sobre el sueño y sus trastornos.

10

capítulo

- Carlson, N. Fisiología de la conducta. Cap. 10: “Conducta reproductora”.

Conducta reproductora



r e s u m e n

■ Desarrollo sexual

Producción de gametos y fertilización
Desarrollo de los órganos sexuales
Maduración sexual
Resumen intermedio

■ Control hormonal de la conducta sexual

Control hormonal de los ciclos reproductores femeninos
Control hormonal de la conducta sexual de animales de laboratorio
Efectos organizadores de los andrógenos sobre la conducta: masculinización y defeminización
Efectos de las feromonas
Conducta sexual humana
Orientación sexual
Resumen intermedio

■ Control neural de la conducta sexual

Machos
Hembras
Resumen intermedio

■ Conducta parental

Conducta materna de los roedores
Control hormonal de la conducta materna
Control neural de la conducta materna
Control neural de la conducta paterna
Resumen intermedio

André Masson, *Niobe*, 1946–1947. © Artists Rights Society (ARS), New York/ADAGP, Paris.
©CNAC/MNAM/Dist. Réunion des Musées Nationaux/Art Resource, NY.

Un trágico accidente quirúrgico sugirió, inicialmente, que la identidad sexual de las personas y su orientación sexual no estaban estrictamente controladas por factores biológicos y que estas características podían ser modeladas por el modo en el que se criaba al niño (Money y Ehrhardt, 1972). Dos gemelos idénticos fueron criados como de costumbre hasta los siete meses, edad en la que el pene de uno de los niños se extirpó accidentalmente durante la circuncisión. El cauterizador (un instrumento que corta tejido mediante corriente eléctrica) se había ajustado demasiado alto y, en vez de cortar el prepucio, la corriente quemó todo el pene. Después de un período de agónica indecisión, los padres decidieron criar al niño como una niña. Juan se convirtió en Juana.

Los padres de Juana comenzaron a vestirla como a una niña y a tratarla como tal. Los cirujanos realizaron una operación de cambio de sexo, eliminando los testículos y creando una vagina. Al principio, los psicólogos que estudiaron a Juana dijeron que era una niña feliz y normal y concluyeron que era el modo en que se educaba el que determinaba la identidad sexual del niño o de la niña. Muchos autores vieron en este caso un triunfo de la socialización sobre la biología.

Desgraciadamente, esta conclusión fue prematura (Diamond y Sigmundson, 1997). Ocurrió que, aunque Juana no sabía que había nacido siendo chico, era infeliz como niña. Se sentía como si realmente fuera un chico e incluso intentaba orinar de pie. Siendo una adolescente infeliz, intentó suicidarse, y entonces su familia y los médicos estuvieron de acuerdo con un cambio de sexo. Se interrumpió el tratamiento con estrógenos que había venido recibiendo y comenzó a tomar andrógenos, se le practicó una mastectomía, y los cirujanos le crearon un pene. Juana volvió a ser Juan de nuevo. Finalmente, su padre le dijo que había nacido siendo chico, revelación que Juan recibió con gran alivio. En la actualidad, Juan está felizmente casado y ha adoptado a los hijos de su mujer.

Ahora sabemos los verdaderos nombres de esta persona —en realidad, Bruce se convirtió en Brenda, quien eligió el nombre de David cuando decidió volver a ser chico otra vez—. Un libro ha narrado su historia (Colapinto, 2000), y en un documental de televisión en el 2002 («Nova, sexo: desconocido») se recogieron entrevistas con David, su madre, el Dr. Viamonte y otras personas implicadas en este desafortunado caso.

Las conductas reproductoras constituyen la categoría más importante de conductas sociales porque, sin ellas, la mayoría de las especies no sobrevivirían. Estas conductas —que incluyen el cortejo, el apareamiento, la conducta parental y la mayor parte de las conductas agresivas— constituyen las formas más des-

tacables de **conductas sexualmente dimórficas**, es decir, conductas que difieren en machos y hembras (*di+morphous*, «dos formas»). Como veremos, las hormonas presentes tanto antes como después del nacimiento juegan un papel muy especial en el desarrollo y control de las conductas sexualmente dimórficas.

En este capítulo se describe el desarrollo sexual masculino y femenino y se aborda el control neural y hormonal de las dos conductas sexualmente dimórficas más importantes para la reproducción: la conducta sexual y la conducta parental.

Desarrollo sexual

El sexo cromosómico de una persona se determina en el momento de la fertilización. Sin embargo, este acontecimiento no es más que el primero de una serie de pasos que culminan en el desarrollo de un varón o una mujer. En esta sección se plantean las principales características del desarrollo sexual.

Producción de gametos y fertilización

Todas las células del cuerpo humano (excepto los espermatozoides y los óvulos) contienen veintitrés pares de cromosomas. La información genética que programa el desarrollo de un ser humano está contenida en el ADN que constituye estos cromosomas. Nos sentimos orgullosos de nuestra capacidad para miniaturizar circuitos computarizados sobre chips de sílice, pero este logro resulta primitivo si consideramos que el anteproyecto de un ser humano es demasiado pequeño para poder percibirse a simple vista.

La producción de **gametos** (óvulos y espermatozoides; *gamein* significa «casarse») tiene lugar mediante una forma especial de división celular. Este proceso da lugar a células que contienen un miembro de cada uno de los veintitrés pares de cromosomas. El desarrollo del ser humano se inicia en el momento de la fertilización, con la unión de un único espermatozoide con un óvulo, que

conducta sexualmente dimórfica Una conducta que presenta formas diferentes o que tiene diferentes probabilidades de producirse, o que ocurre en circunstancias distintas en los machos y en las hembras.

gameto Célula reproductora madura; un espermatozoide o un óvulo.

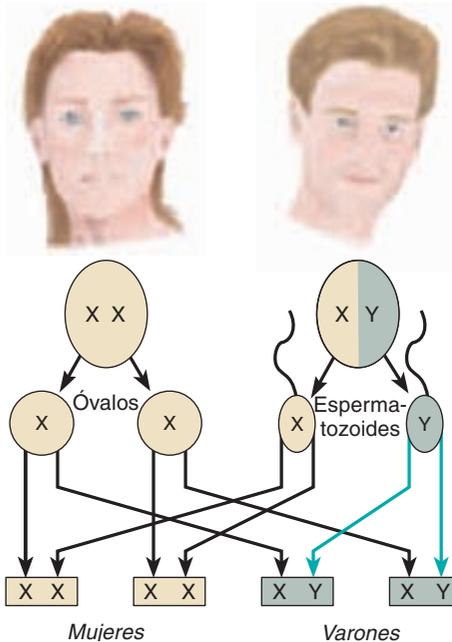


figura 10.1

Determinación del sexo. El sexo de los hijos depende de que el espermatozoide que fertiliza al óvulo sea portador de un cromosoma X o Y.

pasan a compartir sus veintitrés cromosomas individuales para reconstituir los veintitrés pares de cromosomas.

El sexo genético de una persona viene determinado en el momento de la fertilización por el espermatozoide del padre. Veintidós de los veintitrés pares de cromosomas determinan el desarrollo físico del organismo independientemente de su sexo. El último par consiste en dos **cromosomas sexuales** que determinan si la descendencia será niño o niña.

Hay dos tipos de cromosomas sexuales: cromosomas X y cromosomas Y. Las hembras tienen dos cromosomas X (XX); por tanto, todos los óvulos de una mujer contienen un cromosoma X. Los varones tienen un cromosoma X y un Y (XY). Cuando los cromosomas sexuales de un varón se separan, la mitad de los espermatozoides contiene un cromosoma X y la otra mitad contiene un cromosoma Y. Un espermatozoide con el cromosoma Y da lugar a un óvulo fertilizado XY, y por tanto, a un varón. Un espermatozoide con el cromosoma X da lugar a un óvulo fertilizado XX y, por consiguiente, a una hembra (véase la *figura 10.1*).

Desarrollo de los órganos sexuales

Los varones y las mujeres difieren en muchos aspectos: sus cuerpos son distintos, partes de sus cerebros son distintas y sus conductas reproductoras son distintas. ¿Están todas estas diferencias codificadas en el minúsculo

cromosoma Y, la única pieza de material genético que distingue a los varones de las hembras? La respuesta es no. El cromosoma X y los veintidós cromosomas asexuados que se encuentran en las células tanto de varones como de hembras, contienen toda la información necesaria para el desarrollo de los cuerpos de cualquier sexo. La exposición a hormonas sexuales, tanto antes como después del nacimiento, es la responsable de nuestro dimorfismo sexual. Lo que controla el cromosoma Y es el desarrollo de las glándulas que producen las hormonas sexuales masculinas.

Las gónadas

Existen tres categorías generales de órganos sexuales: las gónadas, los órganos sexuales internos, y los genitales externos. Las **gónadas** —testículos u ovarios— son las primeras que se desarrollan. Las gónadas (del griego *gonos*, «procreación») tienen una doble función: producen óvulos o espermatozoides y segregan hormonas. Hacia la sexta semana de desarrollo prenatal, los fetos de varón y hembra son idénticos. Ambos sexos presentan un par de gónadas indiferenciadas idénticas, que tienen la posibilidad de desarrollarse en testículos o en ovarios. El factor que controla su desarrollo parece ser un único gen del cromosoma Y denominado *Sry*. Este gen produce la proteína denominada *factor determinante de los testículos* que se une al ADN de las células de las gónadas indiferenciadas y hace que se conviertan en testículos. (Créase o no las palabras testículos y «testificar» tienen la misma raíz, que quiere decir «ser testigo»). La leyenda cuenta que un anciano romano colocó su mano derecha sobre sus testículos mientras juraba que ellos dirían la verdad en el juicio). Si el gen *Sry* no está, entonces las gónadas indiferenciadas se convierten en ovarios (Sinclair et al., 1990; Smith, 1994; Koopman, 2001). De hecho, se han mencionado muy pocos casos de varones XX. Esta anomalía puede ocurrir cuando el gen *Sry* se desplaza desde el cromosoma Y al cromosoma X durante la producción de espermatozoides (Warne y Zajac, 1998).

Una vez que las gónadas se han desarrollado, se ponen en marcha una serie de acontecimientos que determinan el género de un individuo. Estos acontecimientos están dirigidos por hormonas, las cuales afectan al desarrollo sexual de dos maneras. Durante el desarrollo prenatal estas hormonas ejercen **efectos organizadores** que influ-

cromosoma sexual Los cromosomas X e Y, que determinan el género de un organismo. Normalmente, los individuos XX son hembras y los XY son machos.

gónada Un ovario o un testículo.

Efecto organizador (de una hormona) Efecto de una hormona sobre la diferenciación y el desarrollo tisular.

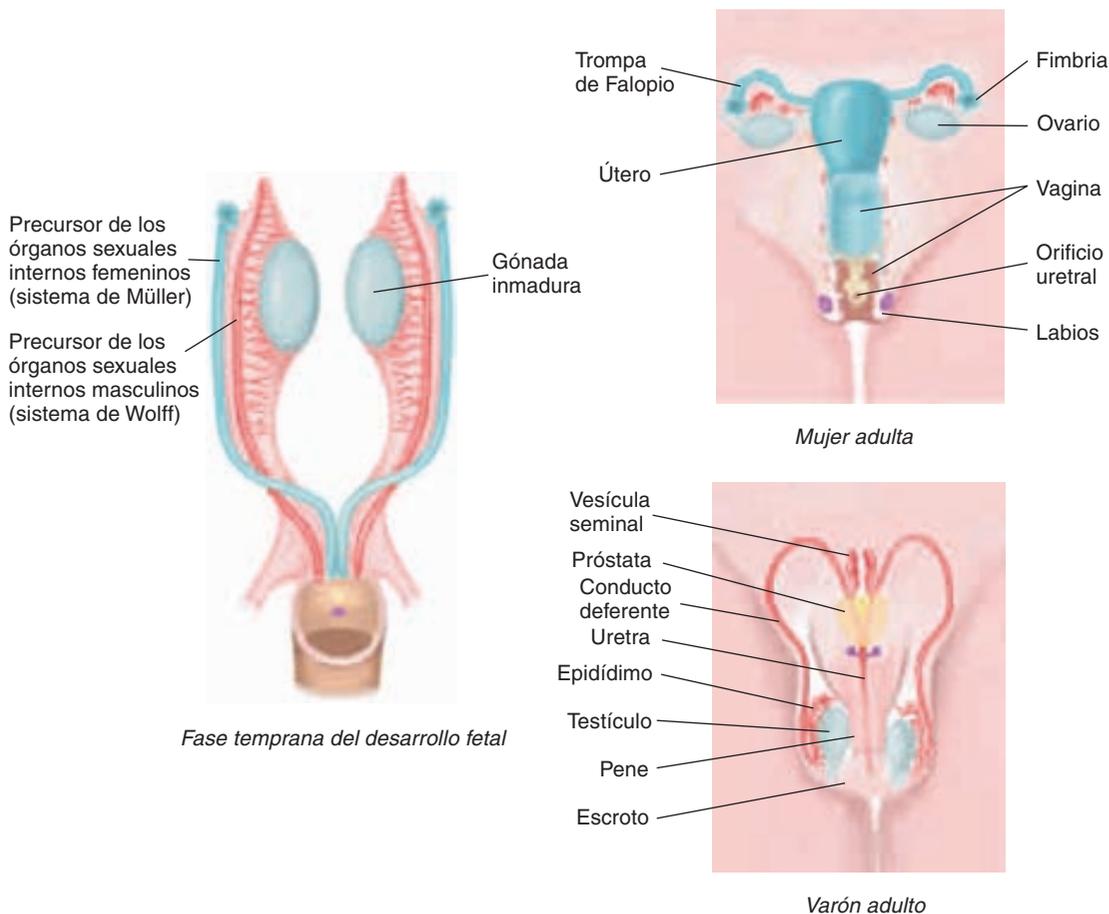


figura 10.2

Desarrollo de los órganos sexuales internos.

yen en el desarrollo de los órganos sexuales de una persona y de su cerebro. Estos efectos son permanentes; una vez iniciada una determinada vía en el curso del desarrollo, ya no hay vuelta atrás. El segundo papel de estas hormonas es su **efecto activador**. Estos efectos aparecen más tarde, una vez que los órganos sexuales se han desarrollado. Por ejemplo, las hormonas activan la producción de los espermatozoides, posibilitando la erección y la eyaculación, e inducen la ovulación. Dado que los cuerpos adultos de varones y mujeres se han organizado de manera diferente, las hormonas sexuales tendrán efectos activadores distintos en los dos sexos.

Los órganos sexuales internos

Al principio del desarrollo embrionario, los órganos sexuales internos son *bisexuales*; es decir, todos los embriones contienen los precursores de los órganos sexuales tanto de la hembra como del varón. Sin embargo durante el tercer mes de gestación, se desarrolla sólo uno de estos precursores; el otro desaparece. El precursor de los órganos sexuales femeninos internos, que se transforman en

las *fimbrias* y las *trompas de Falopio*, el *útero*, y los dos *tercios internos de la vagina*, se llaman **sistema de Müller**. El precursor de los órganos sexuales internos masculinos, que se transforma en el *epidídimo*, el *conducto deferente*, las *vesículas seminales* y la *próstata*, se llaman **sistema de Wolff**. (Estos sistemas reciben el nombre de sus descubridores, Müller y Wolff (véase la **figura 10.2**).

El género de los órganos sexuales internos de un feto viene determinado por la presencia o ausencia de las hor-

Efecto activador (de una hormona) Efecto de una hormona que se produce en el organismo totalmente desarrollado; puede depender de la exposición previa de dicho organismo a los efectos organizadores de las hormonas.

Sistema de Müller Precursor embrionario de los órganos sexuales internos femeninos.

sistema de Wolff Precursor embrionario de los órganos sexuales internos masculinos.

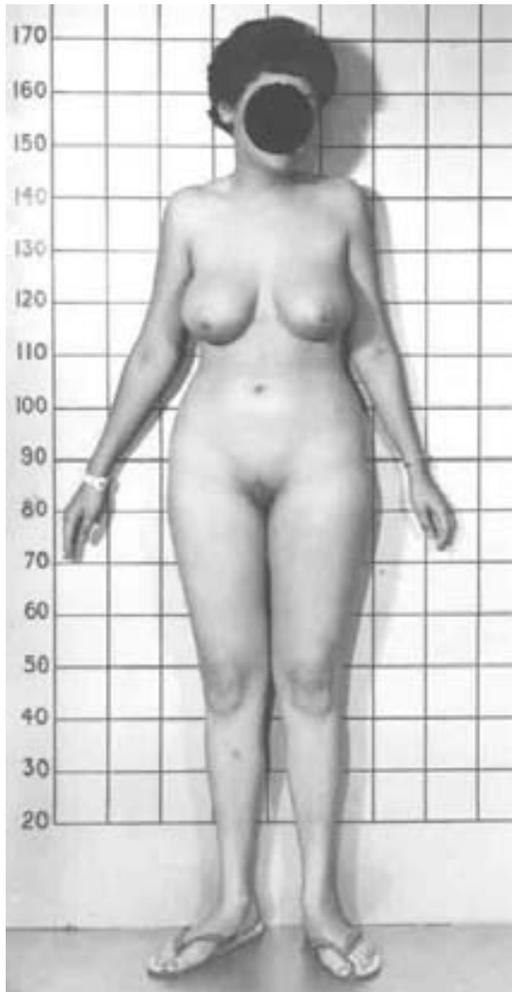


figura 10.3

Una mujer XY con el síndrome de insensibilidad a los andrógenos.

(De Money, J., y Ehrhardt, A. A. *Man & Woman, Boy & Girl*. Copyright 1973 by The Johns Hopkins University Press, Baltimore, Maryland. By permission).

monas segregadas por los testículos. Si estas hormonas están presentes, se desarrolla el sistema de Wolff. Si no, se desarrolla el sistema de Müller. Este último (el sistema femenino) no necesita ningún estímulo hormonal de las gónadas para desarrollarse; simplemente lo hace. Por el contrario, las células del sistema de Wolff (el sistema masculino) no se desarrollan a menos que sean estimuladas para ello por una hormona. Así, los testículos segregan dos tipos de hormonas. El primer tipo, una hormona peptídica denominada **hormona antimülleriana**, hace exactamente lo que indica su nombre: impide el desarrollo del sistema de Müller (femenino). Por consiguiente, tiene un **efecto desfeminizante**. El segundo tipo, un grupo de hormonas esteroideas llamadas **andrógenos**, estimulan el desarrollo del sistema de Wolff. (Este tipo de hormonas

también tiene un nombre muy apropiado: *andros* significa «hombre» y *gennan* significa «producir»). Los andrógenos tienen un **efecto masculinizante**.

Dos andrógenos distintos son responsables de la masculinización. El primero, la **testosterona**, es segregada por los testículos y recibe su nombre de estas glándulas. Una enzima, denominada, *5-alfa-reductasa* convierte parte de la testosterona en otro andrógeno conocido como **dihidrotestosterona**.

Como se recordará del capítulo 2, las hormonas ejercen sus efectos sobre las células dianas estimulando los receptores hormonales apropiados. Así, el precursor de los órganos sexuales internos masculinos —el sistema de Wolff— contiene receptores de andrógenos que están acoplados a los mecanismos celulares que promueven el crecimiento y la división. Cuando las moléculas de andrógenos se unen a estos receptores, el epidídimo, el conducto deferente, y las vesículas seminales se desarrollan y crecen. En cambio, las células del sistema de Müller contienen receptores para la hormona que *impiden* el crecimiento y la división. De este modo, la hormona antimülleriana impide el desarrollo de los órganos sexuales internos femeninos.

El hecho de que los órganos sexuales internos del embrión humano sean bisexuales y puedan potencialmente desarrollarse bien como varón o bien como hembra queda ejemplificado dramáticamente por dos trastornos genéticos: el *síndrome de insensibilidad a los andrógenos* y el *síndrome del conducto mülleriano persistente*. Algunas personas son insensibles a los andrógenos; presentan el **síndrome de insensibilidad a los andrógenos**, uno de los trastornos con un nombre muy adecuado (Money

hormona antimülleriana Péptido segregado por los testículos del feto, que inhibe el desarrollo del sistema mülleriano, el cual, sin su efecto, se convertiría en los órganos sexuales internos femenino.

efecto desfeminizante Efecto de una hormona, presente en etapas tempranas del desarrollo, que reduce o impide el desarrollo posterior de características anatómicas o comportamentales típicas de las hembras.

andrógeno Una hormona esteroide sexual masculina. La testosterona es el andrógeno más importante en los mamíferos.

efecto masculinizante Efecto de una hormona, presente en etapas tempranas del desarrollo, que promueve el desarrollo posterior de características anatómicas o comportamentales típicas de los machos.

testosterona El principal andrógeno en los machos.

dihidrotestosterona Andrógeno que se produce a partir de la testosterona mediante la acción de la enzima 5-alfa-reductasa.

síndrome de insensibilidad a los andrógenos Alteración causada por la ausencia congénita de receptores funcionales de andrógenos; en una persona con los cromosomas sexuales XY provoca el desarrollo de una hembra con testículos pero sin órganos sexuales internos.

y Ehrhardt, 1972; McLean, Warne y Zajac, 1995). La causa del síndrome de insensibilidad a los andrógenos es una mutación genética que impide la formación de receptores para los andrógenos funcionales. (El gen para los receptores de andrógenos se localiza en el cromosoma X). Las gónadas primordiales de feto genético varón con el síndrome de insensibilidad a los andrógenos se convierten en testículos y segregan tanto la hormona antimülleriana como andrógenos. La falta de receptores de andrógenos impide que los andrógenos ejerzan su efecto masculinizante; por ello el epidídimo, los conductos deferentes, las vesículas seminales y la próstata no pueden desarrollarse. Sin embargo la hormona antimülleriana sigue teniendo su efecto desfeminizante, impidiendo el desarrollo de los órganos sexuales internos femeninos. El útero, la fimbria y las trompas Falopio no pueden desarrollarse y la vagina es menor. Sus genitales externos son femeninos y en la pubertad desarrollan un cuerpo de mujer. Por supuesto, al carecer de útero y ovarios, estas personas no pueden tener hijos (véase la *figura 10.3*).

El segundo trastorno genético, el **síndrome del conducto mülleriano persistente**, tiene dos causas: la incapacidad para producir la hormona antimülleriana o la ausencia de receptores para esta hormona (Warne y Zajac, 1998). Cuando este síndrome aparece en varones genéticos, los andrógenos ejercen su efecto masculinizante pero no se produce la desfeminización. De este modo, la persona nace con los *dos* conjuntos de órganos sexuales internos, varón y hembra. La presencia de órganos sexuales femeninos adicionales normalmente interfiere con el funcionamiento normal de los órganos sexuales masculinos. Hasta ahora, hemos hablado sólo acerca de las hormonas sexuales masculinas. ¿Que ocurre en el desarrollo sexual prenatal de las mujeres? Una anomalía cromosómica indica que los órganos sexuales femeninos no son necesarios para el desarrollo del sistema de Müller. Este hecho ha dado lugar al dicho: «la tendencia de la Naturaleza es crear hembras». Las personas con el **síndrome de Turner** sólo tienen un cromosoma sexual: un cromosoma X (por tanto, en lugar de tener células XX tienen células XO -0 indica la ausencia de un cromosoma sexual). En la mayoría de los casos el cromosoma X existente proviene de la madre, lo que significa que la causa del trastorno radica en un espermatozoide defectuoso (Knebelmann y cols., 1991). Debido a la ausencia de cromosoma Y, los testículos no se desarrollan. Además debido a que se necesitan dos cromosomas X para producir ovarios, tampoco estas glándulas se desarrollan. Pero a pesar de que no tienen gónadas, las personas con síndrome de Turner se desarrollan como mujeres, con órganos sexuales internos femeninos normales y genitales externos, lo que prueba que los fetos no necesitan los ovarios o las hormonas que ellos producen para desarrollarse como hembras. Por supuesto, no pueden tener hijos, porque sin ovarios no pueden producir óvulos.

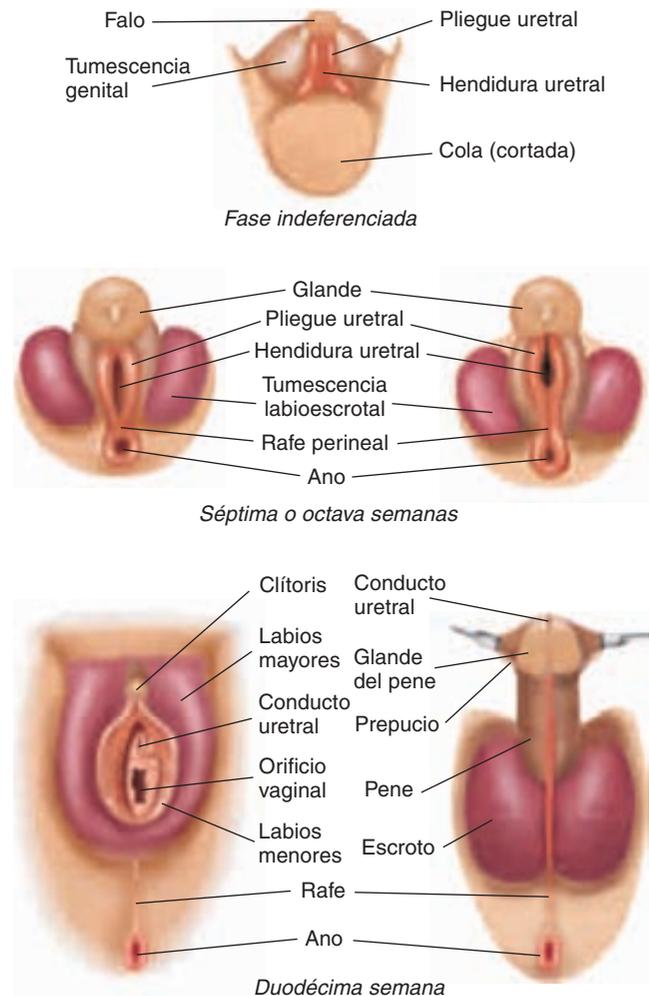


figura 10.4

Desarrollo de los genitales externos.

(Adaptado de Spaulding, M. H., in *Contributions to Embryology*, Vol. 13. Washington, DC: Carnegie Institute of Washington, 1921).

Genitales externos

Los genitales externos son los órganos sexuales visibles, incluyendo el pene y el escroto en los varones y los labios, el clítoris, y la parte externa de la vagina de las mujeres (véase la *figura 10.4*). Como acabamos de ver, los

síndrome del conducto mülleriano persistente Alteración causada por la ausencia congénita de hormona antimülleriana o de receptores para esta hormona; en los machos provoca el desarrollo de órganos sexuales internos tanto masculinos como femeninos.

síndrome de Turner Presencia de un único cromosoma sexual (un cromosoma X); se caracteriza por la ausencia de ovarios aunque, por lo demás, los órganos sexuales y los genitales femeninos son normales.

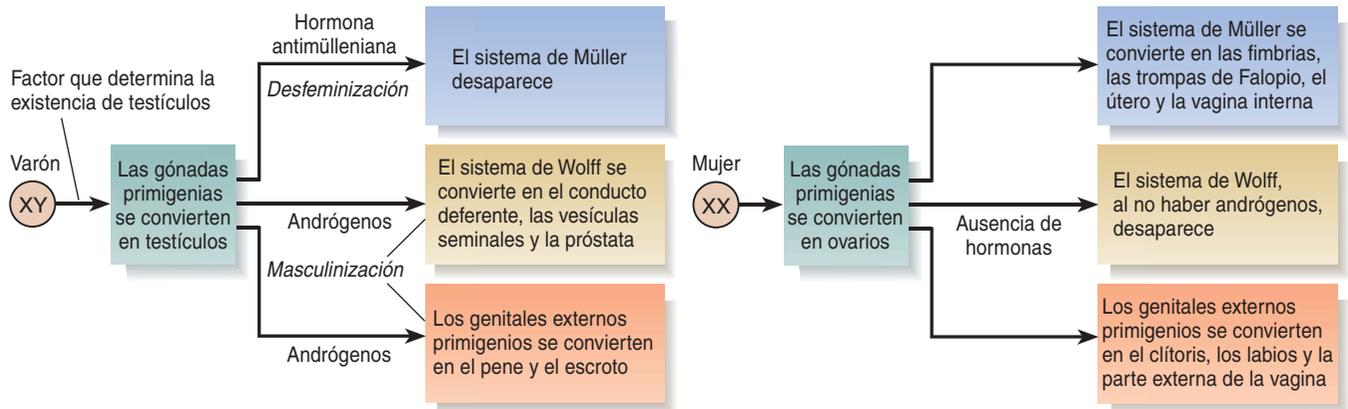


figura 10.5

Control hormonal del desarrollo de los órganos sexuales internos.

genitales externos no necesitan la estimulación de las hormonas sexuales femeninas para convertirse en femeninos; se desarrollan así de manera natural. En presencia de la dihidrotestosterona los genitales externos se convierten en masculinos. Así, el género de los genitales externos de una persona viene determinado, por la presencia o ausencia de andrógenos, lo que explica que las personas con síndrome de Turner tengan genitales externos femeninos a pesar de carecer de ovarios. Las personas con el síndrome de insensibilidad a los andrógenos tienen también geni-

tales externos femeninos, porque sin receptores de andrógenos, sus células no pueden responder a los andrógenos producidos por sus testículos. La figura 10.5 resume los factores que controlan el desarrollo de las gónadas, los órganos sexuales internos y los genitales (véase la **figura 10.5**).

Maduración sexual

Los caracteres sexuales *primarios* incluyen las gónadas, los órganos sexuales internos, y los genitales externos. Estos órganos están presentes en el momento del nacimiento. Los caracteres sexuales *secundarios*, tales como el crecimiento de los pechos y el ensanchamiento de caderas o la barba y la voz grave, no aparecen hasta la pubertad. Sin ver sus genitales, debemos adivinar el sexo de un preadolescente por su corte de pelo o su manera de vestir; los cuerpos de los niños y las niñas son bastante similares. Sin embargo, durante la pubertad, las gónadas son estimuladas para producir sus hormonas, y estas hormonas provocan que la persona madure sexualmente. El inicio de la pubertad tiene lugar cuando las células del hipotálamo segregan **gonadolibéricas (GnRH)** (u hormonas liberadoras de gonadotropinas), que estimulan en la adenohipófisis la producción y liberación de dos hormonas gonadotrópicas. Las **hormonas gonadotrópicas** («dirigidas hacia las gónadas») estimulan a las gónadas para que produzcan *sus* hormonas, que son las responsables, en último término, de la maduración sexual. (véase la **figura 10.6**).

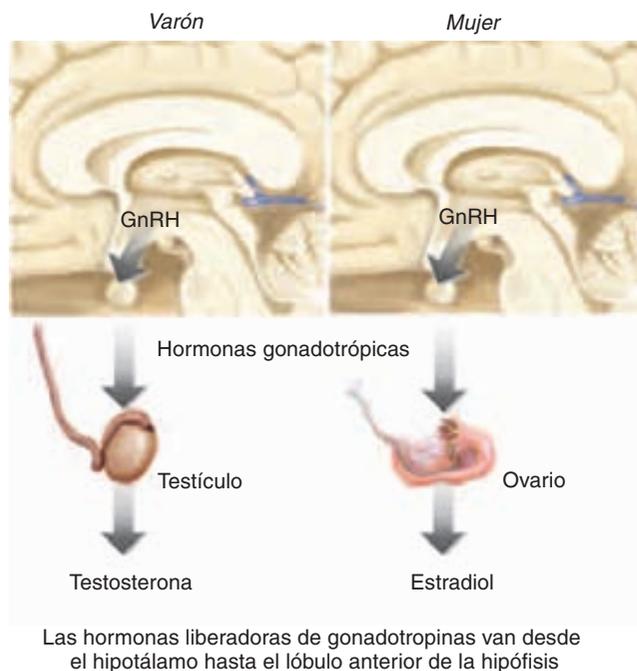


figura 10.6

Maduración sexual. La pubertad se inicia cuando el hipotálamo segrega las hormonas liberadoras de gonadotropinas.

hormona liberadora de gonadotropinas Hormona hipotalámica que estimula a la adenohipófisis para que secrete hormonas gonadotrópicas.

hormona gonadotrópica Hormona segregada por la adenohipófisis, que tiene un efecto estimulante sobre las células de las gónadas.

tabla 10.1

Clasificación de las hormonas sexuales esteroides

CATEGORÍA	PRINCIPAL HORMONA EN HUMANOS (LUGAR DONDE SE PRODUCE)	ALGUNOS EFECTOS
Andrógenos	Testosterona (testículos)	Desarrollo del sistema de Wolff; producción de espermatozoides, crecimiento del vello facial, púbico y axilar; desarrollo muscular; agrandamiento de la laringe; inhibición del crecimiento óseo; impulso sexual en hombres (¿y en mujeres?)
	Dihidrotestosterona (producida a partir de la testosterona por la acción de la 5-alfa-reductasa)	Maduración de los genitales masculinos externos
	Androstenediona (glándula suprarrenal)	En mujeres, crecimiento del vello púbico y axilar; menos importantes que la testosterona y la dihidrotestosterona en varones
Estrógenos	Estradiol (ovarios)	Maduración de los genitales femeninos; crecimiento de las mamas, alteraciones en los depósitos adiposos; crecimiento de la mucosa uterina; inhibición del crecimiento óseo; impulso sexual en mujeres (?)
Gestágenos	Progesterona (ovarios)	Mantenimiento de la mucosa uterina
Hormonas hipotalámicas	Hormona liberadora de gonadotropinas (hipotálamo)	Secreción de gonadotropinas
Gonadotropinas	Hormona folículo-estimulante (adenohipófisis)	Desarrollo del folículo ovárico
	Hormona luteinizante (adenohipófisis)	Ovulación; desarrollo del cuerpo lúteo
Otras hormonas	Prolactina (adenohipófisis)	Producción de leche; período refractario masculino (?)
	Oxytocina (neurohipófisis)	Excreción de leche; orgasmo

Las dos hormonas gonadotrópicas son la **hormona folículo estimulante (HFE)** y la **hormona luteinizante (HL)**, denominadas así por los efectos que producen en las hembras (la producción de un *folículo* y su posterior *luteinización* que se describirán en la siguiente sección de este capítulo). Sin embargo, las mismas hormonas se producen también en los varones, estimulando los testículos para que produzcan espermatozoides y segreguen testosterona. Si se intercambian las glándulas hipofisarias en ratas machos y hembras, los ovarios y los testículos responden perfectamente a las hormonas segregadas por las nuevas glándulas (Harris y Jacobsohn, 1951-1952).

Durante más de un siglo, en los países desarrollados, la edad a la que los niños (especialmente las niñas) alcanzan la pubertad ha ido disminuyendo, seguramente debido a la mejor nutrición (Foster y Nagatani, 1999). Las chicas que se quedan extremadamente delgadas debido al ejercicio físico o la dieta, suelen alcanzar la pubertad más tarde de lo normal, mientras que las chicas obesas suelen alcanzar la pubertad antes (Frisch, 1990). Como veremos

en el capítulo 12, la *leptina*, una hormona peptídica segregada por las células grasas y bien nutridas, proporciona al cerebro una importante señal relativa a la cantidad de tejido graso del cuerpo. Si la grasa corporal aumenta, el nivel de leptina en sangre aumenta e indica al cerebro que suprima el apetito. Esta hormona también parece jugar un papel en la determinación del inicio de la pubertad en las hembras. Chehab y cols. (1997) inyectaron diariamente leptina a ratones hembras jóvenes. Aunque los efectos supresores del apetito causados por las inyecciones pro-

hormona folículo-estimulante (HFE) Hormona segregada por la adenohipófisis, que provoca el desarrollo de un folículo ovárico y la maduración de un óvulo.

hormona luteinizante (LH) Hormona segregada por adenohipófisis, que provoca la ovulación y la transformación del folículo ovárico en el cuerpo lúteo.

vocaban la disminución del peso corporal del animal, éstas no obstante llegaron a la pubertad antes que los ratones a los que se les administrará inyecciones de placebo. Así pues, una hormona que normalmente indica un aumento de la grasa corporal, acelera el inicio de la madurez sexual, al menos en las hembras.

En respuesta a las hormonas gonadotrópicas (que suelen llamarse *gonadotropinas*), las gónadas segregan hormonas sexuales esteroides. Los ovarios producen **estradiol**, un tipo de hormona conocida como **estrógenos**. Como veremos, los testículos producen testosterona, un andrógeno. Ambos tipos de glándulas también producen una pequeña cantidad de hormonas del otro sexo. Los esteroides gonadales tienen efectos sobre muchas partes del cuerpo. Tanto el estradiol como los andrógenos inician el cierre de las zonas de crecimiento de los huesos y detienen así el crecimiento esquelético. El estradiol provoca también el desarrollo del pecho, el crecimiento de la mucosa uterina, cambios en los depósitos de grasa corporal y la maduración de los genitales femeninos. Los andrógenos estimulan el crecimiento del vello facial, el de las axilas y el púbico; agrava la voz, altera la línea capilar de la cabeza (causando a menudo calvicie en edades posteriores de la vida); estimula el desarrollo muscular; y provoca el crecimiento genital. Esta descripción omite dos características secundarias femeninas: el vello de las axilas y el púbico. Estas características no se deben al estradiol sino a los andrógenos segregados por la corteza de las glándulas suprarrenales. Incluso un varón castrado antes de la pubertad (al que se le han extirpado los testículos) tendrá vello en las axilas y en el pubis, estimulado por sus propios andrógenos suprarrenales. En la tabla 10.1 se presenta una lista de las principales hormonas sexuales y ejemplos de sus efectos. Algunos de estos efectos serán tratados posteriormente en este capítulo (véase la *tabla 10.1*).

La bipotencialidad de algunos de los caracteres sexuales secundarios se mantiene a lo largo de toda la vida. Si un hombre recibe tratamiento con estrógenos (por ejemplo, para controlar tumor dependiente de andrógenos) le crecerán pechos y su vello facial se volverá más fino y suave. Sin embargo su voz seguirá siendo grave porque el alargamiento de la laringe es permanente. Por el contrario, una mujer que reciba altos niveles de andrógenos (generalmente debido a un tumor que genere andrógenos) desarrollará barba y su voz se volverá más grave.

resumen intermedio

Desarrollo sexual

El género viene determinado por los cromosomas sexuales: el par XX produce una mujer, y el par XY produce un varón. Los varones son resultado de la acción del gen *Sry* del cromosoma Y que contiene el código para la producción de la proteína determinante de los testículos, que a su vez provoca

la transformación de las gónadas primordiales en testículos. Los testículos segregan dos tipos de hormonas que provocan el desarrollo de un varón. La testosterona (un andrógeno) estimula el desarrollo del sistema de Wolff (masculinización) y la hormona antimülleriana suprime el desarrollo del sistema de Müller (desfeminización). El síndrome de insensibilidad a los andrógenos se debe a un defecto hereditario en los receptores de andrógenos, y el síndrome del conducto mülleriano persistente se debe a un defecto hereditario en los receptores de la hormona antimülleriana.

Por defecto, el cuerpo es femenino («la tendencia de la naturaleza...»); sólo mediante la actuación de hormonas testiculares se convierte en un varón. La masculinización y la desfeminización se denominan efectos *organizadores* de las hormonas; los efectos *activadores* aparecen posteriormente cuando el desarrollo es completo. La persona con el síndrome de Turner (X0) no puede desarrollar las gónadas pero no obstante, desarrolla los órganos sexuales internos femeninos y los genitales externos. Los genitales externos se desarrollan a partir de precursores comunes. En ausencia de hormonas gonadales, los precursores se desarrollan con la forma femenina; en presencia de andrógenos (principalmente en la dihidrotestosterona, que proviene de la testosterona por la acción de la 5-alfa-reductasa), se desarrollan con la forma masculina (masculinización).

La madurez sexual se produce cuando el hipotálamo comienza a segregar la hormona liberadora de gonadotropinas, que estimula en la adenohipófisis la secreción de la hormona folículo estimulante y la hormona luteinizante. Estas hormonas estimulan las gónadas que segregan sus hormonas causando de este modo la maduración de los genitales y el desarrollo corporal de los caracteres sexuales secundarios (efectos activadores). La leptina, una hormona segregada por el tejido graso bien nutrido, parece ser una de las señales que estimula el inicio de la pubertad, al menos en las hembras.

Control hormonal de la conducta sexual

Hemos visto que las hormonas son las responsables del dimorfismo sexual en la estructura corporal y sus órganos. Las hormonas tienen efectos organizadores y activadores sobre los órganos sexuales internos, los genitales, y los caracteres sexuales secundarios. Naturalmente, todos estos

estradiol Principal estrógeno en muchos mamíferos, incluidos los humanos.

estrógeno Un tipo de hormonas sexuales que provoca la maduración de los genitales femeninos, el crecimiento del tejido de las mamas y el desarrollo de otros rasgos físicos característicos de las hembras.

efectos influyen en la conducta de una persona. El simple hecho de tener el físico y los genitales de un hombre o de una mujer ejerce un poderoso efecto. Pero las hormonas nos proporcionan algo más que cuerpos femeninos o masculinos; también afectan a nuestra conducta interactuando directamente con el sistema nervioso. Los andrógenos presentes durante el desarrollo prenatal afectan al desarrollo del sistema nervioso. Además, tanto las hormonas sexuales masculinas como las femeninas tienen un efecto activador sobre el sistema nervioso adulto que influye tanto en los procesos fisiológicos como la conducta. En esta sección se estudian algunos de estos efectos hormonales.

Control hormonal de los ciclos reproductores femeninos

El ciclo reproductor de los primates hembras se denomina **ciclo menstrual** (de *mensis*, que significa «mes»). Las hembras de otras especies de mamíferos también tienen ciclos reproductores, denominados **ciclos de estro**. *Estrus* significa «tábano»; cuando una rata hembra está en estro, su estado hormonal le lleva a actuar de modo distinto a como lo hace en otras ocasiones. (Y por ello, los machos a su vez, actúan también de manera distinta). La característica principal que distingue los ciclos menstruales de los ciclos de estro es el crecimiento y la pérdida mensual de la mucosa uterina. Las otras características son aproximadamente las mismas— excepto por el hecho de que el ciclo de estro de las ratas dura cuatro días. La conducta sexual de los mamíferos hembra con ciclos de estro está ligada a la ovulación, mientras que la mayo-

ría de los primates hembra pueden aparearse en cualquier momento a lo largo de su ciclo menstrual.

Los ciclos menstruales y los ciclos de estro consisten en una secuencia de acontecimientos controlados por las secreciones hormonales de la adenohipófisis y de los ovarios. Estas glándulas interactúan de manera que las secreciones de una afectan a las de la otra. El ciclo comienza con la secreción de gonadotropinas por la adenohipófisis. Estas hormonas (especialmente la HFE) estimulan el crecimiento de los **foliculos ováricos**, pequeñas esferas de células epiteliales que rodean a cada óvulo. Las mujeres producen normalmente un folículo ovárico cada mes; si se producen dos y ambos son fertilizados, se desarrollarán gemelos dizigóticos. A medida que los folículos ováricos maduran, segregan estradiol, que causa el crecimiento de la mucosa uterina, preparándose para la implantación del óvulo en caso de que sea fertilizado por un



Véase el CD interactivo sobre el ciclo menstrual

espermatozoide. La retroalimentación de los niveles crecientes de estradiol acaba provocando en la adenohipófisis la liberación masiva de HL (véase la **figura 10.7** y la **animación 10.1: El ciclo menstrual**).

El aumento de HL provoca la **ovulación**: el folículo ovárico se rompe, liberando el óvulo. Bajo la influencia continuada de la HL, el folículo ovárico abierto se convierte en **cuerpo lúteo** («cuerpo amarillo»), que produce el estradiol y la **progesterona** (véase la **figura 10.7**). Esta última hormona facilita el embarazo (**gestación**), mantiene la mucosa del útero e inhibe la producción de otros folículos ováricos. Mientras tanto el óvulo se introduce en una de las trompas de Falopio y comienza su avance hacia el útero. Si encuentra espermatozoides durante su viaje por la trompa de Falopio y es fertilizado, comienza a dividirse, y varios días después se fija a la pared uterina.

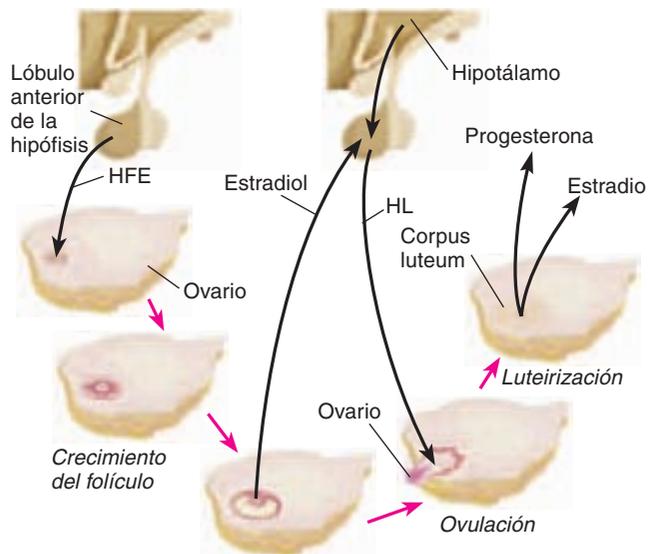


figura 10.7

Control neuroendocrino del ciclo menstrual.

ciclo menstrual Ciclo reproductor de la hembra de la mayoría de los primates, incluidos los humanos; se caracteriza por el crecimiento de la mucosa uterina, la ovulación, el desarrollo del cuerpo lúteo, y (si no se produce la fecundación) la menstruación.

ciclo de estro Ciclo reproductor de los mamíferos hembra que no son primates.

folículo ovárico Conjunto de células epiteliales que rodean al ovocito, el cual se convierte en óvulo.

cuerpo lúteo Conjunto de células que se desarrolla a partir del folículo ovárico después de la ovulación; segrega estradiol y progesterona.

progesterona Hormona esteroide producida por los ovarios que mantiene en el útero la mucosa del endometrio durante la última parte del ciclo menstrual y la gestación; junto con el estradiol promueve la receptividad en las hembras de los mamíferos con ciclos de estro.

Si el óvulo no es fertilizado o si se fertiliza demasiado tarde como para desarrollarse lo suficiente en el momento en el que llega al útero, el cuerpo lúteo dejará de producir estradiol y progesterona, y entonces la mucosa de la pared uterina se desprenderá. En este momento se inicia la menstruación.

Control hormonal de la conducta sexual de animales de laboratorio

Resulta difícil estudiar las interacciones entre las hormonas sexuales y el cerebro humano. Tenemos que dirigir nuestra atención hacia dos fuentes de información: los experimentos con animales y varios trastornos del desarrollo en humanos, que nos sirven como «experimentos» de la propia naturaleza. Consideremos, en primer lugar, la evidencia obtenida a partir de la investigación con animales de laboratorio.

Machos

La conducta sexual de los machos es muy variada aunque las características esenciales de la *penetración* (introducción del pene en la vagina de la hembra), las *sacudidas de la pelvis* (movimientos rítmicos de las patas traseras, causantes de la fricción de los genitales) y la *eyaculación* (emisión de semen) son típicas de todos los mamíferos machos. Los humanos, por supuesto, han inventado todo tipo de conductas sexuales con penetración y sin ella. Por ejemplo, los movimientos pélvicos que provocan la eyaculación pueden ser realizados por la mujer, y el juego sexual puede provocar un orgasmo sin que se produzca la penetración.

La conducta sexual de las ratas ha sido más estudiada que la de ningún otro animal de laboratorio. Cuando una rata macho se encuentra alguna hembra receptiva, se pasa cierto tiempo acariciándola con el hocico y oliendo y lamiendo sus genitales, para luego montarla realizando movimientos pélvicos. La monta varias veces, logrando la penetración en la mayoría de las ocasiones. Después de ocho a quince penetraciones separadas una de otra por un minuto aproximadamente (cada una dura sólo alrededor de un cuarto de segundo), el macho eyacula.

Después de la eyaculación el macho refrenará su actividad sexual durante un período de tiempo (minutos en la rata). La mayoría de los mamíferos volverán a copular una y otra vez, mostrando una pausa más prolongada, denominada **período refractario**, después de cada eyaculación. (El término proviene del latín *refringere* de, «interrompir»). En algunos mamíferos ocurre un fenómeno interesante. Si a un macho «exhausto», por la copulación repetida con la misma hembra, se le representa otra hembra, empieza a responder con rapidez —a menudo tan rápido como hizo en su contacto inicial con la primera hembra. La presentación sucesiva de nuevas hembras

puede mantener alta su actividad durante períodos de tiempo prolongados. Es indudable que este fenómeno reviste su importancia en las especies en las que un único macho insemina a todas las hembras de su harem. En las especies en las que existe aproximadamente el mismo número de machos y hembras activos para la reproducción, las actuaciones de este tipo son menos probables.

En un uno de los estudios más atípicos de la literatura sobre el tema, Beamer, Bermant y Clegg (1969) estudiaron la habilidad de un carnero (oveja macho) para reconocer las hembras con las que se había apareado. Un carnero al que se le vaya presentando cada vez una nueva hembra, comenzará rápidamente a copular y eyaculará en dos minutos. (En un estudio, un carnero mantuvo su actividad con doce hembras. Los experimentadores acabaron finalmente agotados, con las ovejas soplando alrededor, mientras que el carnero estaba dispuesto a seguir). Beamer y sus colegas intentaron engañar al carnero disfrazando a las hembras con las que había copulado y poniéndoles caretas de Halloween. (No, no me lo estoy inventando). Los disfraces no engañaron a los machos; aparentemente reconocen a sus anteriores parejas por su olor y dejan de estar interesados en ellas.

El efecto rejuvenecedor que produce una hembra nueva también se observa en gallos y normalmente se denomina **efecto Coolidge**. Se dice que la siguiente historia es verídica, pero no puede asegurarse. (Si no es verdad, debería serlo). El que fue presidente de los Estados Unidos, Calvin Coolidge y su esposa, estaban visitando una granja, cuando la señora Coolidge preguntó al granjero si la continua y vigorosa actividad sexual del gallinero era obra de un único gallo. La respuesta fue «sí». Ella sonrió y dijo: «debería explicárselo al señor Coolidge». El presidente miró pensativo hacia las aves, entonces le preguntó al granjero si se trataba de una gallina diferente cada vez. La respuesta, de nuevo, fue «sí». «Debería usted explicarle eso a la señora Coolidge», dijo.

La conducta sexual de los roedores machos depende de la testosterona, un hecho reconocido desde hace tiempo (Bermant y Davidson, 1974). Si se castra a una rata macho (esto es, se le extirpan los testículos), su actividad sexual acaba por desaparecer. Sin embargo, la conducta puede restablecerse mediante inyecciones de testosterona. Más tarde, en este mismo capítulo, se describe la base neural de este efecto activador.

período refractario Período de tiempo después de una determinada acción (por ejemplo, la eyaculación de un macho) durante el que ésta no puede volver a producirse.

efecto Coolidge El efecto restaurador que produce presentar una nueva pareja sexual a un macho que, aparentemente, ha llegado a estar «exhausto» debido a su actividad sexual.

Otras hormonas juegan un papel en la conducta sexual masculina. La **oxitocina** es una hormona producida por la neurohipófisis y que contrae los conductos de leche, produciendo así la secreción de leche en hembras en período de lactancia. Esta hormona también la producen los machos, en los que obviamente no juega un papel en la lactancia. La oxitocina se libera en el momento del orgasmo tanto en machos como en hembras y parece contribuir a las contracciones del músculo liso del sistema masculino y de la vagina y el útero (Carmichael y cols., 1994; Carter, 1992). Los efectos de esta hormona pueden observarse fácilmente en las mujeres lactantes, quienes a menudo expulsan algo de leche en el momento del orgasmo.

El período refractario que tiene lugar después de la eyaculación podría deberse a la acción de otra hormona, quizás en conjunción con la oxitocina. La **prolactina**, una hormona segregada por la adenohipófisis, estimula en las glándulas mamarias la producción de leche. Al igual que con la oxitocina, las ratas macho también liberan prolactinas después de la eyaculación (Oaknin y cols., 1989). Además, la prolactina ejerce unos efectos inhibitorios sobre la conducta sexual masculina; de hecho, uno de los síntomas de la *hiperprolactinemia* (secreción excesiva de prolactina) es la pérdida del deseo sexual (Foster y cols., 1990). Doherty, Baum, y Todd (1986) realizaron un trasplante de glándula hipofisaria a ratas macho, lo que provocó un incremento dramático de los niveles de prolactina en sangre. Los investigadores encontraron que la hormona disminuía drásticamente la conducta de monta y las penetraciones. Mas y cols. (1995) observaron efectos similares cuando inyectaron pequeñas cantidades de prolactina directamente en los cerebros de ratas macho, en una región que está implicada en la conducta sexual masculina (el APM de la que se hablará posteriormente en este capítulo).

Hembras

La descripción de las hembras de los mamíferos como participantes pasivos en la población es algo habitual. Es cierto que en algunas especies, el papel de la hembra durante la copulación es meramente el de asumir una postura de exposición de sus genitales al macho. Esta conducta se denomina **lordosis** (del riego *lordos*, que significa doblado hacia atrás). La hembra también suele apartar la cola (si tiene) y mantenerse lo suficientemente rígida como para soportar el peso del macho. Sin embargo, a menudo la conducta de los roedores hembra en la iniciación de la copulación es muy activa. Ciertamente, si un macho intenta copular con un roedor hembra que no esté en estro, ésta o huirá activamente o lo rechazará. Pero cuando una hembra se encuentra en un estado receptivo, a menudo se aproxima al macho, le acaricia con el hocico, huele sus genitales, y muestran las conductas características de su especie. Por ejemplo, exhiben saltos rápidos y de corta duración, así como movimientos rápidos de las orejas, que los machos encuentran irresistibles (McClintock y Adler, 1978).

La conducta sexual de los roedores hembras depende de las hormonas gonadales presentes durante el estro: el estradiol y la progesterona. En la ratas, el estradiol aumenta unas 40 horas antes de que la hembra se vuelva receptiva; justo antes del inicio de la receptividad, el cuerpo lúteo comienza a segregar grandes cantidades de progesterona (Feder, 1981). Las ratas ovariectomizadas (ratas a las que se les han extirpado los ovarios) no son sexualmente activas. Aunque la receptividad sexual puede producirse en roedores ovariectomizados mediante la administración de, únicamente, elevadas dosis de estradiol, el tratamiento más efectivo es aquel que reproduce la secuencia normal de hormonas: una pequeña cantidad de estradiol, seguido de progesterona. La progesterona por sí sola resulta ineficaz; por lo tanto el estradiol hace posible su eficacia. El efecto permisivo del estradiol requiere unas 16-24 horas, después de las cuales la inyección de progesterona produce conductas receptivas durante una hora (Takahashi, 1990). Los mecanismos neurales responsables de estos efectos se describe en más adelante en este mismo capítulo.

Los estudios con mutaciones dirigidas confirman la importancia del estradiol y la progesterona en la conducta sexual de roedores hembra. Rissman y cols. (1997) encontraron que las hembras de ratones sin receptores de estrógenos no eran receptivas a los machos incluso después del tratamiento con estradiol y progesterona, y Lydon y cols. (1995) observaron efectos similares en ratones hembras sin receptores de progesterona.

La secuencia del estradiol seguido de la progesterona tiene tres efectos en las ratas hembras: incrementa su receptividad, su propioceptividad y su atractivo. La *receptividad* se refiere a la capacidad y disposición para copular (para aceptar los avances del macho manteniéndose quieta y mostrando lordosis cuando éste intenta montarla). La *propioceptividad* se refiere al deseo de copular, demostrado por el hecho de buscar al macho y llevar a cabo conductas que tienden a excitar el interés sexual de éste. El *atractivo* se refiere a los cambios fisiológicos y conductuales que afectan al macho. Las ratas macho (al igual que muchos otros mamíferos macho) son más sensibles a las hembras que están en estro («en celo»). Los machos

oxitocina Hormona segregada por la neurohipófisis; provoca la contracción de la musculatura lisa de los conductos de leche, el útero y el sistema de eyaculación masculino; también actúa como neurotransmisor cerebral.

prolactina Hormona de la adenohipófisis, necesaria para producir leche; tiene un efecto inhibitorio sobre la conducta sexual masculina.

lordosis Reflejo sexual espinal que puede observarse en muchas hembras de mamíferos cuadrúpedos; consiste en arquear la espalda como respuesta a la aproximación de un macho o a un contacto en los flancos, lo que produce la elevación de los cuartos traseros.

ignorarán a las hembras ovariectomizadas, pero las inyecciones de estradiol y progesterona restauran su atractivo (y también cambian su conducta hacia el macho). Los estímulos que excitan el interés sexual de las ratas macho incluyen el olor y la conducta de la hembra. En algunas especies también hay cambios visibles tales como el abultamiento de la piel de la región genital en el mono hembra, que también afectan a su atractivo sexual.

Efectos organizadores de los andrógenos sobre la conducta: masculinización y desfeminización

El dicho «la tendencia de la naturaleza es crear una hembra» es aplicable tanto a la conducta sexual como a los órganos sexuales. Así, si el cerebro de un roedor *no* es expuesto a andrógenos durante un período crítico del desarrollo, el animal presentará conductas sexuales femeninas de adulto (si entonces se administran estradiol y progesterona). Por suerte para los experimentadores, en las ratas y en varias otras especies de roedores, que nacen en condiciones de bastante inmadurez este período crítico tiene lugar poco después del nacimiento. Así, si se castra una rata macho inmediatamente después del nacimiento, se le permite llegar a la vida adulta, y entonces se le administran inyecciones de estradiol y progesterona, responderá a la presencia de otro macho arqueando su espalda y presentando los cuartos traseros. En otras palabras, actuará como si fuera una hembra (Blaustein y Olster, 1989).

Por el contrario, si se expone el cerebro de un roedor a andrógenos durante el desarrollo, ocurren dos fenómenos: la desfeminización conductual y la masculinización conductual. La *desfeminización conductual* se refiere a los efectos organizadores de los andrógenos que impiden que el animal muestre una conducta sexual femenina en la etapa adulta. Como veremos del próximo capítulo, este efecto se consigue suprimiendo el desarrollo de los circuitos neurales que controlan la conducta sexual de la hembra. Por ejemplo si se ovariectomiza a un roedor hembra y se le inyecta testosterona inmediatamente después del nacimiento, no responderá a una rata macho cuando sea adulta y se le inyecte estradiol y progesterona. La *masculinización conductual* hace referencia al efecto organizador de los andrógenos que permite a los animales mostrar de adultos la conducta sexual masculina. Este efecto se consigue estimulando el desarrollo de los circuitos neurales que controlan la conducta sexual del macho. Por ejemplo, en el caso anterior, si a la hembra adulta se le administra testosterona de adulto en vez de estradiol y progesterona, entonces presentará la conducta de monta e intentará copular con hembras receptivas (véase Breedlove, 1992, y Carter, 1992, para referencias a estudios específicos). (Véase la *figura 10.8*).

Tratamiento hormonal

Inmediatamente después del nacimiento	Quando la rata se ha desarrollado completamente	Conducta sexual resultante	
Ninguno	E + P	Hombre: sí	Macho: no
Ninguno	Testosterona	Mujer: no	Macho: no
Efecto activador del estradiol y la progesterona en animales no androgenizados			
Testosterona	E + P	Hembra: no	Macho: no
Testosterona	Testosterona	Hembra: no	Macho: no
Evidencia de <i>desfeminización</i> : Con Estradiol + progesterona no se logra facilitar una conducta sexual femenina			
Evidencia de <i>masculinización</i> : La testosterona facilita una conducta sexual masculina			

figura 10.8

Efectos organizativos de la testosterona. Durante el período perinatal, la testosterona masculiniza y desfeminiza la conducta sexual de los roedores.

La investigación de Moore y sus colaboradores (revisada por Moore, 1986) indica que algunos de los efectos masculinizantes y feminizantes de los andrógenos son, incluso, más indirectos. Como veremos posteriormente en este capítulo, la rata hembra dedica una cantidad considerable de tiempo a lamer la región genital de sus crías. Esta conducta es muy útil porque estimula la micción y permite que la madre ingiera el agua y los minerales liberados por las crías, de manera que puedan ser reciclados en su leche.

Moore y sus colaboradores descubrieron que las madres dedican mucho más tiempo a lamer a las crías machos y se preguntaron si ésto podría tener algún efecto sobre la conducta sexual de estas crías posteriormente. De hecho, así fue. En primer lugar, los experimentadores encontraron que los andrógenos provocaban la secreción de una sustancia química dolorosa en la orina de las crías macho, lo que resultaba atractivo para las madres. En segundo lugar, encontraron que si destruían la capacidad de la madre para detectar el olor, las madres no podían prestar especial atención a los machos (dichos machos mostraban una disminución de su conducta sexual cuando eran adultos). Pero si los experimentadores cepillaban cada día los genitales de las crías macho con un pequeño pincel, estos animales mostraban un incremento de su conducta sexual cuando crecían. Por lo tanto, al menos algunos de los efectos organizadores de los andrógenos actúan a través de un intermediario, la madre.

Efectos de las feromonas

Las hormonas transmiten mensajes de una parte del cuerpo (la glándula secretora) a otra (el tejido diana). Otra clase de sustancias químicas, denominadas **feromonas**, transmiten mensajes de un animal a otro. Algunas de estas sustancias, al igual que las hormonas, afectan a la conducta reproductora. Karlson y Luscher (1959) acuñaron el término a partir del término griego *pherien*, «transportar», y *horman* «excitar». Las feromonas son liberadas por un animal y afectan directamente a la conducta o a la fisiología de otro. En los mamíferos, la mayoría de las feromonas se detecta mediante el olfato.

Las feromonas pueden afectar a la fisiología y a la conducta reproductora. Vamos a considerar en primer lugar los efectos sobre la fisiología de la reproducción. Cuando los ratones hembras se establecen juntos, sus ciclos de estro se lentifican y acaban por detenerse. Este efecto es conocido como el **efecto Lee-Boot** (van der Lee y Boot, 1955). Si se expone a estos grupos de hembras al olor del macho (o al de su orina) sus ciclos de estro vuelven aparecer y tienden a sincronizarse. Este efecto es conocido como **efecto Whitten** (Whitten, 1959). El **efecto Vandenberg** (Vandenberg, Whittett y Lombardi, 1975) consiste en la aceleración del inicio de la pubertad en un roedor hembra provocado por el olor del macho. Tanto el efecto W como el efecto V están provocados por un conjunto de componentes que sólo están presentes en la orina de machos adultos intactos (Ma, Miao y Novotny, 1999; Novotny y cols., 1999); la orina de un macho joven o castrado no produce ese efecto. Por lo tanto, la producción de esta feromona requiere la presencia de testosterona.

El **efecto Bruce** (Bruce, 1960a, 1960b) es un fenómeno especialmente interesante: cuando una hembra de ratón recién preñada se encuentra con un ratón macho normal distinto a aquel con el que se ha apareado, es muy probable que la gestación se malogre. También este efecto está causado por sustancias segregadas en la orina de los machos intactos (pero no en la de los machos que han sido castrados). Por consiguiente, un ratón macho que se encuentra con una hembra preñada es capaz de malograr el nacimiento de las crías que llevan el material genético de otro macho y posteriormente fecundar el mismo a la hembra. Este fenómeno es ventajoso incluso desde el punto de vista de la hembra. El hecho de que el nuevo macho haya conseguido dominar el territorio del macho viejo indica que, seguramente, está más sano y es más fuerte, y que por lo tanto sus genes contribuirán a la formación de una camada que tiene más posibilidades de sobrevivir.

Como se vio en el capítulo 7, la detección de los olores es posible gracias a los bulbos olfativos, que constituyen el sistema olfativo primario. Sin embargo, los cuatro efectos que ejercen las feromonas sobre los ciclos reproductivos, parecen estar mediados por otro órgano —el

órgano vomeronasal (OVN)— que consiste en un pequeño grupo de receptores sensoriales dispuestos alrededor de una bolsa conectada mediante un canal con el conducto nasal. El órgano vomeronasal, presente en todas las categorías de mamíferos, excepto en los cetáceos (ballenas y delfines), proyecta al **bulbo olfativo accesorio**, situado inmediatamente detrás del bulbo olfativo (Wysocki, 1979), (véase la **figura 10.9**). El OVN contiene dos amplias familias de multigenes de moléculas receptoras de ligandos de proteínas-G (V1R y V2R), que son responsables de la detección de las sustancias químicas que actúan como feromonas (1995; 1997). Estas moléculas receptoras están lejanamente relacionadas con las presentes en el epitelio olfativo.

Es probable que el órgano vomeronasal no detecte moléculas transportadas por el aire, como el epitelio olfativo, sino que sea sensible a compuestos no volátiles que se encuentran en la orina y en otras sustancias. De hecho, la estimulación de un nervio de la región nasal del hamster hace que el fluido sea bombeado al órgano vomeronasal lo que expone a los receptores a cualquier sustancia que puede estar presente (Meredith y O'Connell, 1979). Este bombeo se activa cada vez que el animal encuentra un estímulo nuevo (Meredith, 1994).

La extirpación del bulbo olfativo accesorio altera el efecto Lee-Boot, el efecto Whitten, el efecto Vandenberg, y el efecto Bruce; por lo tanto el sistema vomeronasal es

feromona Sustancia química liberada por un animal, que afecta a la conducta o a la fisiología de otro animal; por lo general actúa a través del olfato o del gusto.

efecto Lee-Boot Lentificación o eventual desaparición del ciclo estral en grupos de animales hembras que viven juntos; está provocado por una feromona en la orina del animal; se observó por primera vez en ratones.

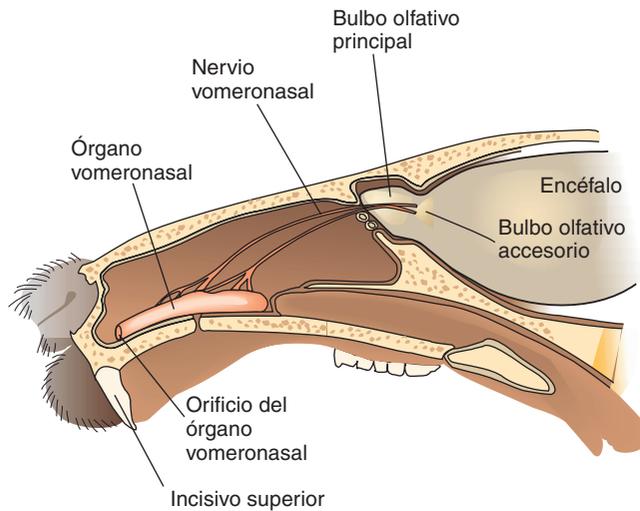
efecto Whitten Sincronización de los ciclos menstruales o ciclos estrales en un grupo de hembras, lo cual sólo ocurre cuando hay una feromona en la orina del macho.

efecto Vandenberg Adelanto del comienzo de la pubertad, observado en animales hembras que conviven con machos; está provocado por una feromona presente en la orina de los machos; inicialmente se observó en ratones.

efecto Bruce Cese de la gestación provocado por el olor de una feromona existente en la orina de otro macho distinto al que fecundó a la hembra; se observó por primera vez en ratones.

órgano vomeronasal (OVN) Órgano sensorial que detecta la presencia de determinadas sustancias químicas, especialmente cuando se olfatea activamente un líquido; media el efecto de ciertas feromonas.

bulbo olfativo accesorio Estructura neural, localizada en el bulbo olfativo principal, que recibe información desde el órgano vomeronasal.

**figura 10.9**

Sistema olfatorio accesorio de los roedores.

(Adaptado de Wysocki, C. J. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 1979, 3, 301-341).

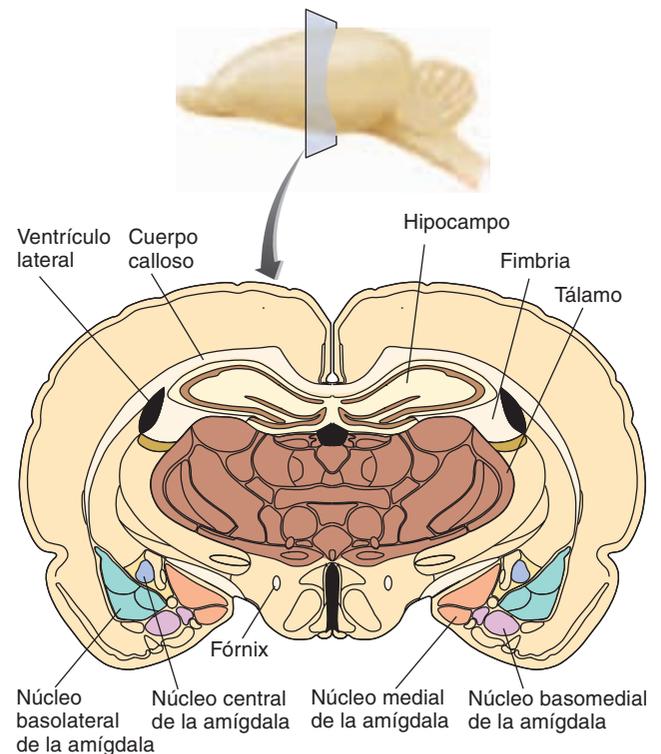
esencial para aparición de dichos fenómenos (Halpern, 1987). El bulbo olfativo accesorio envía axones al **núcleo medial de amígdala**, que su vez proyecta al área preóptica del hipotálamo anterior así como al núcleo ventromedial del hipotálamo. (Como veremos en el capítulo 7, estas mismas proyecciones las tiene el bulbo olfativo principal). Por lo tanto, los circuitos neurales responsables de los efectos de estas feromonas parecen involucrar a estas regiones. Como veremos posteriormente, el área preóptica, la amígdala medial y el núcleo ventromedial del hipotálamo juegan papeles importantes en las conductas reproductoras (véase la **figura 10.10**).

El efecto Bruce implica un aprendizaje; la hembra obviamente aprende a reconocer el olor del macho con el que se ha apareado, puesto que su olor no le provoca el aborto si se encuentra con él posteriormente. Este aprendizaje parece requerir la actividad de un conjunto de axones noradrenérgicos que penetran en los bulbos olfativos y establecen sinapsis tanto con neuronas del bulbo olfativo principal como del accesorio. Keverne y de la Riva (1982) encontraron que si se destruían estos axones mediante infusiones de 6-hidroxidopamina (6-HD), los ratones hembras no aprendían a reconocer el olor del macho que se había apareado con ellas; incluso el olor de ese macho podía provocar un aborto.

núcleo medial de la amígdala Núcleo que recibe información olfativa desde el bulbo olfativo y el bulbo olfativo accesorio; está implicado en los efectos de los olores y las feromonas sobre la conducta reproductora.

Es posible que los estímulos asociados con la copulación desencadenen el mecanismo noradrenérgico e «impriman» el olor del macho en la hembra, asegurando que ésta no abortará si posteriormente se encuentra con su olor. De hecho, Rosser y Keverne (1985) encontraron que la estimulación vaginal incrementa la actividad de los axones noradrenérgicos que inervan los bulbos olfativos. Tal como han mostrado otros estudios (Gray, Freeman y Skinner, 1986; Leon, 1987), para el aprendizaje olfativo es necesaria la liberación de noradrenalina en los bulbos olfativos.

Halem, Cherry y Baum (2001) encontraron que el apareamiento cambiaba la respuesta de las neuronas en la amígdala medial ante el olor del macho con el que la hembra se había apareado. Cruzaron un grupo de ratones hembras con un macho y a otro grupo de hembras les expusieron simplemente a la estimulación de un lecho que contenía orina de otros ratones macho. 42 horas después, expusieron ambos grupos de ratones a dos tipos de lecho: el lecho que contenía la orina «familiar» (del macho con el que la hembra se había apareado o simplemente olido) y orina «no familiar», de un macho de una cepa genéticamente distinta. Las neuronas de la amígdala medial de las hembras que no se habían apareado, respondían de la misma manera tanto a la orina

**figura 10.10**

Sección coronal del cerebro de rata en la que se muestra la localización de la amígdala.

(Adaptado de Swanson, L. W. *Brain Maps: Structure of the Rat Brain*. New York: Elsevier, 1992).

«familiar como a la no familiar», pero las neuronas de la amígdala medial de las hembras que se habían apareado mostraron un incremento de la activación sólo ante la orina «no familiar». En otras palabras el acto de aparearse instruye al sistema vomeronasal para ignorar la feromonas asociada con el olor del macho cuestión.

Más allá de los efectos sobre la fisiología reproductora, algunas feromonas afectan directamente a la conducta. Por ejemplo, las feromonas presentes en las secreciones vaginales de la hembra de hámster, estimulan la conducta sexual de los machos. Los machos se ven atraídos por las secreciones de las hembras, y huelen y lamen los genitales de las hembras antes de la copulación. De hecho, parece haber dos categorías de feromonas: una detectada por el órgano vomeronasal y otra detectada por el epitelio olfativo; la conducta de apareamiento del hámster macho se altera sólo si se interrumpen *ambos* sistemas (Powers y Winans, 1975; Winans y Powers, 1977). Como hemos visto, tanto los sistemas olfativo primario como accesorio envían fibras al núcleo medial de la amígdala. Lehman y Winans (1982) encontraron que las lesiones de la amígdala medial abolía la conducta sexual del hámster macho. Por lo tanto, la amígdala es parte del sistema que media los efectos las feromonas sobre la conducta sexual de los hámsteres macho.

Singer y sus colaboradores (Singer y cols., 1986; Singer, 1991; Jang, Singer y O'Connell, 2001) consiguieron aislar y analizar la estructura molecular de una feromona de las secreciones vaginales de los hámsteres hembra que provoca atracción sexual, una proteína que ellos denominaron *afrodisina*. Probaron la eficacia de esta feromona impregnándola en los cuartos traseros de un hámster macho anestesiado; otros machos de prueba que olían la sustancia intentaban montar al animal. Magert y cols., (1999) encontraron que el gen responsable de la producción de afrodisina está activo en las células del útero y la vagina del hámster, y Pes y cols., (1998) encontraron evidencia de una proteína que se unía a sustancias olorosas y que era similar a la afrodisina del epitelio olfativo del ratón.

Algunas pruebas sugieren que los machos también podrían producir feromonas sexuales que afectan a la conducta de las hembras. Si se les deja elegir, las ratas hembras receptivas prefieren estar cerca de los machos normales antes que de los machos que han sido castrados; esta preferencia desaparece si se destruye su órgano vomeronasal (Romero y cols., 1990). Halem, Baum y Cherry (2001) encontraron que las neuronas del OVN respondían de manera distinta en los ratones hembras que en los machos; las neuronas del OVN nasal de la hembra de ratón se activaban por el olor de la orina del macho pero no por la orina de la hembra; en machos se observaba lo contrario (véase la *figura 10.11*).

Parece ser que en humanos ocurren también algunos fenómenos relacionados con las feromonas. McClintock (1971) estudió el ciclo menstrual de las mujeres que asistían a un colegio universitario femenino. Encontró que las

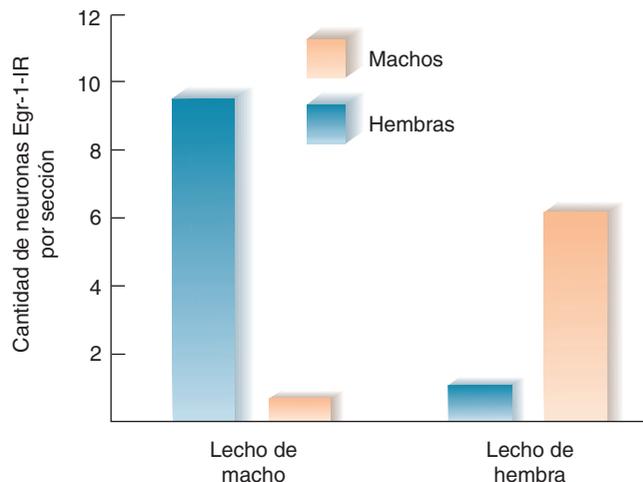


figura 10.11

Activación de neuronas del órgano vomeronasal basal de ratones machos y hembras expuestos al contacto con lecho que contenía orina de ratones machos o hembras. Egr-1 es una proteína similar a la proteína Fos; por lo tanto, su presencia indica activación neural.

(Adaptado de Halem, H. A., Baum, M. J., y Cherry, J. A. *Journal of Neuroscience*, 2001, 21, 2474–2480).

mujeres que pasaban una gran parte del tiempo juntas, tendían a presentar ciclos sincronizados —sus períodos menstruales se iniciaban con una diferencia de uno o dos días entre ellas—. Además, las mujeres que pasaban regularmente un tiempo con varones tendían a presentar ciclos más cortos que las que raramente lo hacían (¿o que no tenían la oportunidad de estar expuestas a su olor?).

Russell, Switz y Thompson (1980) obtuvieron evidencia directa de que los estímulos olfativos pueden sincronizar los ciclos menstruales de las mujeres. Los investigadores recogieron muestras diarias del sudor axilar de una mujer. Disolvieron las muestras en alcohol y mojaron con ellas el labio superior de un grupo de mujeres tres veces a la semana, en el orden en el que las muestras fueron obtenidas. Los ciclos de las mujeres que recibieron el extracto (pero no los de sujetos control a las que se mojaba los labios con alcohol puro) empezaron a sincronizarse con el ciclo de la donante. Estos resultados fueron confirmados por estudios similares llevados a cabo por Stern y McClintock (1998) quienes encontraron que componentes de la axila de mujeres, tomados alrededor del momento de la ovulación, alargaban los ciclos menstruales de otras mujeres, y los componentes tomados en momentos posteriores del ciclo los acortaban. Shinohara y cols. (2001) encontraron que estos efectos se debían a cambios en la tasa de secreción de HL inducidos por feromonas.

Varios estudios han encontrado que dos componentes presentes en el sudor humano tienen distintos efectos en varones y mujeres. Jacob y McClintock (2000) encon-

traron que la sustancia química *androstadiona* incrementa la alerta y el humor positivo en mujeres pero disminuye el humor positivo en varones. Un estudio con imágenes funcionales de Savic y cols. (2001) encontró que la androstadiona activaba el área preóptica y el hipotálamo ventromedial en mujeres, mientras que la sustancia estrogénica *estratetraína* activaba el núcleo paraventricular y el hipotálamo dorsomedial en varones.

Dos estudios recientes sugieren que varones y mujeres pueden poseer hormonas que sirven para atraer a potenciales parejas sexuales. Un estudio doble ciego de Cutler, Friedmann y McCoy (1998) encontró que los varones que utilizaban una colonia para después del afeitado que contenía una sustancia denominada 10X, vendida comercialmente como una feromona masculina, mostraban un incremento de la frecuencia de sus encuentros sexuales y del número de veces que dormían con su pareja romántica. Aproximadamente el 41 por ciento de los varones que utilizaban la feromona mostraron un incremento de tres o más conductas sociosexuales, comparado con aproximadamente el 9,5 por ciento de los usaron un placebo. Otro estudio doble ciego, de McCoy y Pitino (2002), siguió un procedimiento similar y encontró resultados similares con mujeres que utilizaron un perfume mezclado con un 10:13, una sustancia que se vende comercialmente como feromona femenina. Este estudio encontró que aproximadamente el 74 por ciento de las mujeres mostraban un incremento de tres o más conductas sociosexuales, comparado con aproximadamente el 23 por ciento de aquellas que usaron un placebo. Los autores de estos estudios concluyeron que las sustancias químicas convirtieron a sus portadores en miembros más atractivos para el otro sexo.

Un examen más cuidadoso de los datos sugiere que la magnitud del fenómeno no es tan grande como pueda parecer. Por ejemplo, en el estudio de McCoy y Pitino, se encontró que las mujeres del grupo de la feromona estaban teniendo encuentros cada 11.1 días (de media) antes de que la sustancia fuera mezclada con su perfume. Después de la mezcla del perfume, tuvieron encuentros cada 7,3 días. Por contrario las mujeres del grupo placebo estaban teniendo encuentros cada 5,5 días (más del doble de las mujeres del grupo de la feromonas), y este número disminuyó hasta una vez cada 9,1 días después de que su perfume fuera mezclado con el placebo. En otras palabras, la disminución de la frecuencia de los encuentros de las mujeres en el grupo placebo fue mayor que el incremento de las mujeres del grupo de la feromonas. Estos resultados necesitan claramente estudios posteriores.

Aparte del hecho de que las feromonas puedan jugar o no un papel en la atracción sexual en los humanos, el olor familiar de una pareja sexual tiene, probablemente, un efecto positivo en la activación sexual —del mismo modo que la visión de esta pareja o el sonido de su voz. Generalmente, no somos conscientes del hecho, pero podemos identificar a otras personas basándonos en indicios olfati-

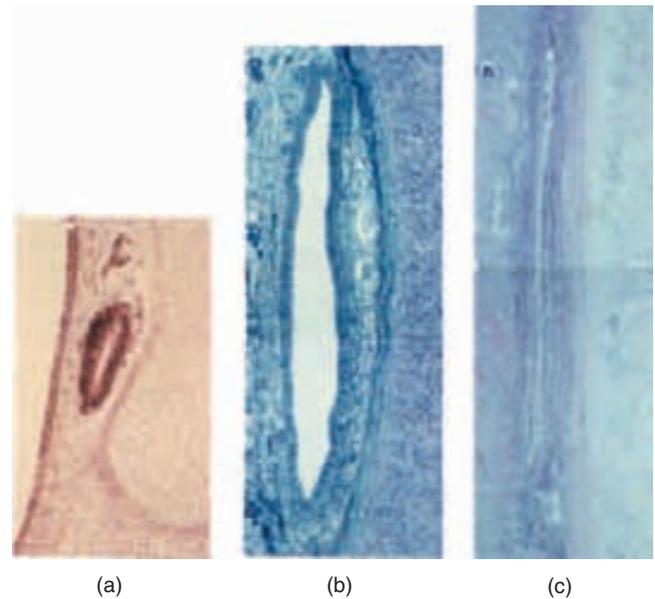


figura 10.12

Fotomicrografías de secciones transversales del órgano vomeronasal humano. A) Feto de 10 semanas. B) Bebé recién nacido. C) Adulto de 45 años.

(De Monti-Bloch, L., Jennings-White, C., y Berliner, D. L. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1998, 855, 373–389).

vos. Por ejemplo, en un estudio de Russell (1976) se encontró que las personas podían distinguir por el olor entre las camisetas que ellos habían llevado y los que habían llevado otras personas. También podían decir si la persona que había llevado la camiseta que se les presentaba era un hombre o una mujer. Por lo tanto parece probable que varones y mujeres puedan *aprender* a sentirse atraídos por los olores característicos de sus parejas, del mismo modo que pueden aprender a sentirse atraídos por el sonido de su voz. En una situación como ésta, los olores actúan simplemente como indicios sensoriales, no como feromonas.

Hasta hace poco, la mayoría de los investigadores creía que la nariz humana no contenía ningún órgano vomeronasal, y por lo tanto asumían que todos los efectos de las feromonas en humanos implicaban la actividad del sistema olfativo principal. Sin embargo, estudios recientes sugieren que sí tenemos tal órgano y que éste contiene neuronas quimiosensibles. Dos cirujanos plásticos, García-Velasco y Mondragón (1991) examinaron la mucosa activa de 1000 pacientes durante la reconstrucción quirúrgica de sus narices y encontraron órganos vomeronasales en prácticamente todos los casos. Este órgano mide entre 2-10 mm de largo y 1 mm de diámetro, y está situado a lo largo del septum nasal (puente de tejido entre las fosas nasales), aproximadamente a 2 cm de la apertura de las fosas. El OVN puede ser visto incluso mediante un barrido de la nariz con IRM (Abolmaali y cols., 2001). (Véase la *figura 10.12*.)

Ciertamente, no hay duda de que el órgano vomeronasal existe en humanos. Sin embargo, no todos los investigadores están de acuerdo en que el OVN detecte feromonas. La densidad de neuronas en el OVN es muy escasa, y los investigadores todavía no han conseguido trazar las conexiones neurales desde este órgano hasta el cerebro (Doty, 2001), lo que ha llevado a algunos investigadores a la conclusión de que el OVN es un órgano vestigial como lo es el apéndice humano. La evidencia muestra con claridad que la fisiología reproductora humana está afectada por las feromonas, pero es posible que estas señales químicas sean detectadas por el sistema olfativo «estándar»—las células receptoras del epitelio olfativo— y no por las células del OVN.

Conducta sexual humana

La conducta sexual humana, al igual que la de otros mamíferos, está influida por los efectos activadores de las hormonas gonadales y, casi seguro, también por los efectos organizadores. Pero como veremos en las secciones siguientes, los efectos de estas hormonas son distintos en nuestra especie, especialmente en las mujeres.

Si las hormonas tienen efectos organizadores sobre la conducta sexual humana, tienen que ejercer estos efectos alterando el desarrollo del cerebro. A pesar de que hay evidencias claras de que la exposición prenatal a los andrógenos afecta al desarrollo del cerebro humano, todavía no podemos estar seguros de que esta exposición tenga efectos conductuales que perduren a largo plazo. Las pruebas que tratan de este tema se discuten posteriormente, en la sección de orientación sexual.

Efectos activadores de las hormonas sexuales en las mujeres

Como hemos visto, la conducta sexual de la mayoría de las hembras de mamíferos no primates está controlada por las hormonas ováricas estradiol y progesterona. (En algunas especies, tales como gatos y conejos, sólo es necesario el estradiol). Como indica Wallen (1990), las hormonas ováricas, no sólo controlan la *disposición* (o incluso, deseo) de una hembra en estro para copular, sino también su *habilidad* para copular. Es decir, una rata macho no puede copular con una hembra que no esté en estro. Incluso si la pudiera dominar y montarla, la hembra no mostraría la respuesta de lordosis y el macho sería incapaz de lograr la penetración. Por lo tanto parece que el proceso evolutivo ha seleccionado animales que sólo se aparean en el período en el que la hembra puede quedarse preñada. El control neural de la respuesta de lordosis y los efectos de las hormonas ováricas sobre ella, se describen más adelante en este capítulo.

En los primates superiores (incluida nuestra propia especie), la habilidad para copular no está controlada por las hormonas ováricas. No hay barreras físicas para el

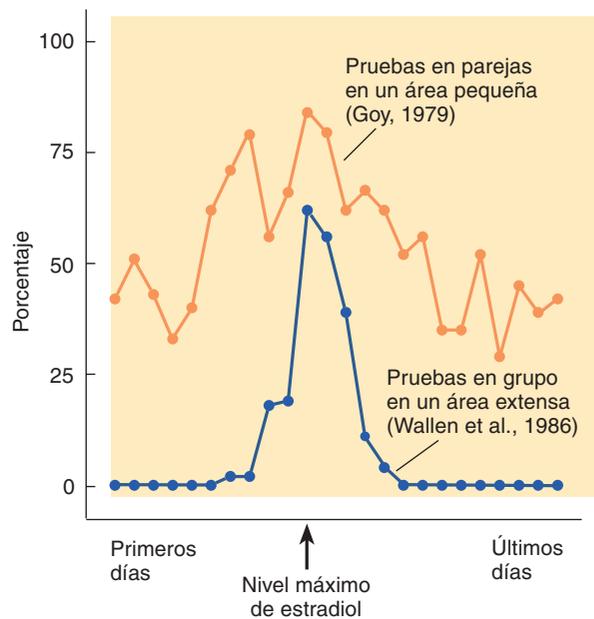


figura 10.13

Porcentaje de pruebas en las que la eyaculación tuvo lugar durante el ciclo menstrual de un mono hembra.

(Adaptado de Wallen, K. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1990, 14, 233-241; after Goy, 1979 and Wallen et al., 1984).

encuentro sexual en ningún momento del ciclo menstrual. Si una mujer u otra hembra de primates consiente en tener actividad sexual en cualquier momento (o es forzada a ello por el macho), el encuentro puede, ciertamente, tener lugar.

Aunque las hormonas ováricas no *controlan* la actividad sexual de las mujeres, si pueden tener influencia sobre su interés sexual. Los estudios iniciales mostraron que las fluctuaciones en los niveles de hormonas ováricas sólo tenían un efecto menor sobre el interés sexual de las mujeres (Adams, Gold y Burt, 1978; Morris y cols., 1987). Sin embargo, tal como señaló Wallen (1990), estos estudios han sido llevados a cabo casi todos, con mujeres casadas que vivían con sus maridos. En las relaciones monógamas, estables, en las que la pareja suele estar junta todos los días, la actividad sexual puede ser iniciada por cualquiera de los dos. Normalmente el marido no fuerza a su mujer a tener relaciones sexuales, pero incluso aunque ella no esté interesada en tenerlas en un momento dado, puede que quiera tenerlas debido al afecto que siente por su pareja. Por lo tanto, los cambios en el interés sexual y la excitabilidad podrían no verse siempre reflejados por cambios en la conducta sexual. De hecho, en un estudio con parejas lesbianas (cuyos ciclos menstruales es muy probable que estuvieran sincronizados) se encontró un incremento significativo del interés y la actividad sexual durante los días intermedios de los ciclos de las mujeres (Matteo y Riss-

man, 1984), lo que sugiere que las hormonas ováricas *influyen* en el interés sexual de las mujeres.

Varios estudios han mostrado que la conducta sexual de monos hembra, al igual que la de las mujeres, sólo muestra una escasa relación con sus ciclos menstruales. Sin embargo, la mayoría de estos estudios han sido llevados a cabo con un número reducido en monos que vivían en jaulas pequeñas. Por lo tanto, el coito tenía tantas probabilidades de ser iniciado por el macho como por la hembra. Wallen y cols. (1986) observaron a monos hembra que vivían en grupos numerosos y en jaulas grandes, en una situación en la que las hembras podían buscar pareja sexual si querían pero también podían evitar contacto sexual si así lo preferían. La figura 10.13 contrasta los resultados de estos dos tipos de estudios; obsérvese que la actividad sexual de las hembras que vivían en grupos amplios mostraba una correspondencia estrecha con sus ciclos de hormonas ováricas (véase la *figura 10.13*).

Estos resultados plantean una cuestión interesante si todos los encuentros sexuales de una mujer fueran iniciados por ella, independientemente de los deseos de su pareja, ¿hallaríamos un efecto tan marcado de las hormonas ováricas como el que hallaron Wallen y colaboradores en monos? Según mostraron Alexander y cols. (1990), las mujeres que toman anticonceptivos orales (que impiden el ciclo normal de secreción de hormonas ováricas) tenían menos probabilidades de mostrar fluctuaciones del interés sexual durante el ciclo menstrual. Van Goozen y cols. (1997) encontraron que la actividad sexual iniciada por varones y por mujeres mostraba relaciones muy distintas según el ciclo menstrual de la mujer (y por tanto de su nivel de hormonas ováricas). La tasa con la que los varones iniciaban la actividad sexual era aproximadamente la misma a lo largo de todo el ciclo de la mujer, mientras que la actividad sexual iniciada por las mujeres mostraban un pico identificable alrededor del momento de la ovulación, cuando los niveles de estradiol eran más altos (véase la *figura 10.14*).

Wallen (2001) señaló que aunque las hormonas ováricas pueden afectar al interés sexual de la mujer, su conducta también puede estar influenciada por otros factores. Por ejemplo si una mujer no quiere quedarse embarazada y no tiene la confianza absoluta en su método anticonceptivo, puede evitar el encuentro sexual a mitad del ciclo, alrededor del momento de la ovulación —incluso si su interés sexual potencial está en el nivel máximo. Por otra parte, es más probable que las mujeres que *quieren* quedarse embarazadas inicien el encuentro sexual durante el tiempo en el que es más probable concebir.

Diversos estudios sugieren que los andrógenos pueden estimular el interés sexual de las mujeres. Existen dos fuentes principales de andrógenos en el cuerpo femenino: los ovarios y las glándulas suprarrenales. Los esteroides sexuales ováricos primarios son, por supuesto, el estradiol y la progesterona, pero estas glándulas también producen

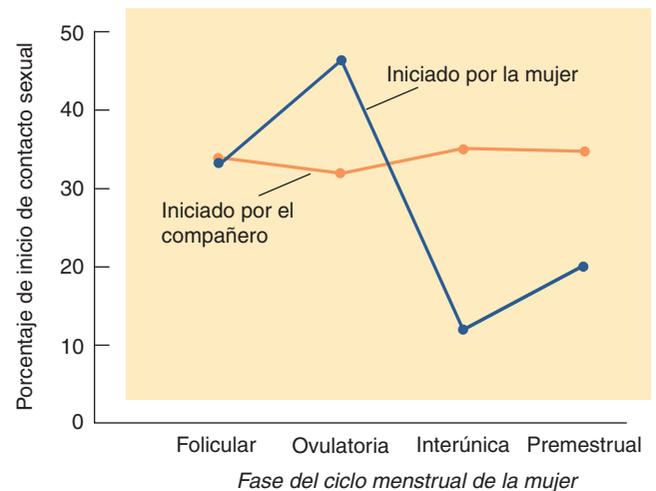


figura 10.14

Distribución de la actividad sexual de parejas heterosexuales iniciadas por el hombre y por la mujer.

(Adaptado de Wallen, K. *Hormones and Behavior*, 2001, 40, 339–357. After data from Van Goozen et al., 1997).

testosterona. Las glándulas suprarrenales producen otro andrógeno, la androstenediona, junto con otros esteroides adrenocorticales.

Las evidencias relativas al papel de los andrógenos sobre el interés sexual de las mujeres son de diversa índole (Wallen, 2001). La mayoría de los estudios que investigan este tema han utilizado dos metodologías: establecer correlaciones entre los niveles de andrógenos de la mujer y su interés y conducta sexual o evaluar los efectos de la administración de hormonas en mujeres que han pasado la menopausia o cuyos ovarios han sido extirpados. Actualmente, la conclusión más probable parece ser que aunque los andrógenos por sí mismos (en ausencia de estradiol) no estimulan el interés sexual de la mujer, si parecen amplificar los efectos del estradiol. Por ejemplo Shifren y cols. (2000) estudiaron un grupo de mujeres ovariectomizadas con edades comprendidas entre los 31-56 años que estaban recibiendo una terapia con estrógenos. Además del estrógeno, se les administró mediante un parche subcutáneo, un placebo, o una dosis de testosterona (se utilizaron dos tipos de dosis). Aunque el placebo produjo un efecto positivo, la testosterona incrementó en mayor medida la actividad sexual y la tasa de orgasmos. Las mujeres que recibieron la dosis más alta de testosterona mostraron un incremento de las fantasías sexuales, la masturbación y los coitos entre dos o tres veces por encima de su nivel basal; informaron asimismo de mayores niveles de bienestar.

Otra hormona, la oxitocina, también puede jugar un papel en la respuesta sexual de la mujer. Como hemos visto anteriormente en este capítulo, la oxitocina parecen esti-

mular las contracciones del útero y de la vagina que acompañan al orgasmo. Algunos investigadores han sugerido que la presencia de oxitocina antes de la actividad sexual podría incrementar el interés sexual de la mujer (Anderson-Hunt y Dennerstein, 1995).

Efectos activadores de las hormonas sexuales en varones

Aunque las mujeres y los mamíferos con ciclos de estro difieren en su reactividad comportamental a las hormonas sexuales, los hombres se parecen a otros mamíferos en su reactividad conductual a la testosterona. Con niveles normales pueden ser potentes y fértiles; sin testosterona la producción de espermatozoides cesa, y más pronto o más tarde también lo hace su potencia sexual. En un estudio doble ciego, Bagatell y cols. (1994) administraron a jóvenes varones voluntarios un placebo o un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), para suprimir la secreción de andrógenos testiculares. En dos semanas, los sujetos que recibieron el antagonista de la GnRH informaron de una disminución del interés sexual, las fantasías sexuales, y los coitos. Los hombres que recibieron dosis de testosterona restitutivas junto con el antagonista, no mostraron estos cambios.

La disminución de la actividad sexual después de la castración es bastante variable. Como mostraron Money y Ehrhardt (1972) algunos de los hombres pierden la potencia inmediatamente, mientras que otros muestran una disminución gradual y lenta a lo largo de varios años. Quizás al menos parte de la variabilidad se deba a la experiencia previa; la práctica, no sólo puede «perfeccionar», sino también impedir la disminución de la función. Aunque no existe evidencia directa de esta posibilidad en humanos, Wallen y sus colaboradores (Wallen y cols., 1991; Wallen, 2001) inyectaron una antagonista de la GnRH a siete monos rhesus machos adultos que formaban parte de un grupo más amplio. La inyección suprimió la secreción de testosterona, y la conducta sexual declinó después de una semana. Sin embargo la disminución estuvo relacionada con el rango social del animal y la experiencia sexual: los machos de más alto rango, con más experiencia sexualmente, continuaron copulando. De hecho, el macho con el rango más alto continuó copulando y eyaculando en la misma tasa que anteriormente, a pesar incluso de que su secreción de testosterona se suprimió durante al menos ocho semanas. La conducta de monta del mono de rango inferior desapareció totalmente y no reapareció hasta que la secreción de testosterona se recuperó del tratamiento anti-GnRH.

La testosterona no sólo afecta a la actividad sexual, sino que también se ve afectada por ella —incluso por el hecho de pensar en ella. Un científico afincado en una isla remota (anónimo, 1970) se afeitaba cada día con una maquinilla eléctrica y después pesaba los pelos. Justo antes de dejar la isla para visitar tierra firme (y compañía feme-

nina), su barba comenzó a crecer a mayor velocidad, dado que la tasa de crecimiento de la barba se relaciona con los niveles de andrógenos, este efecto indica que la anticipación la actividad sexual estimula la producción de testosterona. Confirmando estos resultados, Hellhammer, Hubert y Schurmeyer (1985) encontraron que el hecho de ver una película erótica incrementaba el nivel de testosterona de los hombres.

Como vimos anteriormente en este capítulo, la oxitocina y la prolactina podrían jugar un papel en la conducta sexual masculina. Ambas hormonas segregan durante el orgasmo y ambas podrían ser, al menos parcialmente, responsables del período refractario.

Orientación sexual

¿Qué es lo que controla la orientación sexual de una persona: el género de la pareja sexual preferida? Algunas personas (especialmente varones) que son esencialmente heterosexuales han tenido alguna experiencia homosexual en algún momento de sus vidas. Aunque muchos animales muestran ocasionalmente episodios de actividad sexual con un miembro del mismo sexo, la homosexualidad *exclusiva* parece ocurrir sólo en humanos (Ehrhardt y Meyer-Bahlburg, 1981). Los animales de otras especies, si no son exclusivamente heterosexuales, es probable que sean bisexuales, estableciendo relaciones sexuales con miembros de ambos sexos; en cambio, el número de varones y mujeres que se describen asimismo como exclusivamente homosexuales supera a los que se describen como bisexuales.

Algunos investigadores creen que la homosexualidad es el resultado de las experiencias infantiles, especialmente de las interacciones entre el niño y sus padres. Un estudio llevado a cabo a gran escala con varios centenares de varones y mujeres homosexuales por Bell, Weinberg y Hammersmith (1981) intentó evaluar los efectos de esos factores. Estos investigadores no hallaron ninguna prueba de que los homosexuales hubieran sido criados por madres dominantes o por padres sumisos, como habían sugerido algunos clínicos; el mejor predictor de la homosexualidad adulta era la propia manifestación de sentimientos homosexuales, que solía preceder a la actividad homosexual en unos tres años. Los investigadores concluyeron que sus datos no apoyaban las explicaciones sociales de la homosexualidad sino que eran consistentes con la posibilidad de que ésta estuviera, al menos en parte determinada biológicamente.

Si la homosexualidad tiene una causa fisiológica, ésta no consiste ciertamente en las variaciones en los niveles de hormonas sexuales durante la vida adulta. Muchos estudios han examinado los niveles de esteroides sexuales en varones homosexuales (Meyer-Bahlburg, 1984), y la gran mayoría de ellos han hallado que estos niveles son similares a los de los heterosexuales. Unos pocos estudios

sugieren que alrededor de un 30 por ciento de mujeres homosexuales presentan niveles elevados de testosterona (aunque inferiores a los que se encuentran en varones). Todavía no se conoce si estas diferencias están relacionadas con una causa biológica del lesbianismo o si las diferencias en el estilo de vida pudieran incrementar la secreción de testosterona.

Una causa biológica más probable de la homosexualidad, podría ser la existencia de diferencias sutiles en la estructura cerebral, causadas por diferencias en el grado de exposición prenatal a los andrógenos. Es posible, pues, el cerebro de los homosexuales varones no esté ni masculinizado ni desfeminizado, el de las mujeres homosexuales esté masculinizado y desfeminizado, y el de los bisexuales esté masculinizado, pero no desfeminizado. Por supuesto, esto no son más que *especulaciones* que hasta el momento no pueden sustentarse en datos en humanos; no son *conclusiones*. Deberían ser considerados como sugerencias para futuras investigaciones.

Androgenización prenatal de mujeres genéticas

La evidencia sugiere que los andrógenos prenatales pueden afectar a la conducta social humana y a la orientación sexual, así como a su anatomía. En un trastorno conocido como **hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)**, las glándulas suprarrenales segregan cantidades anómalas de andrógenos. (*Hiperplasia* significa «formación excesiva»). La secreción de andrógenos se inicia antes del nacimiento; por lo tanto, este síndrome provoca masculinización prenatal. Los niños nacidos con HSC se desarrollan normalmente; los andrógenos sobrantes no parecen tener efectos significativos. Sin embargo, una niña con HSC nacerá con clítoris de gran tamaño y es probable que sus labios vaginales estén parcialmente fusionados. (Como se muestra en la figura 10.4, el escroto y los labios mayores se desarrollan a partir del mismo tejido fetal). Si la masculinización de los genitales es pronunciada, este efecto se corrige quirúrgicamente. En cualquier caso, una vez diagnosticado el síndrome, se le administra a la persona una hormona sintética que suprime la secreción anómala de andrógenos.

Money, Schwartz y Lewis (1984) estudiaron a 30 mujeres jóvenes con antecedentes de HSC. Todas ellas habían nacido con un clítoris de tamaño aumentado y con labios parcialmente fusionados lo que había llevado al diagnóstico. (Unos pocos casos leves habían estado sin diagnosticar durante varios años). Una vez establecido el diagnóstico, habían sido tratadas con fármacos que suprimen la secreción de andrógenos suprarrenales y, en los casos necesarios, se había practicado la cirugía genital. Money y sus colegas pidieron a las jóvenes que describieran su orientación sexual. Un 37 por ciento de las mujeres se describía a sí mismo como bisexual u homosexual, el 40 por ciento manifestó ser exclusivamente hete-

rosuales, y el 23 por ciento restante se negó a hablar sobre su vida sexual. Si se excluyen de la muestra las mujeres que no contestaron, la proporción de homosexuales o bisexuales se eleva aún 48 por ciento.

El informe Kinsey sobre la sexualidad de las mujeres (Kinsey y cols., 1943) indicó que aproximadamente un 10 por ciento de las mujeres americanas habían tenido algún contacto sexual con otra mujer a la edad de 20 años; en la muestra de mujeres expuestas a andrógenos prenatales, el porcentaje era al menos cuatro veces mayor. Los resultados sugieren por lo tanto que la exposición del feto femenino a unos niveles de andrógenos anómalamente altos, afectan a la orientación sexual.

En un estudio llevado a cabo por Lijima y sus colaboradores (2001), encontraron que la androgenización prenatal podría ser responsable de otras conductas sexualmente dimórficas, más allá de la orientación sexual. Los investigadores pidieron a niños pequeños, incluyendo niñas con HSC, que hicieran dibujos. Normalmente, es más probable que los niños hagan dibujos utilizando colores oscuros y fríos y que incluyan objetos en movimiento tales como coches, camiones, trenes y aviones, mientras que las niñas es más probable que usen colores luminosos y cálidos y que incluyan personas, flores y mariposas. Los investigadores encontraron que la probabilidad de que aparecieran motivos masculinos en los dibujos de las niñas con HSC era muy alta (véase la *figura 10.15*).

Una posible explicación de la alta proporción de orientación sexual masculina en mujeres con HSC es que los andrógenos afecten al desarrollo del cerebro. Sin embargo, debemos recordar que estos andrógenos también afectan a los genitales; posiblemente los cambios en los genitales juegan un papel en el modelado del desarrollo de la orientación sexual de las niñas. Si las diferencias manifestadas en la orientación sexual *están* causadas por los efectos de los andrógenos prenatales sobre el desarrollo del cerebro, entonces podríamos concluir razonablemente que los andrógenos prenatales son también responsables del establecimiento de la orientación sexual de los varones.

Debido a los efectos masculinizantes de la HSC, algunos clínicos han sugerido que los padres con niñas fuertemente androgenizadas por este trastorno las eduquen como chicos y que no las sometan a procedimientos quirúrgicos que feminicen sus genitales. El razonamiento para esta estrategia es que la conducta social y la orientación sensual de una niña fuertemente androgenizada va a ser probablemente masculina, y que un clítoris de gran tamaño puede servir para el coito sexual con mujeres.

hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) Trastorno caracterizado por la hipersecreción de andrógenos en la corteza suprarrenal; en hembras provoca la masculinización de los genitales externos.



(a)



(b)



(c)

figura 10.15

Andrógenos prenatales y dibujos infantiles. A) Dibujo de una niña de cinco años. b) Dibujo de un niño de cinco años. C) Dibujo de una niña de cinco años con hiperplasia adrenal congénita.

(De Iijima, M., Arisaka, O., Minamoto, F., and Arai, Y. *Hormones and Behavior*, 2001, 20, 99–104).

Entre las desventajas se incluye el hecho de que los ovarios de las niñas tendrían que ser extirpados, lo que eliminaría la posibilidad de una procreación natural. (La

mayoría de las mujeres con HSC pueden concebir y criar hijos). Una revisión llevada a cabo por Bahlburg (2001) proporciona una discusión sensata y razonada sobre estos temas.

Como no resulta posible realizar experimentos controlados en humanos, algunos investigadores han centrado la atención en nuestros parientes cercanos, los monos, para ver si la exposición prenatal a los andrógenos ejerce efectos conductuales duraderos. Goy, Bercovitch y McBrair (1988) administraron inyecciones de testosterona a hembras gestantes. La hormona pasó a la circulación sanguínea de los fetos, masculinizándolos, y las hembras que habían sido expuestas a andrógenos durante la etapa temprana del desarrollo fetal nacieron con genitales masculinizados; los genitales de las que habían sido expuestas a andrógenos más tarde eran normales. *Ambos* grupos mostraron diferencias en su interacción sociosexual con los compañeros, mostrando una proporción de conductas sexuales masculinas más elevadas que la de las hembras normales. Por ejemplo, incluso siendo ya adultas jóvenes, las hembras de grupo con genitales normales seguían montando a sus compañeros más a menudo que las hembras normales. Estos resultados sugieren que los cambios en los genitales no pueden explicar todos los efectos conductuales de la exposición prenatal a los andrógenos en primates. Otra cuestión, por supuesto, es si los primates *humanos* comparten estas características.

Fracaso de la androgenización en varones genéticos

Como hemos visto, los varones genéticos con el síndrome de insensibilidad a los andrógenos se desarrollan como mujeres, con genitales externos femeninos —pero también con testículos y sin útero o trompas de Falopio—. Si a un individuo con este síndrome se le cría como niña, todo va bien. Normalmente se le extirpan los testículos porque menudo se vuelven cancerosos; pero si no, en el momento de la pubertad, el cuerpo madurará como el de una mujer debido a las pequeñas cantidades de estradiol producida por los testículos. (Si estos son extirpados, se le administrará al individuo estradiol para obtener el mismo resultado). En la edad adulta, el individuo se comportará sexualmente como mujer, aunque puede ser necesario un agrandamiento quirúrgico de la vagina. Las mujeres con este síndrome manifiestan tener una motivación sexual normal, incluyendo una frecuencia normal de orgasmos en el acto sexual.

Los estudios sobre la conducta sexual de personas con el síndrome de insensibilidad a los andrógenos, indican que tienden a ser muy «femeninas» (Money y Ehrhardt, 1972). No hay indicios de atracción sexual hacia las mujeres. Así, la falta de receptores para los andrógenos, parece impedir los efectos de los andrógenos, tanto masculinizantes como desfeminizantes, sobre el interés sexual de una persona. Si la falta de receptores para los andró-

genos provoca que una persona manifieste un interés sexual hacia los hombres, entonces es posible que los acontecimientos que interfieren con la androgenización prenatal en fetos masculinos pudieran incrementar la tendencia hacia la homosexualidad. Por supuesto también es posible que criar a un niño XY con síndrome de insensibilidad a los andrógenos como una niña pueda jugar un papel importante en la orientación sexual de la persona.

El caso presentado al inicio de este capítulo (Bruce/Brenda/David) sugiere que la identidad sexual de una persona y su orientación sexual están influidas fuertemente por factores biológicos y que no pueden cambiarse fácilmente por el modo en el que el niño es criado. Presumiblemente, la exposición prenatal y durante los primeros meses de vida del cerebro de Bruce a la testosterona, favoreció la emergencia de una identidad sexual masculina y una orientación hacia las mujeres como parejas sexuales y románticas. Afortunadamente estos casos son muy escasos. Sólo se ha descrito otro caso de ablación infantil del pene seguido de una reasignación de sexo (Bradley y cols., 1998). De pequeña, se describía la niña como un «marimacho» pero parece haber sido feliz con su identidad femenina. Sin embargo, ella se describía a sí misma como bisexual aunque atraída fundamentalmente por mujeres y en la actualidad está viviendo con una mujer.

Orientación sexual y cerebro

El cerebro humano es un órgano sexualmente dimórfico. Este hecho se sospechaba ya hace tiempo, incluso antes de la confirmación a través de estudios anatómicos y los estudios de metabolismo cerebral regional mediante TEP y RMf. Por ejemplo, los neurólogos descubrieron que los dos hemisferios del cerebro de una mujer parecen compartir las funciones cerebrales en mayor medida que los del cerebro de los varones. Si un varón sufre un accidente que daña el hemisferio izquierdo de su cerebro, tiene una probabilidad mayor de mostrar deterioro del lenguaje que una mujer con un daño similar. Probablemente, el hemisferio derecho de la mujer comparte las funciones lingüísticas con el izquierdo, de manera que el daño en un hemisferio es menos devastador que en los varones. El cerebro de los varones es como promedio algo mayor —aparentemente debido al hecho de que generalmente el cuerpo de los varones es más grande el de las mujeres—. Además, los tamaños de algunas regiones concretas del telencéfalo y el diencefalo son distintos en varones y mujeres, y la forma del cuerpo calloso también puede ser sexualmente dimórfica. (Para referencias específicas véase Breedlove, 1994, y Swaab, Gooren y Hofman, 1995).

La mayoría de los investigadores creen que el dimorfismo sexual en el cerebro humano es el resultado de la exposición diferencial a los andrógenos prenatales y durante el período postnatal temprano. Por supuesto, también pueden ocurrir cambios adicionales durante la pubertad, cuando se produce otra oleada de andrógenos. Las

diferencias pueden incluso deberse al distinto ambiente social entre varones y mujeres. Puesto que no podemos manipular los niveles de hormonas de los humanos antes y después del nacimiento, como lo podemos hacer en los animales de laboratorio, puede pasar mucho tiempo antes de que se puedan recoger suficientes pruebas que nos permitan llegar a conclusiones definitivas.

Varios estudios han examinado el cerebro de varones heterosexuales y homosexuales y de mujeres heterosexuales, fallecidos. Hasta el momento, estos estudios han encontrado diferencias en el tamaño de tres subregiones diferentes del cerebro: el núcleo supraquiasmático, un núcleo sexualmente dimórfico del hipotálamo, y la comisura anterior (Swaab y Hofman, 1990; LeVay 1991; Allen y Gorski, 1992). El lector ya está familiarizado con el núcleo supraquiasmático desde el capítulo 9; la comisura anterior es un fascículo que interconecta partes de los lóbulos temporales izquierdo y derecho. Los resultados mostraron que el núcleo supraquiasmático era mayor en los varones homosexuales que en los varones heterosexuales y las mujeres; un núcleo sexualmente dimórfico del hipotálamo (*el tercer núcleo intersticial del hipotálamo anterior, o 3-NIHA*) era mayor en los varones heterosexuales y menor de los varones homosexuales y las mujeres heterosexuales; se encontró asimismo que la comisura anterior era mayor varones homosexuales y mujeres heterosexuales y más pequeño en varones heterosexuales. Sin embargo, un estudio posterior no pudo replicar estos datos. Byne y cols. (2002) encontraron que el 3-NIHA era mayor en los varones heterosexuales que en las mujeres pero no encontraron una relación entre el tamaño de este núcleo y la orientación sexual en los varones.

Aunque en esta sección se ha estado tratando la orientación sexual —el sexo de la persona hacia la que un individuo se siente atraído romántica y sexualmente— hay otra característica sexual que se relaciona con diferencias estructurales del cerebro. Zhou y cols. (1995) hallaron que el tamaño de una región concreta del prosencéfalo, la subdivisión central del *núcleo del lecho de la estría terminal (NET)* es mayor en varones que en hembras. También encontraron que este núcleo era menor en varones transexuales que en mujeres. El tamaño de este núcleo era del mismo tamaño en varones homosexuales y heterosexuales. Por lo tanto, su tamaño está relacionado con la *identidad* sexual, no con la *orientación* sexual (véase la **figura 10.16**). Los varones transexuales son hombres que se consideran mujeres atrapadas en cuerpos de hombre. Algunos llegan a buscar ayuda médica para conseguir hormonas sexuales femeninas y operaciones de cambio de sexo. (La mayoría de los varones homosexuales tienen identidad sexual masculina; aunque se sienten atraídos sexual y románticamente hacia otros varones, no se consideran a sí mismos como mujeres, ni tampoco desean serlo). La investigación futura deberá confirmar si el NET juega de hecho a un papel en la identidad sexual de la persona.

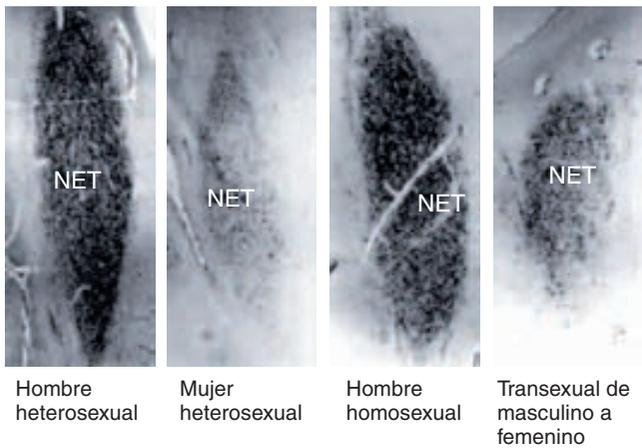


figura 10.16

Microfotografías de secciones de cerebro humano con la subdivisión central del núcleo del lecho de la estria terminal (NET).

(De Zhou, J.-N., Hofman, M. A., Gooren, L. J. G., and Swaab, D. F. *Nature*, 1995, 378, 68–70. Reprinted with permission).

No se puede concluir de modo definitivo que ninguna de las regiones cerebrales mencionadas en este apartado estén implicadas directamente en la orientación sexual de las personas (o en la identidad sexual), pero los resultados sugieren lo siguiente: los cerebros de las mujeres heterosexuales, los varones heterosexuales, y los varones homosexuales pueden haber sido expuestos a distintos patrones prenatales de hormonas. Las diferencias *reales* —si es que es cierto que la orientación sexual está de hecho determinada por la exposición prenatal a los andrógenos— podría residir en cualquier otro lugar del cerebro, pero tenemos al menos indicaciones de que las diferencias existen y de que la exposición a hormonas prenatales ejerce marcados efectos sobre la naturaleza de la sexualidad de una persona.

Posibles causas de las diferencias en el desarrollo cerebral

Si la orientación sexual se ve, de hecho, afectada por diferencias en la exposición a los andrógenos del cerebro en desarrollo, ¿qué factores pueden provocar que haya variaciones en esta exposición? Probablemente, algo debe provocar la disminución de los niveles de andrógenos prenatales a los que un varón homosexual está expuesto e incrementar los niveles a los que están expuestas las mujeres homosexuales. Como hemos visto, la hiperplasia suprarrenal congénita expone al feto en desarrollo a niveles de andrógenos elevados, pero la mayoría de las mujeres homosexuales no tiene HSC. Hasta el momento no se han propuesto otras posibles fuentes de niveles de andrógenos prenatales altos.

Estudios llevados a cabo con animales de laboratorio sugieren un acontecimiento que podría interferir poten-

cialmente con androgenización prenatal de los machos: el estrés maternal. Ward (1972) sometió a ratas gestantes a períodos de estrés confinándolas y exponiéndolas a una luz muy brillante, lo que suprime la producción de andrógenos en fetos macho. Las ratas machos nacidas de madres sometidas a estrés mostraban, comparadas con los sujetos control, una probabilidad menor de manifestar conducta sexual masculina y más probabilidades de manifestar conducta sexual femenina cuando recibían inyecciones de estradiol y progesterona. En otro estudio (Ward y Stehm, 1991) se mostró que la conducta de juego en ratas macho jóvenes cuyas madres habían sido sometidas a estrés durante la gestación se parecía más a la de las hembras que a la de los machos —es decir, los animales mostraban menos cantidad de peleas. Por lo tanto, los efectos conductuales provocados por el estrés prenatal no se restringen a cambios en la conducta sexual.

Otros estudios con animales de laboratorio han mostrado que más allá de los efectos conductuales, el estrés prenatal reduce el tamaño del núcleo sexualmente dimórfico del área preóptica, que normalmente es mayor en machos que en hembras y que (como veremos posteriormente en esta sección) juega un papel importante en la conducta sexual del macho (Anderson y cols., 1986). Aunque no se puede asumir que el estrés prenatal tenga efectos similares sobre cerebro y la conducta de los humanos y de los animales de laboratorio, los resultados de los trabajos mencionados son consistentes con la hipótesis de que la homosexualidad masculina podría estar relacionada con acontecimientos que reducen la exposición prenatal a los andrógenos.

Estudios llevados a cabo por Blanchard y sus colaboradores (para una revisión véase Blanchard, 2001) sugieren otro factor que puede influir en la diferenciación sexual del cerebro. Los investigadores encontraron que los varones homosexuales solían tener más hermanos mayores —pero no hermanas mayores o hermanos y hermanas menores— que los varones heterosexuales. Por el contrario el número de hermanos o hermanas (mayores o menores) de las mujeres homosexuales y heterosexuales no difería, ni lo hacía la edad de la madre o del padre o el intervalo entre los nacimientos. La presencia de hermanos y hermanas mayores no tiene efecto sobre la orientación sexual de las mujeres. Los datos obtenidos por Blanchard y sus colaboradores sugieren que las probabilidades de que un chico sea homosexual aumentan aproximadamente un 3,3 por ciento por cada hermano mayor. Asumiendo un porcentaje de homosexualidad de un 2 por ciento en chicos sin hermanos mayores, la tasa de homosexualidad predicha para un chico con dos hermanos mayores serían de un 3,6 por ciento, y de un 6,3 por ciento para uno que tuviera cuatro hermanos mayores. Por lo tanto, las probabilidades son claramente contrarias a la incidencia de la homosexualidad incluso en familias con varios chicos.

Los autores sugieren que cuando las madres están expuestas a varios fetos masculinos, su sistema inmunitario se vuelve sensible a proteínas que sólo poseen los varones. Como resultado, la respuesta del sistema inmunitario de la madre puede afectar el desarrollo cerebral prenatal de posteriores fetos masculinos. Por supuesto, la mayoría de los varones que tienen varios hermanos mayores son heterosexuales, por lo tanto, incluso si esta hipótesis es correcta, parece que sólo algunas mujeres se sensibilizan a la proteína producida por los fetos masculinos.

Herencia y orientación sexual

Otro factor que puede jugar un papel en la orientación sexual es la herencia. Los estudios con gemelos se benefician de hecho de que los gemelos idénticos tienen genes idénticos, mientras que la similitud genética entre gemelos no idénticos es, por término medio, de un 50 por ciento. Bailey y Pillard (1991) estudiaron parejas de gemelos varones en los que al menos uno de los miembros se identificaba como homosexual. Si ambos gemelos son homosexuales, se dice que son *concordantes* en este rasgo. Si sólo uno de ellos es homosexual se dice que los gemelos son *discordantes*. Por lo tanto, si la homosexualidad tiene una base genética, el porcentaje de gemelos monocigóticos concordantes para la homosexualidad debería ser más elevado en los gemelos dizigóticos. Esto es exactamente lo que encontraron Bailey y Pillard: la tasa de concordancia entre gemelos idénticos era de 52 por ciento y tan sólo del 22 por ciento en gemelos dizigóticos.

Los factores genéticos también parecen afectar a la homosexualidad femenina. Bailey y cols. (1993) encontraron que la concordancia entre mujeres gemelas monocigóticas era de un 48 por ciento, y de un 16 por ciento entre gemelas dizigóticas. En otro estudio Pattatucci y Hamer (1995), encontraron un incremento de la incidencia de la homosexualidad y bisexualidad en hermanas, hijas, sobrinas y primas (de un tío paterno) de mujeres homosexuales.

En resumen, la evidencia sugiere que dos factores biológicos —la exposición hormonal prenatal y la herencia— pueden afectar a la orientación sexual de una persona. Estos resultados contradicen ciertamente la sugerencia de que la orientación sexual de una persona es un tema moral. Parece que los homosexuales no son más responsables de su orientación sexual que los heterosexuales. Ernulf, Innala y Whitam (1989) observaron que las personas que creían que los homosexuales habían «nacido así» manifestaban actitudes más positivas hacia ellos que las personas que creían que habían «elegido ser» o «aprendido a serlo». Por lo tanto, cabe esperar que las investigaciones acerca de los orígenes de la homosexualidad reduzcan los prejuicios basados en la orientación sexual de una persona. La pregunta «¿por qué una persona llega ser homosexual?» podrá ser contestada probablemente

cuando descubramos por qué una persona llega ser *heterosexual*.

r e s u m e n **i n t e r m e d i o**

Control hormonal de la conducta sexual

Las conductas sexuales están controladas por los efectos organizadores y activadores de las hormonas. El ciclo reproductor femenino (ciclo menstrual o ciclo de estro) comienza con la maduración de uno o más folículos ováricos, que ocurre como respuesta a la secreción de HFE por la adenohipófisis. A medida que el folículo ovárico madura, segrega estradiol, lo que provoca el desarrollo de la mucosa uterina. Cuando el estradiol alcanza un nivel crítico, provoca que la hipófisis libere una oleada de HL, desencadenando la ovulación. Bajo la continua influencia de la HL, el folículo ovárico vacío se transforma en el cuerpo lúteo, y segrega estradiol y progesterona. Si no se produce la concepción, el cuerpo lúteo muere y deja de producir hormonas, iniciándose la menstruación.

La conducta sexual de los machos de todas las especies de mamíferos parece depender de la presencia de andrógenos. La oxitocina ejerce un efecto facilitador de la erección y la eyaculación, mientras que la prolactina normalmente ejerce un efecto inhibitor —al igual que la dinorfina, un opioide endógeno. Tanto la prolactina como la dinorfina pueden estar implicadas en el período refractario masculino. La propioceptividad, la receptividad y el atractivo de las hembras de mamíferos distintos a los primates dependen fundamentalmente del estradiol y la progesterona. En concreto, el estradiol ejerce un efecto preparador para la posterior aparición de la progesterona.

En la mayoría de los mamíferos la conducta sexual femenina es la norma, del mismo modo en el que el cuerpo y los órganos sexuales femeninos son la norma. Es decir, a menos que los andrógenos prenatales masculinicen y desfeminicen el cerebro del animal, su conducta sexual será femenina. La masculinización conductual se refiere al desarrollo, bajo estimulación androgénica, de circuitos neurales que responden a la testosterona en la vida adulta y que causan la conducta sexual masculina. La desfeminización conductual se refiere a los efectos inhibidores de los andrógenos sobre el desarrollo de circuitos neurales que responden al estradiol y a la progesterona en la vida adulta, y que causan la conducta sexual femenina. La desfeminización conductual se debe al estradiol intracelular, derivado de la testosterona por acción de la aromatasa.

Algunos de los efectos organizadores de los andrógenos son indirectos. Los andrógenos provocan la secreción de una sustancia química en la orina de las crías macho de rata que hace que éstas resulten más atractivas para sus madres, las cuales dedican más tiempo a lamer la región anogenital. Esta estimulación táctil contribuye a la masculinización conductual de las crías.

Las feromonas pueden afectar a la fisiología y a la conducta sexual. Sustancias olorosas presentes en la orina de los ratones hembras afectan a sus ciclos de estro, alargándolos y llegando a detenerlos (el efecto Lee-Boot). Sustancias olorosas presentes en la orina de los ratones machos suprimen estos efectos y provocan la sincronización de los ciclos de las hembras (el efecto Whitten). (En las mujeres también se producen algunos fenómenos similares al efecto Lee-Boot y al efecto Whitten). Sustancias olorosas también pueden acelerar el inicio de la pubertad en las hembras (el efecto Vandenbergh). Además el olor de la orina de un macho distinto al que haya fecundado una hembra de ratón puede hacer que ésta aborte (efecto Bruce). El efecto Bruce implica el aprendizaje del olor del macho que fecunda a la hembra y la actividad de las aferencias noradrenérgicas del bulbo olfativo (desencadenada por estimulación vaginal) implicada en este aprendizaje.

En el hámster, el atractivo de una hembra en estro para un macho deriva en parte de sustancias químicas presentes en sus secreciones vaginales, detectadas por el epitelio olfativo y el órgano vomeronasal. Las conexiones entre el sistema olfativo y la amígdala parecen importantes para estimular la conducta sexual del macho. Se ha aislado en la orina de hámster hembras una de las sustancias químicas que induce atracción sexual, una proteína denominada afrodisina.

Los machos producen feromonas que afectan a la conducta sexual de las hembras. Las ratas hembras prefieren estar cerca de machos adultos intactos que de machos a los que se les han extirpado los testículos, y el contacto con varios machos aumenta su nivel de excitación sexual; ambos fenómenos desaparecen si se extirpa el sistema vomeronasal. La búsqueda de feromonas que induzcan atractivo sexual en humanos ha resultado infructuosa hasta el momento, aunque bien podría ser que reconociéramos a nuestras parejas sexuales por su olor. Un estudio sugiere que la exposición al androstenol, una sustancia presente en el sudor axilar de los varones, podría incrementar la tendencia de las mujeres a establecer intercambios sociales con varones.

Todavía no se comprenden adecuadamente los efectos conductuales de la exposición prenatal a andrógenos en humanos, si es que existen. Los estudios con niñas androgenizadas prenatalmente sugieren que los efectos organizadores podrían influir en el desarrollo de la orientación sexual; la androgenización parece incrementar la incidencia de la homosexualidad. Si los andrógenos no pueden ejercer sus efectos (como los casos del síndrome de insensibilidad a los andrógenos) entonces la anatomía y la conducta de una persona son femeninas. La testosterona ejerce un efecto activador sobre la conducta sexual de los varones, al igual que lo hace sobre la conducta de otros mamíferos machos. Las mujeres no requieren estradiol ni progesterona para experimentar interés sexual o establecer conductas sexuales. Estas hormonas pueden afectar a la cualidad y la intensidad del impulso sexual y los trabajos en los que se compara la conducta sexual de los monos hembras que viven en grupos

pequeños y los de las hembras que viven en grupos grandes y en jaulas grandes, sugieren que la propioceptividad sexual puede estar relacionada con las hormonas ováricas, incluso en primates superiores. Estudios con mujeres sugieren que las variaciones en los niveles de hormonas ováricas durante el ciclo menstrual pueden afectar a su interés sexual pero que otros factores (tales como la actividad sexual iniciada por su pareja o el deseo de evitar o conseguir un embarazo) pueden afectar a su conducta. Además, la presencia de andrógenos puede tener en las mujeres un efecto facilitador del interés sexual.

La orientación sexual (es decir, la heterosexualidad y la homosexualidad) podría estar influida por la exposición prenatal a andrógenos. Hasta el momento, los investigadores han obtenido datos que sugieren que el tamaño de tres regiones cerebrales está relacionado con orientación sexual de los varones. También se ha observado que el tamaño de otra parte el cerebro está relacionado con la identidad sexual de los varones. El caso de un niño gemelo cuyo pene se amputó accidentalmente en la infancia, sugiere que el efecto de la androgenización prenatal es difícilmente reversible por el modo en el que se educa a un niño. Los estudios con ratas muestran que los acontecimientos que provocan estrés durante la gestación pueden interferir en la desfeminización de la conducta sexual de las crías macho. El hecho de que los varones homosexuales tiendan a tener más hermanos mayores que los varones heterosexuales ha llevado a sugerir que el sistema inmunitario de una mujer puede sensibilizarse a una proteína que solamente se expresa en los fetos macho. Finalmente, los estudios con gemelos sugieren que la herencia puede jugar un papel en la orientación sexual tanto de los varones como de las mujeres.

Control neural de la conducta sexual

El control de la conducta sexual —al menos en los animales de laboratorio— involucra la participación de distintos mecanismos cerebrales en machos y en hembras. En esta sección se describen estos mecanismos.

Machos

Mecanismos medulares

Algunas respuestas sexuales están controladas por circuitos neurales de la médula espinal. Por ejemplo, la estimulación genital puede provocar movimientos y postura sexuales en ratas y gatos hembras incluso después de que se haya seccionado la médula por debajo del encéfalo (Beach, 1967; Hart, 1969). En perros macho con sección medular, la estimulación genital puede provocar la erección y la eyaculación (Hart, 1967). Por lo tanto, no se necesita el encéfalo para estos reflejos.

En humanos, la erección y la eyaculación también están controladas por reflejos medulares. Algunos varones con lesiones medulares han sido padres gracias a la inseminación artificial de su mujer con semen obtenido mediante estimulación mecánica (Hart, 1978). Dado que la lesión medular impide que la información sensorial llegue al cerebro, estos varones no experimentan orgasmo; por consiguiente, no son conscientes de la erección ni de la eyaculación a menos que vean que está ocurriendo. Sin embargo, ocasionalmente, experimentan una «erección fantasma» junto con un orgasmo (Money, 1960; Comarr, 1970). No hay cambios en sus genitales ni en los órganos sexuales internos, pero la actividad espontánea de varios mecanismos cerebrales origina sensaciones de excitación y el orgasmo.

Breedlove y Arnold (1980,1983) descubrieron diferencias sexuales sorprendentes en el tamaño de un núcleo del asta ventral de la región lumbar de la médula espinal de ratas. Esta estructura, denominada **núcleo espinal del bulbocavernoso (NEB)**, contiene neuronas motoras cuyos axones inervan el músculo bulbocavernoso que se haya unido a la base del pene y que está involucrado en la actividad sexual. Aunque este músculo no está presente en las ratas hembras, sí que existe en ambos sexos en los humanos. (En mujeres suele denominarse *esfínter vaginal*). El tamaño de este núcleo —es mayor en machos que en hembras— está controlado por el nivel de andrógenos presente en la rata recién nacida (Arnold y Jordan, 1988).

Como se ha visto con anterioridad en este capítulo, Moore y colaboradores han hallado que algunos de los efectos masculinizantes y desfeminizantes de los andrógenos sobre la conducta son indirectos. Es decir, los andrógenos hacen que la orina de las crías macho, resulte más atractiva para su madre, la cual dedica más tiempo a lamer la región anogenital de éstos, lo que afecta a la conducta adulta de las crías. Moore, Dou y Juraska (1992) hallaron que el hecho de que las madres laman los genitales de las crías macho afecta también al desarrollo de la estructura del sistema nervioso. Estos investigadores descubrieron que, si destruían el sentido del olfato de las madres, de tal manera que éstas dedicaban menos tiempo a lamer a sus crías macho, los animales mostraban un 11 por ciento menos de neuronas en el NEB. Por lo tanto, aunque los andrógenos ejercen efectos directos sobre la supervivencia de estas neuronas motoras, la estimulación táctil dispensada por la madre refuerza estos efectos.

Mecanismos cerebrales

Como acabamos de ver, la erección y la eyaculación están controladas por circuitos de neuronas que residen en la médula espinal. Sin embargo los mecanismos cerebrales ejercen un control tanto excitatorio como inhibitorio sobre estos circuitos. Aunque la estimulación táctil de los genitales del varón puede estimular la erección y la eyaculación, estas respuestas pueden ser inhibidas por el con-

texto. Por ejemplo, los resultados de la estimulación táctil del pene del varón pueden tener distintos grados cuando su médico está llevando a cabo un examen físico o cuando su pareja le toca mientras que están en la cama. Además, el pene de un hombre puede presentar una erección cuando ve a su pareja o cuando tiene pensamientos eróticos —incluso aunque su pene no esté siendo tocado. Por lo tanto, cabe esperar que existan mecanismos cerebrales que pueden activar o suprimir los mecanismos medulares que controlan los reflejos genitales.

El **área preóptica medial (APM)** situada inmediatamente rostral al hipotálamo es la región prosencefálica más crítica para la conducta sexual masculina. (Como veremos posteriormente en este capítulo, también es crítica para otras conductas sexualmente dimórficas, incluida la conducta maternal). La estimulación eléctrica de esta región provoca la conducta de copulación en el macho (Malsbury, 1971), y la actividad sexual incrementa la tasa de descarga de neuronas individuales del APM (Shimura, Yamamoto y Shimokochi, 1994; Mas, 1995). Además, la copulación incrementa la actividad metabólica del APM e induce la producción de proteína Fos (Oaknin y cols., 1989; Robertson y cols., 1991; Wood y Newman, 1993). (El significado de la proteína Fos como un indicador de la actividad neural se ha descrito en el capítulo 5). Finalmente, la destrucción del APM suprime la conducta sexual masculina (Heimer y Larsson 1996/1997).

Los efectos organizadores de los andrógenos son responsables del dimorfismo sexual en la estructura cerebral. Gorski y cols. (1978) descubrieron un núcleo del APM de la rata que es entre tres y siete veces mayor en los machos que las hembras. Esta área se denomina (con bastante acierto) el **núcleo sexualmente dimórfico (NSD)** del área preóptica. El tamaño de este núcleo está controlado por la cantidad de andrógenos presentes durante el desarrollo fetal. Según Rhees, Shryne y Gorski (1990a, 1990 b), el período crítico para la masculinización del NSD parece iniciarse el día 18 de la gestación y termina cuando los animales tienen cinco días de edad. (Normalmente, las ratas nacen el día 22 de la gestación; véase la **figura 10.17**).

En la sección sobre la orientación sexual se mencionó que Anderson y cols. (1986) mostraron que el estrés

núcleo espinal del bulbocavernoso (NEB) Núcleo localizado en la parte inferior de la médula espinal; en algunas especies de roedores sólo existe en los machos.

área preóptica medial (APM) Área de cuerpos celulares rostrales al hipotálamo; juega papel esencial en la conducta sexual masculina.

núcleo sexualmente dimórfico (NSD) Núcleo del área preóptica que es mucho mayor en los machos que las hembras; se observó por primera vez en la rata; interviene en la conducta sexual masculina.

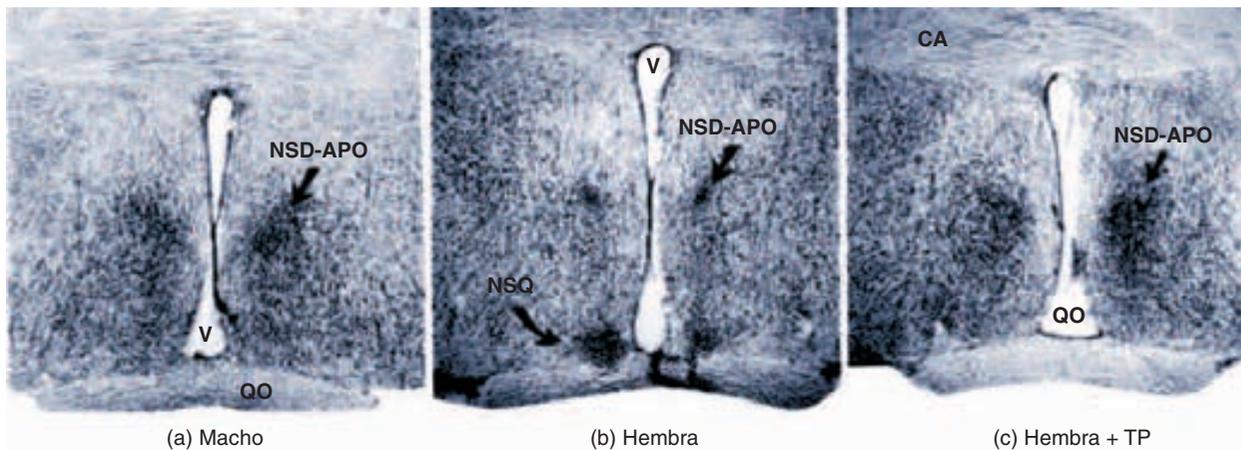


figura 10.17

Microfotografías de secciones del área preóptica del cerebro de rata. A) Macho normal. b) Hembra normal. C) Hembra antrogenizada. NSD-APO = núcleo sexodimórfico del área preóptica; QO = quiasma óptico; V = tercer ventrículo; NSQ = núcleo supraquiasmático; CA = comisura anterior..

(De Gorski, R. A., in *Neuroendocrine Perspectives*, Vol. 2, editado por E. E. Müller and R. M. MacLeod. Amsterdam: Elsevier-North Holland, 1983).

prenatal reducía el tamaño del NSD de las ratas machos. Estos investigadores también encontraron que el volumen del NSD de una rata macho estaba directamente relacionado con el nivel de actividad sexual del animal. De Jonge y cols. (1989) confirmaron la importancia de estos resultados observando que si se le presentaban hembras sexualmente receptivas a una rata macho sometida a estrés prenatal, se observaba poca proteína Fos en el APM.

La amígdala medial, al igual que el área preóptica medial, es una estructura sexualmente dimórfica: una región de esta estructura (que contiene una concentración de receptores de andrógenos especialmente alta) es un 85 por ciento mayor en ratas macho que ratas hembra (Hines, Allen y Gorski, 1992). Además, la destrucción de la amígdala medial altera la conducta sexual de las ratas machos. De Jonge y cols. (1992) encontraron que las ratas con estas lesiones tardaban más tiempo en montar a las hembras receptivas y en eyacular. Wood y Newman (1993) observaron que el apareamiento aumentaba la producción de proteína Fos en la amígdala medial.

El APM recibe aferencias quimiosensoriales del órgano vomeronasal a través de conexiones con la amígdala medial y el núcleo del lecho de la estría terminal (NET). (Recuérdese que los humanos el NET es sexualmente dimórfico y que es más pequeño en los varones transexuales). El APM también recibe información somatosensorial de los genitales a través de conexiones con el campo tegmental central del mesencéfalo y de la amígdala medial. La copulación induce la producción de la proteína Fos en ambas regiones (Greco y cols., 1998). (Véase la *figura 10.18*).

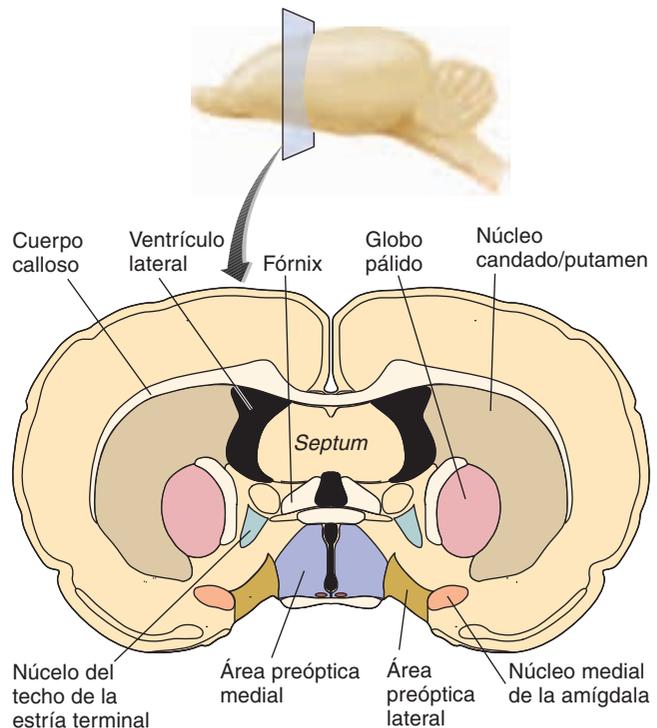


figura 10.18

Una sección coronal del cerebro de rata en la que se muestra la localización del área preóptica medial, la amígdala medial, el núcleo del lecho de la estría terminal y del campo tegmental central del mesencéfalo.

(Adaptado de Swanson, L. W. *Brain Maps: Structure of the Rat Brain*. New York: Elsevier, 1992).

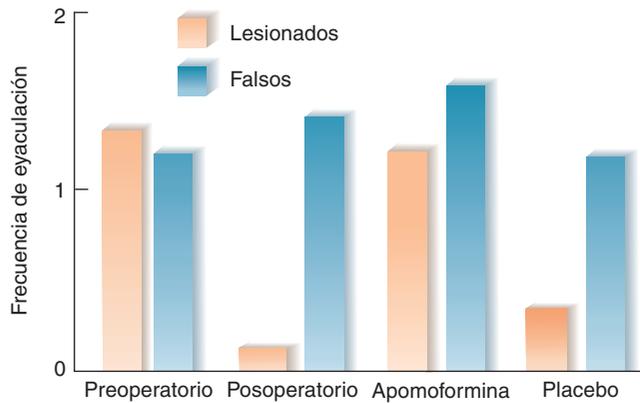


figura 10.19

Efectos de las lesiones de la amígdala medial sobre la conducta sexual masculina y efectos restauradores de la infusión de apomorfina, un agonista dopaminérgico, en el área preóptica medial.

(Adaptado de Dominguez, J., Riolo, J. V., Xu, Zhujian, y Hull, E. M. *Journal of Neuroscience*, 2001, 21, 349–355).

La comunicación de información sensorial desde la amígdala medial al APM parece involucrar la actividad de neuronas dopaminérgicas. Por ejemplo, la infusión de agonistas dopaminérgicos en el APM facilita la con-

ducta sexual, e infusiones de antagonistas dopaminérgicos la disminuyen. Además la estimulación química de la amígdala medial con un agonista glutamérgico o la exposición a una hembra receptiva, incrementan los niveles de dopamina en el APM, medidos mediante microdiálisis (Hull, 1995; Domínguez y Hull, 2001). Domínguez y cols. (2001) encontraron que la conducta sexual masculina, suprimida por lesiones la amígdala medial, podría restablecerse mediante infusiones de apomorfina, un agonista dopaminérgico, en el APM (véase la **figura 10.19**).

Los andrógenos ejercen sus efectos activadores sobre las neuronas del APM y regiones cerebrales asociadas. Si se castra a un roedor macho adulto, su conducta sexual cesa. Sin embargo la conducta puede restablecerse implantando una pequeña cantidad de testosterona directamente en el APM o en las regiones cuyos axones proyectan al APM: el campo tegmental central y la amígdala medial (Sipos y Nyby, 1996; Coleen y Wood, 1999). Ambas regiones contienen una elevada concentración de receptores de andrógenos en el cerebro de la rata macho (Cottingham y Pfaff, 1986).

Las neuronas motoras que inervan los órganos pélvicos implicados la copulación se encuentran en los núcleos dorsomedial y dorsolateral de las regiones lumbar y sacra de la médula espinal. Estudios de trazado anatómico sugieren que las conexiones más importantes entre el APM y las neuronas motoras de la médula espinal se realizan a

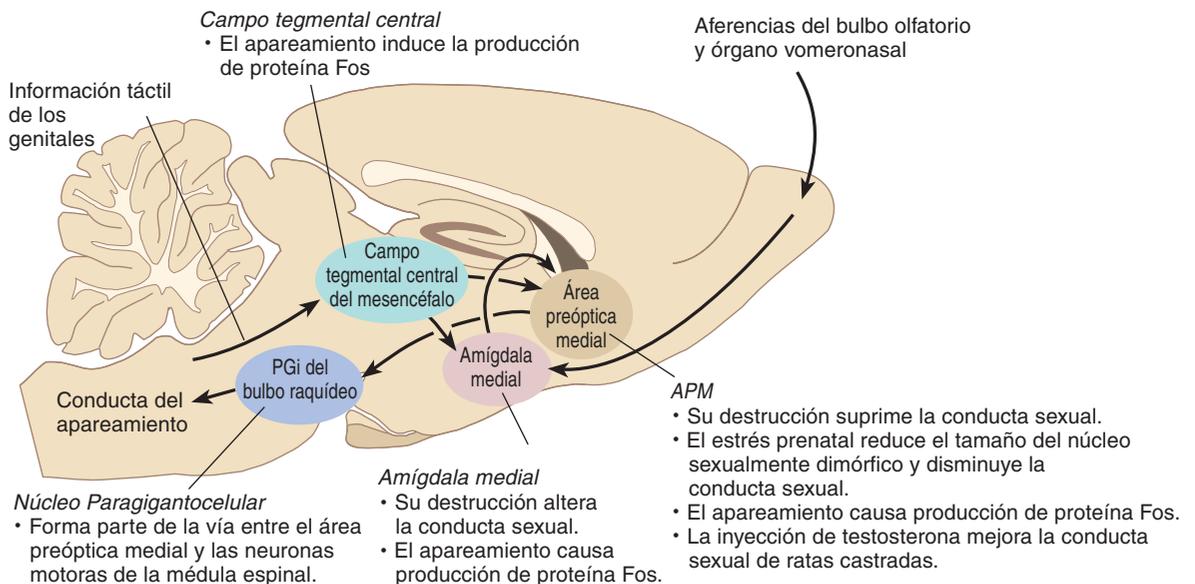


figura 10.20

Una posible explicación de los efectos excitatorios interactivos de las feromonas estimulación genital y testosterona en la conducta sexual masculina.

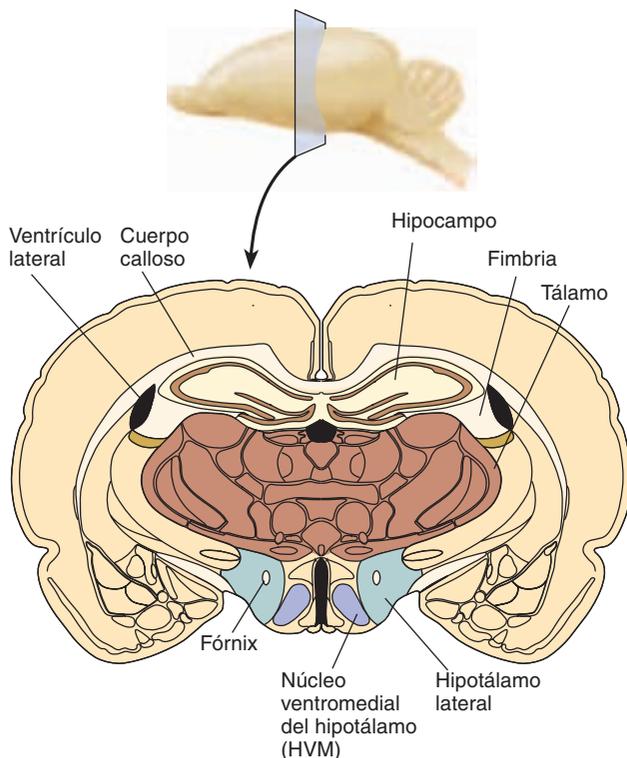


figura 10.21

Sección coronal del cerebro de ratona mostrando la localización del núcleo dentro medial del hipotálamo.

(Adaptado de Swanson, L. W. *Brain Maps: Structure of the Rat Brain*. New York: Elsevier, 1992).

través de la **sustancia gris periacueductal (SGP)** del mesencéfalo y del **núcleo paragigantocelular (Pgi)** del bulbo. (Para referencias concretas, véase Murphy y Hoffman, 2001). El Pgi ejerce un efecto inhibitorio sobre los reflejos sexuales de la médula espinal de modo que una de las tareas de la vía que se origina en el APM es suprimir esta inhibición (Marson y McKenna, 1996). La aferencias excitatorias desde el APM a la médula espinal parece converger medial la SGP.

La figura 10.20 resume los datos presentados en esta sección (véase la **figura 10.20**).

Hembras

Del mismo modo que el APM juega un papel esencial en la conducta sexual del macho, otra región del prosencéfalo ventral juega un papel similar en la conducta sexual de las hembras: el **núcleo ventromedial del hipotálamo (NVH)**. Una ratona hembra con lesiones bilaterales del núcleo ventromedial no muestra lordosis, incluso aunque se le trate con estradiol y progesterona. Por el contrario, la estimulación eléctrica del núcleo ventromedial facilita la conducta sexual femenina (Pfaff y Sakuma, 1979). (Véase la **figura 10.21**).

Como se vio en la sección previa, la amígdala medial de los machos recibe información quimiosensorial desde el sistema vomeronasal e información somatosensorial desde los genitales, y envía axones eferentes al área preóptica medial. Estas conexiones también aparecen en las hembras. Además, las neuronas de la amígdala medial también envían axones eferentes al NVH. De hecho, la copulación o la estimulación mecánica de los genitales o los costados incrementa la producción de proteína Fos, tanto en la amígdala medial como en el NVH (Pfaff y cols., 1993; Tetel, Getzinger y Blaustein, 1993).

Como se ha visto previamente, la conducta sexual de las ratonas hembras puede activarse mediante una dosis inicial de estradiol seguida de progesterona. Los estrógenos disponen el escenario, por decirlo de alguna manera, y la progesterona estimula la conducta sexual. Las inyecciones de estas hormonas directamente en el VIH estimulan la conducta sexual incluso en las hembras a las que se les hayan extirpado los ovarios (Rubin y Barfield, 1980; Pleim y Barfield, 1988). Y si se inyecta en el NVH una sustancia química que bloquea la producción de receptores de progesterona, la conducta sexual del animal se interrumpe (Ogawa y cols., 1994). Por lo tanto, el estradiol y la progesterona ejercen sus efectos sobre la conducta sexual femenina activando las neuronas de este núcleo.

Rose (1990) registró neuronas individuales en el hipotálamo ventromedial de hámster hembras que podrían moverse libremente y observó que las inyecciones de progesterona (después de un pretratamiento con estradiol) incrementaban el nivel de actividad estas neuronas, especialmente cuando los animales mostraban la lordosis. En un estudio de doble trazado, Tetel, Celentano y Blaustein (1994) encontraron que las neuronas del NVH y las de la amígdala medial que mostraban un incremento de la producción de proteína Fos cuando se estimulaban los genitales del animal contenían también receptores estrógenos. Por lo tanto los efectos estimulantes del estradiol y estimulación genital convergen sobre las mismas neuronas.

El mecanismo por el que el estradiol ejerce un efecto facilitador de la sensibilidad de las hembras a la progesterona parece simple: el estradiol incrementa la produc-

sustancia gris periacueductal (SGP) Región del mesencéfalo que rodea al acueducto cerebral; juega un papel esencial en varias conductas típicas de la especie, incluida la conducta sexual femenina.

núcleo paragigantocelular (Pgi) Núcleo del bulbo que recibe aferencias desde el área preóptica medial y que contiene neuronas cuyos axones establecen sinapsis con neuronas motoras de la médula espinal que participan en los reflejos sexuales de los machos.

núcleo ventromedial del hipotálamo (HVM) Núcleo hipotalámico de gran tamaño, localizado cerca de las paredes del tercer ventrículo; juega un papel esencial en la conducta sexual femenina.

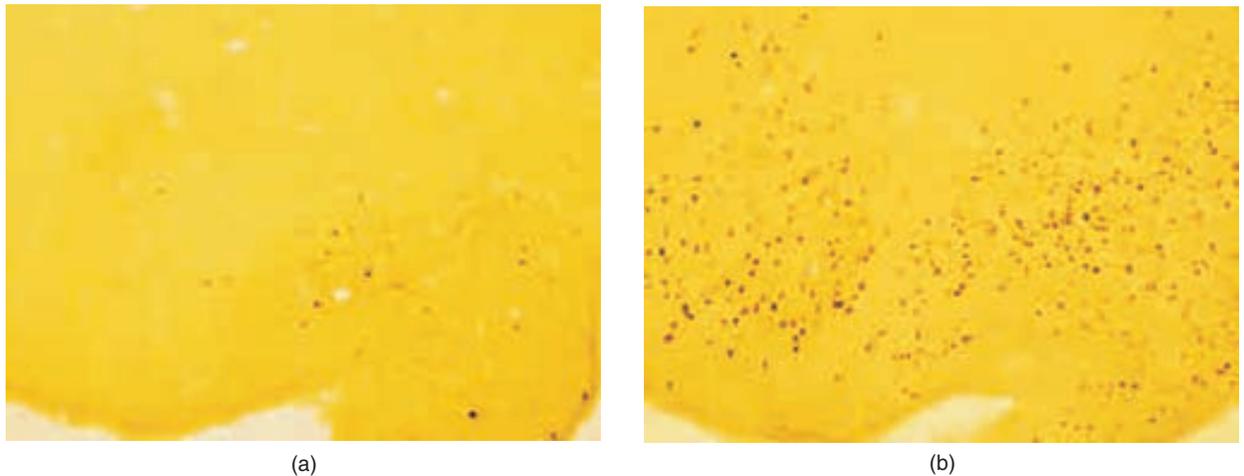


figura 10.22

Microfotografías de secciones del hipotálamo de cobayas ovariectomizadas, teñidas para la identificación de receptores de la progesterona. A) sin la administración previa de estradiol. B) después de una dosis previa de estradiol.
(Cortesía de Joanne Turcotte y Jeffrey Blaustein, University of Massachusetts).

ción de los receptores de progesterona, lo cual aumenta considerablemente la efectividad de esta hormona. Feder (1979) administraron estradiol a cobayas ovariectomizadas y encontraron un incremento del 150 por ciento en el número de receptores de progesterona en el hipotálamo. Presumiblemente, el estradiol activa los mecanismos gené-

uticos de este núcleo que son responsables de la producción de los receptores de progesterona.

La figura 10.22 muestra dos secciones del hipotálamo de cobayas ovariectomizadas teñidas para la identificación de receptores de progesterona. Uno de los animales había recibido previamente una dosis inicial de estradiol; el otro

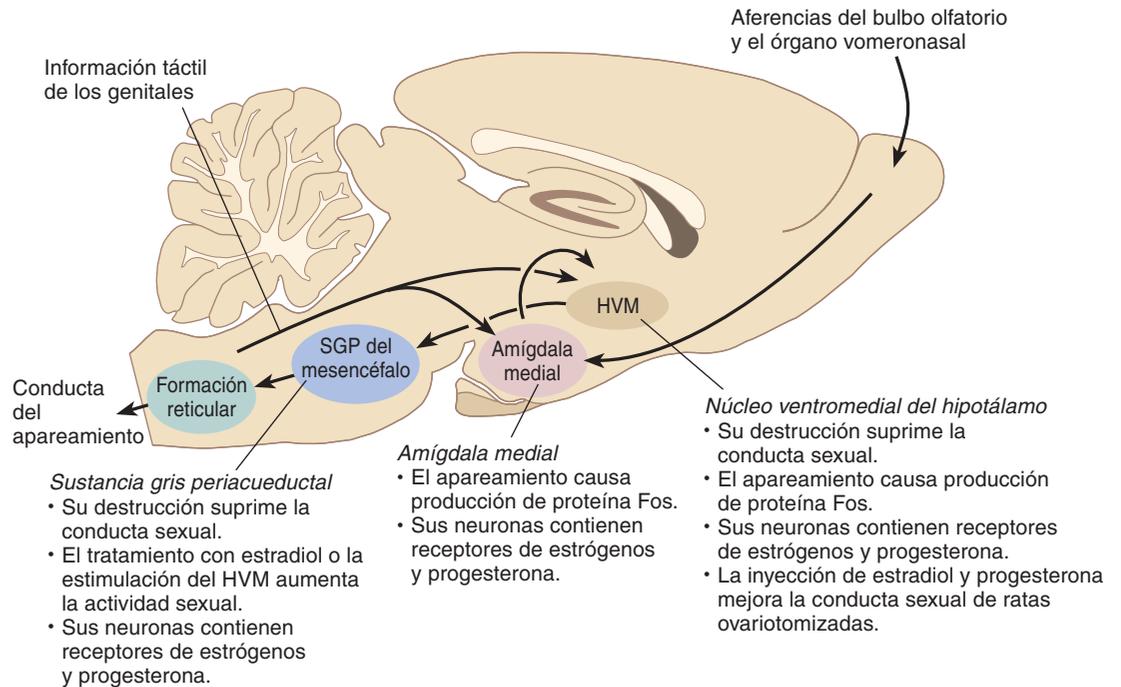


figura 10.23

Una posible explicación de los efectos excitatorios interactivos de las feromonas estimulación genital, y estradiol y progesterona en la conducta sexual femenina.

no. Tal como muestra figura, el estradiol incrementó claramente el número de células que contenían receptores de progesterona (véase la *figura 10.22*).

Las neuronas del núcleo ventromedial envían axones a la sustancia gris periacueductal (SGP) del mesencéfalo, que rodea el acueducto cerebral. Esta región también ha sido implicada en la conducta sexual femenina; Sakuma y Pfaff (1979 a, 1979b) hallaron que la estimulación eléctrica de la SGP facilita la lordosis en ratas hembra y que la lesión la interrumpe. Además, Hennessey y cols. (1990) encontraron que las lesiones que desconectan el NVH de la SGP suprimen la conducta sexual femenina. Finalmente, Sakuma y Pfaff (1980a, 1980b) observaron que el tratamiento con estradiol, o la estimulación eléctrica de los núcleos ventromediales incrementaban la tasa de descarga de las neuronas de la SGP. (La SGP tiene receptores de estrógenos y progesterona).

Daniels, Miselis y Flanagan-Cato (1999) inyectaron un marcador retrógrado transneuronal, un virus pseudorábico, en el músculo responsable de la respuesta de lordosis en ratas hembras. Encontraron que la vía de liberación de estos músculos era la predicha por estudios previos: NVH-SGP —formación reticular bulbar— neuronas motoras del asta ventral de la región lumbar de la médula espinal.

Como hemos visto en la subsección previa, las regiones cerebrales que controlan los reflejos genitales del macho incluyen el APM, la SGP, y el PGI. Marson (1995) inyectó virus pseudorábico en el clítoris de ratas hembra y encontró con un marcaje retrógrado en estas tres estructuras cerebrales (y también en algunas otras). Por lo tanto, parece probable que las erecciones del pene y el clítoris estén controladas por mecanismos cerebrales similares. Este hallazgo no es sorprendente puesto que estos órganos derivan del mismo tejido embrionario.

En la figura 10.23 se resumen los datos presentados en esta sección (véase la *figura 10.23*).

resumen intermedio

Control neural de la conducta sexual

Los reflejos sexuales tales como las posturas sexuales, la erección y la eyaculación están organizados por la médula espinal. La médula espinal tiene al menos una región sexualmente dimórfica, el núcleo espinal del bulbo cavernoso (NEB), cuyo tamaño está controlado los andrógenos prenatales. En ratas, al menos una parte de la masculinización de este núcleo es consecuencia de la estimulación táctil proporcionada por la madre del animal.

En los animales de laboratorio, los mecanismos cerebrales que controlan la conducta sexual masculina son diferentes de los de la femenina. El área preóptica medial es la región prosencefálica más crítica para el desarrollo de la conducta

sexual masculina. La estimulación de esta área provoca la copulación; su destrucción suprime de manera permanente esta conducta. El núcleo sexualmente dimórfico, localizado en el área preóptica medial, se desarrolla sólo si se expone a un animal a los andrógenos en una etapa temprana de la vida. Este núcleo también se encuentra en humanos. El tamaño del NSD (parte del APM) se reduce con el estrés prenatal y correlaciona con los niveles de actividad sexual del animal; su destrucción altera dicha actividad.

Las neuronas del APM contienen receptores de testosterona. La copulación provoca un incremento de la actividad de las neuronas en esta región. La implantación de testosterona directamente en el APM reinstaura la conducta de copulación previamente suprimida por la castración del animal adulto. Las neuronas del APM forman parte de un circuito que incluye a las sustancias gris periacueductal, el núcleo paragigantocelular del bulbo y las neuronas motoras que controlan los reflejos genitales en la médula espinal. Las conexiones del Pgi con la médula espinal son inhibitorias.

La región prosencefálica más importante para la conducta sexual femenina es el núcleo ventromedial del hipotálamo (NVH). Su destrucción suprime la copulación, y su estimulación facilita esta conducta. Tanto el estradiol como la progesterona ejercen sus efectos facilitadores sobre la conducta sexual femenina en esta región, y se ha confirmado la existencia de receptores de progesterona y estrógenos en ella. El efecto preparador del estradiol se produce por un incremento de los receptores de progesterona en el NVH. Las neuronas del NVH sensibles a los esteroides envían sus axones a la sustancia gris periacueductal (SGP) del mesencéfalo; estas neuronas, a través de sus conexiones con la formación reticular del bulbo, controlan las respuestas específicas que constituyen la conducta sexual femenina.

Conducta parental

En la mayoría de las especies de mamíferos, la conducta reproductora aparece después de que las crías han nacido así como en el momento de la concepción. En esta sección se examina el papel de las hormonas en el inicio y mantenimiento de la conducta maternal y el papel de los circuitos neurales responsables de su expresión. La mayor parte de la investigación ha sido llevada a cabo en roedores; se sabe menos sobre las bases neurales y endocrinas de la conducta maternal en primates.

Aunque la mayor parte de la investigación sobre la fisiología de la conducta parental se ha centrado la conducta maternal, algunos investigadores están estudiando en la actualidad la conducta paternal que muestran los machos de algunas especies de roedores. Sobra decir que la conducta paternal humana es muy importante para las crías de nuestra especie, pero las bases fisiológicas de esta conducta no se han estudiado todavía.

Conducta materna de los roedores

La prueba definitiva de la idoneidad genética de un animal es el número de descendientes que sobreviven a una época reproductora. Del mismo modo que la selección natural favorece a los animales reproductivamente competentes, también favorece a los que cuidan adecuadamente de sus crías, si es que éstas de hecho necesitan cuidado. Las crías de rata y ratón ciertamente lo necesitan; no pueden sobrevivir sin una madre que atienda sus necesidades.

Al nacer, las ratas y los ratones parecen fetos. Los recién nacidos son ciegos (sus ojos todavía están cerrados), y sólo pueden retorcerse indefensas. Son poiquilotermos (de «sangre fría»); su cerebro no se ha desarrollado todavía lo suficiente para regular su temperatura corporal. Carecen incluso de la capacidad de liberar espontáneamente su propia orina y sus heces y su madre tiene que ayudarles a hacerlo. Como veremos seguidamente, se trata de un fenómeno verdaderamente útil.

Durante la gestación las ratas y los ratones hembras construyen nidos. La forma que dan a esta estructura depende del material disponible para su construcción. En el laboratorio normalmente se les proporciona a los animales tiras de papel o trozos de cuerda o de hilo. En la figura 10.24 se muestra un buen *nido de cría*, tal como suele llamarse. Este nido está construido de cuerda de cáñamo, un trozo de la cual se muestra debajo del nido. El ratón desmenuza laboriosamente la cuerda y luego teje un nido cerrado, con un pequeño agujero para acceder a su interior (véase la *figura 10.24*).

En el momento del **parto** (expulsión de la camada) la hembra comienza a palpar y a lamer el área alrededor de su vagina. Cuando una cría empieza a emerger, ayuda a las contracciones uterinas extrayéndola con sus dientes. Después se comerá la placenta y el cordón umbilical y limpiará las membranas fetales —una operación bastante delicada. (Una cría recién nacida parece como si estuviera recubierta de una fina capa del plástico). Una vez que todas las crías han nacido y están limpias, la madre probablemente las amamantará. Las glándulas mamarias normalmente presentan leche alrededor del momento del parto.

Periódicamente la madre lame la región anogenital de las crías, estimulando los reflejos de micción y defecación. Friedman y Bruno (1976) han demostrado la utilidad de este mecanismo. Observaron que una rata hembra lactante produce aproximadamente 48 gramos (g) de leche en el décimo día de crianza. Esta leche contiene aproximadamente 35 mililitros (ml) de agua. Los experimentadores inyectaron en algunas de las crías agua tritiada (radiactiva) y posteriormente hallaron radiactividad en la madre y en los compañeros de la camada. Calcularon que una rata lactante consume normalmente 25 ml de agua procedente de la orina de sus crías, reciclando de esta manera aproximadamente dos tercios del agua que ella proporciona a las

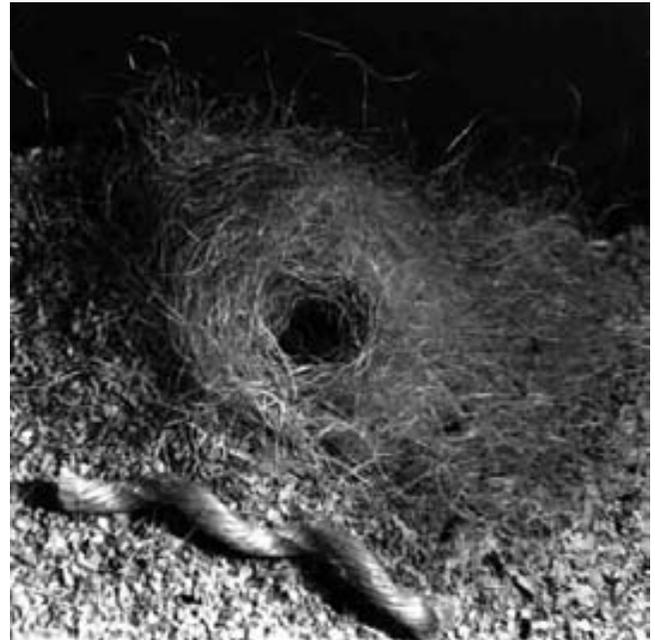


figura 10.24

Nido de cría de un ratón. Al lado hay un trozo del tipo de cuerda que ha utilizado para construirlo.

crías en forma de leche. El agua intercambiada entre la madre y las crías, sirve de vehículo para los nutrientes —grasas, proteínas y glucosa— contenidos en la leche. Teniendo en cuenta que la producción diaria de leche de una rata lactante equivale aproximadamente al 14 por ciento de su peso corporal (para un ser humano que sobrepasara los 75 Kg sería alrededor de 10 litros), el reciclaje es extremadamente útil, especialmente cuando la disponibilidad de agua sea un problema.

Además de limpiar a las crías, nutrir las y purgarlas, un roedor hembra las recuperará si éstas abandonan del nido o si son extraídas de él. La madre construirá incluso un nuevo nido en otro lugar nuevo y trasladará a él su camada si las condiciones del viejo se vuelven desfavorables (por ejemplo, cuando un investigador desconsiderado coloca una lámpara caliente sobre él). El modo en el que el roedor hembra coge a sus crías es bastante consistente: agarra al animal con precaución por la espalda, procurando no lesionarlo con sus afilados dientes. (Algunos investigadores hemos sido testigos personales de la facilidad con la que estos dientes penetran en la piel). Posteriormente transporta a la cría con un balanceo característico en el caminar, con la cabeza erguida (véase la

parto Acto de dar a luz.



figura 10.25

Ratón hembra transportando a una de sus crías.

figura 10.25). Se la lleva al nido y la deja en él. Después vuelve a abandonar el nido para buscar otra cría. Continúa recuperando crías hasta que no encuentra a ninguna más; no las cuenta y detiene la recuperación cuando todas están en el nido. Un ratón o una rata generalmente acepta a todas las crías que se les ofrezcan, si éstas son suficientemente jóvenes. Una vez observamos a dos hembras lactantes con nidos en las esquinas de la misma jaula, diagonalmente opuestos uno a otro. Perturbamos sus nidos, lo que desencadenó una lucha por la recuperación, durante la cual cada madre robaba crías del otro nido. Mantuvieron este intercambio durante un largo período de tiempo, cruzándose entre ellas en el medio de la jaula.

La conducta maternal empieza a desvanecerse a medida que las crías se vuelven más activas y se parecen más a los adultos. Alrededor de los 16 o 18 días de edad son capaces de valerse por sí mismas fácilmente, y empiezan a obtener su propia comida. La madre deja de recuperar las cuando abandona del nido e incluso escapará de ellas si intentan amamantarse.

En condiciones normales, uno de los estímulos que induce a una rata hembra a comenzar a cuidar sus crías es el acto del parto. Los roedores hembra normalmente empiezan a cuidar sus crías tan pronto como nacen. Algunos de estos efectos están provocados por las hormonas prenatales, pero el paso de las crías a través del canal del parto también estimula la conducta maternal: la dilatación artificial del canal del parto en hembras no preñadas estimula la conducta maternal, mientras que su desafi-

zación retrasa la aparición de dicha conducta (Graber y Kristal, 1977; Yeo y Keverne, 1986).

La audición juega un papel en el control de la conducta maternal. Por ejemplo, las crías de rata y hámster emiten al menos dos tipos distintos de llamadas ultrasónicas (Noirot, 1972; Hofer y Shair, 1993; Ihnat, White y Barfield, 1995). Estos sonidos no pueden ser oídos por los humanos; tienen que ser traducidos a frecuencias más bajas por un aparato especial (un «detector de murciélagos»), para que el experimentador pueda percibirlos. Desde luego, la madre puede oír estas llamadas. Cuando una cría tiene frío (lo que sucedería si fuera extraída del nido) emite una llamada característica que hace que la madre salga su nido. El sonido es tan eficaz que se ha observado que un ratón hembra mordisquea la cubierta de un altavoz que esté transmitiendo una grabación de estas llamadas. Una vez fuera del nido, la hembra utiliza las señales olfativas tanto como las auditivas para encontrar a las crías; puede encontrar incluso a una cría anestesiada y enterrada e incapaz de hacer ningún ruido. El segundo tipo de llamada se produce como respuesta a una manipulación brusca. Cuando una madre oye este sonido, detiene su conducta en curso. Normalmente, es ella la que está manipulando brusca-mente a la cría y la llamada de angustia hace que se detenga. Este mecanismo juega indudablemente un papel importante en el entrenamiento de las madres ratón para manipular adecuadamente a sus crías.

Control hormonal de la conducta materna

Tal como hemos visto previamente en este capítulo, la mayoría de las conductas sexualmente dimórficas están controladas por los efectos organizadores y activadores de las hormonas sexuales. La conducta maternal es, hasta cierto punto, diferente en este aspecto. En primer lugar, no hay evidencia de que los efectos organizadores de las hormonas estén jugando un papel; como veremos, en determinadas condiciones incluso los machos pueden hacerse cargo de las crías. (Obviamente no pueden proporcionarles leche). Segundo aunque las hormonas afectan a la conducta maternal, no la *controlan*. La mayoría de las ratas hembra vírgenes comenzarán a recuperar a las crías y hacerse cargo de ellas después de que hayan estado en contacto con ellas durante varios días (Wiesner y Sheard, 1933). Una vez que las ratas se han sensibilizado, comenzarán a hacerse cargo de las crías tan pronto como se encuentren con ellas; la sensibilización dura toda la vida.

Aunque las hormonas no son esenciales para la activación de la conducta maternal, muchos aspectos de esta conducta maternal serán facilitados por las hormonas. La progesterona, principal hormona de la gestación, facilita la conducta de construcción del nido (Lisk, Pretlow y Friedman, 1969). Después del parto, las madres siguen

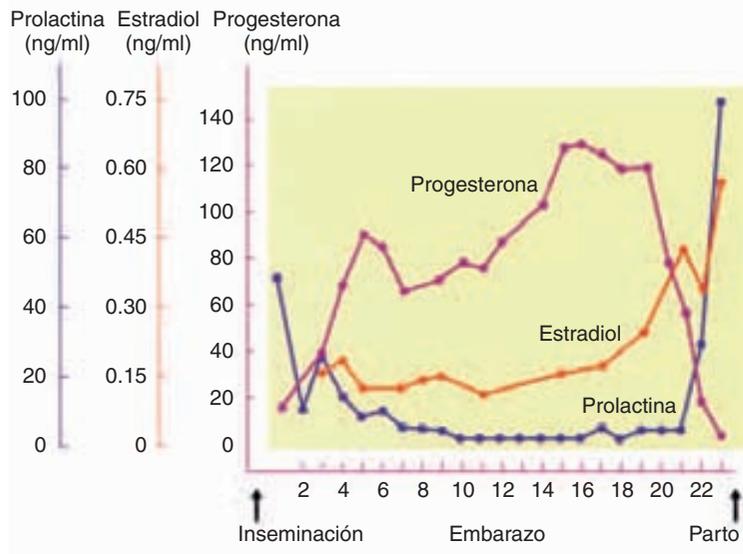


figura 10.26

Niveles sanguíneos de progesterona, estradiol y prolactina en ratas gestantes.

(De Rosenblatt, J. S., Siegel, H. I., y Mayer, A. D. *Advances in the Study of Behavior*, 1979, 10, 225-310).

manteniendo sus nidos, e incluso construyen nidos nuevos si es necesario, aunque sus niveles de progesterona en sangre sean muy bajos. Voci y Carlson (1973) observaron que los implantes de prolactina hipotalámica, al igual que la progesterona, facilitaban en los ratones hembra vírgenes la construcción de nidos. Probablemente, esta construcción se ve facilitada por ambas hormonas: la progesterona durante la gestación y la prolactina después del parto. La prolactina, producida por la adenohipófisis, es responsable de la producción de leche. A diferencia de muchos otros péptidos, el transporte de esta hormona desde la sangre hasta el cerebro se realiza por mecanismos especiales (Grattan y cols., 2001).

Aunque las ratas hembra preñadas no se harán cargo inmediatamente de las crías que se les den durante el embarazo, lo harán tan pronto como nazcan sus propias crías. Las hormonas que influyen en las respuestas de un roedor hembra hacia su camada son las que están presentes un poco antes del parto. En la figura 10.26 se muestra el nivel de las tres hormonas que se han relacionado con la conducta materna: la progesterona, el estradiol y la prolactina. Obsérvese que justo antes del parto el nivel de estradiol comienza a aumentar, y en ese momento el nivel de progesterona disminuye drásticamente, seguido por un incremento marcado de la prolactina (véase la **figura 10.26**). Si reproducimos esta secuencia administrando estradiol y progesterona a ratas hembra vírgenes ovariectomizadas, se reduce considerablemente el tiempo necesario para sensibilizar su conducta materna (Moltz, Lubin, Leon y Numan, 1970; Bridges 1984). La prolactina no es necesaria.

Otra hormona presente durante la lactancia —la prolactina— puede tener también un efecto estimulante sobre la conducta materna; y sus efectos, al igual que los del estradiol, pueden ejercerse en el área preóptica medial. Bridges y cols. (1990) infundieron cantidades mínimas de prolactina en los ventrículos laterales o directamente en

el APM de ratas hembras vírgenes. Observaron que los animales empezaban rápidamente a cuidar de las crías. El efecto sólo aparecía si los animales habían recibido primero una serie de inyecciones de progesterona y estradiol; por lo tanto, la conducta materna de las hembras normales debe depender de una interacción entre diversas hormonas. Lucas y cols. (1988) observaron que ratones con una mutación dirigida contra un gen para el receptor de la prolactina exhibían una conducta materna deficiente, lo que respalda la importancia de la prolactina en esta conducta.

La prolactina no es la única hormona lactogénica (es decir, que estimula la producción de leche). La placenta también produce hormonas lactogénicas y la evidencia sugiere que también estas hormonas pueden estimular la conducta materna. Bridges y cols. (1996) analizaron el líquido cefalorraquídeo de ratas preñadas que se movían en libertad y descubrieron la presencia de hormonas lactogénicas placentales tras el duodécimo día de gestación. El hecho de que estas hormonas se encontrarán en el líquido cefalorraquídeo indica que fueron transportadas al cerebro, donde podían afectar a conducta. Los investigadores observaron que una infusión de hormonas lactogénicas placentales en el área preóptica medial acortaba el tiempo que tardaban los ratones hembras vírgenes en sensibilizarse y mostrar la conducta materna. (El papel del área preóptica medial en la conducta materna se describe a continuación).

Control neural de la conducta materna

El área preóptica medial, la región del prosencéfalo que tiene el papel más crítico en la conducta sexual del macho, parece jugar un papel similar en la conducta materna. Numan (1974) encontró que las lesiones del APM alteraban la construcción del nido y el cuidado de las

crías. Las madres sencillamente ignoraban a su camada. Sin embargo, la conducta sexual de la hembra no se veía afectada por estas lesiones.

Como vimos en la sección previa, la dilatación del canal del parto, que normalmente tiene lugar por el paso de las crías, tiene un efecto muy estimulante sobre la conducta maternal. Del Cerro y cols. (1995) hallaron que el hecho de parir aumentaba la actividad metabólica del APM, medido mediante autorradiografía con 2-DG. También observaron que las hembras vírgenes, cuya conducta maternal había sido sensibilizada exponiéndolas a las crías, mostraban un incremento similar. Por lo tanto, los estímulos asociados con el cuidado de las crías activan el APM.

Como vimos anteriormente, en la discusión sobre las bases neurales de la conducta sexual masculina, el APM envía axones al mesencéfalo y a la parte inferior del tronco del encéfalo. Numan y Numan (1997) encontraron que las neuronas del APM que fueron activadas por la ejecución de la conducta maternal (señalada por la producción de proteína Fos) enviaron sus axones a ambas regiones del mesencéfalo: El área tegmental ventral (ATV) y el campo retrorrubral. El campo retrorrubral del mesencéfalo envía axones a regiones de la formación reticular del tronco del encéfalo que pueden estar implicados en la expresión de la conducta maternal. Si se cortan las conexiones del APM con el tronco del encéfalo se suprime la conducta maternal (Numan y Smith, 1984).

Parece que el efecto del estradiol sobre la conducta maternal se produce en el área preóptica medial. El APM contiene receptores para los estrógenos (Pfaff y Keiner, 1973). Giordano y cols. (1989) observaron que la concentración de receptores de estrógenos en el APM aumenta durante la gestación y parece reflejar el efecto preparador (*priming*) producido por la secuencia de hormonas que se produce durante ese período. Además, los implantes directos de estradiol en el APM facilitan la conducta maternal (Numan, Rosenblatt y Komisaruk, 1977), y las inyecciones de una sustancia estrogénica en el APM la bloquean (Adieh, Mayer y Rosenblatt, 1987).

También la prolactina parece afectar a la conducta maternal al actuar sobre las neuronas del APM. Bridges y cols. (1990) encontraron que una infusión de prolactina en el APM de ratas hembras vírgenes preparadas con estradiol y progesterona estimulaba la conducta maternal. Y, como vimos unos párrafos antes, la infusión de hormonas lactogénicas placentales en esta región tiene el mismo efecto (Bridges y cols., 1996).

Control neural de la conducta paterna

En la mayoría de las especies de mamíferos es la madre la que cuidan de los recién nacidos y, por supuesto es ella la que los alimenta. Sin embargo, en algunas espe-

cies de roedores el macho comparte la tarea del cuidado de las crías con las madres, y el cerebro de estos padres criadores muestra algunas diferencias interesantes en comparación con los padres no paternos de otras especies.

Diversos laboratorios han estudiado la conducta parental en cepas estrechamente relacionadas de campañoles (pequeños roedores que con frecuencia son confundidos con ratones). Los campañoles de campo (*Microtus ochrogaster*) y los campañoles de los Pinos (*Microtus pinetorum*) son monógamos; machos y hembras forman parejas estables después de la copulación, y los padres ayudan en el cuidado de las crías. Los campañoles de montaña (*Microtus montanus*) y los campañoles de la pradera (*Microtus pennsylvanicus*) son promiscuos; después de la copulación, los machos se van y las madres se hacen cargo de las crías ellas solas. El tamaño del APM, que juega un papel esencial en la conducta maternal, muestra un menor dimorfismo sexual en los campañoles monógamos de campo que en los promiscuos de montaña (Shapiro y cols., 1991).

Kirkpatrick, Kim y Insel (1994) observaron que cuando se exponía a campañoles de la pradera machos ante una cría, aumentaba la producción de proteína Fos en el APM (y también en otras regiones del prosencéfalo). Además, lesiones electrolíticas o excitotóxicas del APM provocan déficits graves en la conducta paterna de las ratas machos (Rosenblatt, Hazelwood y Poole, 1996; Sturgis y Bridges, 1997). Por último, implantaciones de estradiol en el APM de ratas macho acortaban el tiempo que se tardaba en estimular la conducta paterna mediante exposición a las crías. Por lo tanto, el APM parece jugar un papel similar en la conducta parental tanto de los machos como de las hembras.

resumen intermedio

Conducta parental

Muchas especies tienen que cuidar de su progenie. En la mayoría de los roedores, esta obligación recae sobre la madre, que tiene que construir unido, parir a sus crías, limpiarlas, mantenerlas calientes, alimentarlas y recuperarlas si son sustraídas del nido. Tienen incluso que inducir la micción y la defecación de sus crías, y la ingestión de su orina recicla el agua, que con frecuencia es escasa.

La exposición de hembras vírgenes a crías jóvenes estimula la conducta maternal en pocos días. Los estímulos que normalmente inducen la conducta maternal son los provocados por el parto y por las hormonas presentes hacia el final de la gestación. Parece que la construcción del nido está facilitada por la progesterona durante la gestación y por la prolactina durante el período de lactancia. Las inyecciones de progesterona y estradiol que reproducen la secuencia que ocurre durante la gestación facilita la conducta maternal, del mismo modo que lo hace la inyección directa de prolactina en el cerebro.

El área preóptica medial es la estructura prosencefálica más importante para la conducta maternal, y el área tegmental ventral y el campo retrorrubral del mes encéfalo son las estructuras más importantes del tronco del encéfalo. Las neuronas del área preóptica medial envían axones caudalmente hacia el área tegmental ventral y la formación reticular retrorrubral de la protuberancia y el bulbo raquídeo. Si se interrumpen las conexiones del APM con el tronco

del encéfalo, las ratas dejan de administrar cuidados maternales.

La conducta paternal es relativamente rara en las especies de mamíferos, pero las investigaciones indican que el dimorfismo sexual del APM es menos pronunciado en especies monógamas de campañoles que en las especies promiscuas. La lesión del APM suprime la conducta paternal de la ratas machos, y los implantes de estradiol en esta región la facilitan.

Lecturas recomendadas

Becker, J. B., Breedlove, S. M. Y Crews, D. *Behavioral Endocrinology*, 2nd ed. Cambridge, MA: MIT Press, 2002.

Bornstein, M. H. *Handbook of Parenting. Vol. 2: Biology and Ecology of Parenting*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1995.

Gerall, A. A., Moltz, H., and Ward, I. I. *Handbook of Behavioral Neurobiology. Vol. 11: Sexual Differentiation*. New York: Plenum Press, 1992.

Kandeel, F. R., Koussa, V. K. T., and Swerdloff, R. S. Male sexual function and its disorders: Physiology, pathophysiology, clinical investigation, and treatment. *Endocrine Reviews*, 2001, 22, 342-388.

Krasnegor, N. A., and Bridges, R. S. *Mammalian Parenting: Biochemical, Neurobiological, and Behavioral Determinants*. New York: Oxford University Press, 1990.

Direcciones de internet recomendadas

Archive for Sexology (Archivo de sexología)

<http://rki.de/GESUND/ARCHIV/FIRST.HTM>

Este sitio alemán contiene una serie de enlaces sobre la historia de la sexología, diversos informes WHO sobre sexología, y enlaces con sitios científicos que se ocupan del tema.

Neurobiology of Sexual Behavior (Neurobiología de la conducta sexual)

<http://salmon.psy.plym.ac.uk/year2/sexbehav.htm>

El tema central de este sitio es un curso «on line» sobre neurobiología de la conducta sexual. Entre las materias se incluyen la identidad de género, la genética de la homosexualidad y el impacto de las hormonas en la conducta sexual.

Scientific Study of Human Sexuality (Estudio científico sobre la sexualidad humana)

http://www.byz.org/-sexuality/htm/body_academia.html

En este sitio hay sobre todo material de consulta sobre el estudio académico de la sexualidad humana.

Hormones and Sexual Behavior (Hormonas y conducta sexual)

<http://salmon.psy.plym.ac.uk/year1/sexbehav.htm>

El impacto de las hormonas en la conducta y la función sexual es el contenido esencial de este curso «on line».

• Carlson, N. Fisiología de la conducta. Cap.12: "Conducta de ingesta".

Conducta de ingesta



r e s u m e n

■ Mecanismos fisiológicos reguladores

■ Ingesta de bebida

Algunos datos sobre el balance hídrico

Dos tipos de sed

Mecanismos neurales de la sed

Resumen intermedio

■ Ingesta de comida: algunos datos sobre el metabolismo

Absorción, ayuno y los dos depósitos de nutrientes

Resumen intermedio

■ ¿Qué inicia la conducta de comer?

Factores sociales y ambientales

Señales fisiológicas de hambre

Resumen intermedio

■ ¿Qué detiene la conducta de comer?

Factores cefálicos

Factores gástricos

Factores intestinales

Factores hepáticos

Factores metabólicos presentes en la sangre

Saciedad a largo plazo: señales del tejido adiposo

Resumen intermedio

■ Mecanismos cerebrales

Tronco cerebral

Hipotálamo

Resumen intermedio

■ Trastornos de la alimentación

Obesidad

Anorexia nerviosa y bulimia nerviosa

Resumen intermedio

Pablo Picasso, *Bowl of Fruit with Bunch of Grapes and Sliced Pear*, Spring 1914. © 2003 Estate of Pablo Picasso/Artists Rights Society (ARS), New York. © SCALA/Art Resource, NY.

C. era un pequeño y frágil bebé. Se crió con dificultad, al parecer debido a que era demasiado débil. Durante varios años tuvo bajo peso. Su desarrollo motor y cognitivo fue mucho más lento de lo normal, a menudo parecía tener problemas para respirar y, sus manos y pies eran notablemente pequeños. Al fin, su apetito pareció mejorar. Comenzó a ganar peso y pronto sobrepasó a otros niños de su edad. Anteriormente era pasiva y se portaba bien, pero se volvió difícil y exigente. También tenía comportamientos compulsivos —pellizcarse, coleccionar y alinear objetos— y protestar violentamente cuando sus padres intentaban guardar algo.

El peor problema, sin embargo, era su apetito. Comía cualquier cosa que podía y nunca parecía satisfecha. Al principio, sus padres estaban tan contentos de ver que al fin ganaba peso que le daban comida cada vez que lo pedía. Pero después de cierto tiempo se hizo evidente que se estaba haciendo obesa. Un especialista diagnosticó su caso y dijo a sus padres que tendrían que limitar estrictamente la ingesta de alimentos de C. Debido a su debilidad muscular y su bajo metabolismo, sólo necesitaba 1200 calorías al día para mantener un peso normal. Pero C. estaba buscando comida todo el día. Arrasaba la nevera, hasta que sus padres pusieron un candado en ella y en la despensa donde guardaban los ali-

mentos. Tenían que tener cuidado de cómo se deshacían de las sobras de comida, mondas de verduras o restos de carne porque C. podía asaltar la basura y comérselos.

Cuando C. fue al colegio, volvió a engordar. Se comía rápidamente todo lo que hubiera en su bandeja y luego lo que sus compañeros de clase no habían terminado de comer. Si alguien dejaba caer comida al suelo cerca suyo, la recogía y también se la comía. Dadas las especiales necesidades de C., la escuela contrató a un ayudante para controlar su consumo de alimentos con el fin de asegurarse de que sólo comiera la dieta hipocalórica que se le servía.

C. padecía un síndrome de Prader-Willi, causado por la eliminación de varios genes en un segmento del cromosoma 15. Esta región parece estar implicada en la producción de proteínas esenciales para un normal funcionamiento del hipotálamo. La mayoría de los casos del síndrome de Prader-Willi se deben, al parecer, a accidentes fortuitos que tienen lugar durante la producción de los espermatozoides del padre. Como se verá en este capítulo, se han hecho grandes avances en el conocimiento de los mecanismos neurales y hormonales que controlan el apetito y regulan el peso corporal. Sin duda, pronto se sabrá cuáles de estos mecanismos están afectados en el síndrome de Prader-Willi.

Como dijo el fisiólogo Claude Bernard (1813-1878): «La constancia del medio interno es una condición necesaria para que se de una vida libre». Esta conocida cita dice sucintamente qué tienen que ser capaces de hacer los organismos para poder sobrevivir en un ambiente que es hostil a las células vivas que los componen (es decir, vivir una «vida libre»): tienen que interponer una barrera entre sus células y el medio externo —en el caso de los mamíferos, esta barrera está compuesta por la piel y la mucosa—. Detrás de la barrera, han de regular la naturaleza del líquido interno que baña las células.

Las características fisiológicas de las células que constituyen nuestros cuerpos evolucionaron hace mucho tiempo, cuando estas células flotaban libremente en el océano. Básicamente, lo que ha desarrollado el proceso evolutivo es la capacidad de producir nuestra propia agua marina para bañar nuestras células, de añadir a esta agua marina el oxígeno y los nutrientes que nuestras células necesitan y de eliminar de ella los desechos que, de no ser así, la contaminarían. Para realizar estas funciones contamos con los aparatos digestivo, respiratorio, circulatorio y excretor. También disponemos de las conductas necesarias para encontrar e ingerir alimentos y agua.

La regulación del líquido que baña nuestras células forma parte de un proceso llamado **homeostasis** («situación similar»). En este capítulo se examina cómo nosotros, los mamíferos, conseguimos el control homeostático de las características vitales de nuestro líquido extracelular mediante nuestra **conducta de ingesta**: la ingesta de

alimento, agua y minerales tales como el sodio. En primer lugar estudiaremos las características generales de los mecanismos reguladores, luego analizaremos la ingesta de comida y de bebida y los mecanismos neurales responsables de estas conductas. Por último, consideraremos algunas investigaciones sobre los trastornos de alimentación.

homeostasis Proceso por el cual las sustancias del organismo y características (tales como la temperatura y nivel de glucosa) se mantienen en su nivel óptimo.

conducta de ingesta Comer o beber.

variable del sistema Variable que está controlada por un mecanismo regulador; por ejemplo, la temperatura en un sistema calefactor.

valor fijo establecido Valor óptimo de la variable del sistema en un mecanismo regulador.

detector En un proceso regulador, un mecanismo que indica cuando la variable del sistema se desvía de su valor fijo establecido.

mecanismo rectificador En un proceso regulador, el mecanismo que puede cambiar el valor de la variable del sistema.

retroalimentación negativa Proceso por el cual el efecto que produce una acción sirve para disminuirla o finalizarla; una característica de los sistemas reguladores.

mecanismo de saciedad Mecanismo cerebral que provoca el cese del hambre o la sed, gracias a que se dispone de un aporte adecuado de nutrientes o agua.

Mecanismos fisiológicos reguladores

Un mecanismo regulador fisiológico es aquel que mantiene la constancia de ciertas características internas del organismo frente a la variabilidad externa; por ejemplo, mantener una temperatura corporal constante pese a los cambios de temperatura ambiental. Un mecanismo regulador incluye cuatro características fundamentales: la **variable del sistema** (la característica que se ha de regular); un **valor fijo establecido** (el valor óptimo de la variable del sistema); un **detector**, que controla el valor de la variable del sistema, y un **mecanismo de rectificación**, que devuelve la variable sistema al valor fijo establecido.

Como ejemplo de un sistema regulador, consideremos el caso de una habitación cuya temperatura se regula mediante un radiador controlado a través de un termostato. La variable del sistema es la temperatura del aire de la habitación y el detector de esta variable es el termostato. Este dispositivo puede ajustarse de modo que los contactos del interruptor se cierren cuando la temperatura descienda respecto al punto de ajuste preestablecido (el valor fijo establecido). El cierre de los contactos pone en marcha el mecanismo rectificador —las bobinas del calentador— (véase la **figura 12.1**). Si la habitación se enfría por debajo del valor fijo establecido en el termostato, éste pone en marcha el radiador, que a su vez calentará la habitación. El aumento de temperatura de la habitación hará que el termostato apague el radiador. Dicho proceso recibe el nombre de retroalimentación negativa porque la actividad del mecanismo rectificador (la producción de calor) retroalimenta al termostato y hace que éste apague el calentador. La **retroalimentación negativa** es una característica esencial de todos los sistemas reguladores.

Este capítulo se ocupa de los sistemas reguladores que conllevan las conductas de ingesta: beber y comer. Estas conductas constituyen mecanismos rectificadores que

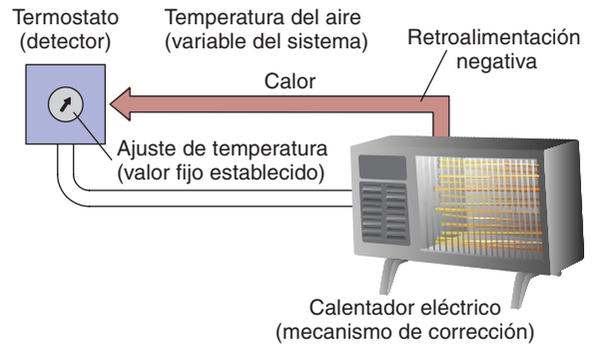


figura 12.1

Ejemplo de un sistema regulador.

reponen las reservas de agua o de nutrientes almacenadas en el cuerpo. Dado el desfase entre la ingesta y la reposición de existencias en los almacenes, las conductas de ingesta están controladas por **mecanismos de saciedad**, así como por detectores que controlan las variables del sistema. La fisiología de nuestro aparato digestivo hace que sean necesarios mecanismos de saciedad. Por ejemplo, supongamos que se pasa un cierto tiempo en un ambiente cálido y seco, y el cuerpo pierde agua. Esta pérdida de agua hace que los detectores internos pongan en marcha el mecanismo rectificador: beber. En seguida, se bebe uno o dos vasos de agua y luego se deja de beber. ¿Qué es lo que detiene la conducta de ingesta? El agua está todavía en el aparato digestivo, aún no ha llegado al líquido que rodea a las células, donde se necesita. Por lo tanto, aunque el acto de beber lo iniciaron detectores que estiman la necesidad de agua que tiene el cuerpo, *lo detuvieron otros mecanismos*. Tiene que haber un mecanismo de saciedad que realmente diga: «Basta, esta agua, cuando el aparato digestivo la absorba en la sangre, repondrá por fin la necesidad del organismo». Los mecanismos de saciedad intervienen en la actividad del mecanismo rectificador (en este caso, el beber), no controlan las variables del sistema en sí mismas. Cuando se bebe una

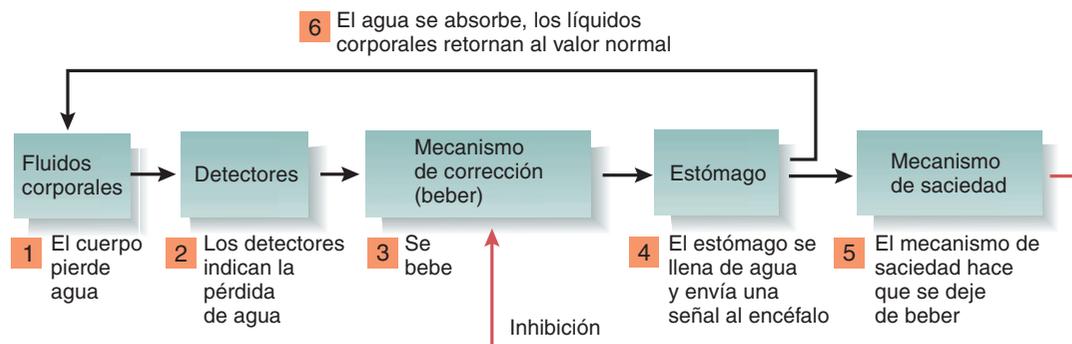


figura 12.2

Esquema del sistema que controla la conducta de beber.

cantidad suficiente, los mecanismos de saciedad detienen la ingesta, *anticipando* el restablecimiento que luego ocurrirá (véase la *figura 12.2*).

Ingesta de bebida

Para mantener el medio interno en su estado óptimo, hay que beber agua cada cierto tiempo. En el presente apartado se describe cómo se controla este tipo de conducta de ingesta.

Algunos datos sobre el balance hídrico

Para comprender cómo se efectúa el control fisiológico de la ingesta de bebida, hay que saber algo acerca de los compartimentos de líquidos corporales y de cómo se relacionan. El cuerpo contiene cuatro compartimentos principales de líquidos: uno de líquido intracelular y tres de líquidos extracelulares. Unos dos tercios del agua corporal están en el **líquido intracelular**, la porción fluida del citoplasma de las células. El resto es **líquido extracelular**, que incluye el **líquido intravascular** (el plasma sanguíneo), el **líquido cefalorraquídeo** y el **líquido intersticial**. El término intersticial significa «que está entre»; de hecho, el líquido *intersticial* es el que está entre nuestras células (es el «agua marina» que las baña). Teniendo en cuenta el objetivo de este capítulo, dejaremos a un lado el líquido cefalorraquídeo y nos centraremos en los otros tres compartimentos (véase la *figura 12.3*).

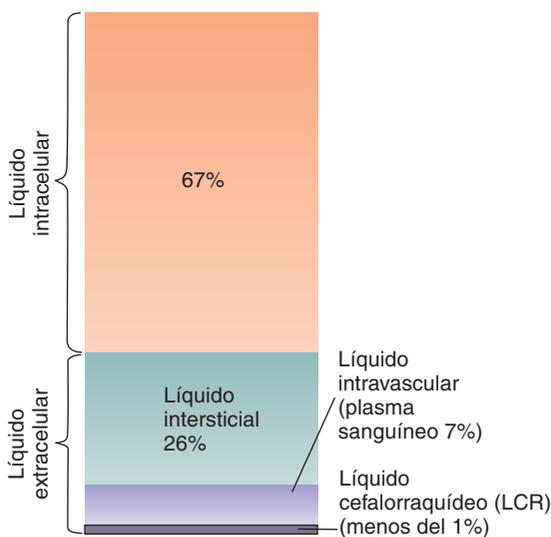


figura 12.3

Comparación del tamaño de los compartimentos de líquidos corporales

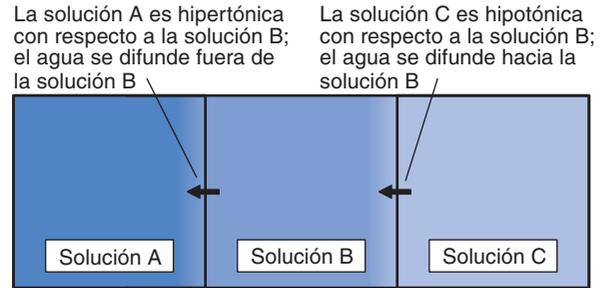


figura 12.4

Efectos de la diferencia de la concentración de soluto sobre el desplazamiento de las moléculas de agua.

Dos de los compartimentos de líquidos corporales han de mantenerse dentro de unos límites precisos: el líquido intracelular y el líquido intravascular. El primero está controlado por la concentración de soluto en el líquido intersticial (*soluto* es una sustancia disuelta en una solución). En condiciones normales, el líquido intersticial es **isotónico** (de *isos*, «igual», y *tonos*, «tensión») respecto al líquido intracelular. Es decir, la concentración de solutos en el interior de las células y en el líquido intersticial que las baña está equilibrada, de modo que el agua no tiende a entrar o salir de las células. Si el líquido intersticial pierde agua (se vuelve más concentrado, o **hipertónico**), el agua será expulsada de la célula. Por otra parte, si el líquido intersticial gana agua (se vuelve más diluido o **hipotónico**), el agua penetrará en las células. Ambas condiciones perjudican a la célula: una pérdida de agua la priva de su capacidad para realizar muchas de las reacciones químicas, y una ganancia puede causar la ruptura de su membrana. Por lo tanto, la concentración del líquido intersticial tiene que ser regulada de una forma muy precisa (véase la *figura 12.4*).

líquido intracelular Líquido que se halla en el interior de las células.

líquido extracelular Todos los líquidos corporales que se hallan en el exterior de las células: el líquido intersticial, el plasma sanguíneo y el líquido cefalorraquídeo.

líquido intravascular Líquido que se encuentra dentro de los vasos sanguíneos.

líquido intersticial Líquido que baña las células, rellenando el espacio entre las células del cuerpo («intersticios»).

isotónico De la misma presión osmótica que el contenido de una célula; una célula inmersa en una solución isotónica ni gana ni pierde agua.

hipertónico Característica de una solución que contiene soluto suficiente para que una célula inmersa en ella expulse el agua de su interior mediante el proceso de osmosis.

hipotónico Característica de una solución que contiene tan poco soluto que una célula inmersa en ella absorbe agua, mediante el proceso de osmosis.

El volumen del plasma sanguíneo también ha de ser regulado con precisión debido a cómo funciona el corazón. Si la volemia (volumen sanguíneo) desciende excesivamente, el corazón no puede seguir bombeando la sangre de forma efectiva; si el volumen no se restaura, el resultado será una insuficiencia cardíaca. A este estado se le llama **hipovolemia**, literalmente «bajo volumen sanguíneo» (*-emia* viene de la palabra griega *haima*, «sangre»). El aparato vascular del organismo puede llevar a cabo ciertos ajustes ante la pérdida de volumen sanguíneo, contrayendo los músculos de las paredes de las venas y las arterias más pequeñas, con lo que se reduce el espacio para la circulación de la sangre; pero este mecanismo rectificador tiene determinados límites.

Las dos características importantes de los líquidos corporales —la concentración de soluto del líquido intracelular y la volemia— son controladas por dos conjuntos de receptores diferentes. Un único grupo de receptores no podría operar, ya que uno de estos compartimentos de fluidos puede sufrir cambios sin que el otro resulte afectado. Por ejemplo, una pérdida de sangre obviamente reduce el volumen del líquido intravascular, pero esto no repercute en el volumen del líquido intracelular. Por otra parte, una comida salada aumentará la concentración de soluto del líquido intersticial, expulsando agua de las células, pero esto no ocasionará hipovolemia. Así pues, el organismo necesita dos conjuntos de receptores, uno para medir la volemia y otro para medir el volumen celular.

Dos tipos de sed

Como se acaba de ver, para que nuestro cuerpo funcione correctamente el volumen de los dos compartimentos de líquidos —intracelular y extracelular— han de ser regulados. La mayoría de las veces, ingerimos más agua y sodio del que necesitamos y los riñones excretan el excedente. No obstante, si los niveles de agua y sodio disminuyen demasiado, los mecanismos de rectificación —beber agua o ingerir sodio— se activan. Todos conocemos la sensación de sed, que ocurre cuando necesitamos ingerir agua. Pero el apetito de sal es mucho menos frecuente, ya que es difícil que *no* se obtenga suficiente sodio de la dieta, incluso si no se añade más sal a la comida. Sin embargo, existen mecanismos para aumentar la ingesta de sodio, aun cuando raramente los miembros de nuestra especie recurren a ellos.

Puesto que la pérdida de agua tanto del compartimento de líquido intracelular como del intravascular estimula la conducta de beber, los investigadores, han adoptado los términos *sed osmótica* y *sed volémica* para referirse a ello. El término *volémico* está claro: se refiere a la medición (medidas) del volumen del plasma sanguíneo. El término *osmótico* requiere una explicación más detenida, que se dará en el próximo apartado. La palabra *sed* tiene diferentes signifi-

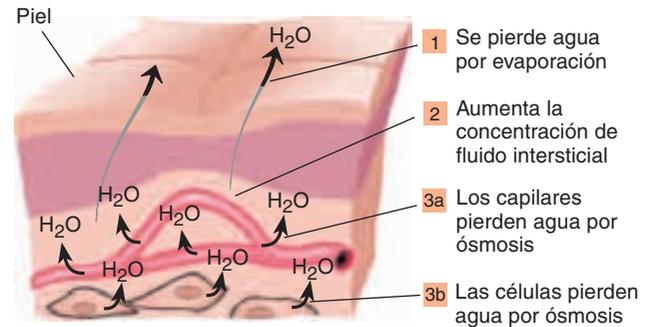


figura 12.5

Pérdida de agua por evaporación

cados en diferentes contextos. Su definición inicial alude a una sensación que dicen sentir las personas cuando están deshidratadas. Aquí se utiliza en un sentido descriptivo. Puesto que no sabemos cómo se sienten otros animales distintos de los seres humanos, *sed* se refiere sencillamente a una tendencia a buscar agua y a beberla.

Nuestro cuerpo pierde agua continuamente, sobre todo por evaporación. Al respirar quedan expuestas al aire las superficies húmedas internas del aparato respiratorio; así pues, cada vez que respiramos se produce una pérdida de una pequeña cantidad de agua. Además, nuestra piel no es completamente impermeable; parte del agua pasa a través de sus capas y se evapora en su superficie. La humedad perdida por evaporación es, por supuesto, agua destilada pura. (Sudar también provoca la pérdida de agua; pero como con el agua se pierde asimismo sal, se produce una necesidad tanto de sodio como de agua). En la figura 12.5 se ilustra cómo la pérdida de agua por evaporación deshidrata al compartimento de líquido intracelular así como al intravascular. Para simplificar, en la figura sólo se representan unas cuantas células y se ha exagerado mucho el volumen del líquido intersticial. El agua se pierde directamente del líquido intersticial, que se vuelve algo más concentrado que el intracelular o el intravascular. De este modo, el agua se extrae tanto de las células como del plasma sanguíneo. Finalmente, la pérdida de agua de las células y del plasma sanguíneo llega a ser tan intensa que provoca sed, tanto osmótica como volémica (véase la *figura 12.5*).

Sed osmótica

La **sed osmótica** se origina cuando aumenta la tonicidad (concentración de soluto) del líquido intersticial.

hipovolemia Reducción del volumen del líquido intravascular.

sed osmótica Sed producida por un aumento de la presión osmótica del líquido intersticial en comparación con la del líquido intracelular, lo que produce deshidratación celular.

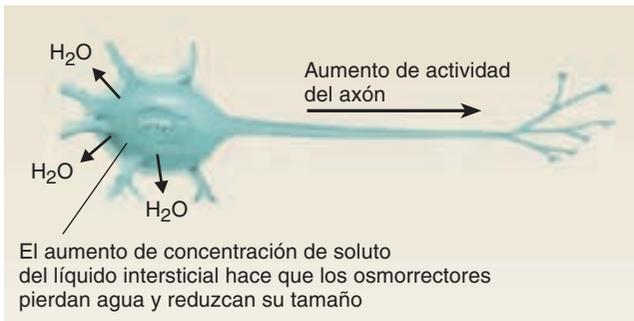


figura 12.6

Explicación hipotética del funcionamiento de la osmorreceptor.

Dicho aumento expulsa el agua de las células y el volumen de éstas se reduce. El término *osmótico* se refiere al hecho de que los detectores están realmente respondiendo a (midiendo) los cambios de concentración del líquido intersticial que los rodea. La *osmosis* es el movimiento de agua, a través de una membrana semipermeable, desde una región con baja concentración de soluto a otra con alta concentración.

La existencia de neuronas que responden a los cambios en la concentración de soluto del líquido intersticial fue propuesta inicialmente por Verney (1947). Este autor sugirió que dichos detectores, a los que denominó **osmorreceptores**, eran neuronas cuya frecuencia de descarga estaba afectada por su nivel de hidratación. Esto es, si el líquido intersticial que las rodea se volvía más concentrado, perderían agua por osmosis. La constricción haría que se alterara su frecuencia de descarga, enviando señales a otras partes del encéfalo (véase la *figura 12.6*).

Cuando comemos una comida salada, sufrimos una sed puramente osmótica. La sal se absorbe del aparato digestivo y se incorpora al plasma sanguíneo; de ahí que el plasma se vuelva hipertónico. Este estado hace que se expulse el agua del líquido intersticial, lo que provoca que dicho compartimento se haga asimismo hipertónico y así el agua sale de la célula. Cuando aumenta el volumen del plasma sanguíneo, los riñones empiezan a excretar grandes cantidades tanto de sodio como de agua. Por último, el exceso de sodio se excreta, junto con el agua obtenida de los líquidos intersticial e intracelular. El resultado final es que las células pierden agua. *En ningún momento disminuye el volumen del plasma sanguíneo.*

Actualmente, la mayoría de los investigadores opinan que los osmorreceptores encargados de la sed osmótica se localizan en la región anterior del hipotálamo que rodea el extremo anteroventral del tercer ventrículo (la región AV3V). Buggy y cols. (1979) observaron que cuando se inyectaba directamente una solución salina hipertónica en AV3V se inducía la ingesta de líquido, mientras que las inyecciones en el área preóptica lateral no tenían tal

efecto. En algunas especies (como el perro), puede que los osmorreceptores se localicen en la región OVCI, un órgano periventricular especializado que se sitúa en la zona inmediatamente rostral a la región AV3V. El encéfalo contiene varios *órganos periventriculares* (regiones especializadas con abundante riego sanguíneo, ubicadas en torno al sistema ventricular). Ya conocemos uno de estos: el área postrema, que se estudió en el capítulo 2. En este capítulo se estudiarán otros dos: el OVLT y el OSF (véase la *figura 12.7*).

El **OVLT** (por si interesa, significa *órgano vasculoso de la lámina terminal*), al igual que los otros órganos periventriculares, se halla en el lado sanguíneo de la barrera hematoencefálica. Esto quiere decir que las sustancias disueltas en la sangre pasan fácilmente al líquido intersticial del interior de este órgano. Thrasher y Keil (1987) encontraron que, después de que se lesionara el OVLT, los perros ya no bebían cuando se les administraba una inyección de solución salina hipertónica.

Sed volémica

La **sed volémica** se ocasiona cuando disminuye el volumen del plasma sanguíneo (el volumen intravascular). Como se vió antes, cuando se pierde agua por evaporación se pierde de los tres compartimentos de líquidos: el intracelular, el intersticial y el intravascular. Por lo tanto, la evaporación produce tanto sed volémica como sed osmótica. Por otra parte, tanto la pérdida de sangre, como el vómito y la diarrea ocasionan pérdida de volumen sanguíneo (hipovolemia) sin deshidratar el líquido intracelular.

La pérdida de sangre es la causa más evidente de la sed volémica en sí misma. Desde los tiempos más remotos, las crónicas de las batallas relatan que los supervivientes heridos gritaban pidiendo agua. Además, dado que la hipovolemia implica una pérdida de sodio así como de agua (esto es, el sodio contenido en el líquido isotónico que se ha perdido), la sed volémica también lleva a un apetito de sal.

¿Qué detectores son los responsables de que se inicie la sed volémica y el apetito de sal? Existen al menos dos series de receptores que realizan esta doble función: uno en los riñones, que controla la producción de angiotensina, y otro en el corazón y los grandes vasos sanguíneos (los barorreceptores auriculares).

osmorreceptor Neurona que detecta cambios en la concentración de soluto del líquido intersticial que lo rodea.

OVLT (Órgano vasculoso de la lámina terminal) Órgano periventricular localizado en la zona anterior a la porción anteroventral del tercer ventrículo; está innervado por capilares perforados y por lo tanto carece de barrera hematoencefálica.

sed volémica Sed producida por hipovolemia.

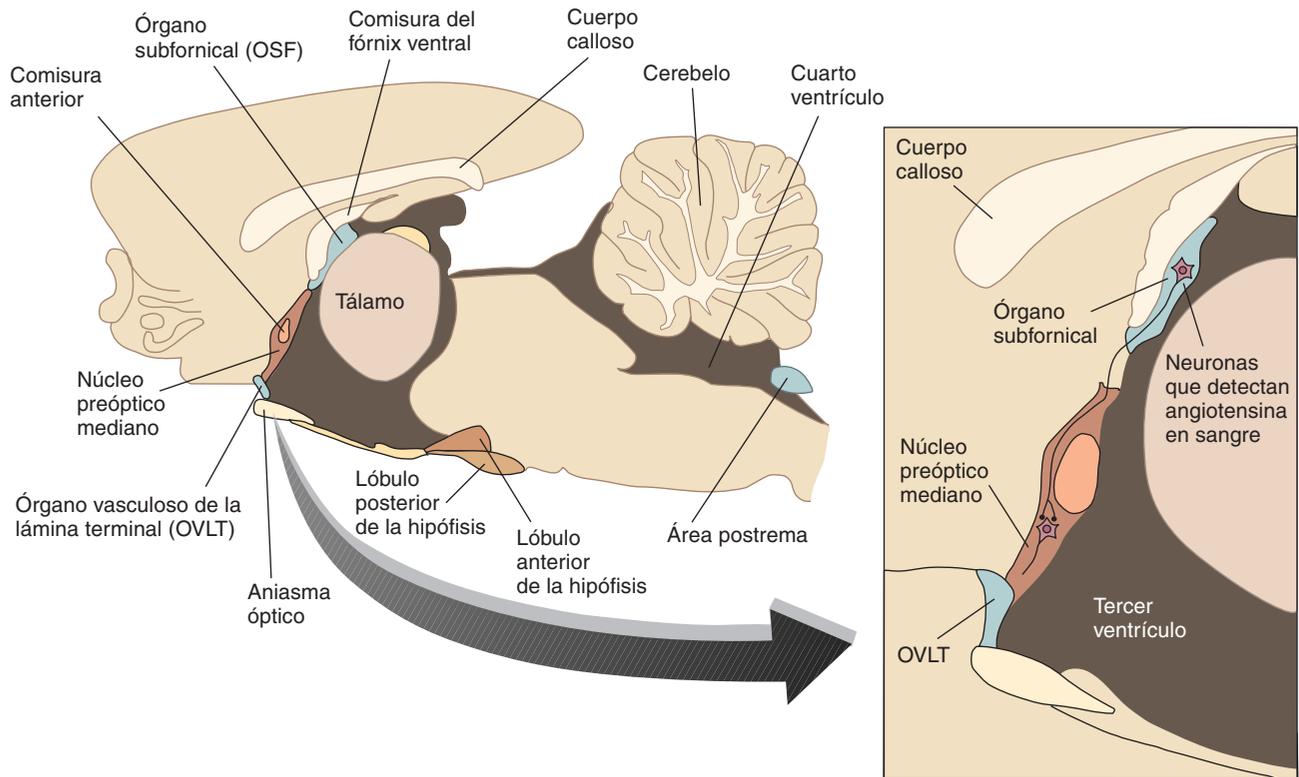


figura 12.7

Sección sagital del encéfalo de rata, en el que se muestra la localización de los órganos periventriculares. Recuadro: Circuito hipotético que conecta el órgano subfornical con el núcleo preóptico mediano.

■ **Papel de la angiotensina** Los riñones contienen células capaces de detectar una disminución del flujo sanguíneo que les llega. La causa más habitual de esta reducción es la pérdida de volemia (volumen sanguíneo); por tanto, estas células detectan la existencia de hipovolemia. Cuando el flujo sanguíneo hacia los riñones disminuye, éstos segregan una enzima llamada **renina**. Esta enzima entra en la sangre, donde cataliza la conversión de una proteína denominada **angio-tensinógeno** en una hormona llamada **angiotensina**. En realidad, existen dos formas de angiotensina. El angiotensinógeno se transforma en angiotensina I, que es convertida rápidamente por una enzima en angiotensina II. La forma activa es la angiotensina II, que abreviaremos como **AII**.

renina Hormona segregada por los riñones que convierte la angiotensina en sangre en angiotensina.

angiotensina Hormona peptídica que contrae los vasos sanguíneos, causa la retención de sodio y agua y produce sed y apetito de sal.

La AII tiene varios efectos fisiológicos: estimula la corteza suprarrenal para segregar aldosterona, estimula a la neurohipófisis para segregar vasopresina y aumenta la presión sanguínea provocando la contracción de los músculos de las pequeñas arterias. (Recuérdese que la aldosterona inhibe la secreción de sodio por parte de los riñones, y que la vasopresina inhibe que éstos eliminen agua). La AII tiene además dos efectos comportamentales: inicia la conducta de beber y produce apetito de sal. Los efectos de la AII sobre el apetito de sal parecen darse a través de su efecto estimulante sobre la secreción de aldosterona, aunque también podrían ser directos. Por lo tanto, una reducción del flujo sanguíneo de los riñones provoca una retención tanto de agua como de sodio en el organismo, ayuda a compensar sus pérdidas, reduciendo el tamaño de los vasos sanguíneos, y estimula al animal a encontrar e ingerir agua y sal (véase la **figura 12.8**)

La hipertensión (tensión arterial elevada) en ocasiones se debe un exceso de secreción de renina —o, para ser más precisos, al aumento consecuente de los niveles sanguíneos de AII. El captopril, fármaco que bloquea la enzima que convierte la AI en AII, a menudo se usa para tratar tales formas de hipertensión.

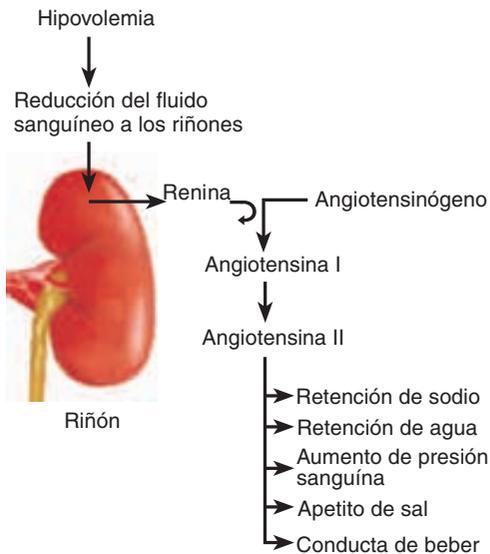


figura 12.8

Detección de hipovolemia por el riñón y el sistema renina-angiotensina.

El pequeño B. comenzó a tomar sal. Siempre le gustó poner mucha sal en sus comidas, pero su deseo acabó por escapársele de las manos. Su madre se dio cuenta de que un paquete de sal sólo duraba unos pocos días y una tarde sorprendió a B. en la cocina con el recipiente de sal en el estante cerca de él, comiéndose algo con la mano. ¡Era sal, sal pura! Le cogió la mano y se la sacudió para hacerle soltar la sal en el fregadero; luego puso el recipiente en un estante en el que B. no pudiera alcanzarla. Éste empezó a gritar y dijo: «¡Mamá, no me la quites, la necesito!» A la mañana siguiente, su madre oyó un ruido en la cocina y encontró a B. en el suelo y una silla tirada en el suelo cerca suyo. Estaba claro que intentaba coger la sal. «¿Qué es lo que te pasa?», exclamó ella. B. se puso a llorar y dijo: «Por favor, mamá, ¡necesito sal! Desconcertada, pero también conmovida por su angustia, alcanzó el salero y le echó un poco de sal en la mano, que él ingirió ansiosamente.

Tras consultar con el médico de cabecera, los padres de B. decidieron ingresarle en el hospital, donde se pudiera estudiar su extraña ansia. Pese a que B. se quejaba lastimosamente de que necesitaba sal, el equipo del hospital se aseguró de que no se le diera más de lo que normalmente necesita un niño. Intentó varias veces escaparse de su habitación, supuestamente para buscar algo de sal, pero se le llevó de vuelta y al final se le encerró en ella. Por desgracia, B. murió antes de que se le pudiera hacer un examen concluyente.

El diagnóstico del ansia de B. llegó demasiado tarde para ayudarlo. Un proceso patológico había provocado que sus glándulas suprarrenales dejaran de segregar aldoste-

rona, una hormona esteroide que estimula la retención de sodio en los riñones. Sin esta hormona, los riñones excretan una cantidad excesiva de sodio, lo que produce una disminución de la volemia. En el caso de B., el descenso de la volemia ocurrido al impedirle conseguir sal condujo a una bajada mortal de la tensión arterial. Esta desgraciada historia ocurrió hace varias décadas; esperemos que hoy en día los médicos sepan reconocer un intenso deseo de sal como uno de los síntomas cardinales de una enfermedad suprarrenal carencial (hipoaldosteronismo).

■ **Barorreceptores auriculares** El segundo grupo de receptores para la sed volémica se localiza en el corazón. Los fisiólogos saben desde hace tiempo que en las *aurículas* del corazón (las partes que reciben la sangre de las venas) hay neuronas sensoriales que detectan la extensión. (El término *baro* viene del griego, «pesado», en referencia al peso o la presión). Las aurículas se llenan pasivamente con la sangre de retorno del cuerpo a través de las venas. Cuanta más sangre haya en éstas, más se llenarán las aurículas justo antes de cada contracción del corazón. Así, cuando desciende el volumen del plasma sanguíneo, las aurículas se llenan menos y los receptores de estiramiento que contienen las aurículas detectan el cambio.

Fitzsimons y Moore-Gillon (1980) demostraron que la información procedente de estos barorreceptores puede estimular la sed. Investigando con perros, situaron un pequeño globo en la vena cava inferior, la vena que transporta la sangre de la mayor parte del cuerpo (excepto de la cabeza y de los brazos) al corazón. Al inflar el globo, se redujo el flujo sanguíneo hacia el corazón, disminuyendo así la cantidad de sangre que entraba en la aurícula derecha. Al cabo de unos 30 minutos, los perros empezaron a beber. Quillen, Keil y Reid (1990) corroboraron estos resultados. Encontraron también que si se seccionaban los nervios que conectan los barorreceptores auriculares con el encéfalo, los animales bebían mucha menos agua cuando se reducía temporalmente el flujo sanguíneo a su corazón.

Mecanismos neurales de la sed

Como ya se ha visto, los osmorreceptores que desencadenan la conducta de beber se hallan en el tejido cerebral que rodea la región AV3V —en ciertas especies, en el OVLT—. Toda la región en torno a la zona anterior del tercer ventrículo —tanto la dorsal como la ventral— parece ser la parte del encéfalo donde se integran las señales osmóticas y volémicas para controlar la conducta de beber. La región AV3V al parecer también recibe información que puede estimular la sed volémica. La información sensorial procedente de los barorreceptores localizados en las aurículas del corazón se envía a un

núcleo del bulbo: el **núcleo del haz solitario**. Este núcleo proyecta axones eferentes a muchas partes del encéfalo, incluyendo la región alrededor de AV3V (véase Johnson y Edwards, 1990).

La segunda señal para que se desencadene la sed volémica la proporciona la angiotensina II. Dado que este péptido no atraviesa la barrera hematoencefálica, no puede afectar directamente a las neuronas que se hallan en el interior de encéfalo, salvo a las que se localizan en uno de los órganos periventriculares. De hecho, las investigaciones indican que uno de ellos, el **órgano subfornical** (OSF), es el lugar donde actúa la angiotensina plasmática para producir sed. Dicha estructura recibe este nombre debido a su localización, justo por debajo de la zona ventral de la comisura del trigono cerebral (véase la **figura 12.7**).

Simpson, Epstein y Camardo (1978) descubrieron que dosis muy bajas de angiotensina directamente inyectadas en el OSF provocaban la conducta de beber, y que la destrucción del OSF o la inyección de una sustancia que bloquea los receptores de angiotensina abolía la ingesta de bebida que normalmente ocurre cuando se inyecta angiotensina en sangre. Por otra parte, Phillips y Felix (1976) observaron que la inyección de cantidades mínimas de angiotensina en el OSF aumentaba la frecuencia de descarga de las neuronas individuales que allí

se localizan; evidentemente, estas neuronas contienen receptores de angiotensina.

Las neuronas del órgano subfornical envían sus axones al **núcleo preóptico mediano** (no hay que confundirlo con el núcleo preóptico *medial*), un pequeño núcleo que se enrosca en torno a la parte frontal de la comisura anterior, un haz de fibras que conecta la amígdala con el lóbulo temporal anterior (véase el recuadro de la **figura 12.7**).

Basándose en estos datos, Thrasher y colaboradores (véase Thrasher, 1989) sugirieron que la región situada delante del tercer ventrículo actúa como un sistema que integra la mayoría o todos los estímulos relacionados con la sed osmótica y la volémica. Como se acaba de ver, el núcleo preóptico mediano recibe información de neuronas del OSF, sensibles a la angiotensina. Además, este núcleo recibe información del OVLT (el cual contiene osmorreceptores) y del núcleo del haz solitario (que recibe información de los barorreceptores auriculares). Según Thrasher y colaboradores, el núcleo preóptico mediano integra la información que recibe y, a través de sus conexiones eferentes con otras partes del encéfalo, controla la conducta de beber (véase la **figura 12.9**).

Parece ser que la región AV3V desempeña una función decisiva en la regulación de líquidos también en seres humanos. Por ejemplo, McIver y cols. (1991) comunicaron que el daño cerebral que afecta a esta región puede provocar *adipsia* —falta de apetito de líquidos—. Los pacientes dijeron no tener sensación de sed, incluso después de que se les hubiera inyectado una solución salina hipertónica. Para sobrevivir, tenían que obligarse a beber agua a intervalos regulares cada día, aun cuando no sintieran la necesidad de hacerlo.

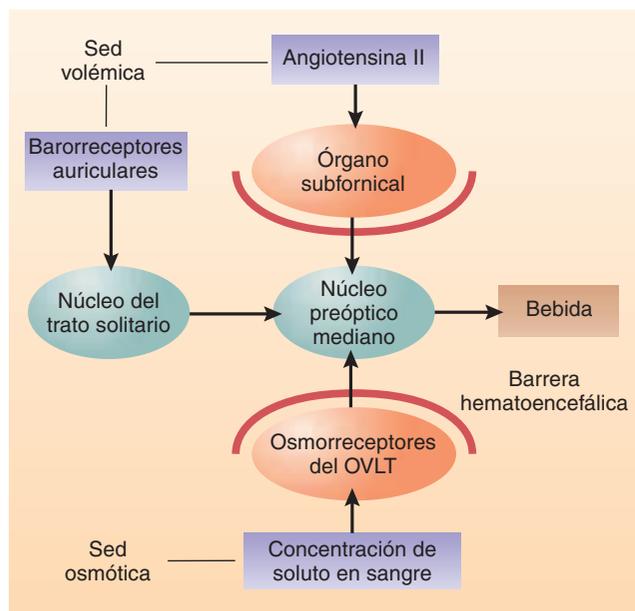


figura 12.9

Circuitos neurales implicados en el control de la ingesta de líquidos. No se muestran todas las conexiones y algunas pueden ser indirectas. OVLT = órgano vasculoso de la lámina terminal.

(Modificado de Thrasher, T. N. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1989, 136, 141–150).

resumen intermedio

Ingesta de bebida

Un sistema regulador tiene cuatro características: una variable del sistema (la variable que ha de regularse), un valor fijo establecido (el valor óptimo de la variable del sistema), un detector para medir la variable del sistema y un meca-

núcleo del haz solitario Núcleo del bulbo que recibe información de los órganos viscerales y del sistema gustativo.

órgano subfornical (OSF) Pequeño órgano situado en la confluencia de los ventrículos laterales, unido a la parte inferior del trigono cerebral; contiene neuronas que detectan la angiotensina que hay en la sangre y activa circuitos neurales que inician la toma de líquidos.

núcleo preóptico mediano Pequeño núcleo localizado en torno al cruce de fibras de la comisura anterior; interviene en la sed estimulada por la angiotensina.

nismo de rectificación para modificarla. Los sistemas reguladores fisiológicos, tales como el control de los líquidos y los nutrientes corporales, requieren un mecanismo de saciedad para anticipar los efectos del mecanismo rectificador, ya que los cambios que ocasionan las conductas de comer y de beber no ocurren hasta que pasa un considerable intervalo de tiempo.

En el cuerpo hay tres compartimentos principales de líquidos: el intracelular, el intersticial y el intravascular. El sodio y el agua pueden atravesar con facilidad el líquido intravascular y el intersticial, pero el sodio no puede penetrar a través de la membrana celular. La concentración de soluto del líquido intersticial ha de regularse estrictamente. Si éste se vuelve hipertónico, las células pierden agua, mientras que si se vuelve hipotónico, ganan agua. El volumen del líquido intravascular (plasma sanguíneo) tiene asimismo que mantenerse dentro de unos límites.

La sed osmótica ocurre cuando el líquido intersticial se hace hipertónico, al expulsar agua de la célula. Este fenómeno, que puede deberse a la evaporación de agua del cuerpo o a la ingestión de una comida salada, es detectado por osmorreceptores en la región la zona anteroventral del tercer ventrículo (la región AV3V). Los receptores se localizan tanto en OVL, un órgano periventricular, como en las regiones adyacentes del encéfalo. La activación de los osmorreceptores estimula la conducta de beber.

La sed volémica se da junto con la sed osmótica cuando el cuerpo pierde líquidos por evaporación. La sed volémica, en sí misma, está causada por pérdida de sangre, vómitos o diarrea. La disminución del flujo sanguíneo a los riñones constituye uno de los estímulos para la sed osmótica. Este suceso desencadena la secreción de renina, que convierte la angiotensina plasmática en angiotensina I. Ésta es convertida posteriormente en su forma activa, la angiotensina II. La angiotensina II actúa sobre las neuronas del encéfalo y estimula la sed. La hormona también aumenta la presión sanguínea y estimula la secreción de hormonas hipofisarias y suprarrenales que inhiben la secreción de agua y de sodio por parte de los riñones e inducen el apetito de sodio. (El sodio se necesita para que contribuya a restaurar el volumen del plasma). La bebida por volemia puede asimismo ser estimulada por un conjunto de barorreceptores en las aurículas del corazón, que detectan la disminución del volumen sanguíneo y envían esta información al encéfalo.

La región de AV3V detecta e integra las señales que producen tanto la sed osmótica como la volémica. La sed volémica estimulada por la angiotensina implica a otro órgano periventricular: el órgano subfornical. La sed volémica estimulada por el sistema de receptores de estiramiento auriculares llega a la región AV3V a través de un relevo sináptico en el núcleo del haz solitario. Tanto las neuronas del OSF, como la región AV3V y el OVL (que, como se recordará, contiene osmorreceptores) envían axones al núcleo preóptico mediano. Las neuronas de este núcleo estimulan la conducta de beber mediante sus conexiones con otras partes del encéfalo.

Ingesta de comida: algunos datos sobre el metabolismo

Sin duda, comer es una de las cosas más importantes que hacemos y también puede ser una de las más placenteras. Gran parte de lo que un animal aprende a hacer está motivado por la lucha constante para obtener comida; así pues, innegablemente la necesidad de toma de alimentos ha modulado el desarrollo evolutivo de nuestra propia especie. Tras haber leído la primera parte de este capítulo, en el que se vio que las señales que motivan la sed son bien conocidas, uno podría sorprenderse al saber que los investigadores están ahora comenzado a descubrir cuáles son las variables del sistema del hambre. El control de la conducta de ingesta de alimentos es aún más complicado que el de la ingesta de líquidos y de sodio. Se puede conseguir el equilibrio hídrico mediante la ingesta de dos ingredientes: agua y cloruro sódico. Al comer, se ha de obtener una cantidad adecuada de carbohidratos, grasas, aminoácidos, vitaminas y otros minerales, además de sodio. De este modo, nuestras conductas de ingestión de comida resultan más complejas, como sucede con los mecanismos fisiológicos que las controlan.

El resto de este capítulo describe investigaciones acerca del control de la toma de alimentos: el metabolismo, la regulación del peso corporal, los factores ambientales y fisiológicos que dan principio y fin a una comida, así como los mecanismos neurales que supervisan el estado nutricional del organismo y controlan la conducta de ingesta. También se explican los trastornos más graves de la ingesta: la obesidad y la anorexia nerviosa. Pese a todos los esfuerzos realizados para comprender la fisiología de la ingesta, estos trastornos siguen siendo difíciles de tratar. Nuestra mayor esperanza para encontrar tratamientos eficaces reside en lograr conocer mejor la fisiología del metabolismo y de la conducta de toma de alimentos.

Como se vio en la discusión de la fisiología de la ingesta de líquidos, para poder comprender la fisiología de dicha conducta se necesita saber algo sobre los compartimentos de líquidos del organismo y la función de los riñones. Por lo tanto, no es de sorprender que este capítulo empiece examinando el metabolismo. Puede que el impulso inicial sea saltarse este apartado; pero de hacerlo se comprobará que no se pueden comprender los experimentos descritos después. Por ejemplo, las variables del sistema que hacen que un animal busque comida y la ingiera, obviamente, se relacionan con su metabolismo. En este apartado se estudiará este tema sólo lo necesario para poder comprender dichos experimentos.

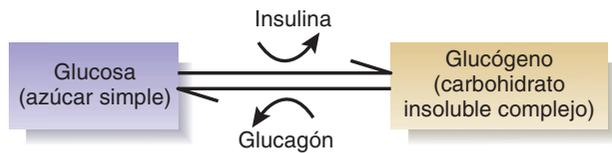


figura 12.10

Efectos de la insulina y el glucagón sobre la glucosa y el glucógeno.

Absorción, ayuno y los dos depósitos de nutrientes

Al comer incorporamos a nuestro organismo moléculas que alguna vez formaron parte de otros organismos vivos, plantas y animales. Ingerimos dichas moléculas por dos motivos: para construir y mantener nuestros propios órganos, y con el fin de obtener energía para los movimientos musculares y para mantener nuestro cuerpo caliente. En otras palabras, necesitamos materiales de construcción y combustible. Aunque la comida utilizada como material de construcción es esencial, aquí nos ocuparemos sólo de la que se usa como combustible, puesto que la mayoría de moléculas que ingerimos se «quema» a fin de proporcionar la energía necesaria para movernos y mantener la temperatura corporal.

Nuestras células tienen que abastecerse de combustible y de oxígeno para poder mantenerse vivas. Obviamente, el combustible procede del tubo digestivo, y el hecho de que se encuentre allí se debe a la ingesta. Pero a veces el tubo digestivo está vacío; en realidad, la mayoría de nosotros nos levantamos por la mañana en ese estado. Luego ha de existir un depósito que almacene los nutrientes para mantener alimentadas a las células del cuerpo cuando los intestinos están vacíos. Y efectivamente, existen dos depósitos de reservas, uno a corto y otro a largo plazo. En el primero se almacenan carbohidratos, en el segundo grasas.

El depósito a corto plazo se halla en las células del hígado y los músculos; contiene un carbohidrato complejo insoluble llamado **glucógeno**. Para simplificar, aquí se estudiará sólo uno de estos enclaves: el hígado. Las células hepáticas convierten la glucosa (un carbohidrato simple soluble) en glucógeno y lo almacenan. Son estimuladas a hacerlo por la **insulina**, una hormona peptídica segregada por el páncreas. Así, cuando en la sangre hay glucosa e insulina, parte de la glucosa se utiliza como combustible y parte se almacena en forma de glucógeno. Después, cuando se ha absorbido todo el alimento del tubo digestivo, el nivel de glucosa en sangre comienza a descender.

La caída de glucosa es detectada por células del páncreas y del encéfalo. El páncreas responde interrumpiendo

la secreción de insulina y empezando a segregar una hormona peptídica diferente: el **glucagón**. El efecto del glucagón es contrario al de la insulina: estimula la conversión del glucógeno en glucosa. (Desafortunadamente, los términos *glucosa*, *glucógeno* y *glucagón* son tan similares que pueden confundirse con facilidad. Y lo que es peor, pronto nos encontraremos con otro término: *glicerol*) (véase la **figura 12.10**). Así pues, cuando el nivel de glucosa es alto, el hígado absorbe el excedente de glucosa y lo almacena en forma de glucógeno; mientras que libera glucosa de sus depósitos cuando el tubo digestivo se vacía y el nivel de glucosa en sangre empieza a disminuir.

El depósito de carbohidratos localizado en el hígado se reserva principalmente para el funcionamiento del sistema nervioso central. Cuando nos levantamos por la mañana, nuestro encéfalo está siendo alimentado por el hígado, que se está dedicando a convertir el glucógeno en glucosa y verterla en la sangre. La glucosa llega al SNC, donde la absorben y metabolizan las neuronas y los neuroglíocitos. Este proceso puede prolongarse unas cuantas horas, hasta que todas las reservas de carbohidratos del hígado se hayan agotado. (Por término medio, el hígado retiene unas 300 calorías de carbohidratos). Habitualmente, ingerimos algo de comida antes de que esta reserva se agote, lo cual nos permite reponerla. Pero si no comemos nada, el SNC tiene que empezar a subsistir gracias a las sustancias almacenadas en los depósitos a largo plazo.

Nuestro depósito de reservas a largo plazo consiste en tejido adiposo (tejido graso). Dicho depósito está lleno de grasas o, para ser más precisos, de **triglicéridos**. Éstos son moléculas complejas compuestas por **glicerol** (un carbohidrato soluble, denominado también *glicerina*), combinado con tres tipos de **ácidos grasos** (ácido esteárico, ácido oleico y ácido palmítico). El tejido adiposo se

glucógeno Polisacárido que a veces se denomina *almidón animal*; se almacena en el hígado y el músculo; constituye el depósito de reservas a corto plazo de nutrientes

insulina Hormona del páncreas que facilita la entrada de glucosa y aminoácidos en la célula, la conversión de la glucosa en glucógeno y el transporte de grasas al tejido adiposo.

glucagón Hormona del páncreas que origina la conversión del glucógeno del hígado en glucosa.

triglicérido Forma en que se almacenan las grasas en los adipocitos; está formado por una molécula de glicerol unida a tres ácidos grasos.

glicerol Sustancia (también llamada glicerina) derivada, junto con los ácidos grasos, de la degradación de los triglicéridos; puede ser convertido por el hígado en glucosa.

ácido graso Sustancia derivada, junto con el glicerol, de la degradación de los triglicéridos; puede ser metabolizado por la mayoría de las células del cuerpo excepto por las del encéfalo.

encuentra bajo la piel y en diversos lugares de la cavidad abdominal. Está formado por células capaces de absorber nutrientes de la sangre, convertirlos en triglicéridos y almacenarlos. Estas células pueden dilatarse considerablemente; de hecho, la principal diferencia física entre una persona obesa y una de peso normal es el tamaño de sus adipocitos, lo que a su vez depende de la cantidad de triglicéridos que los adipocitos contienen.

Obviamente, el depósito de reservas de grasas a largo plazo es el que nos mantiene vivos durante los períodos de ayuno. Cuando empezamos a consumir el contenido del depósito de carbohidratos a corto plazo, los adipocitos comienzan a convertir los triglicéridos en combustible que puedan usar las células, y a liberarlo en el torrente circulatorio. Como se acaba de ver, cuando nos despertamos por la mañana con el tubo digestivo vacío, nuestro encéfalo (de hecho, todo el sistema nervioso central) está viviendo de la glucosa liberada por el hígado. Pero ¿y las otras células del organismo? Se mantienen vivas gracias a los ácidos grasos, reservando la glucosa para el encéfalo. Como se recordará del capítulo 3, una de las funciones básicas del sistema nervioso simpático consiste en degradar y utilizar los nutrientes almacenados. Cuando el aparato digestivo está vacío se produce un aumento de actividad de los axones simpáticos que inervan el tejido adiposo, el páncreas y la médula suprarrenal. Los efectos de estas tres actividades (la estimulación nerviosa directa, la secreción de glucagón y la secreción de catecolaminas) hacen que los triglicéridos de las reservas de grasas a largo plazo se descompongan en glicerol y ácidos grasos. Estos últimos pueden ser metabolizados directamente por todas las células del organismo *excepto las del encéfalo*, las cuales necesitan glucosa. Esto deja libre al glicerol. El hígado lo capta y lo convierte en glucosa. Dicha glucosa, asimismo, está disponible para el encéfalo.

Cabría preguntarse por qué las células del resto del organismo son tan amables con el encéfalo, permitiéndole consumir prácticamente toda la glucosa que el hígado libera de los depósitos de carbohidratos y que sintetiza a partir del glicerol. La respuesta es sencilla: la insulina, además de provocar la conversión de glucosa en glucógeno, ejerce otras funciones. Una de ellas es controlar la entrada de glucosa al interior de las células. La glucosa se disuelve fácilmente en el agua, pero no en las grasas. Las membranas celulares están compuestas por lípidos (sustancias similares a las grasas); por lo tanto, la glucosa no puede atravesarlas directamente. Para poder ser captada por la célula, la glucosa ha de ser conducida allí por *transportadores de glucosa* —moléculas proteicas, situadas en las membranas celulares, análogas a las responsables de la recaptación de las sustancias transmisoras—. Los transportadores de glucosa tienen receptores para la insulina, los cuales controlan su actividad; la glucosa sólo puede ser transportada hacia el interior de las células cuando la

insulina se une a dichos receptores. Pero las células del sistema nervioso son una excepción a esta regla. Sus transportadores de glucosa no tienen receptores de insulina; así que estas células pueden absorber la glucosa *incluso cuando no hay insulina*.

En la figura 12.11 se resume lo explicado hasta aquí sobre el metabolismo que ocurre mientras el tubo digestivo está vacío, lo que los fisiólogos denominan **fase de ayuno** del metabolismo. Un descenso del nivel de glucosa en sangre hace que el páncreas deje de segregar insulina y comience a segregar glucagón. La carencia de insulina significa que la mayor parte de las células del organismo ya no pueden utilizar la glucosa; de modo que toda la glucosa que hay en la sangre se reserva para el sistema nervioso central. La presencia de glucagón y la ausencia de insulina advierten al hígado para que comience a utilizar las reservas a corto plazo de carbohidratos, —que empiecen a convertir su glucógeno en glucosa—. La presencia de glucagón y la ausencia de insulina, junto con el aumento de actividad del sistema nervioso simpático, advierten asimismo a los adipocitos para que comiencen a servirse de las reservas a largo plazo de grasas —que empiecen a descomponer los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol—. La mayor parte de las células del cuerpo se alimenta de los ácidos grasos, y a su vez el glicerol, que es convertido en glucosa por el hígado, será utilizado por el encéfalo. Si el ayuno se prolonga, las proteínas (especialmente las que están en los músculos) se descompondrán en aminoácidos, los cuales pueden ser metabolizados por todas las células del cuerpo, a excepción de las del sistema nervioso central (véase la **figura 12.11** y la **animación 12.1: Metabolismo**).

La fase del metabolismo que ocurre cuando hay alimentos en el tubo digestivo recibe el nombre de **fase de absorción**. Una vez comprendida la fase de ayuno, esta otra fase puede entenderse fácilmente. Supongamos que se ingiere una comida equilibrada en proteínas, carbohidratos y grasas. Los carbohidratos se descomponen en glucosa y las proteínas en aminoácidos. Las grasas, básicamente, permanecen como tales. Consideremos cada uno de estos tres nutrientes.

fase de ayuno Fase del metabolismo durante la que no hay nutrientes disponibles en el sistema digestivo; durante esta fase la glucosa, los aminoácidos y los ácidos grasos se obtienen del glucógeno, las proteínas y el tejido adiposo.

fase de absorción Fase del metabolismo durante la que se absorben nutrientes del sistema digestivo; durante esta fase la glucosa y los aminoácidos constituyen la principal fuente de energía de las células, y el exceso de nutrientes se almacena en el tejido adiposo en forma de triglicéridos.

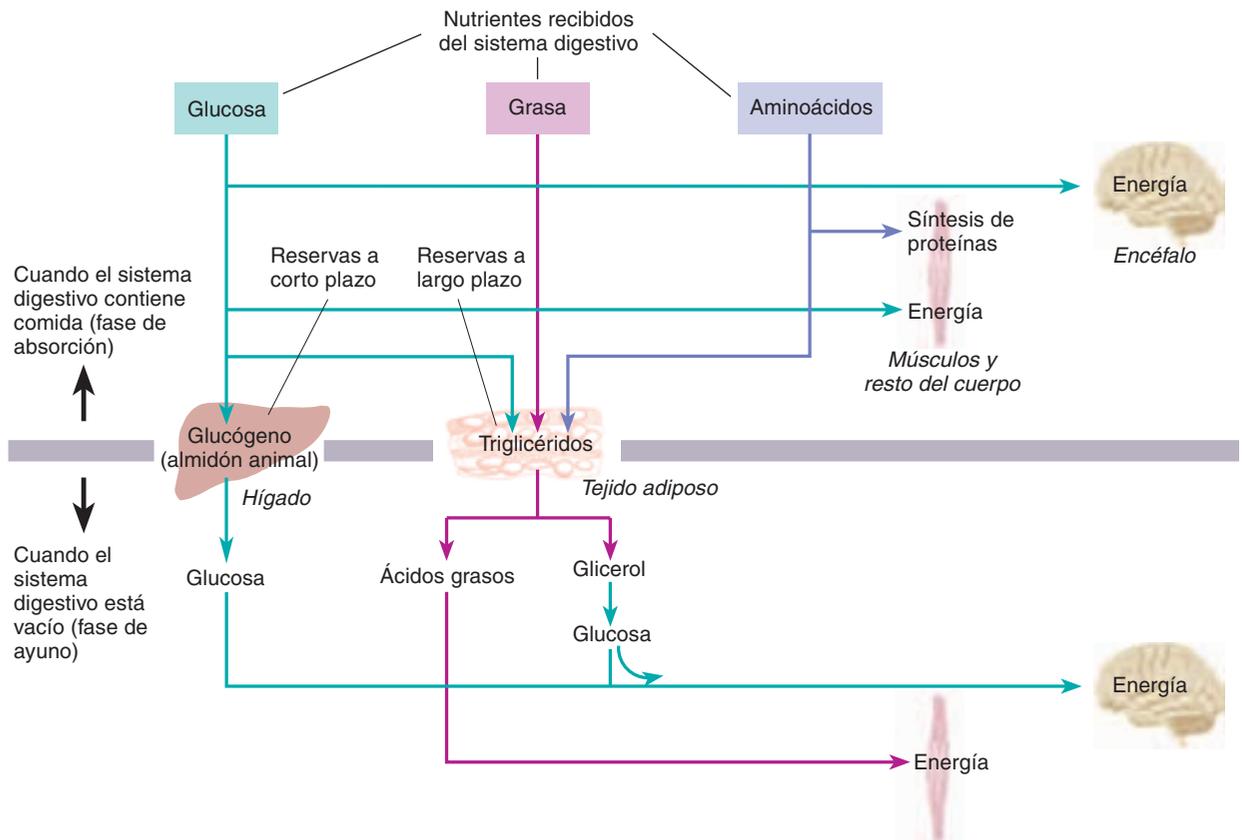


figura 12.11

Vías metabólicas durante la fase de ayuno y la fase de absorción del metabolismo.

1. Cuando se empiezan a absorber los nutrientes, aumenta el nivel de glucosa plasmática. Las células del encéfalo detectan este aumento, lo cual provoca una disminución de la actividad del sistema nervioso simpático y un aumento de la del parasimpático. Dichos cambios le indican al páncreas que deje de segregar glucagón y empiece a segregar insulina. La insulina permite que todas las células del organismo se sirvan de la glucosa como combustible. El excedente de glucosa se convierte en glucógeno, el cual repone las reservas de carbohidratos a corto plazo. Si aún queda glucosa, se convierte en grasa y los adipocitos la absorben.
2. Una pequeña proporción de aminoácidos procedentes del tubo digestivo se utiliza como materia prima para construir proteínas y péptidos; el resto se convierte en grasas y se almacena en el tejido adiposo.
3. Las grasas no se utilizan en este momento; sólo se almacenan en el tejido adiposo (véase la *figura 12.11*).

resumen intermedio

Ingesta de comida: algunos datos sobre el metabolismo

El metabolismo consta de dos fases. Durante la fase de absorción se reciben glucosa, aminoácidos y grasas de los intestinos. El nivel de insulina en sangre es alto, lo que permite que todas las células metabolizen glucosa. Por otra parte, el hígado y los músculos convierten la glucosa en glucógeno, el cual repone el depósito de reservas a corto plazo. El excedente de carbohidratos y aminoácidos se convierte en grasas, y éstas se guardan en el depósito de reservas a largo plazo del tejido adiposo.

Durante la fase de ayuno, la actividad del sistema nervioso parasimpático decae, al tiempo que se fortalece la del sistema nervioso simpático. Como respuesta, disminuye el nivel de insulina y aumentan el de glucagón y el de catecolaminas suprarrenales. Estos fenómenos hacen que el glucógeno del hígado se convierta en glucosa, y que los triglicéridos se descompongan en glicerol y ácidos grasos.

Al no haber insulina, sólo el sistema nervioso central puede servirse de la glucosa disponible en la sangre; el resto del organismo se nutre de los ácidos grasos. El hígado convierte el glicerol en glucosa, y la glucosa es metabolizada por el encéfalo.

¿Qué inicia la conducta de comer?

El título de este apartado es una pregunta muy sencilla, pero la respuesta es compleja. Presumiblemente, la respuesta más concisa es que todavía no se sabe con exactitud, pero esto no va a hacer que el autor deje de escribir. De hecho, son muchos los factores que desencadenan la conducta alimentaria, entre ellos ver una comida apetitosa, estar con gente que está comiendo o la frase «¡A comer!». Pero lo fundamental es que ha de haber algún tipo de señal que le avise al encéfalo de que las existencias de nutrientes se están agotando y que es el momento de empezar a buscar, e ingerir, algo de alimento. En este apartado se examinarán todos esos factores.

Antes de abordarlos, hay que resaltar que las señales fisiológicas que hacen que se empiece a comer son diferentes de las que hacen que se deje de hacerlo. Como se indicó cuando se analizaron los sistemas de regulación al principio de este capítulo, hay un considerable desfase entre el acto de comer (el mecanismo de rectificación) y el acontecimiento de un cambio en la variable del sistema. Se puede empezar a comer debido a que las existencias de nutrientes han disminuido por debajo de un cierto nivel pero, por descontado, no se deja de comer porque los niveles de dichos nutrientes hayan recuperado su valor normal. De hecho, se deja de comer mucho antes de que esto suceda, puesto que la digestión lleva varias horas. Así pues, la señal de hambre y la de saciedad seguramente son distintas.

Factores sociales y ambientales

La mayoría de la gente, si se le pregunta por qué come, dirá que porque tiene hambre. Probablemente con esto quieren decir que en su organismo está pasando algo que les produce una sensación que les lleva a querer comer. En otras palabras, se tiende a pensar que el hambre es algo provocado por factores fisiológicos. Pero, a menudo, se come por hábito o debido a ciertos estímulos ambientales. Estos pueden ser un reloj que marca la hora de comer, una fuente de comida, el aroma de algo que se está cocinando o la compañía de otras personas sentadas en torno a la mesa.

Una de las variables más importantes que afectan al apetito es el horario de comidas. Tendemos a comer en momentos establecidos del día: poco después de levantar

arnos por la mañana, al mediodía y por la noche. Esta costumbre nos dificulta modificar el horario de comidas, como pueden hacer otros animales. Lo que hacemos, en cambio, es modificar la *cuantía* de nuestras comidas. Si hemos comido hace poco o si la comida anterior ha sido abundante, tendemos a comer menos en la siguiente comida (Jiang y Hunt, 1983; De Castro y cols., 1986). Pero si es otro quien nos prepara y sirve la comida (por ejemplo, en un restaurante), somos más propensos a no tener en cuenta las señales internas de saciedad y tomarnos todo lo que hay en el plato.

La presencia de otros es un factor más que afecta marcadamente nuestra conducta de ingesta. De Castro y De Castro (1989) pidieron a unos sujetos que llevaran un diario en el que anotaran todo lo que comían durante un período de siete días y el número de personas que estaban presentes mientras comían. Los investigadores hallaron que la cantidad de comida ingerida se relacionaba directamente con el número de personas presentes —cuantas más había, más comían los sujetos—. Por otra parte, la correlación que normalmente se observa entre el tiempo transcurrido entre la comida previa y la cantidad de comida que se ingiere en la comida actual, sólo se constató cuando los sujetos comían solos; si había otras personas no se daba dicha correlación. Por lo tanto, los factores sociales pueden superar a los efectos de los factores metabólicos.

Señales fisiológicas de hambre

La mayoría de las veces nos ponemos a comer porque es la hora. La cantidad de alimento que ingerimos durante dicha comida depende de varios factores, incluyendo la cantidad y variedad de comida disponible, lo apetitoso que le resulte a cada uno y (como se vio antes) el que haya otras personas. Pero la cantidad de comida que ingerimos depende también de factores metabólicos. Si nos saltamos varias comidas, iremos teniendo más y más hambre, posiblemente debido a señales fisiológicas que indican que hemos estado consumiendo nutrientes de nuestro depósito a largo plazo. Y si se mantienen los otros factores, cuanto más hambrientos estemos, más comeremos. Además, si no hay relojes o avisos que adviertan que es hora de comer, comemos poco después de una comida frugal pero esperamos más tiempo después de una comida copiosa. Estos datos sugieren que la cantidad de comida que tomamos se relaciona inversamente con la cantidad de nutrientes de sobra que se han ingerido en la comida previa (De Castro, 1999).

¿Qué sucede con el nivel de nutrientes en nuestro organismo a medida que pasa el tiempo después de una comida? Como se explicó anteriormente en este capítulo, durante la fase de absorción del metabolismo nos mantenemos gracias a los alimentos que se han absorbido del tubo digestivo. Después de esto, empezamos a abaste-

cernos de nuestros depósitos de nutrientes: el encéfalo se mantiene gracias a la glucosa y el resto del cuerpo gracias a los ácidos grasos. Aunque las necesidades metabólicas de las células del organismo estén siendo satisfechas, estamos consumiendo combustible de nuestras reservas a largo plazo —retirando más que ingresando—. Está claro que ha llegado el momento de empezar a pensar en volver a comer.

Un descenso del nivel de glucosa en sangre (estado que se denomina *hipoglucemia*) constituye un poderoso estímulo para el hambre. La hipoglucemia puede producirse experimentalmente, inyectando a un animal una gran cantidad de insulina, lo cual hace que las células del hígado y los adipocitos capten la glucosa y la almacenen. También se puede privar a las células de glucosa inyectando 2-desoxiglucosa (2-DG). El lector ya conoce esta sustancia, puesto que en los capítulos previos se han descrito varios experimentos en los que se utilizó 2-DG radiactiva junto con imágenes de TEP o con autorradiografías para estudiar el índice metabólico de diferentes partes del encéfalo. Cuando se administran dosis altas de 2-DG (no radioactiva), ésta interfiere en el metabolismo de la glucosa, compitiendo con ella para acceder al mecanismo que la transporta a través de la membrana celular, así como para acceder a las enzimas que la metabolizan. (La 5-TG, una sustancia química similar, tiene el mismo efecto). Tanto la hipoglucemia como la 2-DG producen **glucoprivación**; esto es, privan a las células de glucosa. Y la glucoprivación, independientemente de su causa, estimula la conducta de comer.

También puede estimularse el hambre provocando **lipoprivación** —privando a las células de lípidos—. Para ser más precisos, se priva a las células de su capacidad para metabolizar los ácidos grasos mediante la inyección de una de estas dos drogas: **metilo palmoxirato (MP)** o **mercaptoacetato (MA)**.

¿Cuál es la naturaleza de los detectores que controlan el nivel de los combustibles metabólicos y dónde se localizan? Las pruebas experimentales obtenidas hasta el momento señalan que existen dos conjuntos de detectores: uno localizado en el encéfalo y el otro en el hígado. Los detectores encefálicos registran los nutrientes disponibles en su lado de la barrera hematoencefálica, mientras que los detectores hepáticos registran los disponibles en el resto del organismo. Dado que el encéfalo únicamente puede utilizar glucosa, sus detectores son sensibles a la glucoprivación y, ya que el resto del organismo puede utilizar como fuente de energía tanto glucosa como ácidos grasos, los detectores hepáticos responden tanto a la glucoprivación como a la lipoprivación.

En primer lugar se revisarán los datos sobre los detectores que se localizan en el hígado. Un estudio realizado por Novin, VanderWeele y Rezek (1973) sugirió que los receptores hepáticos pueden estimular el hambre glucoprívica: cuando se priva a estas neuronas de nutrientes

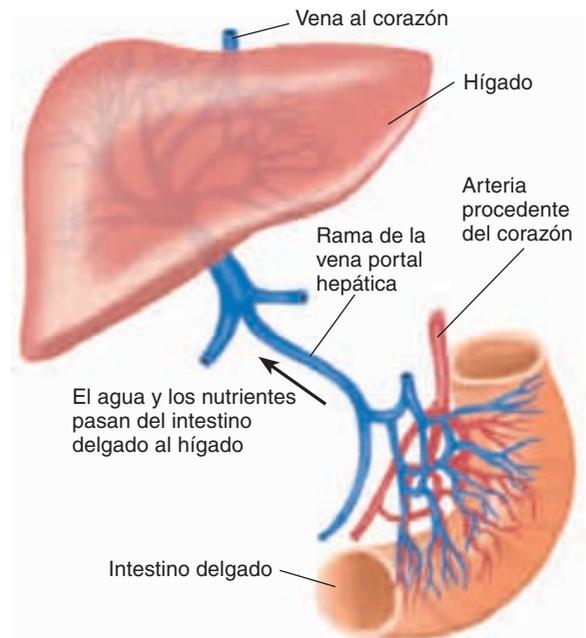


figura 12.12

Aporte sanguíneo porta hepático. El hígado recibe agua, minerales y nutrientes del aparato digestivo a través de este aporte sanguíneo.

se induce el consumo de alimentos. Estos investigadores inyectaron 2-DG en la **vena porta hepática**. Esta vena lleva la sangre desde el intestino al hígado; luego, una sustancia inyectada en esta vena se transmite directamente al hígado (véase la **figura 12.12**). Los autores observaron que las infusiones intraportales de 2-DG estimulaban la ingesta inmediata de alimentos. Pero al seccionar el nervio Vago, nervio que conecta el hígado con el encéfalo, las inyecciones dejaron de provocar hambre. Por consiguiente, el encéfalo recibe la señal de hambre a través de esta conexión.

glucoprivación Brusca caída del nivel de glucosa disponible para las células; puede deberse a un descenso del nivel de glucosa en sangre o a sustancias químicas que inhiben el metabolismo de la glucosa.

lipoprivación Brusca caída del nivel de ácidos grasos disponible para las células; por lo general está causado por sustancias químicas que inhiben el metabolismo de los ácidos grasos.

metilo palmoxirato (MP) Fármaco que inhibe el metabolismo de los ácidos grasos y produce hambre por lipoprivación.

mercaptoacetato (MA) Fármaco que inhibe el metabolismo de los ácidos grasos y produce hambre por lipoprivación.

vena porta hepática Vena que transporta sangre desde el aparato digestivo al hígado.

¿Y respecto al hambre lipoprívica? Ritter y Taylor (1990) incitaron hambre lipoprívica mediante una inyección de MA, encontrando que si cortaban el nervio Vago suprimían dicha hambre. Asimismo, Lutz, Diener y Scharer (1997) descubrieron que la infusión de MA en la vena porta hepática aumentaba la actividad de axones aferentes en la rama hepática del nervio Vago. Así pues, parece ser que en el hígado hay receptores que detectan la escasez de glucosa o ácidos grasos disponibles (glucoprivación o lipoprivación) y envían esta información al encéfalo a través del nervio Vago.

Veamos ahora algunas pruebas indicativas de que el encéfalo tiene sus propios detectores de nutrientes. Puesto que el encéfalo únicamente puede utilizar glucosa, sería lógico que dichos detectores respondieran a la glucoprivación —y, en efecto, así es—. Ritter, Slusser y Stone (1981) inyectaron algo de grasa de silicona en el acueducto cerebral, bloqueando la comunicación entre el tercer y el cuarto ventrículos. Luego inyectaron 5-TG en uno y otro ventrículo. (La 5-TG, al igual que la 2-DG, produce glucoprivación). Las inyecciones en el cuarto ventrículo estimularon la ingesta, pero las inyecciones en el tercer ventrículo (localizado en el centro del diencéfalo) no tuvieron efecto. Probablemente, la 5-TG se difundió fuera del cuarto ventrículo en el tejido cerebral adyacente, e inhibió el metabolismo de la glucosa en neuronas del rombencéfalo.

Todavía no se sabe con exactitud dónde se localizan los receptores de nutrientes en el rombencéfalo, pero una de las posibles sedes es el área postrema o el núcleo adyacente al haz solitario, ambos localizados en el bulbo. Bird, Cardone y Contreras (1983) hallaron que, tras haberse destruido el área postrema, la inyección de 5-TG en el sistema ventricular dejaba de estimular la ingesta de alimentos. Asimismo Yettefti, Orsini y Perrin (1997) observaron que la frecuencia de descarga de neuronas del núcleo del haz solitario cambió cuando infundieron glucosa en esa región, tanto si la administración era directa

—mediante iontoforesis—, como indirecta —a través de una inyección endovenosa—. Por último, Singer y Ritter (1996) encontraron que la infusión de glucosa en el sistema ventricular suprimía la alimentación glucoprívica estimulada por una inyección intraperitoneal de 2-DG. Es posible que la glucosa inyectada en el sistema ventricular «engañara» a los receptores de nutrientes del encéfalo e inhibiera el hambre glucoprívica.

En resumen, el encéfalo contiene detectores que registran la disponibilidad de glucosa (su único combustible) en el interior de la barrera hematoencefálica, y a su vez el hígado contiene detectores que registran la disponibilidad de nutrientes (glucosa y ácidos grasos) en el exterior de la barrera hematoencefálica (véase la **figura 12.13**).

Antes de finalizar este apartado, quisieramos señalar que no existe un único conjunto de receptores responsables de la información que el encéfalo utiliza para controlar la conducta de comer. Por ejemplo, Tordoff, Hopfenbeck y Novin (1982) hallaron que la sección de la rama hepática del nervio Vago, hecho que impide que las señales de hambre procedentes del hígado lleguen al encéfalo, tenía escasos efectos sobre la ingesta de alimentos cotidiana de los animales. Por otra parte, las lesiones del área postrema y del núcleo del haz solitario, que suprimen tanto las señales glucoprívicas como las lipoprívicas, no provocan alteraciones a largo plazo en el control del comer (Ritter, 1992). Al parecer, el control del metabolismo y de la conducta alimentaria es demasiado importante para dejarlo en manos de un solo mecanismo.

resumen intermedio

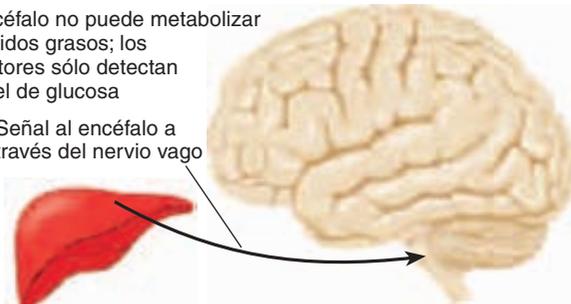
¿Qué inicia la conducta de comer?

Muchos estímulos, tanto ambientales como fisiológicos, pueden inducir la toma de alimentos. Los estímulos asociados con la ingesta de comida —tales como un reloj que marca la hora del almuerzo o la cena, oler o ver comida o (especialmente) saborearla— aumentan el apetito. La cantidad de comida que ingiere una rata (o una persona que vive aislada) determina cuanto tiempo pasa hasta que vuelve a comer. Por lo contrario, la mayoría de las personas comen a horas relativamente fijas, pero su ingesta varía en función de cuanto (o cuando) hayan comido antes. La presencia de otras personas tiende a incrementar la cuantía de nuestras comidas y a eliminar el efecto de control de la comida previa.

Estudios realizados con sustancias inhibitoras del metabolismo de la glucosa (2-DG ó 5-TG) y de los ácidos grasos (MP o MA) indican que un nivel bajo de estos dos tipos de nutrientes ocasiona hambre; es decir, los animales comen en respuesta tanto a una glucoprivación como a una lipoprivación. Las señales de hambre lipoprívica son detectadas por

El encéfalo no puede metabolizar los ácidos grasos; los receptores sólo detectan el nivel de glucosa

Señal al encéfalo a través del nervio vago



El hígado puede metabolizar glucosa y ácidos grasos; los receptores detectan el nivel de ambos nutrientes

figura 12.13

Possible localización de los receptores de nutrientes responsables de las señales de hambre.

receptores en el hígado y transmitidas al encéfalo a través de axones sensoriales del nervio Vago. También puede provocarse hambre glucoprívica, interfiriendo en el metabolismo de la glucosa en la región que rodea al cuarto ventrículo mediante una inyección de 5-TG en éste; así pues, el tronco del encéfalo contiene sus propios detectores sensibles a la glucosa. Aunque las pruebas aún no son concluyentes, puede que estos detectores se hallen en el área postrema/núcleo del haz solitario, el cual recibe asimismo información de los detectores hepáticos.

¿Qué detiene la conducta de comer?

Como se ha visto, las señales que detienen la conducta de comer son diferentes de las que la inician. No obstante, ambos tipos de señales interactúan entre sí. Si se empieza a comer cuando no hay mucha necesidad fisiológica de nutrientes (es decir, cuando los depósitos de nutrientes están bien abastecidos), se comerá poco. En cambio, si se hace después de un largo ayuno, cuando las reservas de nutrientes se han gastado algo, se comerá mucho más. Dicho de otro modo, si la señal de hambre es moderada, una señal moderada de saciedad detendrá la ingesta. Pero si la señal de hambre es intensa sólo la detendrá una señal de saciedad intensa.

Existen dos fuentes principales de señales de saciedad —señales que detienen la ingesta—. Las señales de saciedad a corto plazo proceden de las consecuencias inmediatas de ingerir una comida en concreto. Para buscar esas señales seguiremos el mismo camino que el de la comida ingerida: los ojos, la nariz y la boca; el estómago; el intestino delgado y el hígado. Cada uno de estos puntos puede, en principio, enviar una señal al encéfalo indicándole que se ha ingerido la comida y que está en vías de ser absorbida. Además, las señales metabólicas sanguíneas informan al encéfalo de que el organismo está en fase de absorción. Las señales de saciedad a largo plazo provienen del tejido adiposo, en el cual se halla el depósito a largo plazo de nutrientes. Estas señales no controlan el inicio y el final de una comida en concreto sino que, a la larga, controlan la ingesta de calorías modulando la sensibilidad de los mecanismos cerebrales implicados en el hambre.

Factores cefálicos

El término *factores cefálicos* alude a varios grupos de receptores localizados en la cabeza: los ojos, la nariz, la lengua y la garganta. La información sobre el aspecto, el olor, el gusto, la textura y la temperatura de los alimentos ejerce un cierto efecto automático en la ingesta de

comida, pero la mayoría de los efectos implican aprendizaje. El mero hecho de comer no produce una saciedad duradera; un animal con una **fístula gástrica** (un tubo que saca la comida fuera del estómago antes de que pueda ser digerida) seguirá comiendo indefinidamente.

Sin duda, la principal función de los factores cefálicos en la saciedad es el hecho de que el sabor y el olor de la comida pueden servir como estímulos que permiten que el animal aprenda cuál es el contenido calórico de diferentes alimentos. De este modo puede aprender a regular su ingesta conforme al valor calórico de lo que está comiendo. Por ejemplo, Mather, Nicolaidis y Booth (1978) encontraron que las ratas aprendían a comer menos cantidad de un alimento con un sabor determinado cuando la ingesta de dicho alimento se acompañaba de infusiones endovenosas de glucosa, lo cual les aportaba calorías extra.

Los factores cefálicos también actúan en los seres humanos. Por ejemplo, Cecil, Francis y Read (1998) hallaron que los sujetos llegaban a saciarse más cuando tomaban un plato de sopa con alto contenido en grasas que cuando los experimentadores les inyectaban una cantidad equivalente de sopa en el estómago mediante un tubo flexible. Al parecer, el acto de saborear y deglutir la sopa contribuía a la sensación de plenitud causada por la presencia de la sopa en el estómago.

Factores gástricos

Aunque la mayoría de las personas asocian la sensación de hambre con «punzadas» en el estómago y la sensación de saciedad con la impresión de plenitud gástrica, no se necesita al estómago para sentir la sensación de hambre. Las personas a quienes se les ha extirpado el estómago debido a un cáncer o a extensas úlceras siguen sintiendo hambre periódicamente (Ingelfinger, 1944). Por necesidad, estas personas comen a menudo y en pequeñas cantidades; de hecho, una comida copiosa les provoca náuseas y malestar, al parecer porque el duodeno se les llena muy rápido. El **duodeno** es la parte del intestino delgado que lo une al estómago. (El término original griego para denominar a esta parte del intestino era *dodekadaktulon*, o «de doce dedos de largo». (En realidad, el duodeno tiene doce dedos de ancho). Pero aunque puede que el estómago no tenga una importancia especial en la producción del hambre, parece que desempeña un papel importante en la saciedad.

Supuestamente, en el estómago hay receptores que pueden detectar la presencia de nutrientes. Davis y Camp-

fístula gástrica Sonda que vacía el contenido del estómago.

duodeno Primera porción del intestino delgado, unido directamente al estómago.

bell (1973) dejaron que las ratas comieran hasta llenarse y poco después les extrajeron la comida del estómago mediante un tubo implantado. Cuando se les permitió volver a comer, las ratas ingirieron casi exactamente la misma cantidad de comida que se les había extraído. Este dato sugiere que los animales pueden controlar la cantidad de comida que hay en su estómago.

Deutsch y González (1980) confirmaron y ampliaron estos resultados. Observaron que cuando extraían comida del estómago de una rata que acababa de comer todo lo que había querido, el animal volvía a comer inmediatamente justo la cantidad de comida suficiente para reemplazar lo que se había extraído—incluso si los experimentadores reemplazaban la comida por una solución salina no nutritiva—. Obviamente, las ratas no lo hacían tan sólo porque evaluaran el volumen de alimento que había en su estómago, ya que no les engañaba la infusión de solución salina. Por descontento, este estudio sólo demuestra que el estómago contiene receptores de nutrientes; no prueba que no haya también detectores en los intestinos.

Factores intestinales

En efecto, los intestinos contienen receptores de nutrientes. Diversos estudios han revelado que los axones aferentes procedentes del duodeno son sensibles a la presencia de glucosa, de aminoácidos y de ácidos grasos (Ritter y cols., 1992). Estos axones podrían transmitir una señal de saciedad al encéfalo.

Greenberg, Smith y Gibbs (1990) pusieron de manifiesto que la entrada de alimento al duodeno suprime la toma de alimentos. Implantaron fístulas gástricas a un grupo de ratas de modo que, cuando los animales bebían una dieta líquida, se les extraía del estómago. En estas condiciones, los animales comían durante bastante tiempo, ya que la comida no se acumulaba en su aparato digestivo. (Esta conducta se conoce como **alimentación falsa**, ya que es una reproducción de la conducta real). Los investigadores infundieron *Intralípido*, un compuesto comercializado de lípidos y ácidos grasos, en el duodeno de las ratas. La infusión inhibió la alimentación falsa, lo que indica que existe una señal de saciedad duodenal. Cuando los investigadores añadieron un anestésico local a la dieta líquida, la infusión de *Intralípido* fue mucho menos eficaz para reducir la alimentación falsa. De manera que esta señal parece provenir de los detectores de nutrientes localizados en el interior del duodeno; el anestésico local impidió que dichos detectores enviaran una señal al encéfalo y, por lo tanto, los animales siguieron comiendo. Apoyando esta conclusión, Greenberg y cols. (1991) observaron que el efecto de saciedad que produce una inyección de *Intralípido* marcado radioactivamente en el duodeno ocurría antes de que se observara radioactividad en la sangre de la vena porta hepática.

Así pues, el efecto de saciedad se daba antes de que la digestión hubiera tenido lugar.

Los estudios con seres humanos también han hallado pruebas de que existen factores de saciedad intestinales. Feinle, Grundy y Read (1997) instalaron una bolsa hinchable en el estómago de unas personas. Cuando el estómago y el duodeno estaban vacíos, los sujetos decían que sencillamente se sentían hinchados cuando se inflaba la bolsa, llenando el estómago. Sin embargo, cuando se inyectaban grasas o carbohidratos en el duodeno mientras se estaba inflando la bolsa, los sujetos referían una sensación de plenitud similar a la que se experimenta después de una comida. De manera que los factores de saciedad procedentes del estómago y del intestino pueden interactuar. Esto no es de extrañar, dado que cuando hemos acabado de ingerir una comida normal nuestro estómago está lleno y el duodeno ha recibido una pequeña cantidad de nutrientes.

Una vez que ha llegado al estómago, la comida se mezcla con ácido clorhídrico y pepsina, un enzima que descompone las proteínas en sus aminoácidos constituyentes. A medida que se produce digestión, la comida se va introduciendo gradualmente en el duodeno. Allí, el alimento se mezcla con la bilis y las enzimas pancreáticas, que continúan el proceso digestivo. El duodeno controla la frecuencia con que se vacía el estómago mediante la secreción de una hormona peptídica, denominada **pancreocimina** (también conocida como colecistocinina—CCK—). Esta hormona fue llamada así porque provoca la contracción de la vesícula biliar (*colecisto*), suministrando bilis al duodeno. (La bilis descompone las grasas en pequeñas partículas para que los intestinos puedan absorberlas). La CCK se segrega en respuesta a la presencia de grasas, las cuales son detectadas por receptores localizados en las paredes del duodeno. Además de estimular la contracción de la vesícula biliar, la CCK hace que el píloro se contraiga e inhibe las contracciones gástricas, impidiendo así que el estómago le proporcione más comida.

Obviamente, el nivel de CCK en sangre ha de estar relacionado con la cantidad de nutrientes (en particular de grasas) que recibe el duodeno del estómago. Así, esta hormona podría aportar una señal de saciedad al encéfalo, comunicándole que el duodeno está recibiendo comida del estómago. De hecho, muchos estudios han

alimentación falsa Conducta de alimentación de un animal con una fístula gástrica o esofágica abierta que impide que la comida permanezca en el estómago.

pancreocimina [colecistocinina (CCK)] Hormona segregada por el duodeno, que regula la motilidad gástrica y causa la contracción de la vesícula biliar (*colecisto* o páncreas); parece que aporta una señal de saciedad, transmitida al encéfalo por el nervio Vago.

comprobado que, en efecto, las inyecciones de CCK suprimen la toma de alimentos (Gibbs, Young y Smith, 1973; Smith, Gibbs y Kulkosky, 1982). Por otra parte, una cepa de ratas con una mutación genética que impide la producción de receptores de la CCK se vuelven obesos, al parecer debido a una alteración de los mecanismos de saciedad (Moran y cols., 1998). Los efectos supresores son sólo temporales; si se administra CCK en cada comida, el animal come menos, pero después compensa la disminución de ingesta de alimentos comiendo con más frecuencia (West, Fey y Woods, 1984). La CCK no puede atravesar la barrera hematoencefálica, de modo que su lugar de actuación se localiza fuera del sistema nervioso central o en uno de los órganos periventriculares (como sucede con la angiotensina). En realidad, actúa sobre los receptores situados en la unión del estómago y el duodeno. Las señales de estos receptores se transmiten al encéfalo a través del nervio Vago (Smith, Gibbs y Kulkosky, 1982; Moran y cols., 1989).

Recientemente, los investigadores han descubierto una sustancia producida por las células del tubo digestivo que puede servir como señal de saciedad. Esta sustancia, el **péptido YY₃₋₃₆** (lo llamaremos **PYY**) se libera después de una comida en una cantidad proporcional a las calorías que se acaban de ingerir (Pedersen-Bjergaard y cols., 1996). Sólo los nutrientes provocaron que se liberara PYY; una gran cantidad de agua no produjo tal efecto. Batherham y cols. (2002) encontraron que las inyecciones de PYY disminuían significativamente la cantidad de alimento que comían ratas hambrientas. Debido a que el PYY interactúa con los receptores de péptidos en el hipotálamo que están implicados en el hambre y la saciedad, las acciones de esta última sustancia se discutirán más adelante en el presente capítulo, en un apartado dedicado a los mecanismos cerebrales de la conducta de ingesta.

Factores hepáticos

La saciedad producida por factores cefálicos y gástricos es anticipatoria; es decir, estos factores predicen que la comida que se halla en el aparato digestivo, una vez absorbida, restituirá finalmente las variables del sistema que provocan el hambre. La comida en la boca o en el estómago no restaura las reservas de nutrientes del organismo. Hasta que no se absorben los nutrientes de los intestinos, son las variables del sistema interno las que hacen que el hambre recobre sus valores normales. Parece ser que la última fase de la saciedad tiene lugar en el hígado, que es el primer órgano en saber que por fin el alimento está siendo recibido por los intestinos.

Las pruebas de que los detectores de nutrientes en el hígado desempeñan una función importante en la saciedad proceden de varias fuentes. Por ejemplo, Tordoff y Friedman (1988) inyectaron pequeñas cantidades de dos

nutrientes, glucosa y fructosa, en la vena porta hepática. Las cantidades que emplearon eran similares a las que se producen cuando se está digiriendo una comida. Las infusiones «engañaron» al hígado: ambos nutrientes redujeron la cantidad de comida que comieron las ratas. La fructosa no puede atravesar la barrera hematoencefálica y las células del resto del organismo la metabolizan deficientemente, pero el hígado puede metabolizarla con facilidad. De ahí que la señal de este nutriente tiene que originarse en el hígado. Estos resultados indican claramente que cuando el hígado recibe nutrientes de los intestinos envía una señal al encéfalo, que produce saciedad. (Para ser más precisos, la señal *prolonga* la saciedad que ya ha sido iniciada por las señales que se originan en el estómago y el duodeno).

Factores metabólicos presentes en la sangre

La saciedad comienza con la ingestión de una comida, lo que es detectado por factores cefálicos, estomacales, duodenales y hepáticos. El hígado absorbe algunos nutrientes —en particular glucosa—, que convierte en glucógeno y almacena en el depósito de reservas a corto plazo. Pero pronto, el nivel de nutrientes en sangre comienza a elevarse. Cuando esto sucede, se dan una serie de cambios fisiológicos y el organismo entra en la fase de absorción del metabolismo. Quizá algunas señales derivadas de estos cambios proveen al encéfalo de una señal de saciedad.

Como se recordará, la fase de absorción del metabolismo se acompaña de un aumento del nivel de insulina en sangre. La insulina permite que otros órganos aparte del encéfalo metabolicen glucosa y promueve la entrada de nutrientes en los adipocitos, donde son convertidos en triglicéridos. Se recordará también que las células del encéfalo no necesitan insulina para metabolizar la glucosa. No obstante, el encéfalo tiene receptores de insulina (Unger y cols., 1989). ¿Cuál es la finalidad de esos receptores de insulina? La respuesta es que parece que detectan la insulina que hay en la sangre, lo cual le indica al encéfalo que el organismo probablemente está en la fase de ayuno del metabolismo. Así pues, la insulina puede funcionar como una señal de saciedad.

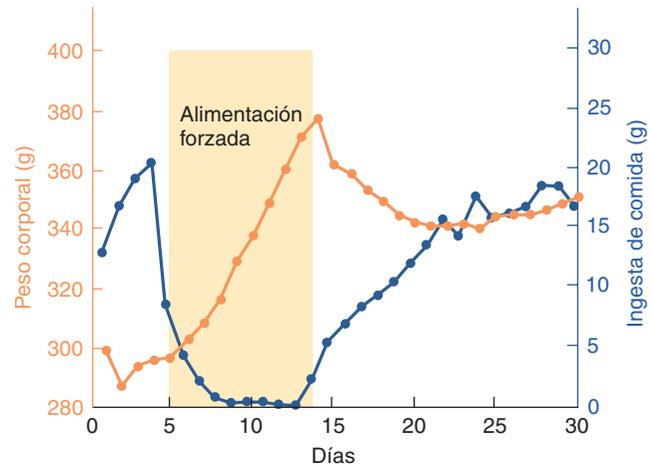
La insulina es un péptido y normalmente no debería ser admitida al encéfalo. Sin embargo, un mecanismo de transporte la transporta a través de la barrera hematoencefálica, y así llega a las neuronas del hipotálamo implicadas en la regulación del hambre y la saciedad. La

péptido YY₃₋₃₆ (PYY) Péptido liberado por el aparato digestivo tras una comida, en cantidad proporcional a la cuantía de comida.

figura 12.14

Ingesta de comida y peso corporal en ratas que recibieron más aporte calórico del habitual mediante alimentación forzada. Su ingesta de comida disminuyó durante el período de alimentación forzada y no se recuperó hasta que su peso tornó a los valores normales.

(Modificado de Wilson, B. E., Meyer, G. E., Cleveland, J. C., and Weigle, D. S. *American Journal of Physiology*, 1990, 259, R1148–R1155).



infusión de insulina en el tercer ventrículo inhibe la conducta de comer y ocasiona una pérdida de peso corporal (Woods y cols., 1979). Por otra parte, Brüning y cols. (2000) dispusieron una mutación en ratones que impedía la síntesis de receptores de insulina en el encéfalo sin afectar su producción en otras partes del cuerpo. Los ratones se volvieron obesos, especialmente cuando se les alimentó con una sabrosa dieta, de alto contenido en grasas, lo cual hubiera sido de esperar si faltara uno de los factores que promueve la saciedad.

Saciedad a largo plazo: señales del tejido adiposo

Hasta aquí se han examinado los factores de saciedad que se ocasionan al comer. Pero, como se vio en la primera parte de este capítulo, la cantidad total de grasa corporal parece depender de una regulación a largo plazo. Si se somete a un animal a alimentación forzada de modo que se vuelve más obeso de lo normal, cuando se le permita que elija cuánto quiere comer reducirá su ingesta de alimentos (Wilson y cols., 1990) (véase la *figura 12.14*). Estudios similares han puesto de manifiesto que un animal ajustará apropiadamente su ingesta si se le da una dieta de alto o bajo contenido calórico. Y si se somete a un animal a una dieta que reduce su peso corporal, los factores gástricos de saciedad se hacen mucho menos eficaces (Cabanac y Lafrance, 1991). Así pues, las señales que proceden del depósito a largo plazo de nutrientes pueden o bien suprimir las señales del hambre o bien aumentar las señales de saciedad a corto plazo.

¿Cuál es exactamente la variable del sistema que permite que el *peso* corporal de la mayor parte de los organismos se mantenga relativamente estable? Parece bastante poco probable que el peso corporal se regule por sí mismo —esta variable tendría que ser medida mediante detectores situados en la suela de los zapatos o (en los que somos más sedentarios) en la piel de las posaderas—. Lo

más probable es que se regulen ciertas variables relacionadas con la grasa corporal. La diferencia básica entre las personas obesas y las no obesas es la cantidad de grasa almacenada en el tejido adiposo. Tal vez el tejido graso proporciona una señal al encéfalo, que le informa de la cuantía de grasa almacenada. De ser así, la señal casi con toda seguridad es algún tipo de sustancia química, ya que cuando se seccionan los nervios del tejido graso del cuerpo de un animal su peso corporal no resulta afectado.

Durante años, los investigadores han tratado de identificar una señal procedente del tejido adiposo que pudiera informar al encéfalo acerca de cuantas reservas dispone el depósito a largo plazo. Finalmente lo han logrado. El descubrimiento llegó tras años de estudio con una cepa de ratones genéticamente obesos. Los **ratones ob** (como se llamó a esta cepa) tienen un bajo metabolismo, comen en exceso y se vuelven sumamente gordos. También manifiestan diabetes en la edad adulta, al igual que muchas de las personas obesas. Investigadores de varios laboratorios han descubierto la causa de su obesidad (Campfield y cols., 1995; Halaas y cols., 1995; Pelleymounter y cols., 1995). Un gen determinado, que recibe el nombre de *OB*, en condiciones normales produce una proteína a la que se ha llamado **leptina** (de la palabra griega *leptos*, «delgado»). Por lo general, la leptina es segregada por los adipocitos, los cuales contienen una gran cantidad de triglicéridos. Debido a una mutación genética, los adipocitos de un ratón ob no pueden producir leptina.

La leptina ejerce efectos significativos tanto sobre el metabolismo como sobre la toma de alimentos, actuando

ratón ob Cepa de ratones cuya obesidad y bajo índice metabólico se deben a una mutación que impide la producción de leptina.

leptina Hormona segregada por el tejido adiposo; disminuye la ingesta de comida y aumenta el metabolismo, básicamente inhibiendo las neuronas del núcleo arqueado que segregan NPY.



figura 12.15

Efectos de la leptina sobre la obesidad en ratones de la cepa *ob* (obesos). El ratón *ob* de la izquierda no recibió tratamiento: el de la derecha recibió una inyección diaria de leptina.

(Foro por cortesía del Dr. J. Sholtis, *The Rockefeller University*. Copyright © 1995 Amgen, Inc).

como una hormona «antiobesidad». Si a un ratón *ob* se le administran diariamente inyecciones de leptina, aumenta su índice metabólico, se eleva su temperatura corporal, se vuelve más activo y come menos. Consecuentemente, su peso corporal retorna a los valores normales. En la figura 12.15 se muestra una fotografía de un ratón *ob* no tratado junto a un ratón *ob* al que se le administraron inyecciones de leptina (véase la **figura 12.15**).

La leptina afecta al metabolismo y a la ingesta de comida en animales normales. Si se da diariamente leptina a ratas, éstas comen menos y pierden peso (Eckel y cols., 1998; Kahler y cols., 1998). En el estudio, la leptina afectó sólo a la cantidad de comida; los animales tomaron el mismo número de comidas al día. Estos resultados sugieren que la leptina sensibiliza al encéfalo ante las

señales de saciedad que recibe del estómago y del duodeno, haciendo que se deje de comer antes de lo que se haría si ésta no actuara (véase **figura 12.16**).

El candidato para el papel de factor de saciedad descubierta más recientemente es un producto intermedio de la síntesis de triglicéridos, el *malonilo-CoA*. Cuando el metabolismo de un animal está en fase de absorción, la concentración sanguínea de malonilo-CoA aumenta. Cuando el animal está ayunando, la concentración sanguínea de malonilo-CoA disminuye. Quizás, argumentan algunos investigadores, el malonilo-CoA podría aportar una señal al encéfalo, diciéndole que el organismo está repleto de nutrientes y que éstos se están almacenando aparte, en el tejido adiposo. Loftus y cols. (2000) elaboraron un fármaco que inactiva la enzima *ácido graso-sintasa*, la cual cataliza un paso fundamental de la síntesis de los ácidos grasos. Cuando se inhibe esta enzima, los niveles sanguíneos de malonilo-CoA se elevan. Loftus y colaboradores observaron que una sola inyección de esta sustancia, a la que denominaron *C75*, producía un cese inmediato de la ingesta y una pérdida drástica de peso corporal.

Otros muchos laboratorios han confirmado estos resultados. Por ejemplo, Kumar y cols. (2002) hallaron que inyecciones diarias de una dosis moderada de *C75* reducían la ingestión de alimentos tanto en ratones normales como en ratones obesos (véase la **figura 12.17**). La sustancia acabó por perder su potencia en los ratones normales, pero siguió suprimiendo la ingesta en los obesos hasta que perdieron una cantidad sustancial de peso. Tales resultados sugieren que el malonilo-CoA puede proporcionar al encéfalo una señal de saciedad a largo plazo, al igual que la leptina. Los efectos del malonilo-CoA sobre el cerebro se explicarán más adelante en este capítulo. Asimismo se estudiará el posible uso del *C75* como un fármaco para el tratamiento de la obesidad.

El descubrimiento de la leptina ha suscitado un gran interés en los investigadores dedicados a buscar trata-

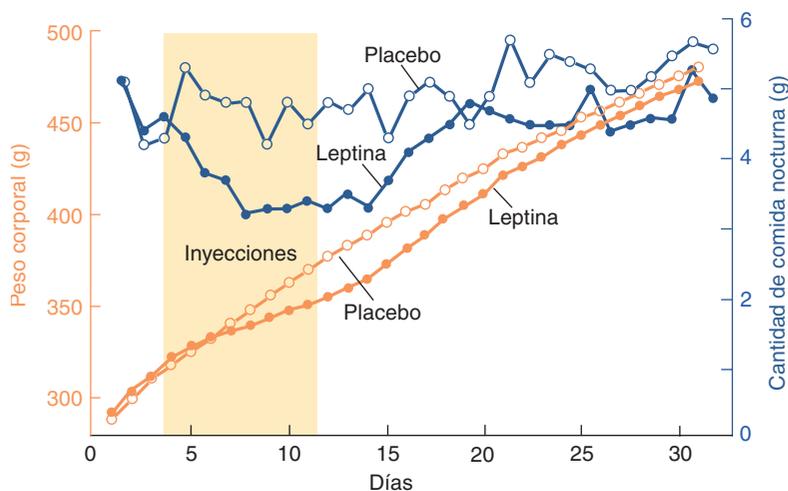


figura 12.16

Peso corporal y cantidad de comida ingerida por ratas a las que se les inyectó diariamente leptina.

(Modificado de Kahler, A., Geary, N., Eckel, L. A., Campfield, L. A., Smith, F. J., y Langhans, W. *American Journal of Physiology*, 1998, 275, R180-R185).

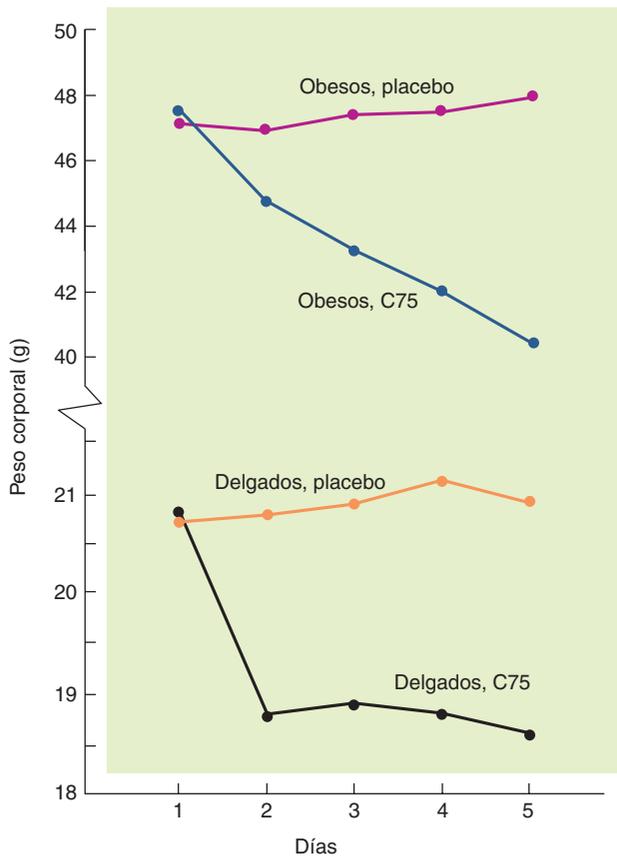


figura 12.17

Conducta de ingesta de comida en ratas que recibieron una inyección diaria de C75 o de una sustancia placebo. El fármaco inhibió la acción de la enzima ácido graso-sintasa y elevó la concentración sanguínea de malonilo-CoA.

(Modificado de Kumar, M. V., Shimokawa, T., Nagy, T. R., y Lane, M. D. *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, 2002, 99, 1921–1925).

mientos para la obesidad humana. Ya que es una hormona natural, podría suponer un modo de ayudar a la gente a perder peso sin utilizar fármacos con posibles efectos adversos. El inhibidor de ácidos grasos-sintasa C75 está causando asimismo conmoción, y se están desarrollando estudios para determinar si este fármaco puede administrarse con inocuidad a seres humanos.

resumen intermedio

¿Qué detiene la conducta de comer?

Debido al prolongado desfase que se da desde que se ingiere un alimento hasta que se digiere, la regulación de la ingesta de comida requiere un mecanismo de saciedad; sin este mecanismo comeríamos en exceso y perjudicaríamos a nuestro estómago. La retroalimentación que producen el gusto,

el olor y la deglución de la comida proporciona la primera señal de saciedad; pero a menos que esta señal se siga de una retroalimentación procedente del estómago, indicando que ha absorbido la comida, el animal volverá a comer. El estómago tiene detectores de nutrientes que informan al encéfalo de cuanta comida ha recibido. Si se extrae algo de alimento del estómago, el animal come lo suficiente para reemplazarlo, y si el experimentador trata de engañar al animal inyectándole una solución salina en el estómago, la ingesta de alimentos no se reduce.

Las señales que se originan en los intestinos también pueden producir saciedad. Varios investigadores han sugerido que la pancreocimina (o colecistocinina —CCK—), liberada por el duodeno cuando recibe alimentos ricos en grasas procedentes del estómago, aporta una señal de saciedad. Parece ser que el efecto inhibitorio de la CCK sobre la ingesta de comida está mediado por receptores localizados en el píloro y se transmite al encéfalo vía el nervio Vago. También parece haber receptores de nutrientes en el duodeno, los cuales envían una señal de saciedad al encéfalo sin que intervenga hormona alguna; la infusión de un compuesto de lípidos y ácidos grasos suprime la conducta de alimentación falsa.

Otra señal de saciedad procede del hígado; éste detecta los nutrientes que se están recibiendo desde los intestinos. La infusión directa de glucosa o de fructosa (que no atraviesan la barrera hematoencefálica) en la vena porta hepática suprime la ingesta de comida en animales hambrientos. La insulina, que presenta un nivel elevado durante la fase de absorción del metabolismo, penetra en el encéfalo y activa a los receptores de insulina allí localizados, aportando otra señal de saciedad.

Las señales que se originan en los depósitos de reservas de nutrientes afectan a la ingesta de alimentos mediante un efecto a largo plazo. La alimentación forzada facilita la saciedad, mientras que el ayuno la inhibe. Los estudios realizados con ratones ob han llevado al descubrimiento de la leptina, una hormona peptídica segregada por tejido adiposo bien provisto de ácidos grasos, que aumenta el índice metabólico del organismo y disminuye la ingesta. La leptina reduce la cantidad de comida que se ingiere, al parecer aumentando la sensibilidad del encéfalo a las señales de saciedad a corto plazo. Un producto intermedio del metabolismo de los ácidos grasos, el malonilo-CoA, también parece suprimir la ingesta. El fármaco C75, que incrementa los niveles de malonilo-CoA en sangre, produce una drástica supresión de la conducta de comer y una disminución del peso corporal.

Mecanismos cerebrales

Aunque las señales de hambre y de saciedad se originan en el aparato digestivo y en los depósitos de reservas de nutrientes del organismo, el objetivo de esas

La descerebración se lleva a cabo mediante una sección transversal a nivel del tronco cerebral.

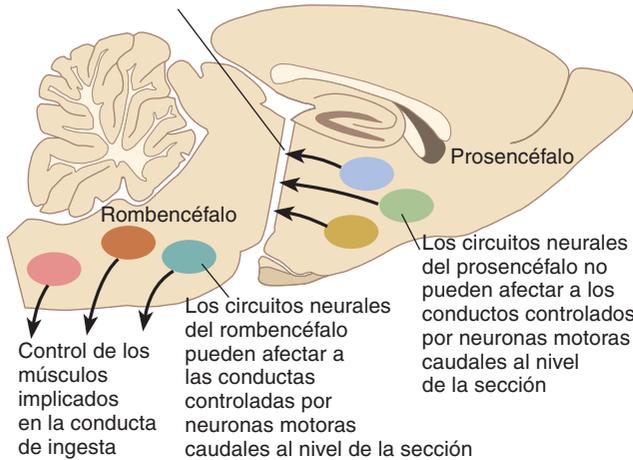


figura 12.18

Descerebración. La intervención quirúrgica desconecta el prosencéfalo del rombencéfalo, de modo que los músculos implicados en la conducta de ingesta quedan controlados únicamente por mecanismos troncoencefálicos.

señales es el encéfalo. En este apartado se examinan algunas de las investigaciones acerca de los mecanismos encefálicos de la ingesta de comida y del metabolismo.

Tronco cerebral

Las conductas de ingesta son filogenéticamente antiguas: obviamente, todos nuestros antepasados comían y bebían, o morían. Por lo tanto, debería esperarse que las conductas básicas de ingesta, masticar o tragar, estén programadas por circuitos cerebrales filogenéticamente antiguos. En efecto, hay estudios que han demostrado que dichas conductas pueden ser realizadas por ratas descerebradas, a las que se les ha practicado una sección del encéfalo entre el diencéfalo y el mesencéfalo (Norgren y Grill, 1982; Grill y Kaplan, 1990). En una **descerebración** se desconectan las neuronas motoras del tronco del encéfalo y la médula espinal de los circuitos neurales de los hemisferios cerebrales (como la corteza cerebral y los ganglios basales), que normalmente los controlan. Las únicas conductas que los animales descerebrados pueden manifestar son aquellas directamente controladas por circuitos neurales localizados en el tronco del encéfalo (véase la *figura 12.18*).

descerebración Procedimiento quirúrgico que divide el tronco del encéfalo, desconectando el rombencéfalo del prosencéfalo.

Una rata descerebrada no puede aproximarse a la comida e ingerirla; los investigadores tienen que ponerle la comida, líquida, dentro de la boca. Las ratas descerebradas pueden distinguir gustos diferentes; beben y tragan líquidos dulces o ligeramente salados, pero escupen los amargos. Incluso responden a señales de hambre y de saciedad. Beben más sacarosa después de que se les haya privado de comida durante 24 horas, y beben menos si se les inyecta antes algo de sacarosa directamente en el estómago. Estos estudios indican que en el tronco del encéfalo hay circuitos neurales que pueden controlar al menos algunos aspectos de la toma de alimentos.

El área postrema y el núcleo del haz solitario (en lo sucesivo los llamaremos AP/NHS) reciben información gustativa de la lengua, junto con varios tipos de información sensorial procedente de los órganos internos, incluyendo señales procedentes de los detectores en el estómago, duodeno e hígado. Por otra parte, ya se explicó que esta región parece contener una serie de receptores sensibles al combustible propio del encéfalo: la glucosa. Toda esta información se transmite a regiones del prosencéfalo más directamente implicadas en el control de la conducta de ingesta y del metabolismo. Los datos indican que los sucesos que provocan hambre aumentan la actividad de las neuronas del AP/NSH. Además, las lesiones de esta región suprimen tanto la alimentación glucoprívica como la lipoprívica (Ritter y Taylor, 1990; Ritter, Dinh y Friedman, 1994) (véase la *figura 12.19*).

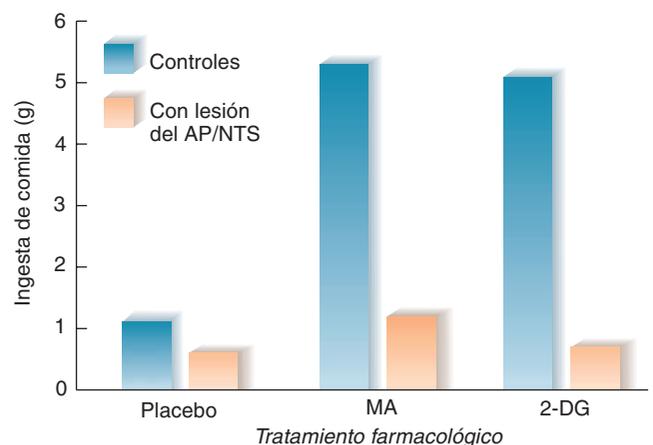


figura 12.19

Efectos de lesión del núcleo del tracto solitario y el área postrema adyacente sobre el hambre por lipoprivación (tratamiento con MA) y el hambre por glucoprivación (tratamiento con 2-DG).

(Basado en datos de Ritter, S., y Taylor, J. S. *American Journal of Physiology*, 1990, 258, R1395-R1401).

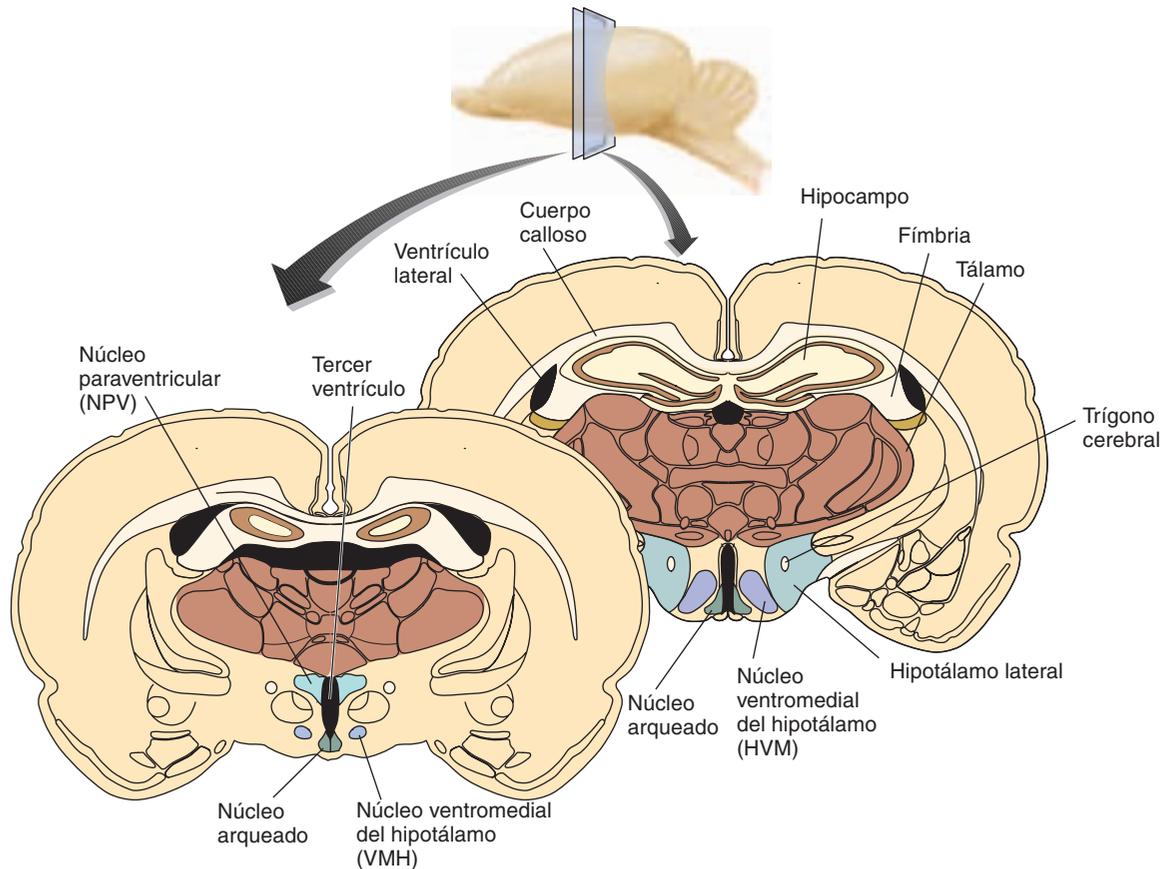


figura 12.20

Secciones frontales a través de encéfalo de ratona, en las que se muestra la localización de regiones del hipotálamo que intervienen en el control de la ingesta de alimentos y del metabolismo.

(Modificado de Swanson, L. W. *Brain Maps: Structure of the Rat Brain*. New York: Elsevier, 1992).

Hipotálamo

Los descubrimientos realizados durante la década de los cuarenta y de los cincuenta centraron la atención de los investigadores interesados en la conducta de ingesta en dos regiones del hipotálamo: el área lateral y el núcleo ventromedial. Durante muchos años, los investigadores pensaron que estas dos regiones controlaban el hambre y la saciedad, respectivamente; una sería el acelerador y la otra el freno. Los descubrimientos básicos fueron los siguientes: tras la lesión del hipotálamo lateral, los animales dejaban de comer o de beber (Anand y Brobeck, 1951; Teitelbaum y Stellar, 1954). La estimulación eléctrica de esa misma región estimulaba la conducta de comer, de beber o ambas. Por el contrario, las lesiones del núcleo ventromedial del hipotálamo provocaban una alimentación excesiva que desembocaba en obesidad mórbida, mientras que la estimulación eléctrica suprimía la ingesta (Hetherington y Ranson, 1942). (véase la *figura 12.20*).

Papel en el hambre

Las investigaciones realizadas en la segunda mitad del siglo XX han demostrado que el hipotálamo lateral interviene ciertamente en el control de la ingesta de alimentos. Las lesiones neurotóxicas del hipotálamo lateral practicadas mediante ácido iboténico, el cual destruye las células al tiempo que respeta los axones que atraviesan la región, produce un descenso duradero de la ingesta de alimentos y del peso corporal (Stricker, Swerdloff y Zigmond, 1978; Dunnett, Lane y Winn, 1985). Por otra parte, la estimulación del hipotálamo lateral con inyecciones directas de aminoácidos excitatorios provoca la ingesta (Stanley y cols., 1993a; Duva y cols., 2001); mientras que las inyecciones en dicha región de un antagonista del glutamato disminuyen la toma de alimentos (Stanley y cols., 1996) (véase la *figura 12.21*).

En la actualidad se sabe que esas inyecciones activan dos poblaciones neuronales, localizadas en el hipotálamo

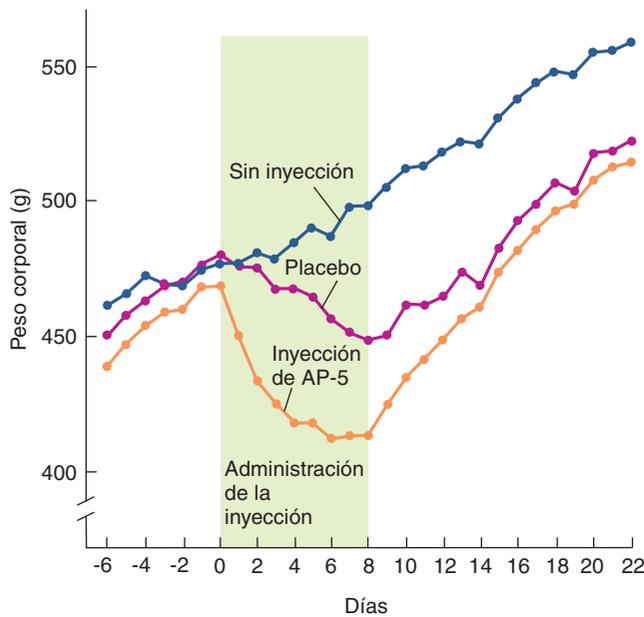


figura 12.21

Peso corporal de ratas que recibieron dos inyecciones diarias de un antagonista del glutamato en el hipotálamo lateral.

(Modificado de Stanley, B. G., Willett, V. L., Donias, H. W., Dee, M. G., y Duva, M. A. *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 1996, 270, R443-R449).

lateral, que estimulan el hambre y reducen el índice metabólico; resguardando así los depósitos de energía del organismo. Las neuronas segregan dos neurotransmisores peptídicos diferentes: la **hormona concentradora de melanina (HCM)** y la **orexina** (véase la *figura 12.22*).

La hormona concentradora de melanina recibió este nombre debido al papel que desempeña en la regulación de los cambios en la pigmentación de la piel en peces y otros vertebrados no mamíferos (Kawauchi y cols., 1983). En mamíferos actúa como neurotransmisor. La orexina (del griego *orexis*, «apetito») fue descubierta por Sakurai y cols. (1998), que estaban buscando un ligando de un receptor «huérfano» —una proteína que parecía ser un receptor ligado-a-membrana encontrado en el encéfalo—. De hecho, descubrieron dos ligandos ligeramente distintos, la orexina A y la orexina B, los cuales se unían a dos

hormona concentradora de melanina (HCM) Péptido neurotransmisor que se encuentra en un sistema de neuronas del hipotálamo lateral que estimulan el apetito y reducen el índice metabólico.

orexina Péptido neurotransmisor que se encuentra en un sistema de neuronas del hipotálamo lateral que estimulan el apetito y reducen el índice metabólico.

receptores algo diferentes. Estos péptidos se conocen hoy como *hipocretinas* —en particular, entre los investigadores que estudian el sueño—. Como se vio en el capítulo 9, la degeneración de las neuronas que segregan hipocretina-2 (también llamada orexina B) está implicada en la narcolepsia. Los datos revisados en dicho capítulo sugieren que participa en mantener el interruptor cerebral sueño-vigilia en la posición de «vigilia». En el capítulo 9 se utilizó el término *hipocretina* porque es el que usan la mayoría de los investigadores que se interesan por el sueño. En este capítulo se emplea el término *orexina* debido a que así lo hacen la mayor parte de los investigadores interesados en el control de la ingesta de alimentos.

Las inyecciones tanto de HCM como de orexina en los ventrículos laterales o en varias regiones del encéfalo inducen a comer. Por otra parte, si se priva de comida a ratas, aumentan los niveles de ARN mensajero para la HCM y la orexina en el hipotálamo lateral (Qu y cols. 1996; Sakurai y cols., 1998; Dube, Kalra y Kalra, 1999). Los investigadores se refieren a dichos péptidos como *orexígenos*, «sustancias químicas que inducen el apetito»:

Los axones de las neuronas que segregan HCM y orexina se proyectan a una serie de estructuras cerebrales que

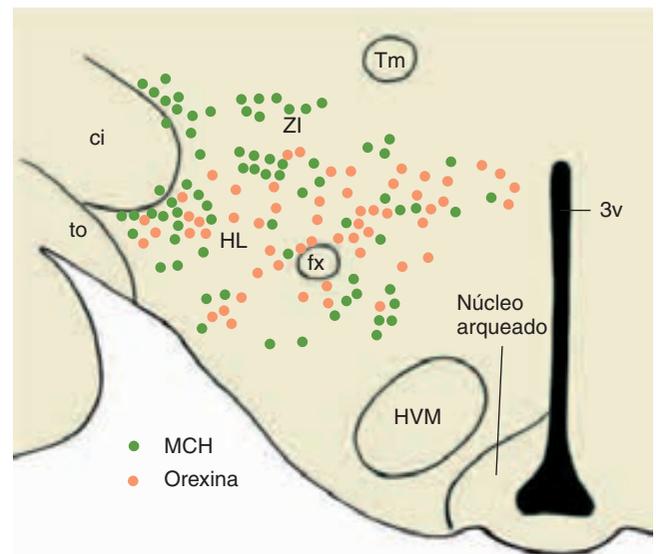


figura 12.22

Neuronas que contienen hormona concentradora de melanina (HCM) y neuronas con orexina del hipotálamo lateral. Abreviaturas: ci = cápsula interna, to = tracto óptico, ZI = zona incierta, HL = hipotálamo lateral, fx = fornix o trígono cerebral, 3v = tercer ventrículo, tm = tracto mamilotalámico.

(Modificado de Elias, C. F., Saper, C. B., Maratos-Flier, E., Tritos, N. A., Lee, C., Kelly, J., Tatro, J. B., Hoffman, G. E., Ollmann, M. M., Barsh, G. S., Sakurai, T., Yanagisawa, M., y Elmquist, J. K. *Journal of Comparative Neurology*, 1998, 402, 442-459).

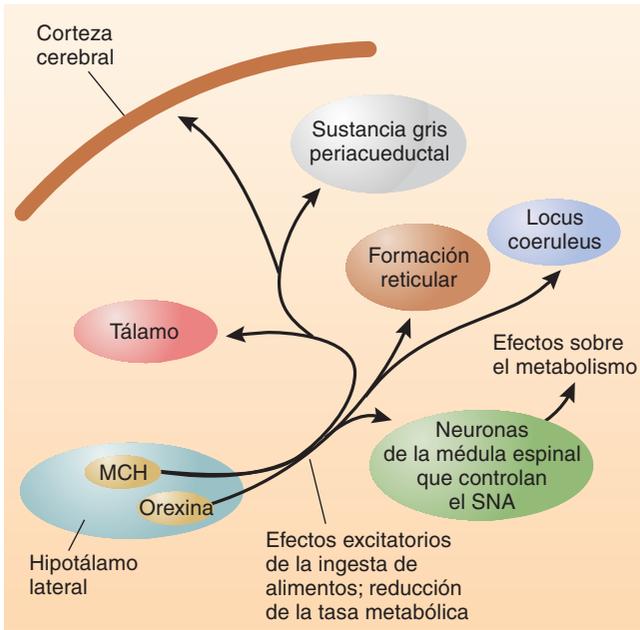


figura 12.23

Conexiones entre las neuronas con HCM y las neuronas con orexina del hipotálamo lateral.

se sabe están implicadas en la motivación y el movimiento, entre ellas la neocorteza, la sustancia gris periacueductal, la formación reticular, el tálamo y el *locus coeruleus*. Estas neuronas establecen asimismo conexiones con neuronas de la médula espinal que controlan el sistema nervioso neurovegetativo, lo que explica cómo pueden afectar al índice metabólico del organismo (Sawchenko, 1998; Nambu y cols., 1999). En la *figura 12.23* se muestran dichas conexiones.

De estos dos péptidos hipotalámicos orexígenos, la HCM parece desempeñar el papel más importante. Los ratones con una mutación dirigida al gen HCM comen menos que los ratones normales y, en consecuencia, están por debajo de su peso (Shimada y cols., 1998). Aunque los ratones con una mutación dirigida contra la orexina comen algo menos que los ratones normales, se vuelven obesos en la vida adulta (Hara y cols., 2001).

Como se vio antes, las señales de hambre metabólica provocadas por glucoprivación o lipoprivación proceden de detectores en el hígado y el bulbo. ¿Cómo activan estas señales las neuronas de la HCM y de orexina en el hipotálamo lateral? Parte de la vía implica a un sistema de neuronas que segregan un neurotransmisor llamado **neuropéptido Y (NPY)**, un estimulador extremadamente potente de la ingesta de comida (Clark y cols., 1984). La infusión de NPY en el hipotálamo provoca una conducta de comer voraz, casi frenética. Las ratas a las que se les administra una infusión de este péptido trabajan duro, presionando una palanca repetidas

veces por conseguir cada trozo de comida; incluso comen alimentos amargos a los que se les ha añadido quinina; y siguen bebiendo leche aun cuando hacerlo signifique recibir una descarga eléctrica en la lengua (Flood y Morley, 1991; Jewett y cols., 1992).

Parece ser que el neuropéptido Y tiene al menos dos lugares de acción en el hipotálamo. Cuando se inyecta en el hipotálamo lateral estimula la toma de alimentos (Stanley y cols., 1993b). En cambio, cuando se infunde en el **núcleo paraventricular (NPV)**, que se localiza en el hipotálamo medial alrededor de la parte dorsal del tercer ventrículo, ejerce efectos metabólicos como son la secreción de insulina y glucocorticoides, un descenso de la degradación de los triglicéridos del tejido adiposo y una bajada de la temperatura corporal (Wahlestedt y cols., 1987; Abe, Saito y Shimazu, 1989; Currie y Coscina, 1996). Estos efectos complementan el aumento de apetito, preservando los suministros de energía del organismo (véase de nuevo la *figura 12.20*).

Las señales de hambre y saciedad afectan a los niveles de neuropéptido Y; Sahu, Kalra y Kalra (1988) hallaron que los niveles hipotalámicos de NPY aumentan tras privación de comida y disminuyen después de comer. Por su parte, Myers y cols. (1995) encontraron que las inyecciones hipotalámicas de una droga que bloquea los receptores del neuropéptido Y suprimen la ingesta de alimentos provocada por la privación de comida. En particular este último hallazgo proporciona una sólida prueba de que la ingesta normal de comida es incitada, al menos en parte, por el neuropéptido Y.

Las neuronas que segregan NPY se sitúan en el **núcleo arqueado**, localizado en el hipotálamo, en la base del tercer ventrículo. Este núcleo tiene asimismo células neurosecretoras cuyas hormonas controlan la secreción de la adenohipófisis (véase otra vez la *figura 12.20*). Las neuronas NPY envían una densa proyección de axones al núcleo paraventricular —región donde las infusiones de NPY afectan a las funciones metabó-

neuropéptido Y (NPY) Neurotransmisor peptídico que se localiza en un sistema de neuronas del núcleo arqueado que estimulan la toma de alimentos y la secreción de insulina y glucocorticoides, y que disminuyen a degradación de los triglicéridos y la temperatura corpora.

núcleo paraventricular (PVN) Núcleo del hipotálamo situado al lado de la zona dorsal del tercer ventrículo; contiene neuronas implicadas en el control del sistema neurovegetativo y la hipófisis posterior.

núcleo arqueado Núcleo de la base del hipotálamo que controla las sustancias que segrega la hipófisis anterior; contiene neuronas secretoras de NPY, involucradas en la ingesta de alimentos y el control del metabolismo.

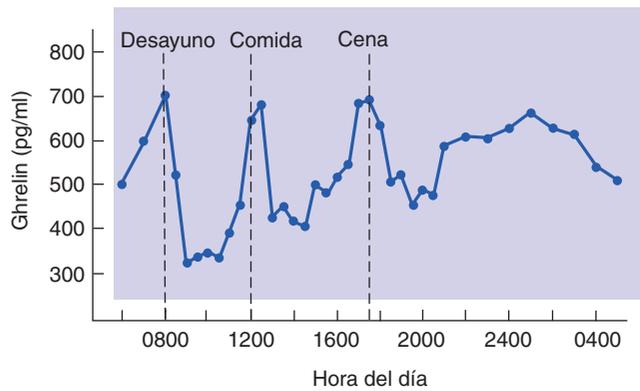


figura 12.24

Niveles de *ghrelin* en plasma sanguíneo humano. Se observa una elevación del nivel de este péptido antes de cada comida.

(Modificado Cummings, D. E., Purnell, J. Q., Frayo, R. S., Schmidova, K., Wisse, B. E., y Weigle, D. S. *Diabetes*, 2001, 50, 1714-1719).

licas (Bai y cols., 1985)—. También proyectan directamente a las neuronas de HCM y orexina del hipotálamo lateral (Broberger y cols., 1998; Elias y cols., 1998a). Probablemente, estas conexiones sean responsables de la alimentación que induce la activación de neuronas que contienen NPY.

Los terminales de las neuronas NPY liberan otro péptido orexígeno además del neuropéptido Y: el **péptido asociado a *agouti* (PRAG)** (también conocido por sus siglas en inglés, AGRP, de *agouti-related peptide*) (Hahn y cols., 1998). La historia que hay detrás del descubrimiento de este extrañamente denominado péptido se describirá en el próximo apartado, donde también se dirá algo más acerca de los receptores a los que sirve como ligando. Baste por ahora con saber que el PRAG es un potente y extremadamente duradero orexígeno. Se ha comunicado que la infusión de una pequeña cantidad de este péptido en el tercer ventrículo de ratas produce un aumento de la ingesta de alimentos que dura seis días (Lu y cols., 2001).

Los investigadores todavía no han determinado a través de qué vías las neuronas NPY del núcleo arqueado reciben información referente al estado de nutrición del animal. Estas neuronas reciben aferencias de diversas estructuras del prosencéfalo y el rombencéfalo, de modo que es posible que dichas conexiones transmitan información procedente de detectores sensibles a la glucoprivación y la lipoprivación (Li, Chen y Smith, 1999).

Recientemente, los investigadores han descubierto que el aparato digestivo (especialmente el estómago) libera una hormona peptídica denominada **ghrelin** (Kojima y cols., 1999). El nombre de *ghrelin* es una contracción de los términos ingleses *GH* (*growth hormone*, en

castellano «somatotropina» u «hormona del crecimiento») y *releasin* («liberación»), lo que refleja el hecho de que este péptido interviene en el control de la liberación de la hormona del crecimiento, habitualmente abreviada *GH*. Aunque todavía no se conocen las señales fisiológicas que desencadenan que el estómago libere *ghrelin*, se ha descubierto que la concentración sanguínea de este péptido aumenta durante el ayuno y se reduce cuando el animal come. Cummings y cols. (2001) hallaron que, en seres humanos, la concentración sanguínea de *ghrelin* se eleva brevemente antes de cada comida; este hallazgo sugiere que dicho péptido puede relacionarse con que se empiece a comer (véase la **figura 12.24**).

Para complicar aún más las cosas, el *ghrelin* también lo producen las neuronas del encéfalo. Aún no se sabe cual es la importancia relativa del *ghrelin* que produce el estómago y del que producen las neuronas del encéfalo (Murakami y cols., 2002). Las inyecciones o infusiones subcutáneas de *ghrelin* en los ventrículos cerebrales ocasiona ganancia de peso, al aumentar la ingesta de alimentos y disminuir el metabolismo de las grasas (Tschöp, Smiley y Heiman, 2000; Nakazato y cols., 2001). Por otra parte, Shuto y cols. (2002) observaron que las ratas con una alteración genética que impide la producción de receptores de *ghrelin* en el hipotálamo comen menos y ganan peso más lentamente que las ratas normales. Estos estudios aportan una prueba convincente de que el *ghrelin* actúa como orexígeno. Parece ser que el *ghrelin* ejerce sus efectos sobre el apetito y el metabolismo estimulando receptores situados en neuronas que liberan NPY y PRAG. Willesen, Kristensen y Romer (1999) encontraron que más del 90 por ciento de las neuronas NPY/PRAG del núcleo arqueado del hipotálamo tienen receptores de *ghrelin*, mientras que Nakazato y cols. (2001) observaron que los fármacos que bloquean la acción del NPY y el PRAG suprimían la conducta de alimentación estimulada por el *ghrelin*.

En resumen, la actividad de las neuronas secretoras de HCM y de orexina localizadas en el hipotálamo lateral aumenta la ingesta de comida y disminuye el índice metabólico. Estas neuronas son activadas por otras del núcleo arqueado que segregan NPY. Las neuronas que contienen NPY también proyectan al núcleo paraventricular, el cual desempeña una función en el control de la secreción de insulina y del metabolismo. Una de las señales que activan el NPY/PRAG es el *ghrelin*, un

proteína asociada a *agouti* (AGRP) Neuropéptido que actúa como antagonista en los receptores MC-4 e incrementa la ingesta de alimentos.

ghrelin Hormona peptídica liberada por el estómago, que aumenta la toma de alimentos; también es producida por neuronas del encéfalo.

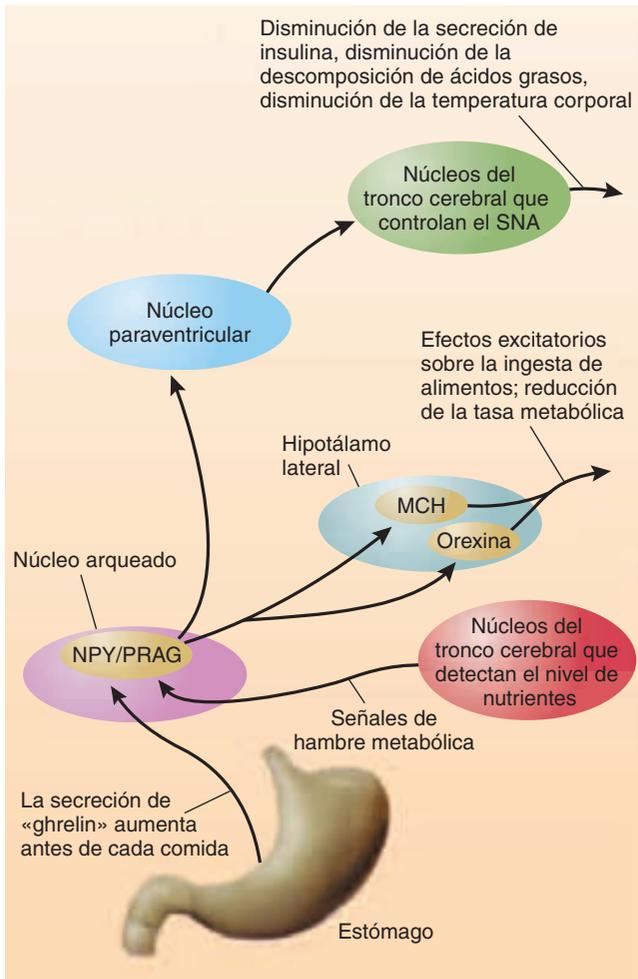


figura 12.25

Conexiones entre las neuronas del NPY y el núcleo arqueado.

péptido orexígeno liberado por el estómago (véase la *figura 12.25*).

Papel en la saciedad

Uno de los efectos más sorprendentes de una lesión cerebral localizada es la sobrealimentación y la obesidad que producen una lesión del hipotálamo ventromedial (HVM). Este efecto se debe al daño de los mecanismos cerebrales implicados en la saciedad y el control del metabolismo. Las lesiones del HVM no sólo destruyen el hipotálamo ventromedial sino también los axones que conectan el núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV) con estructuras del tronco del encéfalo. El NPV desempeña una función esencial en la coordinación y el control de muchos aspectos del metabolismo corporal.

Como ya se vio, la leptina, una hormona segregada por el tejido adiposo bien nutrido, inhibe la ingesta e incrementa el metabolismo del animal. Es ahora cuando

se están descubriendo las interacciones entre esta señal de saciedad a largo plazo y los circuitos neurales implicados en el hambre. La leptina produce sus efectos comportamentales y metabólicos uniéndose a receptores cerebrales —en particular, de neuronas que segregan los péptidos orexígenos NPY y PRAG (Hakansson y cols, 1996 ; Mercer y cols., 1996)—. Schwartz y cols. (1996) descubrieron que las infusiones de leptina en los ventrículos cerebrales, que inhiben la conducta de comer, inhiben también la producción del neuropéptido Y en el núcleo arqueado. Como se recordará, el núcleo arqueado contiene la mayor concentración de neuronas secretoras de NPY, y los axones de estas neuronas proyectan al NPV y a las neuronas de HCM y de orexina del hipotálamo lateral, las cuales estimulan el apetito.

Glaum y cols (1996) observaron que la activación de los receptores para leptina de las neuronas que segregan NPY localizadas en el núcleo arqueado tiene un efecto inhibitorio sobre estas neuronas. En consecuencia, la leptina reduce la cantidad de NPY y de PRAG que se libera en el hipotálamo (Wang y cols, 1997; Li y cols., 2000). López y cols. (2000) hallaron que la leptina inhibe asimismo la liberación de orexina que normalmente es estimulada por el ayuno. Así pues, la leptina inhibe la liberación de los orexígenos que se producen en el hipotálamo.

En el núcleo arqueado hay otros dos sistemas de neuronas secretoras de péptidos; ambos sirven de «sustancias químicas supresoras del apetito» anorexígenas. Douglass, McKinzie y Couceyro (1995) descubrieron un péptido que actualmente se denomina **CART** (siglas en inglés de *transcripción regulada por anfetamina y cocaína*). Cuando se administra cocaína o anfetamina a un animal, aumentan los niveles de este péptido, lo cual tal vez esté relacionado con el hecho de que dichas drogas suprimen el apetito. Al parecer, las neuronas secretoras de CART son importantes para controlar la saciedad. Si se priva a los animales de alimento, los niveles de CART descienden. Apenas se encuentra CART en los ratones *ob*, los cuales carecen de leptina, pero si se les inyecta leptina en los ventrículos cerebrales se estimula la producción de este péptido. Las inyecciones de CART en los ventrículos cerebrales de estos animales inhiben la alimentación, incluyendo la estimulada por NPY. Por último, la infusión de un anticuerpo de CART aumenta la alimentación (Kristensen y cols., 1998).

Las neuronas que contienen CART se encuentran en el núcleo arqueado y envían sus axones a diversos lugares, entre ellos otros muchos núcleos hipotalámicos, la

CART Transcripción regulada por cocaína y anfetamina; neurotransmisor peptídico que se localiza en un sistema de neuronas del núcleo arqueado que inhibe la ingesta de alimentos.

sustancia gris periacueductal y regiones de la médula espinal que controlan el sistema nervioso neurovegetativo (Koylu y cols., 1998). En este contexto, las conexiones más importantes probablemente sean las que se establecen con el núcleo paraventricular y con las neuronas del hipotálamo lateral que contienen HCM y orexina. La actividad de las neuronas CART eleva el índice metabólico a través de sus conexiones con el núcleo paraventricular, y parece inhibir a las neuronas de MCH y orexina, suprimiéndose así la ingesta de alimentos. Las neuronas CART tienen receptores de leptina que ejercen un efecto *excitatorio*; por lo tanto, parece ser que las neuronas secretoras de CART se encargan, al menos, de parte del efecto de saciedad ejercido por la leptina (Elias y cols., 1998b).

El segundo anorexígeno, la **α -melanotropina** (u hormona α -melanocito-estimulante — α -MSH—) tiene una historia interesante. El **ratón *agouti*** presenta una anomalía genética que origina una piel de color amarillo claro y obesidad que se manifiesta en la edad adulta, como sucede a menudo en los seres humanos (nos referimos a la obesidad, no a la piel amarillenta). La mutación no interfiere en la producción de ninguna proteína; hace que una proteína, que en condiciones normales sólo se produce en los folículos capilares, se produzca en todo el cuerpo. Dicha proteína es un antagonista del **receptor de melanocortina-4 (MC4-R)**: se une con el receptor y lo bloquea, provocando una ingesta excesiva y obesidad (Lu y cols., 1994). Otro ligando natural del receptor MC4 es la melanocortina, una hormona que estimula la producción de melanina, un pigmento oscuro encontrado en la piel y el cabello.

Hasta hace poco, los investigadores no tenían ninguna razón para sospechar que existieran receptores MC4 en el encéfalo o que éstos tuvieran algo que ver con la toma de alimentos o con el metabolismo. Pero Mountjoy y cols. (1994) descubrieron que dichos receptores pueden encontrarse en diversos lugares del encéfalo, entre ellos el núcleo arqueado. También encontraron dos ligandos naturales del receptor MC4 que se producen en el encéfalo: la α -MSH y la proteína asociada a *agouti* (PRAG). Estos péptidos tienen efectos contrarios sobre los receptores MC4: la α -MSH actúa como un agonista e inhibe la alimentación, mientras que el PRAG actúa como un antagonista y la estimula (tal como se vio en la sección anterior). Para hacerlo aún más complicado (¡lo siento!), la α -MSH se localiza en neuronas CART del núcleo arqueado, mientras que el PRAG se halla en neuronas NPY de dicho núcleo, y al parecer este par de péptidos se liberan conjuntamente. Esto significa que la leptina activa a las neuronas CART/ α -MSH e inhibe a las neuronas NPY/PRAG. (Para referencias específicas, véase Elmquist, Elias y Saper, 1999). De modo que la leptina estimula la producción de los anorexígenos CART y α -MSH e inhibe la producción de los orexígenos NPY y PRAG.

Parece ser que el péptido α -MSH y el receptor MC4 son factores importantes en el control de la toma de alimentos. Aunque los receptores MC4 tienen dos ligandos naturales, uno con efecto orexígeno y otro con efecto anorexígeno, su función primaria parece ser suprimir el apetito; Huszar y cols. (1997) observaron que los ratones con una mutación dirigida al gen del receptor MC4 se hacían obesos. Los agonistas del receptor MC4 aumentan el índice metabólico así como suprimen la ingesta de alimentos; por tanto, la activación de este receptor reduce el peso corporal mediante su efecto sobre el metabolismo y sobre la conducta (Hwa y cols., 2001).

Previamente en este capítulo se ha mencionado un péptido anorexígeno, el PYY, que es producido por las células del aparato digestivo en una cantidad proporcional a las calorías que se acaban de ingerir. El PYY se une al receptor Y2, un autorreceptor inhibitorio que se encuentra en las neuronas NPY del núcleo arqueado del hipotálamo. Cuando el PYY se liga a los receptores Y2, elimina la liberación de NPY (y de PRAG, el otro péptido orexígeno liberado por dichas neuronas). Tanto la inyección periférica de PYY como su infusión directa en el núcleo arqueado del hipotálamo suprimen la toma de alimentos. Una sola inyección de PYY suprime la conducta de comer durante más de doce horas, tanto en seres humanos adultos como en ratas (Batterham y cols., 2002). Sí, se ha experimentado con PYY en seres humanos, como se verá más adelante en este capítulo en el apartado sobre la obesidad. Pudiera ser que el PYY fuera una muy importante señal de saciedad a corto plazo; con toda probabilidad, varios laboratorios, incluyendo a los financiados por compañías farmacéuticas, están investigando activamente dicho péptido.

En resumen, parece que la leptina ejerce al menos algunos de sus efectos de saciedad estimulando receptores de neuronas del núcleo arqueado. La leptina inhibe a neuronas que segregan NPY/PRAG, lo que suprime la alimentación inducida por estos péptidos y evita que disminuya el índice metabólico. La leptina activa a neuronas que contienen CART/ α -MSH, lo cual inhibe a las neuronas secretoras de HCM y orexina localizadas en el hipotálamo lateral y frena su efecto estimulante del apetito. El PYY, liberado por el tubo digestivo inmediatamente

α -melanotropina (α -MSH) Neuropeptido que actúa como antagonista de los receptores MC-4 e inhibe la ingesta de comida.

ratón *agouti* Cepa de ratones cuyo pelaje amarillento y obesidad se deben a una mutación que causa la producción de un péptido que bloquea los receptores MC-4 del encéfalo.

receptor de melanocortina-4 (MC4-R) Receptor que se encuentra en el encéfalo y se une con la α -MSH y la proteína asociada a *agouti*; interviene en el control del apetito.

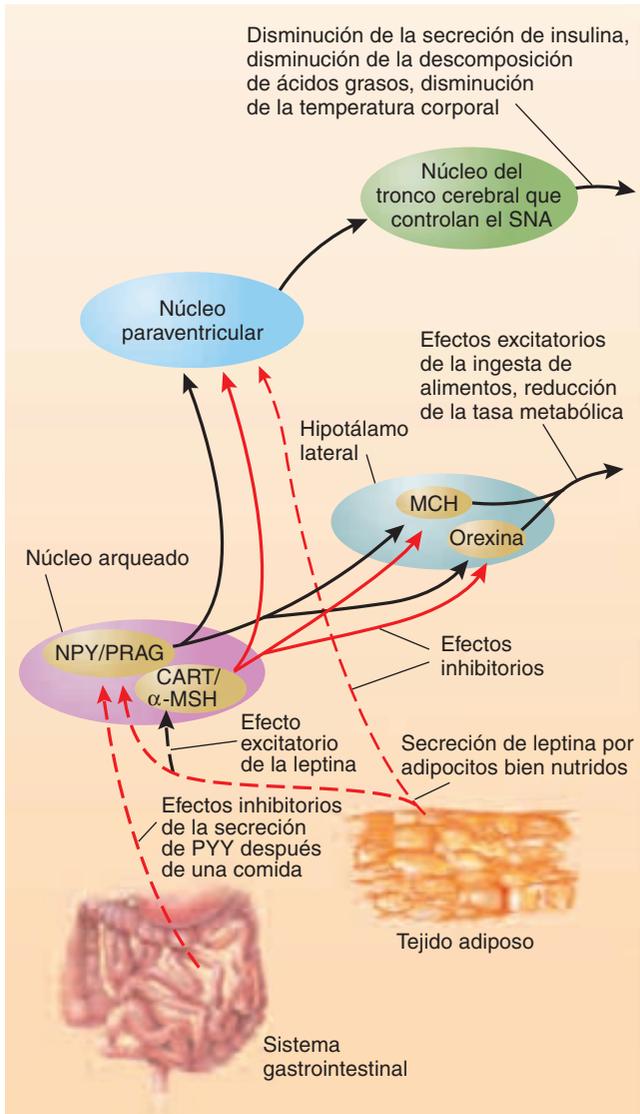


figura 12.26

Conexiones entre las neuronas CART del núcleo arqueado y efectos de la leptina sobre neuronas de hipotálamo implicadas en el control del hambre, la saciedad y el índice metabólico.

después de cada comida, inhibe a las neuronas NPY/GRAP (véase la **figura 12.26**).

Se recordará que el fármaco C75, el cual bloquea la síntesis de ácidos grasos, eleva la concentración sanguínea de malonilo-CoA e inhibe la ingesta de alimentos. Shimokawa, Kumar y Lane (2002) encontraron que el C75 bloquea el aumento de NPY y de PRAG producido por el ayuno e impide el descenso de los niveles de CART y α-MSH. Así pues, el malonilo-CoA funciona como un anorexígeno, interactuando con la liberación de péptidos hipotalámicos implicados en el control de la ingesta y el metabolismo.

Las infusiones de serotonina (5-HT) en diversas partes del encéfalo, entre ellas el NPV y el hipotálamo ventromedial, suprimen la conducta de comer (Leibowitz, Weiss y Suh, 1990). También la administración de agonistas de la serotonina inhibe la ingesta (Blundell y Halford, 1998). De hecho, tales drogas se han utilizado para el tratamiento de la obesidad en seres humanos. Por lo contrario, las drogas que destruyen neuronas serotoninérgicas, que inhiben la síntesis de 5-HT o que bloquean receptores de 5-HT tienen un efecto opuesto al de la 5-HT: *aumentan* la ingesta de comida, en especial de hidratos de carbono (Breisch, Zelman y Hoebel, 1976; Saller y Stricker, 1976; Stallone y Nicolaïdis, 1989). Dryden y cols. (1995) observaron que una inyección IP de metisergida, un antagonista de 5-HT, aumentaba la secreción de NPY en el hipotálamo y (como se habrá supuesto) estimulaba la ingesta de comida. Este dato sugiere que las neuronas serotoninérgicas inhiben de algún modo la actividad de neuronas NPY. Por otra parte, los ratones con una mutación dirigida contra el receptor 5-HT_{2C} comen más y manifiestan obesidad en la edad madura (Nonogaki y cols., 1998).

Aún no se sabe cuáles son los circuitos neurales que median el efecto supresor de la 5-HT sobre la alimentación. Pese a que, como se vio, las infusiones de serotonina o los agonistas serotoninérgicos, en el NPV suprimen la ingesta, Fletcher y cols (1993) encontraron que las inyecciones IP de fenfluramina, un potente agonista serotoninérgico, siguen disminuyendo la ingestión de alimentos después de que se haya destruido el NPV. Estos efectos pueden implicar a circuitos del tronco del encéfalo: Li y Rowland (1995) hallaron que las inyecciones de fenfluramina aumentaban la producción de Fos en neuronas del AP/NSH y del núcleo parabraquial; y a su vez Li, Spector y Rowland (1994) observaron que el efecto supresor del apetito del fármaco se reducía tras la destrucción del núcleo parabraquial lateral, el cual conecta el AP/NSH con el hipotálamo.

resumen intermedio

Mecanismos cerebrales

El tronco del encéfalo contiene circuitos neurales que pueden controlar la aceptación o el rechazo de alimentos dulces o amargos, e incluso pueden ser modulados por la saciedad o por señales fisiológicas de hambre, tales como una disminución del metabolismo de la glucosa o el que haya comida en el aparato digestivo. El área postrema y el núcleo del haz solitario (AP/NHS) reciben señales procedentes de la lengua, el estómago, el intestino delgado y el hígado; y envían la información a muchas regiones del prosencéfalo. Estas señales interactúan entre sí y contribuyen a controlar la ingesta de comida. Las lesiones del AP/NHS alteran tanto el hambre debido a glucoprivación como el debido a lipoprivación.

La estimulación del hipotálamo lateral, ya sea eléctrica o mediante aminoácidos excitatorios, induce la conducta de comer; mientras que su lesión o la infusión localizada de antagonistas glutamatérgicos hacen que disminuya. En el hipotálamo lateral hay dos grupos de neuronas cuya actividad incrementa la ingesta y reduce el índice metabólico. Estas neuronas segregan los péptidos orexina y HCM (hormona concentradora de melanina). La privación de comida acrecienta el nivel de dichos péptidos; los ratones con una mutación dirigida contra la HCM comen menos de lo normal. Los axones de dichas neuronas proyectan la información a regiones cerebrales implicadas en la motivación, el movimiento y el metabolismo.

La liberación del neuropéptido Y por neuronas del hipotálamo lateral induce una ingesta de alimentos voraz, efecto que parece deberse a la conexión entre neuronas secretoras de NPY y neuronas que contienen orexina y HCM. Cuando se infunde NPY en el núcleo paraventricular, disminuye el índice metabólico. Los niveles de NPY se elevan si se priva de alimento a un animal y descienden cuando come. Un fármaco que bloquea los receptores de NPY suprime la toma de alimentos. Las neuronas NPY también liberan un péptido llamado PRAG. Este péptido actúa como antagonista de los receptores MC4 y estimula la ingesta.

Aunque las lesiones del hipotálamo ventromedial producen una ingesta excesiva de comida y obesidad, al parecer afectando al núcleo arqueado o alterando sus conexiones con otras regiones cerebrales. La leptina, hormona de saciedad a largo plazo segregada por tejido adiposo bien provisto de ácidos grasos, desensibiliza al encéfalo ante las señales de hambre. Se une a receptores localizados en el núcleo arqueado del hipotálamo, donde inhibe a neuronas secretoras de NPY, aumentando el índice metabólico y suprimiendo la ingesta. En el núcleo arqueado hay asimismo neuronas que segregan CART (transcripción regulada por cocaína y anfetamina), un péptido que suprime la ingesta de alimentos. Dichas neuronas, que son *activadas* por la leptina, tienen conexiones inhibitorias con neuronas del hipotálamo lateral que contienen MCH y orexina. Las neuronas CART segregan asimismo un péptido denominado α -MSH, el cual sirve de agonista en los receptores MC4 e inhibe la ingestión. El malonilo-CoA, un producto intermedio de la síntesis de ácidos grasos que alcanza altos niveles durante la fase de absorción del metabolismo, igualmente suprime la conducta de comer, al parecer reduciendo los niveles de péptidos orexígenos hipotalámicos.

Una sustancia transmisora monoaminérgica, la 5-HT, ejerce un efecto inhibitorio de la ingesta de alimentos cuando se infunde en el NPV. Los agonistas serotoninérgicos se han utilizado para el tratamiento de la obesidad en seres humanos. El lugar de acción de tales drogas puede situarse en el tronco cerebral así como en el hipotálamo.

Trastornos de la alimentación

Desafortunadamente, ciertas personas tienen tendencia a padecer trastornos de la alimentación. Algunas personas se vuelven obesas, pese a que nuestra sociedad considere la obesidad poco atractiva y aun cuando las personas obesas por lo general presentan más problemas de salud que las personas con un peso normal y viven menos. Otras (especialmente las mujeres jóvenes) pueden obsesionarse por perder peso: comen poco y aumentan su nivel de actividad hasta que su peso corporal llega a ser extremadamente bajo —a veces con mortales consecuencias—. Y otras consiguen no perder ni ganar peso pero a menudo pierden el control de la ingesta, comiendo cantidades excesivas de comida y tomando después fuertes laxantes o provocándose el vómito. ¿Ha contribuido a explicar estos procesos lo que hemos aprendido sobre la fisiología del apetito?

Obesidad

La obesidad es un problema muy extendido que puede tener graves consecuencias sobre la salud. En los Estados Unidos, aproximadamente el 63 por ciento de los hombres y el 55 por ciento de las mujeres tienen sobrepeso, definido como un índice de masa corporal (IMC) mayor de 25. La incidencia de la obesidad, definida como un IMC mayor de 30, se ha incrementado en un 50 por ciento en los últimos 20 años, siendo de aproximadamente un 18 por ciento en 1998. Por otra parte, la cantidad de niños con sobrepeso se ha duplicado (Must y cols., 1999; Yanovski y Yanovski, 1999; Hirsch, 2002). Los riesgos para la salud de la obesidad más conocidos incluyen enfermedades cardiovasculares, diabetes, accidentes cerebrovasculares, artritis y algunos tipos de cáncer.

Posibles causas

La obesidad, sin duda, se debe a varias causas, entre ellas el aprendizaje y las diferencias —innatas o adquiridas— de metabolismo. La conducta de comer, al igual que la mayoría de las conductas, está sujeta a modificaciones por aprendizaje. Por desgracia, muchos aspectos de las sociedades modernas, industrializadas, tienden a debilitar el control fisiológico de la ingesta de alimentos. Por ejemplo, de pequeños se nos enseña a comer todo lo que hay en el plato; en realidad, a muchos niños se les premia por comerse todo lo que se les ha puesto y se les castiga si no lo hacen. Como señalaron Birch y cols. (1987), la consecuencia de este tipo de educación puede ser que los niños se hagan menos sensibles al contenido nutritivo de sus dietas. A medida que crecemos, nuestras necesidades metabólicas disminuyen; y si seguimos comiendo

como lo hacíamos cuando éramos más jóvenes, tendemos a acumular grasas. Las señales inhibitorias asociadas con el consumo de alimentos ciertamente no son definitivas: pueden ser superadas por el hábito o por el simple placer de comer algo sabroso.

Tal como se verá, las diferencias genéticas —y sus efectos sobre el desarrollo del cerebro y los órganos implicados en el metabolismo— parecen ser responsables de la impresionante proporción de gente con obesidad exagerada. Pero, como se vio, el problema de la obesidad ha ido aumentando en los últimos años. Está claro que los cambios en la carga genética no pueden explicar este aumento; se han de considerar, entonces, las causas ambientales que han producido cambios en la conducta de las personas.

El peso corporal es el resultado de la diferencia entre dos factores: las calorías que se consumen y la energía que se gasta. Si se consumen más calorías de las que se gastan en forma de calor y energía, se gana peso. Si se gasta más de lo que se consume, se pierde peso. En las sociedades industrializadas modernas, se dispone de comida barata, oportuna, sabrosa, rica en grasas, lo que promueve un aumento de la ingesta. Los restaurantes de comida rápida están a mano, se puede aparcar (o incluso no es necesario en restaurantes en los que se puede comer en el coche) y el tamaño de las porciones que sirven ha aumentado en los últimos años. Últimamente, la gente ha empezado a comer fuera de casa con más frecuencia, y la mayoría de las veces lo hace en restaurantes económicos de comida rápida.

Claro está que estos restaurantes no son el único factor ambiental responsable del aumento de incidencia de la obesidad. Se pueden conseguir tentempiés en cómodas tiendas y máquinas expendedoras, e incluso en las cafeterías escolares se preparan comidas ricas en calorías, con alto contenido en grasa, y bebidas edulcoradas de las que pueden disponer sus jóvenes estudiantes. De hecho, los gerentes de los colegios a menudo dan la bienvenida a la instalación de máquinas expendedoras debido a los ingresos que proporcionan. En añadidura, los cambios de lugar de trabajo afectan al gasto de energías de la gente. La proporción de personas empleadas en trabajos que requieren un alto nivel de actividad física ha disminuido considerablemente, lo que significa que por término medio se necesita menos alimento que antes.

Una de las razones de que muchas personas tengan tanta dificultad para perder peso es que los factores metabólicos parecen tener un importante cometido en la obesidad. De hecho, la mayor parte de los casos de obesidad exagerada se deben, no a un *trastorno de la alimentación* (pese al título de este apartado), sino a un *trastorno metabólico*.

Así como los coches difieren en la eficacia de su combustible, lo mismo sucede con los organismos vivos, y los factores hereditarios pueden afectar al nivel de eficacia.

Por ejemplo, los granjeros han criado ganado, cerdos y pollos por su eficacia en convertir el alimento en tejido muscular; y los investigadores han hecho lo mismo con las ratas (Pomp y Nielsen 1999). Las personas también difieren en este tipo de eficiencia. Aquellos que tienen un metabolismo eficaz tienen calorías de sobra para almacenarlas en el depósito de reservas de nutrientes a largo plazo; por lo tanto, tienen problemas para evitar que esas reservas aumenten. Los investigadores se han referido a este caso como un fenotipo «ahorrativo». Por lo contrario, las personas con un metabolismo poco eficaz (un fenotipo «derrochador») pueden ingerir copiosas comidas sin engordar. Un automóvil con un consumo eficaz es algo deseable, pero un organismo con un consumo eficaz corre el peligro de volverse obeso, al menos en un entorno donde la comida es barata y abundante.

Uno de los problemas al estudiar la importancia del metabolismo en el sobrepeso y la obesidad es lo difícil que resulta obtener medidas exactas de la ingesta de alimentos. Por supuesto, si se mantiene a los individuos en un laboratorio o una clínica donde se pueda controlar su ingesta, los investigadores pueden saber exactamente lo que comen. Pero un procedimiento semejante es caro, y los estudios a largo plazo son prácticamente imposibles. Pocas personas están dispuestas a pasar semanas o meses fuera de su casa y su trabajo, en un lugar donde pueda registrarse su toma de alimentos. Uno puede pensar que simplemente se podría pedirles que anoten todo lo que comen, lo que nos diría cuantas calorías de carbohidratos, grasas y proteínas consumen, y esto es lo que han hecho muchos estudios. Pero, hace tiempo se ha comprobado que las personas —especialmente las obesas— no registran con precisión todo lo que comen.

Son dos los factores que afectan la exactitud de los auto-informes de ingesta de alimentos. Los investigadores han descubierto que cuando las personas obesas participan en un estudio que obviamente está relacionado con factores implicados en tener sobrepeso, empiezan a comer menos —al menos, mientras dura el estudio—. Por ejemplo, Goris, Westerterp-Plantega y Westerterp (2000) encontraron que hombres obesos, mientras estaban participando en un estudio de obesidad, comían un 26 por ciento menos de lo que comían durante la semana anterior. Asimismo, al informar acerca su ingesta durante el estudio la valoraban un 12 por ciento por debajo de lo real. En particular subestimaban su ingesta de grasas. En estudios previos se había demostrado que dicha subestimación correlacionaba con el IMC: las personas con sobrepeso tendían más a dar estos informes por debajo de lo real. Tal como señaló Blundell (2000): «Cuanto más se dice a las personas que deberían reducir la cantidad de grasa de su dieta, más dicen ellos lo poco que comen de eso; sin embargo, la ingesta real no parece cambiar e incluso aumenta. Los individuos no quieren reconocer..., ni siquiera a sí mismos, lo que se meten en la boca». (p. 4).

Casi todo el exceso de peso corporal se transforma en grasas. Normalmente, se tiene una determinada cantidad de grasas en los depósitos de nutrientes a largo plazo, y se ingresa y se gasta a diario durante las fases de absorción y de ayuno del metabolismo, pero se mantiene estable la cantidad total. La obesidad se produce cuando los ingresos son superiores a los gastos. Básicamente, se consume energía de dos formas: mediante ejercicio físico y mediante producción de calor. En un estudio llevado a cabo por Levine, Eberhardt y Jensen (1998), se alimentó a personas no obesas con una dieta que contenía 1000 calorías más de las que necesitaban para mantener el peso. Aproximadamente el 39 por ciento de las calorías se transformaron en tejido graso, y cerca de un 26 por ciento en tejido magro, aumento del índice metabólico en reposo y energía requerida para digerir el alimento sobrante. El resto, aproximadamente un 33 por ciento, se destinó a un aumento de la actividad involuntaria: tono muscular, cambios posturales y movimientos de agitación nerviosa. Levine y su equipo denominaron este fenómeno «termogénesis de actividad sin ejercicio» o TASE. En un estudio de seguimiento realizado por Levine, Schleusner y Jensen (2000) se encontraron marcadas diferencias individuales en el nivel de TASE de los sujetos. Dicha variabilidad puede constituir una de las formas en que difieren las personas respecto a la eficacia de su metabolismo.

Las diferencias en el peso corporal (que posiblemente reflejan diferencias fisiológicas en el metabolismo o en el apetito) parecen tener una base hereditaria. Los estudios realizados con gemelos sugieren que entre el 40 y el 85 por ciento de la variabilidad en las grasas corporales se debe a diferencias genéticas (Price y Gottesman, 1991; Allison y cols., 1996; Comuzzie y Allison, 1998). Y, aparentemente, el entorno familiar en que se han educado las personas no tiene un efecto significativo en su peso corporal de adultos: Stunkard y cols. (1986) observaron que el peso de una muestra de individuos que habían sido adoptados cuando eran niños correlacionaba estrechamente con el de sus padres *biológicos*, pero no con el de los *adoptivos*. Sørensen y cols. (1989) llegaron a conclusiones similares en un estudio en el que se comparó a personas adoptadas con sus hermanos o medio hermanos «que tienen en común a uno sólo de los padres», con los que no habían crecido juntos.

¿Por qué se dan estas diferencias genéticas en la eficacia metabólica? James y Trayhurn (1981) sugirieron que en determinadas condiciones ambientales la eficacia metabólica es ventajosa. Es decir, en lugares donde sólo se dispone intermitentemente de la cantidad suficiente alimento, ser capaz de mantenerse vivo con poca comida y de almacenar los nutrientes excedentes en forma de grasas cuando se dispone de comida durante algún tiempo es un rasgo tremendamente adaptativo. Cuando llega la hambruna, quienes sobreviven son las personas —y sus genes— con un metabolismo eficaz y reservas adecuadas de grasas; es decir, las que tienen un metabolismo eficaz y unas reservas suficientes de grasas. Por lo tanto, el índice

metabólico de los individuos puede reflejar las condiciones del ambiente en que han vivido sus antepasados.

Los estudios epidemiológicos apoyan la hipótesis de James y Trayhurn. En la minúscula isla de Nauru, con tan solo 13 km² de territorio, hay una reserva de guano procedente de las aves marinas que en la actualidad está siendo explotada por compañías de fertilizantes, ya que es una importante fuente de fosfatos. La renta media *per capita* en Nauru ha pasado repentinamente de ser muy baja a ser una de las más altas en el mundo (Gibbs, 1996). Con esta prosperidad, han llegado un tipo de vida mucho menos activo y la capacidad de comprar caras comidas importadas. En el curso de una generación, los isleños de Nauru se han vuelto las personas más obesas de la tierra.

Ravussin y cols. (1994) estudiaron a dos grupos de indios Pima, que viven entre el suroeste de los Estados Unidos y el noroeste de México. Los nativos de los dos grupos parecían tener los mismos antecedentes genéticos: hablaban el mismo idioma y tenían en común tradiciones históricas. Los dos grupos se separaron hace unos 700-1000 años y ahora viven en condiciones ambientales muy diferentes. Los indios Pima del suroeste de los Estados Unidos consumen una dieta americana, rica en grasas, y pesan por término medio unos 90 kg, considerando a hombres y mujeres en conjunto. Por el contrario, el estilo de vida de los Pimas mexicanos es probablemente muy similar al de sus antepasados. Pasan muchas horas trabajando en una agricultura de subsistencia, consumen una dieta baja en grasas y pesan una media de 64 kg. El nivel de colesterol de los Pimas estadounidenses es mucho más alto que el de los Pimas mexicanos, y la tasa de diabetes es más de cinco veces mayor en los norteamericanos. Estos datos demuestran que los genes que favorecen un metabolismo eficaz son beneficiosos para quienes han de trabajar duro para obtener sus calorías, pero que esos mismos genes se vuelven una desventaja cuando las personas viven en un entorno en el que los requerimientos físicos son escasos y la comida rica en calorías es barata y abundante.

Los factores no genéticos también pueden afectar la eficacia del metabolismo. Estudios realizados con seres humanos y con animales de laboratorio sugieren que la sobrealimentación o la desnutrición tempranas pueden provocar obesidad en etapas posteriores de la vida. Primero, consideremos los efectos de la sobrealimentación. Davidowa y Plagemann (2001) compararon ratas adultas que habían sido sobrealimentadas en etapas tempranas de la vida con otras que habían sido alimentadas normalmente. Produjeron sobrealimentación con el simple procedimiento de separar algunas crías de algunas de las camadas, lo que hizo que las crías restantes recibieran más leche de sus madres. Las ratas que habían sido sobrealimentadas cuando eran crías manifestaron un sobrepeso persistente en la vida adulta. Además, la leptina dejó de ejercer el efecto de extinguir la frecuencia de descarga de las neuronas del núcleo arqueado del hipotálamo. Como

se vio, la leptina normalmente disminuye el apetito y aumenta la actividad metabólica. La sobrealimentación en épocas tempranas parece desensibilizar al cerebro ante los efectos antiobesidad de la leptina.

La desnutrición puede asimismo favorecer la obesidad. En los niños cuyo crecimiento está atrofiado debido a malnutrición durante la infancia, la incidencia de obesidad en la vida adulta es más alta. Hoffman y cols (2000) observaron que dicho efecto puede deberse a una elevada eficacia metabólica. Encontraron que los niños pobres desnutridos que vivían en barrios de chabolas de São Paulo (Brasil) presentaban un nivel más bajo de descomposición de grasas en condiciones de ayuno. Los investigadores sugirieron que tal incremento de la eficacia metabólica puede poner al niño en peligro de padecer obesidad en la vida adulta (suponiendo, claro está, que consigamos obtener una cantidad suficiente de comida).

Como se vio antes, el estudio de los ratones *ob* llevó al descubrimiento de la leptina, la hormona secretada por tejido adiposo bien nutrido. La explicación de la obesidad en los ratones *ob* era sencilla: los animales no podían producir leptina. Tras este descubrimiento, los investigadores han estado intentando determinar si entender la función de la leptina puede ayudar a comprender al menos algunas de las causas de la obesidad en humanos.

Hasta el momento, los investigadores han encontrado varios casos de obesidad familiar provocada por la falta de leptina debido a la mutación del gen responsable de su producción (Montague y cols., 1997; Strobel y cols., 1998; Ozata, Ozdemir y Licinio, 1999), e indudablemente se descubrirán más. Farooqi y cols. (2001) localizaron tres familias no relacionadas con mutaciones que ocasionaron niveles algo bajos de leptina. Estas mutaciones también causaron obesidad. No obstante, este tipo de mutaciones es poco frecuente. De modo que no explican la inmensa mayoría de los casos de obesidad. Schwartz y cols (1996) hallaron que la concentración plasmática de leptina estaba relacionada con la cantidad total de grasa corporal, tanto en personas obesas como personas delgadas. Así pues, casi todos los investigadores opinan que si la leptina interviene en la obesidad humana, lo más probable es que lo haga reduciendo la sensibilidad a la hormona, no disminuyendo su secreción.

¿Cómo pueden diferir las personas en cuanto a su sensibilidad a la leptina? Un posible mecanismo sería una mutación del gen responsable de que se produzca el receptor de leptina. De hecho, tres cepas de roedores obesos —el *ratón db*, la *rata obesa* y la *rata Zucker*— presentan todas ellas mutaciones del gen del receptor de leptina (Gura, 1997). Pero la obesidad familiar en seres humanos debida a una anomalía del gen del receptor de leptina parece ser un fenómeno muy poco frecuente. (Clément y cols., 1998).

La leptina es un péptido, y los péptidos normalmente no pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Pero existe un mecanismo activo que transporta las moléculas

de leptina a través de esta barrera, de modo que la hormona pueda ejercer sus efectos comportamentales y metabólicos (Banks y cols., 1996; Golden, MacCagnan y Pardridge, 1997). Caro y cols. (1996) sugirieron que diferencias en la eficacia real de este sistema de transporte podrían ser una de las causas de obesidad. Si la cantidad de leptina que atraviesa la barrera hematoencefálica no es mucha, la señal de leptina que llega al encéfalo será más débil de lo que debe ser. Caro y su equipo observaron que, aunque en personas obesas el nivel de leptina en sangre era un 318 por ciento más alto, en el líquido cefalorraquídeo sólo era un 30 por ciento más elevado (lo cual probablemente se relacione con la concentración de la hormona en el encéfalo). Por tanto, las diferencias en la sensibilidad a la leptina podrían deberse a diferencias en el transporte de moléculas de leptina al encéfalo.

Los datos sugieren que los factores ambientales pueden afectar a la sensibilidad a la leptina. Como se sabe, una dieta rica en grasas contribuye a que se gane peso. Dicho efecto en parte se debe al hecho de que un gramo de grasa contiene aproximadamente nueve calorías, mientras que un gramo de hidratos de carbono o de proteínas tiene unas cinco. Pero parece que también hay otras razones. En un estudio con seres humanos, Havel y cols. (1999) observaron que comidas ricas en grasas provocaban un aumento menor de la concentración plasmática de leptina que las comidas pobres en grasas del mismo contenido calórico. Este dato sugiere que una dieta rica en grasas disminuye la fuerza del principal factor de la saciedad a largo plazo (véase la *figura 12.27*).

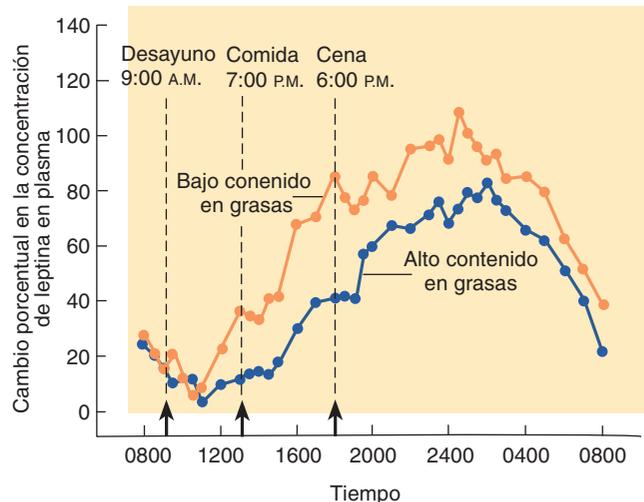


figura 12.27

Cambio porcentual en la concentración de leptina en plasma en respuesta a comidas con alto o bajo contenido en grasa, del mismo valor calórico.

(Modificado de Havel, P. J., Townsend, R., Chaump, L., y Teff, K. *Diabetes*, 1999, 48, 334–341).

Como si duda se habrá observado, muchas personas ganan peso a medida que envejecen. Ciertamente, son varias las causas de esta tendencia, entre ellas un descenso del nivel de actividad física. Pero algunos datos indican que pueden darse cambios asociados a la edad en la sensibilidad a la leptina. Scarpace, Matheny y Tümer (2001) hallaron que las neuronas del hipotálamo en ratas obesas de edad avanzada respondían menos a la leptina que las de ratas con un peso normal. También observaron una reducción del 50 por ciento en la cantidad de receptores de leptina, lo que puede explicar esta diferencia. Como se vio antes en este capítulo, el receptor MC4 participa en el control de la ingesta de alimentos y el metabolismo. Varios grupos de investigadores (Vaisse y cols., 1998; Yeo y cols., 1998; Farooqi y cols., 2000) han encontrado familias con obesidad grave, causada por una mutación del receptor MC4. Parece ser que la mutación del receptor MC4 es la causa genética directa más frecuente de obesidad grave. Aproximadamente un 4 por ciento de estas personas tienen una mutación de dichos receptores (Barsh, Farooqi y O'Rahilly, 2000).

El último factor fisiológico que se mencionará en este apartado es una sustancia química conocida como **proteína de desacoplamiento (UCP)**. Esta proteína se localiza en las mitocondrias y puede ser uno de los factores que determinen el ritmo al que un animal quema sus calorías. En otras palabras, puede ser un factor que intervenga en la eficacia metabólica. La proteína de desacoplamiento fue descubierta por Nicholls y Wenner (1972) en el tejido adiposo pardo. Esta forma particular de tejido graso se dedica fundamentalmente a la producción de calor y se encuentra en muchas especies de animales, en especial las que necesitan aumentar su temperatura corporal tras la hibernación. (En los seres humanos desaparece poco después del nacimiento). La UCP afecta a las membranas de las mitocondrias, por lo que en vez de producir moléculas de ATP que la célula pueda usar como fuente de energía, la energía derivada de metabolizar combustible se «desperdicia» en forma de calor.

Más recientemente, los investigadores han descubierto otros dos tipos de proteína de desacoplamiento. La UCP2 se halla en el tejido adiposo blanco —el tipo de tejido adiposo que se utiliza para almacenar triglicéridos—. La UCP3 se encuentra en los músculos, y esta modalidad probablemente desempeña la función más importante en el metabolismo. Mediante métodos de genética molecular, Clapham y cols. (2000) crearon una cepa de ratones que producía un nivel anormalmente alto de UCP3 en sus músculos esqueléticos. Estos animales comían más que los ratones normales, pero estaban delgados y tenían un nivel mucho más bajo de grasa corporal. Por otra parte, Schrauwen y cols (1999) hallaron que los niveles de UCP3 de indios Pima correlacionaban negativamente con el índice de masa corporal y positivamente con el índice metabólico. En otras palabras,

los indios Pima con niveles altos de UCP3 tenían un fenotipo «ahorrativo» que contribuía a protegerles de la obesidad.

Tratamiento de la obesidad

La obesidad es extremadamente difícil de tratar; el enorme éxito económico de los libros de dietas, las clínicas de adelgazamiento y los programas de reducción de peso demuestran los problemas que tienen las personas para perder peso. Para ser más precisos, muchos programas les ayudan a perder peso inicialmente, pero luego éste se recupera rápidamente. Kramer y cols. (1989) informaron de que cuatro o cinco años después de participar en un programa de modificación de conducta para perder peso que duró quince semanas, menos del 3 por ciento de los participantes lograron mantener la pérdida de peso conseguida durante el programa. Algunos expertos han sugerido que, dado que la tasa de éxito a largo plazo es extremadamente baja, quizá se debería dejar de tratar la obesidad hasta que tengan las terapias que se ofrecen sean más satisfactorias. Como Wooley y Garner (1994) dijeron:

Deberíamos dejar de ofrecer tratamientos para perder peso ineficaces. Los investigadores que crean que han inventado una ratonera mejor deberían probarla en condiciones experimentales controladas antes de presentar su cebo a la población. Únicamente admitiendo que nuestros tratamientos no funcionan —y demostrando que somos conscientes de ello retirando su oferta— podremos empezar a superar un siglo de reclutar para el fracaso a las personas obesas.

Sea cual sea la causa de la obesidad, la verdad sobre el metabolismo es ésta: si el ingreso de calorías supera al gasto de calorías, las grasas corporales aumentan. Ya que es difícil aumentar lo suficiente el factor «gasto de calorías» de esta ecuación para hacer que el peso de una persona obesa recupere su valor normal, la mayoría de tratamientos de la obesidad intentan reducir el «ingreso de calorías». La extraordinaria dificultad que tienen las personas obesas para reducir su ingesta calórica durante un período prolongado de tiempo (es decir, durante el resto de sus vidas) ha llevado a inventar ciertos procedimientos extraordinarios. En este apartado se describirán métodos mecánicos, quirúrgicos y farmacológicos concebidos con el fin de que las personas obesas coman menos.

Comer requiere abrir la boca. Este hecho tan obvio llevó a desarrollar el procedimiento de atar las mandíbulas mediante un alambre en los dientes que impide que la per-

proteína de desacoplamiento (UCP) Proteína mitocondrial que facilita la transformación de los nutrientes en calor.

sona abra la boca. Al paciente no se le permite ayunar; se le da una dieta líquida, que sorbe con una paja. Por supuesto, no hay garantías de que una persona ingiera menos calorías diarias por el simple hecho de que se le prive de la oportunidad de masticar. De hecho, Munro y cols. (1987) comunicaron que algunos de sus pacientes incluso conseguían ganar peso con una dieta líquida. Sin embargo, muchos pacientes logran perder peso. Por desgracia, casi todos ellos lo recuperan cuando se les quitan los alambres, y muchos se vuelven aún más obesos de lo que eran antes de empezar el tratamiento.

Para reducir la tasa de recidivas, algunos terapeutas sujetaron un hilo de nailon alrededor de la cintura de sus pacientes después de que éstos hubieran perdido peso con el procedimiento del alambre bucal. Los cabos del hilo se ataban de forma que el cordón no se pudiera quitar a no ser que se cortara. Desgraciadamente, esto es lo que hicieron casi la mitad de los pacientes.

Los cirujanos también han llegado a implicarse en el intento de ayudar a perder peso a las personas obesas. Los procedimientos que han desarrollado consisten bien en reducir la cantidad de comida que puede ingerirse durante una comida, o en obstaculizar la absorción de calorías por los intestinos. Las intervenciones quirúrgicas se han hecho en el estómago, en el intestino delgado o en ambos órganos.

El procedimiento quirúrgico más frecuente para reducir la ingesta de comida ha sido hacer más pequeño el estómago de la persona. En las intervenciones iniciales de hecho se extirpaba parte del estómago, pero siguiendo métodos más recientes se grapa una parte de éste para cerrarlo o se coloca una faja a su alrededor de modo que sólo pueda dilatarse hasta cierto límite —procedimiento conocido como *gastroplastia* (literalmente, «remodelamiento del estómago»)—. Lo ideal sería que la gastroplastia provocara una sensación de saciedad tras la ingesta de una pequeña cantidad de comida. Pero, en realidad, la cirugía suele producir *nimiedad* (ampulosidad), una sensación desagradable de sentirse lleno (del latín *nimius*, «ampuloso» o «excesivo»). Los pacientes dejan de comer, no porque se sientan satisfechos sino porque se sienten tan incómodos que no pueden seguir comiendo.

Los cirujanos han puesto a punto diversos procedimientos que reducen la absorción de alimento a nivel intestinal. Todos ellos reorganizan los intestinos, de forma que los alimentos recorren una vía más corta para llegar al intestino grueso, lo que reduce el tiempo de absorción de los nutrientes. Los nutrientes que no han sido absorbidos, naturalmente, se eliminan del cuerpo, por lo que no es de extrañar que dichas intervenciones produzcan por lo general diarreas y flatulencias (exceso de gases en el intestino). Muchos tipos de derivaciones intestinales quirúrgicas no se limitan a interferir en la absorción; también reducen la ingesta de comida al producir nimiedad. Tras algunas de estas intervenciones, la comida a medio digerir inunda regiones de los intestinos que normalmente

sólo reciben alimentos bien digeridos, y esto resulta en una sensación de malestar.

Además de producir diarrea y flatulencia, las derivaciones intestinales quirúrgicas pueden provocar reacciones adversas tales como proliferación de bacterias y producción de toxinas en el segmento del intestino intervenido; déficit de hierro, de vitamina B₁₂, de vitamina B₁ o de proteínas; y anomalías en el metabolismo del calcio. Una carencia grave de vitamina B₁ (tiamina) puede dañar al sistema nervioso; tal como se verá en el capítulo 14, esto puede desembocar en una pérdida permanente de memoria. Por supuesto, si los médicos controlan cuidadosamente el estado del paciente tras la intervención quirúrgica, tales complicaciones pueden evitarse o remediarse; pero no todos los pacientes cooperan con los médicos en los cuidados posoperatorios.

Un tipo de terapia menos drástica de la obesidad —el ejercicio físico— brinda ventajas significativas. El ejercicio quema calorías, claro está, pero también parece tener efectos beneficiosos en el índice metabólico. Bunyard y cols. (1998) registraron en hombres de mediana edad que participaron en un programa de ejercicio aeróbico durante seis meses una disminución de grasa corporal y un aumento de sus necesidades energéticas diarias —un 5 por ciento en los hombres obesos y un 8 por ciento en los delgados—. (Recuérdese que tener un metabolismo menos eficaz significa que es más fácil evitar el aumento de peso). Gurin y cols. (1999) observaron que un programa de ejercicios ayudaba a niños obesos a perder grasa y tenía además la ventaja de aumentar la densidad ósea. Por supuesto, un programa de ejercicio físico regular requiere dedicarle tiempo y esfuerzo, lo que no todo el mundo puede —o quiere— hacer.

King y cols (2001) estudiaron la relación entre el tipo de trabajo y la actividad durante el tiempo de ocio, y el peso corporal de las personas. Comprobaron que los dos factores eran importantes. Las personas con trabajos que requieren más actividad física pesaban menos que las que tenían trabajos sedentarios, y las personas que decían hacer ejercicio moderado o intenso con regularidad pesaban menos que aquellas físicamente inactivas en su tiempo de ocio. De los dos factores, el nivel de actividad durante el tiempo de ocio era el más importante.

Otro tipo de terapia para la obesidad —el tratamiento farmacológico— promete buenos resultados. Los fármacos pueden ayudar a la gente a perder peso de tres modos: reduciendo la cantidad de comida que se ingiere, impidiendo que se digieran ciertos alimentos ingeridos y aumentando su índice metabólico (esto es, aportando un fenotipo «derrochador»).

Como se vio anteriormente en este capítulo, los agonistas serotoninérgicos inhiben la ingesta. En una revisión, Bray (1992) llegó a la conclusión de que los agonistas de la serotonina pueden resultar útiles en programas de adelgazamiento. No obstante, se observó que una de las drogas más utilizadas con esta finalidad, la fenfluramina,

tenía peligrosos efectos secundarios, incluyendo hipertensión pulmonar y lesiones en las válvulas cardíacas, razón que motivó su retirada del mercado en los Estados Unidos (Blundell y Halford, 1998). La fenfluramina actúa estimulando la liberación de 5-HT. Por suerte, otro fármaco, la sibutramina, tiene efectos tarapéuticos similares y aún no se ha asociado con efectos secundarios graves.

Un fármaco distinto, el orlistat, interfiere en la absorción de grasas por parte del intestino delgado. Como resultado, algunas de las grasas de la dieta de la persona atraviesan el aparato digestivo y se excretan con las heces. Un estudio placebo-comparativo con doble anonimato realizado por Hiel y cols. (1999) reveló que el orlistat ayudaba a las personas a mantener la pérdida de peso que habían logrado en un programa convencional de adelgazamiento.

Como se ha visto, el apetito puede estimularse activando receptores de NPY, HCM, orexina y *ghrelin*; y puede suprimirse gracias a la activación de receptores de leptina, CCK, CART y MC4. También puede inhibirse el apetito activando autorreceptores inhibitorios presinápticos Y2 mediante el PYY. El fármaco C75, que interfiere en el metabolismo de los ácidos grasos, abole drásticamente la toma de alimentos y reduce el peso corporal. La mayoría de estas sustancias orexígenas y anorexígenas afectan asimismo al metabolismo: las sustancias orexígenas tienden a disminuir el índice metabólico, mientras que las anorexígenas tienden a aumentarlo. Además, la proteína de desacoplamiento hace que los nutrientes se «quemem» —se conviertan en calor en vez de tejido adiposo—. ¿Son prometedores tales descubrimientos para el tratamiento de la obesidad? ¿Hay alguna posibilidad de que los investigadores descubran fármacos que estimulen o bloqueen estos receptores, reduciendo así el apetito de las personas y aumentando la velocidad a la que queman las calorías en vez de almacenarlas? Las empresas farmacéuticas así lo esperan y están trabajando firmemente para elaborar medicamentos que puedan lograrlo, ya que saben que habrá una gran cantidad de gente dispuesta a pagar por ellos.

La variedad de métodos —quirúrgicos, mecánicos, conductuales y farmacológicos— que los terapeutas y los cirujanos han puesto a punto para tratar la obesidad atestiguan la tenacidad del problema. La dificultad esencial, más allá de la que origina tener un metabolismo eficaz, es que comer es algo placentero y es fácil ignorar o hacer caso omiso de las señales de saciedad. Pese a que se ha obtenido relativamente poco éxito hasta ahora, personalmente somos optimistas respecto a lo que puede deparar el futuro. Pensamos que si se averigua más acerca de la fisiología de las señales de hambre, las señales de saciedad y el refuerzo que aporta comer, se podrán desarrollar fármacos seguros y eficaces que atenúen las señales que llevan a consumir alimentos y que refuercen las que llevan a dejar de hacerlo.

Anorexia nerviosa y bulimia nerviosa

La mayor parte de las personas cuando tienen algún trastorno de alimentación tienden a comer demasiado. Sin embargo, algunas, en especial las chicas jóvenes adolescentes, presentan el problema contrario: comen demasiado poco, hasta llegar incluso a la inanición. Este trastorno se llama **anorexia nerviosa**. Otro trastorno de la ingesta, la **bulimia nerviosa**, se caracteriza por una pérdida del control de la ingesta de alimentos. (El término *bulimia* procede del griego *bous*, «buey», y *limos*, «hambre»). Las personas que padecen bulimia nerviosa se atraen periódicamente de comida, en particular de postres o aperitivos, y sobre todo por la tarde o por la noche. Estos regodeos normalmente se siguen de vómitos provocados o del uso de laxantes, y de sentimientos de depresión y culpa (Mawson, 1974; Halmi, 1978). Con esta mezcla de «atracones» y «purgas», la ingesta neta de nutrientes (y, en consecuencia, el peso corporal) de las personas con bulimia puede variar; Weltzin y cols. (1991) comunicaron que el 19 por ciento de éstas comen menos de lo normal, el 37 por ciento ingieren una cantidad normal de alimentos y el 44 por ciento comen en exceso. Los episodios de bulimia en algunos pacientes se acompañan de anorexia nerviosa. Ésta es más frecuente que la anorexia, y al parecer su incidencia va en aumento (Walsh y Devlin, 1998).

El significado literal de la palabra *anorexia* alude a una pérdida de apetito, pero a las personas que sufren este trastorno habitualmente les atrae —incluso les preocupa— la comida. Pueden disfrutar cocinando para otras personas, coleccionando recetas e incluso acumulando comida que no se comen. Broberg y Bernstein (1989) presentaron a jóvenes con anorexia y jóvenes muy delgadas (pero sin anorexia) un apetitoso y caliente bollo de canela. Lo trocearon y les dijeron que podían comer si querían. Durante los 10 minutos siguientes, los experimentadores les extrajeron muestras de sangre y analizaron su contenido de insulina. Observaron que ambos grupos de sujetos mostraban un aumento del nivel de insulina; sorprendentemente, el incremento era incluso mayor en las chicas con anorexia. Así pues, no se puede concluir que los sujetos con anorexia sencillamente no respondan a la comida (véase la **figura 12.28**). Por cierto, como se habrá

anorexia nerviosa Trastorno que afecta más frecuentemente a mujeres jóvenes: preocupación excesiva por el sobrepeso que lleva a guardar dietas extremas y a menudo a hacer ejercicio físico compulsivamente; puede conducir a la inanición.

bulimia nerviosa Episodios de hambre e ingesta excesivos, que a menudo se siguen de vómitos provocados o purgas con laxantes; en ocasiones se observa en personas con anorexia nerviosa.

supuesto, los sujetos normales se comieron el bollo de canela pero no así los que sufrían anorexia, quienes dijeron no tener hambre.

Aunque las personas con anorexia podrían no ser inconscientes de la finalidad de la comida, manifiestan un intenso temor a engordar, el cual persiste incluso cuando adelgazan peligrosamente. Muchas se entrenan montando en bicicleta, corriendo, o caminando y paseando casi constantemente. Los estudios realizados con animales sugieren que este aumento de actividad puede ser resultado del ayuno. Cuando se priva a ratas de comida, pasan cada vez más tiempo dando vueltas en una rueda de actividad si pueden disponer de ella, aun cuando hacerlo significa que los animales pierdan peso más rápidamente (Routtenberg, 1968). Algunos investigadores opinan que el ejercicio estimula la degradación de los lípidos en ácidos grasos y glicerol, reduciendo efectivamente la sensación de hambre. Wilckens, Schweiger y Pirke (1992) observaron que la conducta de dar vueltas en la rueda de actividad inducida por privación de comida podía inhibirse con drogas estimulantes de los receptores 5-HT_{1C}.

El hecho de que la anorexia nerviosa se manifieste principalmente en chicas jóvenes ha suscitado explicaciones tanto biológicas como sociales. La mayor parte de los psicólogos apoyan estas últimas, y concluyen que el factor responsable de este trastorno es la importancia que concede nuestra sociedad a la esbeltez —en particular en la mujer—. Sin embargo, el éxito de la terapia no es especialmente alentador: Ratnasuriya y cols. (1991) informaron de que sólo el 29 por ciento de un grupo de pacientes tratados de anorexia nerviosa tuvieron, después de veinte años, una recuperación satisfactoria. Casi el 15 por ciento de los pacientes habían muerto por suicidio o por complicaciones de la enfer-

medad. Muchas personas con anorexia padecen osteoporosis, y las fracturas de huesos son frecuentes. Cuando la pérdida de peso llega a ser grave, desaparece la menstruación. Algunos informes preocupantes (Artemann y cols., 1985; Herholz, 1996; Kingston y cols., 1996) señalaron que las imágenes de TAC revelaban una dilatación de los ventrículos y un ensanchamiento de los surcos de la corteza cerebral, lo cual indica reducción de tejido cerebral. El ensanchamiento de los surcos, pero no la dilatación ventricular, aparentemente remite después de la recuperación.

Hay claros indicios, procedentes básicamente de estudios realizados con gemelos, de que los factores hereditarios desempeñan un cometido importante en la manifestación de la anorexia (Russell y Treasure, 1989; Walters y Kendler, 1995; Kortegaard y cols., 2001). El que haya factores hereditarios sugiere que podrían estar involucradas anomalías en mecanismos fisiológicos. Como se supondrá, muchos investigadores han sugerido que la anorexia y la bulimia pueden deberse a anomalías bioquímicas o estructurales de los mecanismos cerebrales que controlan el metabolismo o la ingesta de comida. En una revisión de la literatura, Fava y cols. (1989) refirieron que en algunos estudios se habían encontrado pruebas de cambios en los niveles de NA, 5-HT y opiáceos en personas con anorexia nerviosa; y en los de NA y 5-HT en personas con bulimia nerviosa. Muchos investigadores han comunicado que los niveles endocrinos de pacientes con anorexia están alterados, pero estos cambios probablemente sean consecuencia del trastorno, no su causa. En la mayoría de los casos, el sistema endocrino recobra los valores normales cuando el paciente se recupera.

Algunos investigadores han sugerido que el neuropéptido Y pudiera desempeñar una función en la anorexia (Kaye y cols., 1990; Kaye y cols., 1996). Kaye y su equipo observaron elevados niveles de este péptido en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con anorexia cuyo peso era extremadamente bajo. No obstante, una vez que los pacientes recuperaban su peso normal, los niveles de neuropéptido Y volvían asimismo a ser normales. Los investigadores sugirieron que la elevación del nivel de NPY es una respuesta a la pérdida de peso y que, al menos en parte, explica la obsesión por la comida, característica de la anorexia. Por otra parte, el alto nivel de NPY probablemente sea responsable de que estas pacientes no tengan la menstruación. (Recuérdese que el neuropéptido Y suprime la ovulación en animales de laboratorio). Como cabría esperar, los niveles de leptina en el LCR de pacientes con anorexia cuyo peso está por debajo de lo normal son bajos. No obstante, si los pacientes empiezan de nuevo a comer, los niveles de leptina alcanzan los valores normales incluso antes de que se restituya el peso, lo cual puede dificultarles mantener la ganancia de peso (Mantzoros y cols., 1997).

No se puede descartar la posibilidad de que ciertas alteraciones bioquímicas de las funciones cerebrales relacionadas con el metabolismo o con la ingesta de alimentos

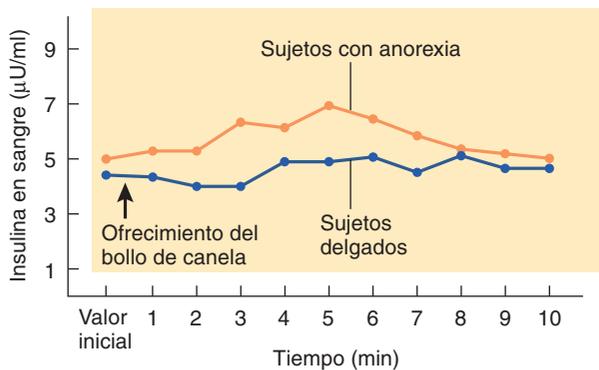


figura 12.28

Efectos de ver y oler un bollo de canela caliente sobre la secreción de insulina en mujeres con anorexia y mujeres delgadas, no anoréxicas.

(Modificado Broberg, D. J., and Bernstein, I. L. *Physiology and Behavior*, 1989, 45, 871–874).

subyazcan a la anorexia nerviosa. Las medidas de neurotransmisores, neuromoduladores y sus metabolitos en el líquido cefalorraquídeo son un índice tosco e indirecto de la liberación y la actividad de estas sustancias en el encéfalo. Por desgracia, no se dispone de un buen modelo animal de la anorexia para estudiarla en el laboratorio.

Los científicos han intentado tratar la anorexia nerviosa con muchos fármacos que aumentan el apetito en personas no anoréxicas o en animales de laboratorio —por ejemplo, medicaciones antipsicóticas, fármacos que estimulan los receptores adrenérgicos α_2 , L-dopa y THC (el componente activo de la marihuana—. Desgraciadamente, ninguna de estas sustancias ha resultado ser eficaz en sí misma (Mitchell, 1989). En un estudio (Halmi y cols., 1986) se ha observado que la ciproheptadina, una sustancia antihistaminérgica que también tiene un efecto antiserotoninérgico, parecía acelerar la recuperación de los pacientes con anorexia. El fármaco ayudó sólo a los pacientes que no tenían bulimia; de hecho, interfirió en la recuperación de los pacientes que presentaban bulimia. Estos resultados aún no han sido corroborados por otras investigaciones. En cualquier caso, el hecho de que las personas con anorexia habitualmente estén obsesionadas por la comida (y tengan niveles altos de NPY en el líquido cefalorraquídeo) sugiere que este trastorno no se debe a la falta de hambre. Ha habido más suerte con la bulimia nerviosa; varios estudios sugieren que los agonistas de la serotonina, como por ejemplo la fluoxetina (una sustancia antidepresiva, más conocida como Prozac), pueden ayudar en el tratamiento de este trastorno (Advokat y Kutlesic, 1995; Kaye y cols., 2001). No obstante, la fluoxetina no ayuda a los pacientes con anorexia (Attia y cols., 1998).

La anorexia nerviosa es una enfermedad grave; conocer sus causas es algo más que una cuestión académica. Confiemos en que las investigaciones acerca del control biológico y social de la ingesta de comida y del metabolismo nos ayuden a comprender este enigmático y peligroso trastorno.

resumen

intermedio

Trastornos de la alimentación

En dos tipos de trastornos de la alimentación, la obesidad y la anorexia/bulimia nerviosa, se dan graves problemas de salud. Aunque los efectos ambientales, como aprender a comerse todo lo que hay en el plato y presentar la comida de modo apetecible, pueden contribuir a que se coma en exceso, la principal causa de ello parece ser un metabolismo eficaz, que permite la fácil acumulación de grasas. El índice metabólico está controlado por factores hereditarios y factores ambientales. Los estudios sobre adopción no han encontrado pruebas de que el entorno familiar temprano ejerza un efecto significativo sobre el peso corporal en la edad adulta. Pero otros

factores ambientales desempeñan una función relevante en la manifestación de la obesidad. Un elevado porcentaje de indios Pima residentes en Estados Unidos, cuyo régimen alimenticio tiene un alto contenido de grasas, llegan a ser obesos y, en consecuencia, padecen diabetes. Por lo contrario, los indios Pima de México, que trabajan duramente en una agricultura de subsistencia y cuya dieta es baja en grasas, se mantienen delgados y en ellos la obesidad es poco frecuente.

Hasta el momento hay pocas pruebas de que la obesidad humana se relacione con una secreción insuficiente de leptina, como es el caso de los ratones *ob*; en general, la personas obesas tienen elevados niveles de leptina en sangre. Tampoco existen datos evidentes de que en estas personas se de una anomalía en los receptores de leptina, como sucede en los ratones *db* y en las ratas *Zucker*. Una posible causa de la hiposensibilidad a la leptina en los individuos obesos pudiera ser que el transporte de leptina a través de la barrera hematoencefálica fuera poco eficiente. Por otra parte, una comida rica en grasas provoca un aumento de los niveles de leptina menor que una comida baja en grasas; y la obesidad debida a una dieta rica en grasas lleva a una disminución de la sensibilidad a la leptina. La causa genética precisa más significativa de la obesidad grave es la mutación del receptor MC4, el cual responde al orexígeno PRAG y al anorexígeno a-MSH.

Los investigadores han probado diversos tratamientos mecánicos, quirúrgicos y farmacológicos de la obesidad, pero aún no se ha encontrado una panacea. La mayor esperanza probablemente la aportan los fármacos: los agonistas específicos de la serotonina suprimen la ingesta y disminuyen el peso corporal. En la actualidad, muchas empresas farmacéuticas están intentando aplicar los resultados de los descubrimientos de orexígenos y anorexígenos descritos en este capítulo al desarrollo de fármacos para combatir la obesidad.

La anorexia nerviosa es un trastorno grave —que incluso pone en peligro la vida—. Aunque los pacientes con anorexia evitan comer, a menudo siguen preocupándose por la comida y su nivel de insulina aumenta cuando se les presenta un estímulo apetitoso. La bulimia nerviosa (que en ocasiones se asocia con la anorexia) consiste en episodios periódicos de atracones de comida seguidos por purgas. Los investigadores están empezando a estudiar las posibles anomalías en la regulación de neurotransmisores y neuropéptidos que parecen intervenir en el control de la ingesta normal de comida, para determinar si pueden desarrollarse tratamientos médicos de la anorexia y la bulimia. Hasta el momento, no se han encontrado fármacos eficaces para tratar la anorexia nerviosa; pero la fluoxetina, un agonista serotoninérgico utilizado en el tratamiento de la depresión, puede contribuir a eliminar los episodios de bulimia.

En este apartado y el anterior se han presentado varios neuropéptidos y péptidos periféricos que participan en el control de la toma de alimentos y el metabolismo. En la tabla 12.1 se resume la información sobre dichas sustancias (véase la **tabla 12.1**).

t a b l a 1 2 . 1

Neuropéptidos y péptidos periféricos implicados en el control de la ingesta de alimentos y del metabolismo

NEUROPEPTIDOS				
Nombre	Localización de los cuerpos celulares	Localización de los terminales	Interacción con otros péptidos	Efectos fisiológicos y comportamentales
Hormona concentradora de melanina (HCM)	Región del hipotálamo lateral que rodea al triángulo cerebral	Neocorteza, sustancia gris periacueductal, formación reticular, tálamo, locus coeruleus, neuronas de la médula espinal que controlan el sistema nervioso simpático	Inhibida por la leptina y CART/ α -MSH; activada por NPY/PRAG	Ingesta de alimentos, disminución del índice metabólico
Orexina	Región del hipotálamo lateral que rodea al triángulo cerebral	Similar a la de las neuronas HCM	Inhibida por la leptina y CART/ α -MSH; activada por NPY/PRAG	Ingesta de alimentos, disminución del índice metabólico
Neuropéptido Y (NPY)	Núcleo arqueado del hipotálamo	Núcleo paraventricular, neuronas de la región perifornical que contienen HCM y orexina	Inhibida por la leptina	Ingesta de alimentos, disminución del índice metabólico
Proteína relacionada con agouti (PRAG)	Núcleo arqueado del hipotálamo (se localiza junto con NPY)	Mismas regiones que las neuronas NPY	Inhibida por la leptina	Ingesta de alimentos, disminución del índice metabólico; actúa como agonista de los receptores MC4
Transcripción regulada por cocaína y amfetamina (CART)	Núcleo arqueado del hipotálamo	Núcleo paraventricular, hipotálamo lateral, sustancia gris periacueductal, neuronas de la médula espinal que controlan el sistema nervioso simpático	Activada por la leptina	Supresión de la ingesta de alimentos, aumento del índice metabólico
α -melanotropina (α -MSH)	Núcleo arqueado del hipotálamo (se localiza junto con CART)	Mismas regiones que las neuronas CART	Activada por la leptina	Supresión de la ingesta de alimentos, aumento del índice metabólico; actúa como antagonista de los receptores MC4
PÉPTIDOS PERIFÉRICOS				
Nombre	Dónde se produce	Lugar de acción	Efectos fisiológicos y comportamentales	
Leptina	Tejido graso	Inhibe las neuronas NPY/PRAG; excita las neuronas CART/ α -MSH	Supresión de la ingesta, aumento del índice metabólico	
Insulina	Páncreas	Similares a los de la leptina	Similares a los de la leptina	
Ghrelin	Sistema gastrointestinal	Activa las neuronas NPY/PRAG	Ingesta de alimentos	
Pancreocimina	Duodeno	Neuronas del píloro	Supresión de la ingesta de alimentos	
Péptido YY ₃₋₃₆ (PYY)	Sistema gastrointestinal	Inhibe las neuronas NPY/PRAG	Supresión de la ingesta de alimentos	

Lecturas recomendadas

Barsh, G. S., and Schwartz, M. W. Genetic approaches to studying energy balance: Perception and integration. *Nature Reviews: Genetics*, 2002, 3, 589–600.

Bouchard, C., and Bray, G. A. *Regulation of Body Weight: Biological and Behavioral Mechanisms*. New York: John Wiley & Sons, 1996.

Bourque, C. W., Oliet, S. H., and Richard, D. Osmoreceptors, osmoreception, and osmoregulation. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 1994, 15, 231–274.

Brownell, K. D., and Fairburn, C. G. *Eating Disorders and Obesity: A Comprehensive Handbook*. New York: Guilford Press, 1995.

Chiesi, M., Huppertz, C., and Hofbauer, K. G. Pharmacotherapy of obesity: Targets and perspectives. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2001, 22, 247–254.

Havel, P. J. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: Short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 2001, 226, 963–977.

Johnson, A. K., and Thunhorst, R. L. The neuroendocrinology of thirst and salt appetite: Visceral sensory signals and mechanisms of central integration. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 1997, 18, 292–353.

Kreipe, R. E., and Mou, S. M. Eating disorders in adolescents and young adults. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 2000, 27, 101–124.

Direcciones de internet recomendadas

The Society for the Study of Ingestive Behavior (Sociedad para el estudio de la conducta de ingesta)

<http://lshome.utsa.edu/SSIB/>

La ingesta de comida y bebida son el tema de investigación de los científicos de esta sociedad. Esta página incluye enlaces con publicaciones, un boletín y enlaces relacionados con páginas sobre la conducta de ingesta.

Endocrine-Related Sites (Páginas Web relacionadas con la endocrinología)

<http://www.endo-society.org/coolsite.htm>

Esta página aporta una amplia serie de enlaces con sitios relacionados con temas endocrinológicos.

Eating Disorders (Trastornos de la ingesta de alimentos)

Esta página incluye datos acerca de los trastornos de alimentación así como enlaces con sitios que se ocupan de su tratamiento.

Nutrition and Obesity (Nutrición y obesidad)

<http://www.niddk.nih.gov/health/nutrit/nutrit.htm>

Esta página, proporcionada por los National Institutes of Health (NIH), incluye cuestiones y datos sobre nutrición y obesidad.

Obesity Links (Enlaces con páginas sobre obesidad)

<http://www.dimensionsmagazine.com/links/scientific.html>

Este sitio ofrece una serie de interesantes e informativas páginas referentes a la obesidad, pérdida de peso y tratamientos quirúrgicos de la obesidad.

North American Association for the Study of Obesity (NAASO) (Asociación de Norteamérica para el estudio de la obesidad)

<http://naaso.org/calendar/>

*Esta es la página Web de la North American Association for the Study of Obesity, grupo dedicado al conocimiento y tratamiento de la obesidad. Este sitio da acceso a resúmenes online de la revista *Obesity Research* y a un grupo de discusión sobre la obesidad.*

Eating Disorders Tutorials (Seminarios sobre trastornos de la alimentación)

<http://psy71.dur.ac.uk/Education/index.html>

En esta página Web hay una completa serie de enlaces con documentos y seminarios sobre trastornos de la alimentación.

- Carlson, N. Fisiología de la conducta. Cap. 4: "Psicofarmacología".

4

capítulo

Psicofarmacología



R e s u m e n

■ Principios de psicofarmacología

Farmacocinética

Eficacia de los fármacos

Efectos de la administración repetida

Efectos placebo

Resumen intermedio

■ Lugares de acción de los fármacos

Efectos sobre la síntesis de neurotransmisores

Efectos sobre el almacenamiento y la liberación de los neurotransmisores

Efectos sobre los receptores

Efectos sobre la recaptación o la degradación de los neurotransmisores

Resumen intermedio

■ Neurotransmisores y neuromoduladores

Acetilcolina

Monoaminas

Aminoácidos

Lípidos

Nucleósidos

Gases solubles

Resumen intermedio

Howard Mehring, *Banner*, 1957, © Smithsonian American Art Museum, Washington, DC / Art Resource, NY.

En Julio de 1982, algunas personas que vivían en el norte de California, comenzaron a acudir a las consultas de neurología al presentar un intenso y dramático cuadro sintomatológico (Langston, Ballard, Tetrad e Irwin, 1983). Los pacientes que presentaban la sintomatología más severa estaban prácticamente paralizados. No podían hablar de manera inteligible, babeaban constantemente y sus ojos permanecían abiertos, con la mirada fija. Aquellos con un cuadro menos intenso se movían despacio y con gran dificultad, marchando a rastras con lentitud. Los síntomas de estos pacientes recordaban a los de la enfermedad de Parkinson, aunque dicho proceso neurológico se caracteriza por un comienzo paulatino. Además, esta enfermedad rara vez se manifiesta antes de la vida adulta, y los pacientes tenían todos ellos entre veinte y treinta años de edad.

El factor común que relacionaba a estos pacientes era el consumo de drogas por vía intravenosa, y todos ellos referían haber tomado una *heroína nueva* que resultó ser un opioide relacionado con la meperidina (Demerol). Debido a que los síntomas se asemejaban a los de la enfermedad de Parkinson, se trató a los pacientes con L-DOPA, el fármaco que se usa en esta enfermedad. Su sintomatología mejoró, pero aún bajo tratamiento la enfermedad incapacitaba al paciente. En los casos de enfermedad de Parkinson, la terapia con L-DOPA suele ser efectiva durante un tiempo, pero este patrón de respuesta era el que parecía haber ocurrido en estos pacientes jóvenes (Langston y Ballard, 1984).

Las pesquisas que se realizaron en este caso demostraron que el producto químico responsable de los síntomas neurológicos no era el opioide sintético *per se* sino otra sustancia contaminante. Según cuenta el investigador William Langston, la pequeña epidemia se desencadenó por el descuido en la síntesis de este opioide, realizada por un joven del *Silicon Valley*. El descuido llevó a que hubiera una sustancia contaminante, MPTP, que por un extraño azar es tóxico para las mismas neuronas que resultan afectadas en la enfermedad de Parkinson (Lewin, 1989, p. 467). Gracias a la investigación que se puso en marcha debido a dicha jugarreta del destino, hoy día a los enfermos de Parkinson se les administra un fármaco que retrasa la degeneración de las neuronas secretoras de dopamina. Incluso hay esperanzas de conseguir detener la degeneración, consiguiendo que los pacientes tengan una vida útil y productiva durante más tiempo, y previniendo que otros pacientes puedan llegar a padecer la enfermedad.

Si en el capítulo 2 se presentaron las células del sistema nervioso, y en el capítulo 3 su estructura básica, ahora corresponde, basándose en dicha información, presentar el campo de la psicofarmacología. La **psicofarmacología** es el estudio de los efectos de los fármacos en el sistema nervioso central y, por supuesto, sobre la conducta. (*Pharmakon* es el término griego para «droga».)

Pero, ¿qué es un fármaco? Como muchas otras palabras, tiene varios significados distintos. En un contexto se refiere al medicamento que se puede obtener de un farmacéutico, un producto químico que ejerce un efecto terapéutico sobre una enfermedad o sus síntomas (ésta es la acepción castellana de fármaco)¹. En otro contexto, la palabra se refiere a un producto químico que puede inducir una conducta adictiva en las personas (acepción más corriente de droga en castellano). El uso que se dará al término *fármaco* en este libro (que es el aceptado de modo general por los farmacólogos) es el de «un producto químico exógeno que no es necesario para el funcionamiento celular normal y que altera significativamente las funciones de ciertas células del organismo cuando se toma a dosis relativamente bajas». Dado que el tema del presente capítulo es la *psicofarmacología*, nos centraremos solamente en aquellos compuestos químicos que alteran las funciones de las células del sistema nervioso central. El término *exógeno* se contrapone a la existencia de mensajeros químicos producidos por el organismo, como los neurotransmisores, los neuromoduladores y las hormonas. (*Exógeno* significa «producido externamente», es decir, fuera del cuerpo.) Los mensajeros químicos producidos por el organismo no son fármacos, aunque algunos productos químicos sintéticos que mimetizan sus efectos se clasifican como tales. La definición de fármaco excluye a los nutrientes esenciales como las proteínas, las grasas, los carbohidratos, los minerales y las vitaminas que son necesarias para una dieta sana. Por último, la definición de fármaco incluye el que sea efectivo a dosis bajas. Esta idea es importante, ya que casi todas las sustancias, incluso las más comunes como la sal, pueden alterar las funciones celulares si se administran en grandes cantidades.

Como se verá en este capítulo, los fármacos son sustancias que tienen *efectos y lugares de acción*. Los **efectos de los fármacos** son aquellos cambios observables en los procesos fisiológicos o en el comportamiento. Por ejemplo, los efectos de la morfina, la heroína u otros opioides incluyen analgesia, lentificación del tránsito digestivo, sedación, relajación muscular, miosis (constricción de la pupila) y euforia. Los **lugares de acción** de los fármacos son aque-

¹ Actualmente, las acepciones de fármaco y droga están bien delimitadas en castellano, sin embargo en inglés se usa el término genérico «drug». (N. del T.)

psicofarmacología Estudio de los efectos de los fármacos sobre el sistema nervioso y sobre el comportamiento.

efecto de un fármaco Cambios que produce un fármaco en los procesos fisiológicos de un animal y en su comportamiento.

lugares de acción Puntos en los que las moléculas de los fármacos interaccionan con las moléculas que se localizan sobre o dentro de las células del organismo, influyendo así en algunos de los procesos bioquímicos de estas células.

llos puntos en los cuales las moléculas del fármaco interactúan con las moléculas situadas en las células del organismo, influyendo sobre algunos procesos bioquímicos que ocurren en estas células. Por ejemplo, los lugares de acción de los opioides son receptores especializados situados en la membrana de ciertas células. Cuando las moléculas de los opioides se unen a estos receptores y los estimulan, estos fármacos modifican la actividad de dichas neuronas, produciendo así sus efectos. En este capítulo se examinarán tanto los efectos de las drogas como sus lugares de acción.

La Psicofarmacología es un campo importante de la Neurociencia. Ha sido la responsable del desarrollo de psicofármacos terapéuticos necesarios para el tratamiento de los trastornos psicológicos y del comportamiento. También ha proporcionado herramientas que han permitido a los investigadores estudiar las funciones de las células del sistema nervioso y las conductas que controlan determinados circuitos neuronales.

Todo lo que se dice sobre psicofarmacología en este libro no se limita a este capítulo. A lo largo de la obra, el lector aprenderá cómo se usan los fármacos para investigar la naturaleza de los circuitos neuronales que participan en el control de la percepción, la memoria y el comportamiento. Además, en el capítulo 16 y 17 se discutirá el uso de los fármacos para el estudio y tratamiento de enfermedades mentales tales como la esquizofrenia, la depresión y los trastornos de ansiedad. En el capítulo 18 se examinará la naturaleza del refuerzo y la fisiología del abuso de drogas.

Principios de psicofarmacología

Este capítulo comienza con la descripción de los principios básicos de la psicofarmacología: las vías de administración de las drogas y su destino en el organismo. La sección segunda abordará los lugares de acción de los fármacos. En la última sección se describirán determinados neurotransmisores y neuromoduladores así como los efectos fisiológicos y comportamentales de fármacos específicos que interactúan con ellos.

Farmacocinética

Para que un fármaco tenga efecto tiene que poder alcanzar sus lugares de acción. Para ello, las moléculas del fármaco han de penetrar en el organismo y alcanzar el torrente circulatorio para ser transportadas hasta el órgano (u órganos) en los que actuarán. Una vez allí, deben abandonar la circulación sanguínea y contactar con las mo-

léculas con las que interactúan. Para casi todos los fármacos que nos conciernen, esto equivale a decir que dichas moléculas han de penetrar en el sistema nervioso central. Algunos fármacos que modifican el comportamiento ejercen sus acciones a través del sistema nervioso periférico, pero estos fármacos son menos importantes para nosotros que aquellos que afectan a las células del sistema nervioso central.

Las moléculas de estos fármacos deben cruzar varias barreras para penetrar en el organismo y encontrar su camino hasta sus lugares de acción. Algunas de estas moléculas cruzan estas barreras con facilidad y rapidez. Otras lo hacen muy lentamente. Una vez que estas moléculas han penetrado en el organismo, comienzan a ser metabolizadas —descompuestas por la acción de enzimas— y excretadas en la orina (o se dan ambos procesos). Con el paso del tiempo, las moléculas desaparecen o son transformadas en fragmentos inactivos. El proceso por el cual las drogas se absorben, se distribuyen por el organismo, se metabolizan y se excretan se denomina genéricamente **farmacocinética** (literalmente, «desplazamiento de un fármaco»).

Vías de administración

Abordemos en primer lugar las vías que se pueden utilizar para administrar un fármaco. En el caso de los animales de laboratorio, la forma más común de administración es la inyección. El fármaco se disuelve en un líquido (o, en algunos casos, se suspende en el mismo en forma de pequeñas partículas) y se inyecta a través de una aguja hipodérmica. La vía más rápida es la **inyección endovenosa (EV)**, directamente en una vena. El fármaco penetra inmediatamente en el torrente circulatorio y alcanza el encéfalo en unos pocos segundos. Las desventajas de la inyección EV radican en el cuidado y habilidad necesarios para realizarla, en comparación con la mayoría de las otras formas de inyección, y en el hecho de que la totalidad de la dosis alcanza el torrente circulatorio de modo inmediato. Si un animal es especialmente sensible al fármaco, apenas habrá tiempo para administrar otro fármaco que antagonice sus efectos.

La **inyección intraperitoneal (IP)** también es rápida, pero menos que la EV. El fármaco se inyecta a través de la pared abdominal en la *cavidad peritoneal*, el espacio que rodea la estómago, los intestinos, el hígado y otros órga-

farmacocinética Proceso mediante el cual se absorben las drogas, se distribuyen en el organismo, se metabolizan y se excretan.

inyección intravenosa (IV) (o *endovenosa*) Inyección de una sustancia directamente en una vena.

inyección intraperitoneal (IP) Inyección de una sustancia en la *cavidad peritoneal* —el espacio que rodea al estómago, los intestinos, el hígado y otros órganos abdominales.

nos abdominales. La inyección IP es el modo más habitual de administrar fármacos a los animales de laboratorio de pequeño tamaño. La **inyección intramuscular (IM)** se realiza directamente en los grandes músculos del brazo, del muslo o de las nalgas. El fármaco es absorbido por el torrente circulatorio a través de los vasos capilares que alimentan al músculo. Si se desea que la absorción sea lenta, el fármaco se mezcla con otro agente (como la efedrina), que contrae los vasos sanguíneos y disminuye el flujo sanguíneo a través del músculo.

Mediante la **inyección subcutánea (SC)** un fármaco puede inyectarse también en el espacio subyacente a la piel. La inyección subcutánea es muy útil si se quiere administrar pequeñas cantidades de fármacos. Los fármacos solubles en grasa pueden disolverse en aceite vegetal y administrarse subcutáneamente. En este caso, las moléculas del fármaco abandonarán lentamente el depósito de aceite a lo largo de un periodo de varios días. Si se desea una absorción muy lenta y prolongada de un fármaco, éste puede colocarse en una pequeña pastilla desecada o en una cápsula de silicona e implantarse bajo la piel.

La **administración oral** es la forma más común de administrar fármacos a los seres humanos. Debido a la dificultad para conseguir animales de laboratorio que ingieran algo que no les sabe bien, los investigadores rara vez la utilizan. Además, algunos de estos compuestos químicos no se pueden administrar por vía oral debido a que serían destruidos por el medio ácido del estómago o por las enzimas digestivas, o bien porque no podrían ser absorbidos por el torrente circulatorio desde el sistema digestivo. Esto ocurre, por ejemplo, con la insulina, una hormona peptídica que ha de ser inyectada.

La **administración sublingual** de algunos fármacos se puede conseguir colocando el producto debajo de la lengua. El fármaco se absorbe en el torrente circulatorio por los capilares que alimentan a la mucosa oral. (Obviamente, este método sólo es aplicable en los seres humanos, que cooperan y dejan el comprimido debajo de la lengua). La nitroglicerina, un fármaco que produce vasodilatación, se administra sublingualmente a las personas que sufren dolor por angina de pecho, originado por la obstrucción de las arterias coronarias.

Los fármacos también se pueden administrar a través del extremo opuesto del tubo digestivo, en forma de supositorios. La **administración rectal** apenas se usa en los animales de laboratorio. Por razones obvias, este método sería difícil en animales de experimentación de poco tamaño. Además, los animales pequeños, como las ratas, tienden a defecar cuando se los altera, lo que haría que el fármaco no permaneciera el tiempo necesario para ser absorbido. Tampoco estamos seguros de querer intentar administrar un supositorio vía rectal a un animal grande. Los supositorios son el modo de administración de fármacos que se usa con más frecuencia

cuando éstos pueden producir molestias estomacales a la persona.

Los pulmones proporcionan otra forma de administrar fármacos: la **inhalación**. La nicotina, la base libre de la cocaína y la marihuana, se fuman habitualmente. Además, los fármacos utilizados para el tratamiento de enfermedades pulmonares con frecuencia se inhalan en forma de vapores o nebulizaciones. El trayecto entre el pulmón y el encéfalo es muy corto, de modo que los fármacos administrados por esta vía actúan muy rápidamente.

Algunos fármacos pueden ser absorbidos a través de la piel, por lo que pueden ser dados por **administración tópica**. Las hormonas esteroideas, naturales o sintéticas, pueden ser administradas por esta vía, como también es el caso de la nicotina (éste es un método de tratamiento para facilitar el cese del hábito de fumar). La membrana mucosa que tapiza las fosas nasales también proporciona una vía de administración tópica. Las drogas más comunes, como el clorhidrato de cocaína, se esnifan para ponerla en contacto con dicha mucosa. Esta vía distribuye la droga al encéfalo muy rápidamente. (El nombre técnico, rara vez usado, de esta forma de administración es la *insuflación*. Repárese en que esnifar no es lo mismo que inhalar. Cuando se esnifa el polvo de cocaína, éste acaba su camino en la mucosa nasal, no en los pulmones.)

Por último, los fármacos pueden administrarse directamente en el encéfalo. Como se vio en el capítulo 2, la barrera hematoencefálica evita que ciertos compuestos químicos abandonen los capilares y entren en el encéfalo. Algunos fármacos no pueden cruzar la barrera hematoencefálica. Si estos compuestos tienen que entrar en el sistema nervioso central, deberán ser inyectados en el encéfalo o en el líquido cefalorraquídeo del sistema ventricular del encéfalo. Para estudiar los efectos de un fármaco en un lugar determinado del encéfalo (por ejemplo, en un núcleo concreto del hipotálamo), un investigador inyectará directamente una cantidad muy pequeña del fármaco en el cerebro. Este procedimiento, conocido

inyección intramuscular (IM) Inyección de una sustancia en un músculo.

inyección subcutánea (SB) Inyección de una sustancia en el espacio bajo la piel.

administración oral Administración de una sustancia en la boca, a fin de que pueda tragarse.

administración sublingual Administración de una sustancia colocándola bajo la lengua.

administración rectal Administración de una sustancia en el recto.

inhalación Administración en los pulmones de una sustancia en forma de vapor.

administración tópica Administración directa de un producto en la piel o en una membrana mucosa.

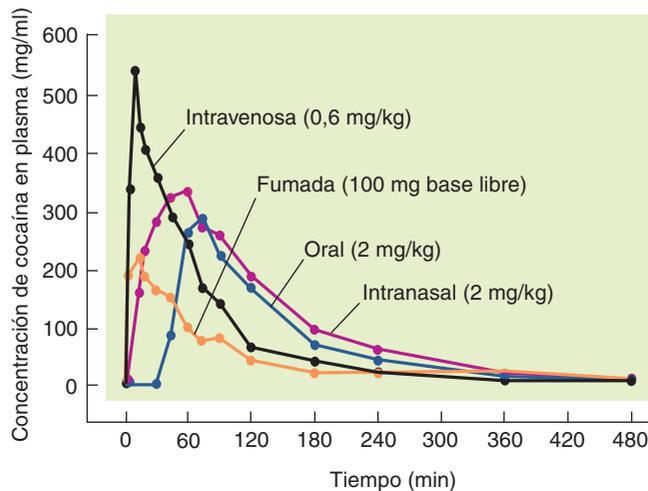


figura 4.1

Variación de la concentración plasmática de cocaína tras inyección intravenosa, inhalación, esnifado o administración oral.

(Adaptado de Feldman, Meyer y Quenzer, 1997; tras Jones, 1990.)

como **administración cerebral**, se describe con detalle en el capítulo 5. Para conseguir una distribución amplia de un fármaco en el encéfalo, el investigador evitará la barrera hematoencefálica inyectando el producto en un ventrículo cerebral. El fármaco entonces será absorbido por el tejido cerebral, donde actuará. Esta vía, la **administración endocerebroventricular (ECV)**, se usa rara vez en los seres humanos —ante todo para administrar antibióticos directamente en el encéfalo con el fin de tratar ciertas infecciones.

La figura 4.1 muestra el curso temporal de los niveles plasmáticos de una droga muy común, la cocaína, tras la inyección intravenosa, la inhalación, el esnifado o la administración oral. Las cantidades administradas no fueron las mismas, pero el gráfico ilustra la rapidez relativa con la que la droga alcanza la sangre (véase la *figura 4.1*).

Distribución de los fármacos en el organismo

Como se ha visto, los fármacos ejercen sus efectos sólo cuando alcanzan sus lugares de acción. En el caso de los fármacos que afectan al comportamiento, la mayoría de estos lugares se localizan en el sistema nervioso central o en algunas células específicas del mismo. En la sección previa se han descrito las vías por las cuales los fármacos pueden introducirse en el organismo. Exceptuando la administración endocerebroventricular, las diferencias entre las distintas rutas de administración de un fármaco radican en la velocidad a la cual el producto alcanza el plasma sanguíneo (la fracción líquida de la sangre). Pero ¿qué ocurre a continuación?

Todos los lugares de acción de un fármaco de interés para un psicofarmacólogo se ubican fuera de los vasos sanguíneos.

Varios factores determinan la velocidad a la cual un fármaco en el torrente circulatorio alcanza los lugares de acción en el encéfalo. El primero de ellos es su liposolubilidad. La barrera hematoencefálica es una barrera sólo para moléculas solubles en el agua. Las moléculas que son solubles en lípidos atraviesan las células que bordean los capilares en el sistema nervioso central, y se distribuyen rápidamente por todo el encéfalo. Por ejemplo, la diacetilmorfina (comúnmente llamada heroína), es más liposoluble que la morfina. Por ello, una inyección endovenosa de heroína produce efectos más rápidos que los que ocasiona una de morfina. Incluso aunque las moléculas de ambos compuestos son igual de eficaces cuando alcanzan sus lugares de acción en el encéfalo, el hecho de que la heroína llegue más rápidamente hace que produzca un «subidón» mayor, que explica porqué los adictos la prefieren a la morfina.

Muchos fármacos se unen a varios tejidos del organismo o a proteínas de la sangre, fenómeno denominado **secuestro**. Mientras que el fármaco esté unido a uno de estos depósitos, no podrá alcanzar sus lugares de unión y no podrá ejercer sus acciones. La **albúmina**, una proteína que se halla en la sangre, es una de las proteínas que secuestran fármacos. La albúmina actúa como transportador de ácidos grasos libres, nutrientes para la mayoría de las células, pero también es capaz de unirse con algunos fármacos liposolubles. El secuestro de un fármaco puede retrasar y prolongar los efectos del mismo. Consideremos qué ocurre con un fármaco liposoluble que se administra por vía oral. A medida que las moléculas son absorbidas en el estómago, comienzan a unirse a la albúmina de la sangre. Por ello, durante un tiempo, apenas llegará fármaco al encéfalo. Finalmente, la albúmina ya no podrá secuestrar más fármaco y éste empezará a llegar al encéfalo. Al final, todo el fármaco se absorbe en el estómago. Durante un periodo de varias horas, las moléculas de albúmina liberarán gradualmente las moléculas del fármaco a medida que la concentración plasmática disminuye (véase la *figura 4.2*).

administración cerebral Administración de una sustancia directamente en el encéfalo.

administración endocerebroventricular (ECV) Administración de un producto en un ventrículo cerebral.

secuestro Unión de un fármaco a varios tejidos del organismo o a proteínas de la sangre.

albúmina Proteína de la sangre; sirve para transportar ácidos grasos libres y puede unirse a varios fármacos liposolubles.

Otras fuentes de secuestro de fármacos son el tejido adiposo, el hueso, el músculo y el hígado. Los fármacos se unen a estos depósitos más lentamente que a la albúmina porque deben abandonar el torrente circulatorio antes de hacerlo. Por tanto, es menos probable que dichas fuentes de secuestro interfieran en los efectos iniciales de un fármaco. Por ejemplo, el pentotal, un barbitúrico que se usa para anestesiarse el encéfalo, tiene una alta liposolubilidad. Una inyección endovenosa de este fármaco alcanza el encéfalo en unos pocos segundos tras su administración. El fármaco se une también con facilidad a los músculos y el tejido adiposo, por lo que es retirado de la circulación rápidamente, y los niveles del fármaco en el encéfalo caen rápidamente. El efecto anestésico desaparece en 30 minutos. Por último, el pentotal es destruido por enzimas y excretado por los riñones.

Inactivación y Excreción

Los fármacos no permanecen en el organismo indefinidamente. Muchos son inactivados por enzimas y, finalmente, todos son excretados, fundamentalmente por los riñones. El hígado juega un papel fundamental en la inactivación enzimática de los fármacos, aunque algunas enzimas que realizan este proceso se encuentran en la sangre. El encéfalo también contiene enzimas que destruyen ciertos fármacos. En algunos casos, las enzimas transforman moléculas de un fármaco en otras que también tienen actividad biológica. A veces, la molécula así creada es más activa que la que se administró. En tales casos, el efecto del fármaco puede tener una duración muy larga.

Eficacia de los fármacos

Los fármacos varían mucho en su grado de eficacia. Una dosis pequeña de un fármaco relativamente eficaz puede ser equivalente o incluso superar en eficacia la de dosis grandes de otro fármaco relativamente ineficaz. La mejor manera de medir la eficacia de un fármaco es mediante la representación de la **curva de dosis-respuesta**. Para ello, los sujetos experimentales reciben varias dosis crecientes de un fármaco, por lo general medidas en miligramos, de la sustancia por kilogramo de peso corporal del sujeto. La dosis se representa en el eje de abscisas y se representa el efecto del fármaco para cada una de ellas. Debido a la distribución de las moléculas del fármaco por la sangre y desde ahí a todo el organismo, un sujeto más fornido (sea un ser humano o un animal de laboratorio) requerirá cantidades más grandes de un fármaco para conseguir la misma concentración que en un sujeto más pequeño. Como muestra la figura 4.3, dosis crecientes de un fármaco producen efectos progresivamente mayores hasta que se alcanza el efecto máximo. En este punto, incrementar la dosis del fármaco no produce ningún efecto adicional (véase la *figura 4.3*).

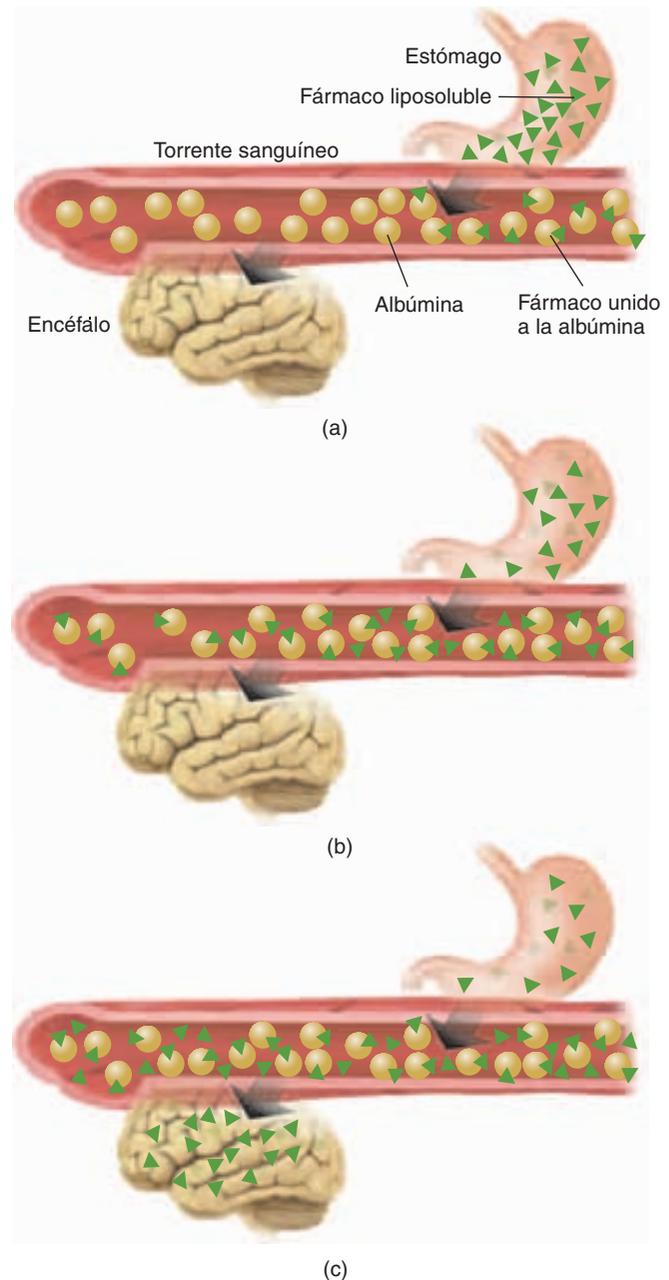


figura 4.2

Secuestro de un fármaco por la albúmina. (a) El fármaco empieza a ser absorbido por el torrente circulatorio desde el estómago, y es secuestrado por la albúmina. (b) Las moléculas de albúmina se saturan con el fármaco y dejan de secuestrarlo. (c) Las moléculas de fármaco no unidas a la albúmina comienzan a entrar en el encéfalo. Al final, las moléculas serán liberadas por la albúmina y penetrarán en el encéfalo.

curva de dosis y respuesta Gráfica de la magnitud del efecto de un fármaco en función de la dosis administrada del mismo.

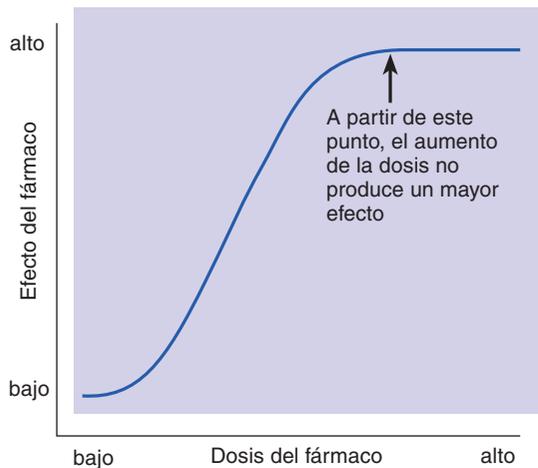


figura 4.3

Curva de dosis y respuesta. Dosis progresivamente crecientes de un fármaco producen efectos progresivamente mayores hasta que se alcanza el efecto máximo. A partir de ese punto, los incrementos en la dosis no producen aumentos en los efectos del fármaco. Sin embargo, el riesgo de efectos adversos sí se incrementa.

La mayoría de los fármacos tiene más de un efecto. Los opiáceos, como la morfina y la codeína, producen analgesia (reducen la sensibilidad al dolor), pero también deprimen la actividad de las neuronas del bulbo raquídeo que controlan la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria. Un médico que receta un opiáceo para aliviar el dolor querrá administrar una dosis suficientemente grande para producir analgesia pero no lo suficiente como para deprimir el ritmo cardíaco o la frecuencia respiratoria —efectos que podrían ser fatales—. La figura 4.4 muestra dos curvas de dosis y respuesta, una para el efecto analgésico y otra para la depresión respiratoria ocasionada por la morfina. La diferencia entre ambas curvas indica el margen de seguridad de un fármaco. Es obvio que los fármacos más buscados sean aquellos con mayor margen de seguridad (véase la *figura 4.4*).

Una medida del margen de seguridad es el **índice terapéutico**. Esta medida se obtiene administrando varias dosis de un fármaco a un grupo de animales de laboratorio, como los ratones. Se obtienen dos cantidades: la dosis que produce el efecto deseado en el 50 por ciento de los animales y la dosis que produce el efecto tóxico en el 50 por ciento de los animales. El índice terapéutico es el cociente entre ambas cantidades. Por ejemplo, si la dosis tóxica es cinco veces mayor que la efectiva, el índice terapéutico es 5.0. Cuanto más bajo sea el índice terapéutico, más cuidado hay que tener para prescribir el fármaco. Por ejemplo, los barbitúricos tienen un bajo índice terapéutico —tan bajo como 2 ó 3—. Por el contrario, los tranquilizantes como las benzodiazepinas (Valium) tienen índices terapéuticos por encima de 100.

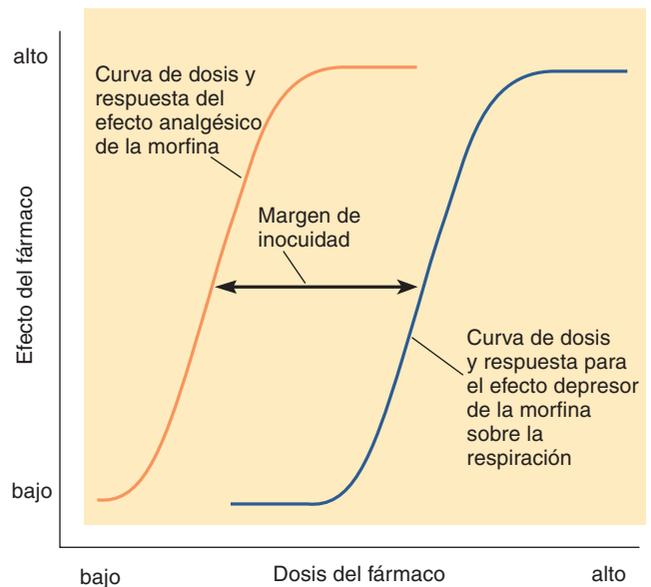


figura 4.4

Curvas de dosis y respuesta correspondientes al efecto analgésico de la morfina y a su principal efecto adverso, la depresión respiratoria. El margen de seguridad de un fármaco es la diferencia entre la curva de dosis y respuesta para su efecto terapéutico y la curva de dosis y respuesta para sus efectos adversos.

Como consecuencia, es mucho más probable que una sobredosis accidental de barbitúricos tenga consecuencias trágicas que una sobredosis similar de Librium o Valium (benzodiazepinas).

¿Por qué los fármacos varían en su eficacia? Hay dos razones. En primer lugar fármacos distintos —incluso aquellos que ejercen los mismos efectos sobre la conducta— pueden tener lugares de acción distintos. Por ejemplo, la morfina y la aspirina tienen acciones analgésicas, pero mientras la morfina suprime la actividad de las neuronas de la médula espinal y del encéfalo implicadas en la percepción del dolor, la aspirina reduce la producción de mediadores químicos que participan en la transmisión de información desde los tejidos dañados a las neuronas sensibles al dolor. Como estos fármacos actúan en lugares diferentes, una dosis de morfina (expresada en miligramos de fármaco por kilogramo de peso corporal) produce mucha mayor analgesia que la misma dosis de aspirina.

La segunda razón para explicar la variabilidad en la eficacia tiene que ver con la afinidad del fármaco por su lugar

índice terapéutico Cociente entre la dosis que produce el efecto deseado en el 50 por ciento de los animales y la dosis que produce el efecto tóxico en el 50 por ciento de ellos.

de acción. Como se verá en la próxima sección de este capítulo, la mayor parte de las drogas de interés para los psicofarmacólogos ejercen sus acciones mediante la unión a otras moléculas localizadas en el sistema nervioso central —sean receptores presinápticos o postsinápticos, transportadores de moléculas o enzimas que participan en la producción o en la inactivación de neurotransmisores—. Los fármacos varían ampliamente en su **afinidad** por las moléculas a las que se unen, en la rapidez con la que las dos moléculas se acoplan. Un fármaco con una afinidad alta producirá sus efectos a concentraciones relativas bajas, mientras que otro con baja afinidad deberá ser administrado a dosis relativas altas. Por ello, incluso dos fármacos con el mismo lugar de unión pueden tener distinta eficacia si tienen afinidad diferente por dicho lugar de unión. Además, debido a que los fármacos ejercen múltiples efectos, un fármaco puede tener afinidad elevada por unos lugares de acción y afinidad baja por otros. El fármaco más deseable sería aquél que tuviese una mayor afinidad por los lugares de acción que producen efectos terapéuticos, y baja afinidad por los que producen efectos tóxicos. Una de las metas de las grandes empresas farmacéuticas es buscar productos químicos que se ajusten a este patrón de actuación.

Efectos de la administración repetida

A menudo, cuando un fármaco se administra de manera repetida, sus efectos no permanecen constantes. En la mayoría de los casos sus efectos disminuirán, fenómeno conocido por **tolerancia**. En otros casos, el fármaco se hará cada vez más efectivo, un proceso conocido por **sensibilización**.

Fijémonos primero en la tolerancia. Este fenómeno se observa en muchas drogas. Por ejemplo, un consumidor de heroína tiene que administrarse más y más droga cada vez para obtener un efecto determinado. Y una vez que la persona ha tomado el opiáceo con suficiente regularidad como para producir tolerancia, entonces sufrirá un **síndrome de abstinencia** si cesa en su utilización de manera brusca. Los síntomas de los síndromes de abstinencia son primariamente los efectos opuestos a los que induce el fármaco por sí mismo. Por ejemplo, la heroína produce euforia; su síndrome de abstinencia produce disforia, un sentimiento de miseria y ansiedad. (*Euphoria* significa fácil de sobrellevar; *dysphoria*, difícil de soportar.) La heroína produce estreñimiento; el síndrome de abstinencia produce náuseas y diarrea. La heroína produce relajación; la abstinencia de heroína cursa con agitación.

Los síndromes de abstinencia se originan por los mismos mecanismos que producen la tolerancia. La tolerancia es el resultado de un intento del organismo por compensar los efectos del fármaco. En general, la mayor parte de los sistemas orgánicos, incluyendo aquellos controlados

por el encéfalo, se regulan de modo que su funcionamiento gira en torno a una situación óptima. Cuando los efectos de un fármaco alteran estos sistemas durante un periodo de tiempo prolongado, se ponen en marcha mecanismos compensatorios que producen una reacción opuesta al fármaco, en un intento de restablecer, al menos parcialmente, el desfase producido con respecto a los valores fisiológicos óptimos. Estos mecanismos son los responsables de que cada vez se necesite más y más fármaco para conseguir un nivel determinado de efecto. Cuando la persona deja de tomar el fármaco bruscamente, los mecanismos compensatorios se hacen evidentes, al no tener la oposición del fármaco.

Los estudios realizados sugieren que hay varios tipos de mecanismos compensatorios. Como se verá, muchos fármacos que afectan al encéfalo lo hacen uniéndose a receptores y activándolos. El primer mecanismo compensatorio consiste en una disminución en la eficacia de dicha unión. Este mecanismo puede producirse por una disminución de la sensibilidad de los receptores al fármaco (es decir, la afinidad de los receptores por el fármaco disminuye), o por disminución del número de receptores. El segundo mecanismo compensatorio afecta al proceso por el cual los receptores se acoplan a los canales iónicos de la membrana o a la producción de segundos mensajeros. Tras la estimulación prolongada de los receptores, uno o más de los pasos de este acoplamiento se hacen menos eficaces. (Por supuesto, *ambos* procesos pueden ocurrir simultáneamente.) Los detalles de estos mecanismos compensatorios se describen en el capítulo 18, donde se discuten las causas y los efectos del abuso de drogas.

Como se ha visto, muchos fármacos tienen diferente lugares de acción y producen varios efectos diferentes. Por ello, puede desarrollarse tolerancia a alguno de los efectos pero no a otros. Por ejemplo, los barbitúricos causan sedación y deprimen la actividad de las neuronas que controlan la respiración. Se puede desarrollar tolerancia a efectos sedantes, pero no a la depresión respiratoria. Por ello, si se toman cantidades crecientes de barbitúricos para conseguir el mismo efecto sedante, la persona puede correr el riesgo de administrarse una dosis peligrosa de estos fármacos.

afinidad Facilidad con que dos moléculas se unen.

tolerancia Disminución de eficacia de un fármaco tras su administración repetida.

sensibilización Aumento de eficacia de un fármaco tras su administración repetida.

síndrome de abstinencia La aparición de síntomas opuestos a aquellos producidos por un fármaco cuando éste deja de administrarse súbitamente tras su administración repetida.

La sensibilización, por supuesto, es el fenómeno exactamente opuesto a la tolerancia. Dosis repetidas de un fármaco producen efectos cada vez más grandes. Dado que la mayoría de los fenómenos compensatorios tienden a corregir las desviaciones que los fármacos producen en los procesos fisiológicos de sus valores óptimos, los fenómenos de sensibilización son menos frecuentes que los de tolerancia. Se puede desarrollar sensibilización a alguno de los efectos del fármaco y tolerancia a otros. Por ejemplo, las inyecciones repetidas de cocaína hacen cada vez más probable la aparición de alteraciones motoras y convulsiones; mientras que los efectos euforizantes de esta droga no se sensibilizan e incluso se desarrolla tolerancia a ellos.

Efectos placebo

Un **placebo** es una sustancia inocua que no tiene efectos fisiológicos específicos. La palabra deriva del latín, *placere*, «dar gusto». Un médico puede administrar en ocasiones un placebo para *apaciar* a un paciente ansioso. (La palabra *apaciar* tiene raíces semánticas similares). Aunque los placebos no tienen un efecto fisiológico *específico*, no es correcto decir que *carecen* de efecto. Si una persona piensa que un placebo puede producirle un efecto fisiológico, su administración puede producirle realmente dicho efecto.

Cuando los investigadores se plantean realizar un estudio sobre los efectos de un fármaco sobre el comportamiento deben usar grupos control (o de referencia) cuyos miembros reciben placebo, o no podrán estar seguros de que los efectos comportamentales observados sean debidos a acciones específicas del fármaco. Los estudios realizados con animales de laboratorio deben usar placebos también, incluso aunque no haya que preocuparse por las «ideas» que tengan los animales con respecto a los efectos de los fármacos que se les está administrando. Téngase en cuenta lo que se hace cuando se le administra a una rata una inyección intraperitoneal de un fármaco. Se coge la jaula, se escoge a un animal, se le sostiene de manera que su abdomen esté expuesto mientras que su cabeza está en una posición que le impida morder, se le inserta una aguja hipodérmica a través de la pared abdominal, se presiona el émbolo de la jeringa y se devuelve al animal a su jaula, con la rapidez suficiente para que no pueda revolverse y morder. Incluso si la sustancia que se le inyecta es inocua, la experiencia de recibir la inyección activará el sistema nervioso neurovegetativo (o autónomo) del animal, producirá la secreción de hormonas de estrés y ocasionará otros efectos fisiológicos. Si se quiere saber cuál es el efecto comportamental de un fármaco, se ha de comparar la conducta del animal que ha sido tratado con la de otros animales que hayan recibido placebo, administrado exactamente de la misma manera que el fármaco. (Por cierto, un investigador con experiencia puede manipular una rata con una delicadeza tal que ésta muestra apenas una pequeña reacción a la inyección hipodérmica).

resumen intermedio

Principios de psicofarmacología

La psicofarmacología es el estudio de los efectos de los fármacos sobre el sistema nervioso y sobre el comportamiento. Los fármacos son sustancias químicas exógenas que no son necesarias para el funcionamiento celular normal, pero que alteran significativamente las funciones de ciertas células del organismo cuando se toman a dosis relativamente bajas. Los fármacos tienen *efectos* fisiológicos y comportamentales, y tienen *lugares de acción* —moléculas con las que interaccionan para producir dichos efectos.

La farmacocinética se ocupa del destino de los fármacos: su absorción y su circulación por el organismo y la llegada a sus lugares de acción. Los fármacos pueden administrarse mediante inyección intravenosa, peritoneal, intramuscular o subcutánea; pueden también administrarse por vía oral, sublingual o rectal, por inhalación o tópicamente (sobre la piel o las mucosas); también mediante inyección cerebral, o endocerebroventricular. Los fármacos liposolubles atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica, mientras que los que no lo son lo hacen lentamente o no la atraviesan.

El curso temporal de las diferentes vías de administración es distinto. Una vez que las moléculas alcanzan la sangre pueden unirse a la albúmina, o depositarse en el tejido adiposo, el músculo o el hueso. Finalmente, los fármacos desaparecen del organismo. Algunos son inactivados por enzimas, especialmente en el hígado; mientras que otros sencillamente son excretados.

Las curvas de dosis y respuesta representan la eficacia de un fármaco. Dichas curvas relacionan la cantidad administrada (generalmente en miligramos por kilogramo de peso corporal) con el efecto resultante. La mayoría de los fármacos tienen más de un lugar de acción, y por tanto más de un efecto. La seguridad de un fármaco se mide mediante la diferencia entre la dosis de un fármaco que produce el efecto deseado y la que produce efectos tóxicos secundarios. Los fármacos varían en su eficacia debido a la naturaleza de los lugares de actuación y la afinidad existente entre las moléculas del fármaco y dichos lugares de acción.

La administración repetida de un fármaco puede causar tolerancia, que induce con frecuencia síntomas de abstinencia, o sensibilización. La tolerancia puede originarse por una disminución de la afinidad de un fármaco por sus receptores, por una disminución en el número de éstos, o por un desacoplamiento de los receptores y las vías bioquímicas que ellos controlan. Se puede desarrollar o no tolerancia a algunos de los efectos de un fármaco, o bien inducirse sensibilización.

placebo Sustancia inerte que se administra a un organismo en vez de un fármaco fisiológicamente activo; se utiliza experimentalmente para controlar los efectos del procedimiento de administración del fármaco.

Lugares de acción de los fármacos

A lo largo de la historia de nuestra especie, las personas han descubierto que las plantas —y algunos animales— producen sustancias químicas que actúan en las sinapsis. (Por supuesto, los que descubrieron dichas sustancias no sabían nada acerca de las neuronas y las sinapsis). Algunos de esos agentes químicos han sido utilizados por sus efectos placenteros; otros para tratar enfermedades, atenuar el dolor, o envenenar a otros animales (o enemigos). Más recientemente, los científicos han aprendido a sintetizar fármacos completamente artificiales, algunos de los cuales poseen una potencia que supera en mucho a la de los productos naturales. Aun siendo utilizados en sus indicaciones tradicionales, estos compuestos pueden utilizarse en laboratorios de investigación para investigar los mecanismos de funcionamiento del sistema nervioso. La mayoría de los fármacos que afectan al sistema nervioso lo hacen modificando la transmisión sináptica. Los fármacos que afectan a la transmisión sináptica se clasifican en dos categorías generales. Aquellos que bloquean o inhiben los efectos postsinápticos se denominan **antagonistas**. Los que los facilitan se denominan **agonistas**. (La palabra griega *ago* significa «lucha», «competición»). Un agonista es aquél que participa en dicha competición).

En esta sección se describen los efectos básicos de los fármacos sobre la actividad sináptica. Recuerdese que en el capítulo 2 se expuso que la actividad sináptica sigue la siguiente secuencia de sucesos: los neurotransmisores se sintetizan y se almacenan en las vesículas sinápticas. Estas vesículas se desplazan hasta la membrana presináptica, a la que se adhieren. Cuando un axón se activa con un potencial de acción, se abren los canales de calcio controlados por voltaje de la membrana presináptica, permitiendo la entrada del ión calcio. Los iones de calcio interactúan con las proteínas de anclaje a la membrana utilizadas por las vesículas para adherirse, y se inicia la liberación de neurotransmisores en el espacio sináptico. Las moléculas de los neurotransmisores se unen a los receptores postsinápticos, originando la apertura de canales iónicos concretos que conducen a la generación de potenciales postsinápticos excitatorios o inhibitorios. Los efectos de los neurotransmisores se reducen a una pequeña ventana temporal gracias a la recaptación por moléculas transportadoras de la membrana presináptica y la actividad de las enzimas de degradación. Además, la estimulación de los autorreceptores presinápticos modula la síntesis y liberación de los neurotransmisores. En esta sección, la discusión de los efectos de los fármacos se atiene a la misma secuencia básica. Todos los efectos que se describirán se resumen en la figura 4.5,

con algunos detalles que se muestran en figuras adicionales. Se advierte que algunos de los efectos son complejos, por lo que su exposición merece una atenta lectura. Es conveniente ver la **Animación 4.1: Acciones de los fármacos**, en la que se revisa este material.

Para saber más sobre las neuronas y las células de soporte, véase el CD interactivo.



Efectos sobre la síntesis de neurotransmisores

El primer paso es la síntesis del neurotransmisor a partir de sus precursores. En algunos casos, el ritmo de síntesis y liberación de un neurotransmisor aumentan cuando se administra un precursor del mismo; en estos casos, dicho precursor actúa como un agonista. (véase el paso 1 en la **figura 4.5**).

Las etapas de la síntesis de neurotransmisores están controladas por enzimas. Por tanto, si un fármaco inactiva una de estas enzimas, se inhibirá la producción del neurotransmisor (véase el paso 2 en la **figura 4.5**).

Efectos sobre el almacenamiento y la liberación de los neurotransmisores

Los neurotransmisores se almacenan en vesículas sinápticas que se transportan a la membrana presináptica, desde donde se liberan. El almacenamiento de neurotransmisores en vesículas se consigue gracias a la misma clase de moléculas transportadoras que son las responsables de la recaptación de los neurotransmisores en los terminales sinápticos. Las moléculas transportadoras se localizan en las membranas de las vesículas sinápticas y su acción consiste en el bombeo activo de las moléculas transportadoras a través de las membranas, relleno así las vesículas. Algunas de las moléculas transportadoras que cargan las vesículas sinápticas pueden ser bloqueadas por fármacos específicos. Moléculas de estos fármacos se unen a un lugar determinado del transportador y lo inactivan. Al no permitir que las vesículas sinápticas se llenen de neurotransmisores y éstas permanecen vacías, no se libera nada cuando dichas vesículas finalmente se adhieren y se fusionan con la membrana presináptica. Por tanto, esta clase de fármacos actúa como un antagonista (véase el paso 3 en la **figura 4.5**).

antagonista Un fármaco que inhibe o se opone a los efectos que ejerce un determinado neurotransmisor en la célula postsináptica.

agonista Un fármaco que facilita las acciones de un determinado neurotransmisor en la célula postsináptica.

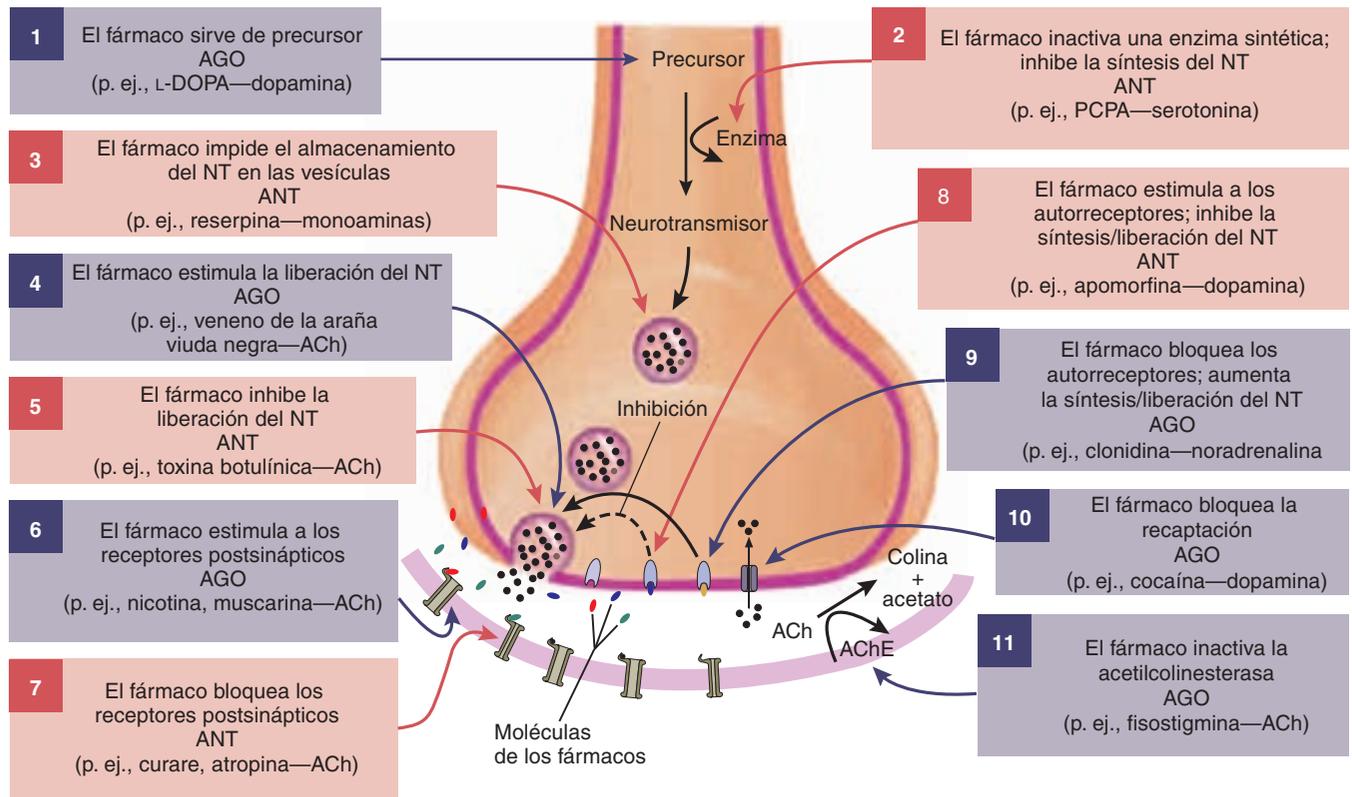


figura 4.5

Resumen de las distintas vías a través de las cuales los fármacos pueden afectar la transmisión sináptica (AGO = agonista; ANT = antagonista; NT = neurotransmisor). Los fármacos que actúan como agonistas se resaltan en azul; los fármacos que actúan como antagonistas se destacan en rojo.

Algunos fármacos actúan como antagonistas al prevenir la liberación de neurotransmisores desde el terminal sináptico. Estos fármacos actúan desactivando las proteínas que originan que las vesículas ancladas a la membrana presináptica se fusionen con ella y viertan su contenido al espacio sináptico. Otros fármacos tienen el efecto contrario: actúan como agonistas al unirse a estas proteínas y activar el proceso de liberación del neurotransmisor. (Véanse los pasos 4 y 5 en la *figura 4.5*).

Efectos sobre los receptores

El lugar de acción más importante, y más complejo, de los fármacos activos en el sistema nervioso son los receptores, tanto presinápticos como postsinápticos. Consideremos primero los receptores postsinápticos. (Aquí es donde se debe empezar a leer atentamente). Una vez que un neurotransmisor se libera, éste debe estimular a los receptores postsinápticos. Algunos fármacos se unen a los receptores del mismo modo en que lo hace el neurotransmisor. Una vez que el fármaco se ha

unido con el receptor, éste podrá actuar como un agonista o un antagonista.

Un fármaco que mimetiza las acciones de un neurotransmisor actúa como un **agonista directo**. Las moléculas del fármaco se unen al mismo lugar al que habitualmente el neurotransmisor se liga. Esta unión origina la apertura de aquellos canales iónicos controlados por el receptor, de la misma manera que lo hace el neurotransmisor. Los iones que atraviesan dichos canales producirán potenciales postsinápticos (véase el paso 6 en la *figura 4.5*).

Los fármacos que se unen a los receptores postsinápticos pueden también actuar como antagonistas. Las moléculas de dichos fármacos se unen a los receptores, pero no abren el canal iónico. Al ocupar el lugar de unión al receptor del neurotransmisor evitan que éste abra el canal iónico. Estos fármacos se denominan

agonista directo Fármaco que se une y activa a un receptor.

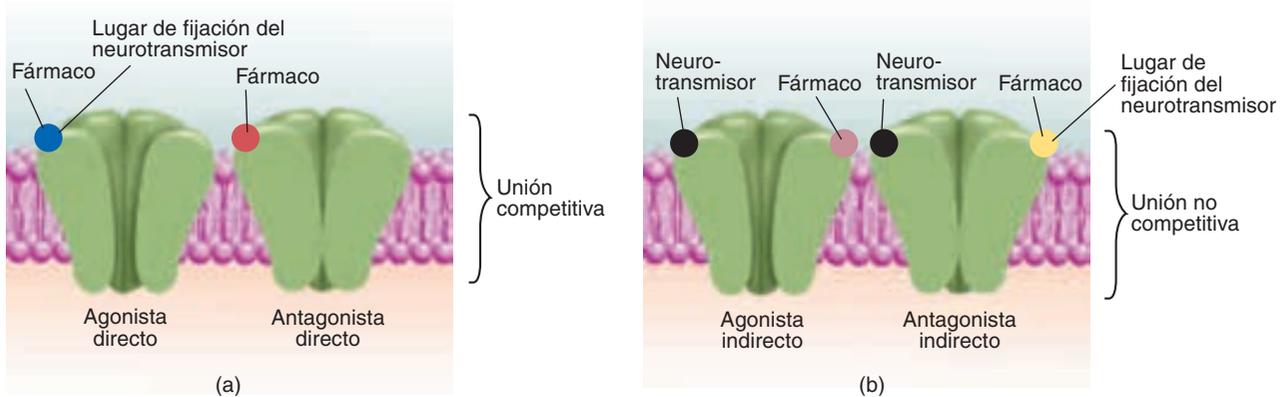


figura 4.6

Acciones de los fármacos en los lugares de unión existentes en los receptores. (a) Unión competitiva. Los fármacos agonistas y antagonistas directos actúan directamente en el lugar de unión del neurotransmisor. (b) Unión no competitiva. Los agonistas y antagonistas indirectos actúan en un lugar de unión distinto y modifican los efectos de los neurotransmisores sobre la apertura del canal iónico.

bloqueantes de receptores o antagonistas directos (véase el paso 7 en la *figura 4.5*).

Algunos receptores tienen múltiples lugares de unión a los cuales se pueden unir distintos ligandos. Las moléculas de los neurotransmisores se unen a un lugar, mientras que los otros ligandos (neuromoduladores o fármacos) ocupan lugares alternativos. La unión de una de estas moléculas a un lugar alternativo se denomina **unión no competitiva**, debido a que la molécula no compite con las del neurotransmisor por el mismo lugar de unión. Si un fármaco se une a uno de estos lugares alternativos y previene la apertura del canal iónico, se dice que el fármaco es un **antagonista indirecto**. El efecto último de un antagonista indirecto es similar al de un antagonista directo, pero el lugar de acción es diferente. Si un fármaco se une a uno de los lugares alternativos y facilita la apertura de un canal iónico, se dice que es un **agonista indirecto** (véase la *figura 4.6*).

En el capítulo 2 se vio que las membranas presinápticas de algunas neuronas tienen autorreceptores que regulan la cantidad de neurotransmisor que es liberado. Como la estimulación de estos autorreceptores origina una disminución en la cantidad de neurotransmisor que se libera, los fármacos que activan selectivamente los receptores presinápticos actúan como antagonistas. Los fármacos que *bloquean* los autorreceptores presinápticos tienen el efecto opuesto: incrementan la liberación del neurotransmisor, actuando como agonistas (véanse los pasos 8 y 9 de la *figura 4.5*).

También se vio en el capítulo 2 que algunos terminales forman sinapsis axoaxónicas (sinapsis entre dos botones terminales axónicos). La activación del primer terminal origina la inhibición o activación presináptica del segundo. El segundo terminal contiene **heterorreceptores presinápticos**

que son sensibles al neurotransmisor liberado por el primero. (*Auto* significa «uno mismo», mientras que *hetero* significa «el otro».) Los heterorreceptores presinápticos que producen inhibición presináptica lo hacen inhibiendo la liberación del neurotransmisor. Por el contrario, los heterorreceptores presinápticos responsables de la facilitación presináptica facilitan la liberación del neurotransmisor. Por tanto, habrá fármacos que bloqueen o faciliten los procesos de inhibición o facilitación presináptica, dependiendo de su capacidad para activar o bloquear los heterorreceptores presinápticos (véase la *figura 4.7*).

Finalmente (sí, éste es el último lugar de acción que se describirá en este apartado) se recordará del capítulo 2, que los autorreceptores se localizan también en las dendritas de algunas neuronas. Cuando estas neuronas se activan, sus dendritas, como lo hacen los botones terminales, libe-

bloqueante de receptor Fármaco que uniéndose a un receptor no lo activa, evitando que el ligando natural se una al receptor.

antagonista directo Sinónimo de bloqueante de receptor.

unión no competitiva Unión de un fármaco a un lugar de un receptor que no interfiere en el lugar de unión del ligando principal.

antagonista indirecto Fármaco que se une a un lugar de unión en un receptor, interfiriendo en las acciones de este receptor pero no en el lugar de unión del ligando principal.

agonista indirecto Fármaco que, al ligarse a un lugar de unión de un receptor, facilita las acciones de éste sin interferir en el lugar de unión del ligando principal.

heterorreceptor presináptico Receptor localizado en la membrana de un botón terminal que recibe información de otro botón terminal a través de una sinapsis axoaxónica. Este receptor se une al neurotransmisor liberado por el botón terminal presináptico.

ran neurotransmisores. El neurotransmisor liberado por las dendritas estimula a los autorreceptores localizados en esas mismas dendritas, inhibiendo la frecuencia de descarga de disparo neuronal al originar hiperpolarización. Este mecanismo tiene un efecto regulador, al evitar que las neuronas se activen en exceso. Por tanto, los fármacos que se unan y activen a un autorreceptor dendrítico funcionarán como *antagonistas*. Aquellos que se unan y bloqueen a un autorreceptor dendrítico funcionarían como *agonistas* al evitar la hiperpolarización inhibitoria (véase la **figura 4.8**).

Como el lector ciertamente se habrá dado cuenta, los efectos de un fármaco que se une a un determinado tipo de receptor pueden ser muy complejos. Estos efectos dependen de la localización del receptor, de las acciones normales de éste, y de si el fármaco activa o bloquea al receptor.

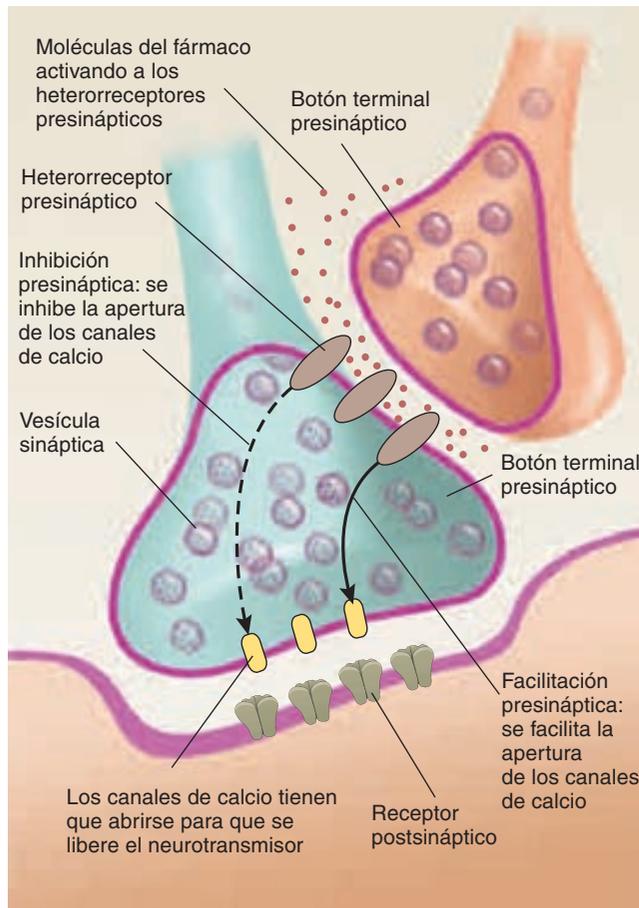


figura 4.7

Heterorreceptores presinápticos. La facilitación presináptica se origina por la activación de receptores que facilitan la apertura de canales iónicos para calcio situados cerca de la zona activa del botón postsináptico, lo que promueve la liberación del neurotransmisor. La inhibición presináptica se origina por la activación de receptores que inhiben la apertura de dichos canales de calcio.



figura 4.8

Autorreceptores dendríticos. Las dendritas de ciertas neuronas liberan neurotransmisores cuando la célula se activa. La activación de autorreceptores dendríticos por el neurotransmisor (o por un fármaco que active dichos receptores) hiperpolariza la membrana, reduciendo la frecuencia de descarga de la neurona. El bloqueo de los autorreceptores dendríticos por un fármaco impide este efecto.

Efectos sobre la recaptación o la degradación de los neurotransmisores

El paso siguiente a la estimulación de los receptores es la finalización del potencial postsináptico. Para ello actúan dos procesos: las moléculas del neurotransmisor se incorporan de nuevo a los botones terminales gracias al proceso de recaptación, o son destruidas por una enzima. Hay fármacos que pueden interferir en cada uno de estos procesos. En el primer caso, las moléculas del fármaco se pueden unir a las moléculas transportadoras responsables de la recaptación e inactivarlas, bloqueando por tanto este proceso. En el segundo caso, las moléculas del fármaco se unen con la enzima que degrada habitualmente al neurotransmisor, evitando la acción de las enzimas. El principal ejemplo de estas enzimas es la acetilcolinesterasa, la enzima que degrada la acetilcolina. Dado que ambos tipos de fármacos prolongan la presencia del neurotransmisor en el espacio sináptico (y por tanto en un lugar desde donde pueden estimular a los receptores postsinápticos), su actuación será similar a la de los *agonistas* (véanse los pasos 10 y 11 de la **figura 4.5**).

resumen intermedio

Lugares de acción de los fármacos

Los procesos de transmisión sináptica incluyen la síntesis del neurotransmisor, su almacenamiento en vesículas sinápticas, su liberación en el espacio sináptico, su interacción con receptores postsinápticos y la subsiguiente apertura de canales iónicos en la membrana postsináptica. Las acciones del neurotransmisor finalizarán gracias a los procesos de recaptación por el botón terminal o, en el caso de la acetilcolina, por inactivación enzimática.

Cada uno de estos pasos, necesarios para la transmisión sináptica, puede ser interferido mediante el uso de fármacos que actúen como *antagonistas*, y algunos de ellos mediante fármacos que actúan como *agonistas*. Así, habrá fármacos que aumenten la cantidad de precursores disponibles, que bloqueen una enzima biosintética, que impidan el almacenamiento de un neurotransmisor en una vesícula sináptica, que estimulen o bloqueen la liberación de neurotransmisores, que estimulen o bloqueen a los receptores presinápticos o postsinápticos, que retarden los procesos de recaptación o que inactiven a las enzimas que degradan al neurotransmisor. Un fármaco que active un receptor postsináptico actúa como un agonista, mientras que otro que active autorreceptores dendríticos o presinápticos actúa como una antagonista. Un fármaco que bloquea los receptores postsinápticos funciona como un antagonista, mientras otro que bloquee los autorreceptores actúa como un agonista. Un fármaco que active o bloquee los heterorreceptores presinápticos actuará como un agonista o un antagonista en dependencia del papel de estos heterorreceptores en los procesos de inhibición o facilitación presináptica.

Neurotransmisores y neuromoduladores

Ya que los neurotransmisores ejercen en general dos efectos sobre las membranas postsinápticas —despolarización (potenciales excitatorios postsinápticos PEPS) o hiperpolarización (potenciales inhibitorios postsinápticos PIPS)— uno podría esperar que podría haber dos tipos de neurotransmisores, excitatorios e inhibitorios. Sin embargo, existen muchos tipos diferentes —al menos varias docenas—. En el encéfalo, la mayor parte de la comunicación sináptica se logra a través de dos neurotransmisores: uno con efectos excitatorios (glutamato) y uno con efectos inhibitorios (GABA). (Otro neurotransmisor inhibitorio, la glicina, se encuentra en la médula espinal y en la parte inferior del tronco del encéfalo). La

mayoría de la actividad de los circuitos locales de neuronas implica el equilibrio entre los efectos excitatorios e inhibitorios de estos productos químicos, los cuales son los responsables de la mayor parte de la información transmitida de un lugar a otro en el encéfalo. De hecho, probablemente no hay neuronas en el encéfalo que no reciban estímulos excitatorios de los botones terminales secretores de glutamato, o estímulos inhibitorios de las neuronas que segregan tanto GABA como glicina. Y con la excepción de las neuronas que detectan estímulos dolorosos, todos los órganos sensoriales transmiten información al encéfalo a través de los axones cuyos terminales liberan glutamato. (Las neuronas que detectan el dolor segregan un péptido.)

¿Qué es lo que hacen los otros neurotransmisores? En general, tienen más bien efectos moduladores que efectos de transmisión de información. Es decir, la liberación de otros neurotransmisores distintos al glutamato o el GABA tiende a activar o inhibir circuitos enteros de neuronas involucrados en funciones cerebrales determinadas. Por ejemplo, la secreción de acetilcolina activa la corteza cerebral y facilita el aprendizaje, pero la información que es aprendida y recordada se transmite por neuronas que segregan glutamato y GABA. La secreción de noradrenalina aumenta el nivel de vigilancia y refuerza la prontitud para actuar cuando se detecta una señal. La secreción de serotonina suprime ciertos tipos de conductas típicas de especie y reduce la probabilidad de que el animal actúe impulsivamente. La secreción de dopamina en algunas regiones del encéfalo generalmente activa los movimientos voluntarios, pero no especifica qué movimientos ocurrirán. En otras regiones, la secreción de dopamina refuerza la conducta que se está desarrollando y aumenta la probabilidad de que vuelva a repetirse. Ya que determinados compuestos pueden afectar selectivamente a neuronas que segregan determinados neurotransmisores, dichos compuestos pueden tener efectos específicos sobre el comportamiento.

En este apartado se presentan los neurotransmisores más importantes, se discuten algunas de sus funciones comportamentales y se describen los compuestos que interactúan con ellos. Como se vio en la sección previa de este capítulo, los compuestos tienen varios lugares de acción diferentes. Afortunadamente para su capacidad de procesamiento de información (y quizás, para su salud), no todos los tipos de neuronas están afectadas por todos los tipos de compuestos. Como se verá, esto todavía deja un buen número de compuestos por mencionar con su nombre. Obviamente, algunos son más importantes que otros. Aquellos cuyos efectos se describen con más detalle son más importantes que aquellos que se mencionan de paso. Si se quiere saber más sobre estos compuestos (y muchos otros), se debería consultar un texto de psicofarmacología actualizado.

Acetilcolina

La acetilcolina es el principal neurotransmisor secretado por los axones eferentes del sistema nervioso central. Todos los movimientos musculares se logran por la liberación de acetilcolina, y la ACh se encuentra también en los ganglios del sistema nervioso neurovegetativo y en los órganos de actuación («diana») de la rama parasimpática del SNA. Ya que la acetilcolina se encuentra fuera del sistema nervioso central en localizaciones que son fáciles de estudiar, este neurotransmisor fue el primero en descubrirse, y ha recibido mucha atención de los neurocientíficos. Véamos algo de terminología: se dice que estas sinapsis son *colinérgicas*. *Ergon* es la palabra griega para referirse a «trabajo». Por lo tanto, las sinapsis *dopaminérgicas* liberan dopamina, las sinapsis *serotoninérgicas* liberan serotonina, y así sucesivamente.

Los axones y botones terminales de las neuronas colinérgicas están ampliamente distribuidos por el encéfalo. Tres sistemas han recibido la mayor atención por parte de los neurocientíficos: aquellos que se originan en la región dorsolateral de la protuberancia, los del prosencéfalo basal y los del *septum* medial. Los efectos de la liberación de ACh en el encéfalo son generalmente facilitadores. Las neuronas colinérgicas localizadas en la protuberancia dorsolateral son responsables de producir muchas de las

características del sueño REM (la fase del sueño durante la que se sueña). Aquellas localizadas en el prosencéfalo basal están implicadas en la activación de la corteza cerebral y en la facilitación del aprendizaje, especialmente el aprendizaje perceptual. Las localizadas en el *septum* medial controlan los ritmos electrofisiológicos del hipocampo y modulan sus funciones, que incluyen la formación de determinados tipos de memoria. Estas funciones de las neuronas colinérgicas se describe con más detalle en los capítulos 9 y 14.

La figura 4.9 muestra una visión esquemática sagital media del encéfalo de rata. En ella se indican los lugares más importantes de los cuerpos celulares colinérgicos y las regiones a las que llegan las ramas de sus axones. En esta figura se representa un encéfalo de rata, ya que la mayor parte de los estudios de marcado neuroanatómico se han realizado en ratas. Presumiblemente, la localización y proyecciones de las neuronas colinérgicas en el encéfalo humano se parece a aquellas encontradas en el encéfalo de rata, pero aún no se sabe con certeza. Los métodos utilizados para trazar sistemas particulares de neuronas en el encéfalo, y la dificultad en realizar tales estudios en el encéfalo humano se describen en el capítulo 5 (véase la *figura 4.9*).

La acetilcolina está compuesta por dos componentes: la *colina*, una sustancia derivada del desglose de los lípidos, y el *acetato*, el anión que se encuentra en el vinagre,

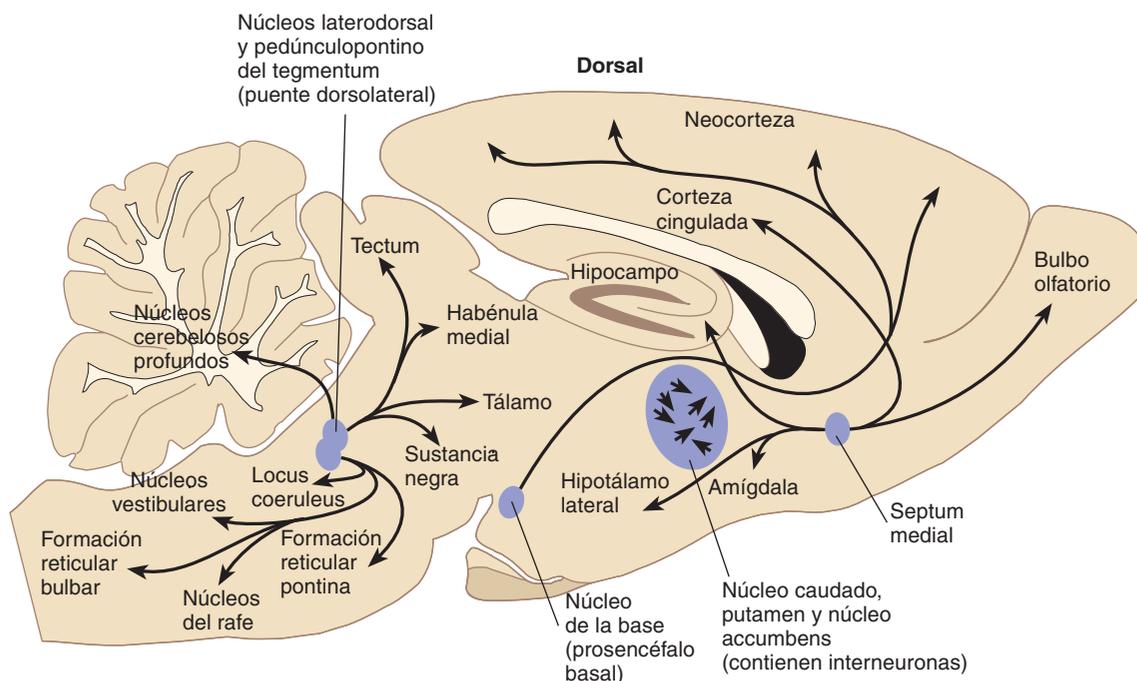


figura 4.9

Esquema de una sección sagital media del encéfalo de rata, mostrando las localizaciones de los principales grupos de neuronas colinérgicas y la distribución de sus axones y botones terminales. (Modificado de Wolf, 1991.)

también llamado ácido acético. El acetato no puede ligarse directamente a la colina; en lugar de ello, es transferido desde una molécula de *acetil-CoA*. La coenzima A (CoA) es una compleja molécula, que consiste en parte en la vitamina ácido pantoténico (una de las vitaminas del grupo B). La CoA es producida por las mitocondrias, y participa en muchas reacciones del organismo. La **Acetil-CoA** es simplemente CoA con un ión acetato ligado a él. La ACh es producida por la siguiente reacción: en presencia de la enzima **colina acetiltransferasa (ChAT)**, el ión acetato es transferido de la molécula acetil-CoA a la molécula de colina, produciéndose una molécula de ACh y una de CoA ordinaria (véase la **figura 4.10**).

Una simple analogía ilustrará el papel de las coenzimas en las reacciones químicas. Pensemos en el acetato como un perrito caliente y en la colina como el panecillo. La tarea de la persona (enzima) que maneja el perrito caliente en el puesto de venta es poner la salchicha dentro del panecillo (hacer acetilcolina). Para ello, el vendedor necesita un tenedor (coenzima) para sacar la salchicha del recipiente de agua. El vendedor inserta el tenedor en la salchicha (el acetato se liga a la CoA) y la transfiere del tenedor al panecillo.

Dos compuestos, la toxina botulínica y el veneno de la araña viuda negra, afectan a la liberación de acetilcolina. La **toxina botulínica** es producida por *clostridium botulinum*, una bacteria que puede crecer en comida incorrectamente enlatada. Este compuesto previene la liberación de ACh (paso 5 de la **figura 4.5**). El compuesto es un veneno extremadamente potente; alguien calculó una vez que una cucharadita de toxina botulínica pura podría matar la población total del mundo. Por el contrario, el **veneno de la araña viuda negra** ejerce el efecto contrario: estimula la liberación de ACh (paso 4 de la **figura 4.5**). Aunque los efectos del veneno de la araña viuda negra pueden ser letales,

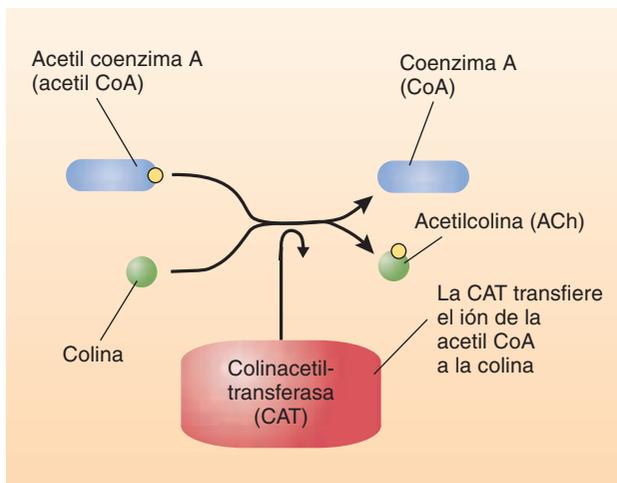


figura 4.10

Biosíntesis de acetilcolina.

el veneno es mucho menos tóxico que la toxina botulínica. De hecho, la mayoría de los adultos sanos podría recibir varios mordiscos (picaduras), pero los niños o adultos frágiles, las personas ancianas, podrían ser más vulnerables.

Hace varios años pasé el año académico en un centro de investigación neurológica afiliado al hospital de enseñanza, en un centro médico. Una mañana, mientras tomaba el desayuno, leí una corta nota en el periódico sobre un hombre que había sido hospitalizado por botulismo. Más tarde esa mañana, asistí a un seminario semanal durante el cual el jefe de neurología discutió casos interesantes presentados por los residentes en neurología. Me sorprendió ver que podríamos visitar al hombre con botulismo.

Entramos en la unidad de cuidados intensivos y vimos que el hombre estaba claramente en vías de recuperación. Estaba pálido y su voz era débil, pero no seguía con el respirador. No había mucho que ver, así que volvimos a la sala y discutimos su caso.

Unos días antes, justo después de la cena, el Sr F. abrió un frasco de espárragos que su familia había enlatado. Notó enseguida que tenían un olor sorprendente. Ya que su familia había cosechado los espárragos en su propio jardín, no estaba dispuesto a tirarlos. Sin embargo, decidió que no se arriesgaría. Sumergió una cuchara en el líquido del tarro y la tocó con la punta de la lengua. No le supo bien, de manera que no lo tragó. En vez de eso, se la enjuagó la boca con el agua del grifo en el fregadero. Tiró los espárragos en la basura.

Una hora después, cuando la familia estaba terminando de cenar, el Sr F. se dio cuenta de que estaba viendo doble. Alarmado, pidió a su mujer que le llevara al hospital. Cuando llegó a la sala de emergencias, le examinó uno de los residentes en neurología, quien le preguntó, «¿Sr F., ha comido algo enlatado recientemente?»

Sabiendo que había tocado con la lengua el líquido de un tarro de espárragos sospechoso, el residente ordenó un vial de antitoxina botulínica a la farmacia. Mientras tanto, tomó una muestra de sangre de la vena del Sr F. y la envió al laboratorio para realizar algunas pruebas *in vivo* en ratones. Entonces administró la antitoxina, pero pudo ver que ya era demasiado tarde: el Sr F. presenta signos obvios de

acetil-CoA Cofactor que proporciona acetato para la síntesis de acetilcolina.

colina acetiltransferasa (ChAT) La enzima que transfiere el ión acetato desde la acetil coenzima A a la colina, produciendo el neurotransmisor acetilcolina.

toxina botulínica Antagonista de la acetilcolina que impide que su liberación por los terminales sinápticos.

veneno de la araña viuda negra Veneno producido por la araña llamada viuda negra, el cual estimula la liberación de acetilcolina.

debilidad muscular y tenía algunas dificultades para respirar. Se le envió inmediatamente a la unidad de cuidados intensivos, donde se le colocó un respirador. Aunque se quedó completamente paralizado, el sistema de soporte vital hizo lo que su nombre indica, y finalmente sus botones terminales colinérgicos se repararon y recuperó el control de sus músculos. (Dicho sea de paso, el primer síntoma de esta intoxicación fue la visión doble debido a que el delicado equilibrio entre los músculos que mueven los ojos es alterado por cualquier interferencia en la transmisión colinérgica).

Lo que más me fascinó fue el procedimiento *in vivo* para detectar la presencia de la toxina botulínica en la sangre del paciente. Se centrifugó la sangre, y se inyectó el plasma en varios ratones, la mitad de los cuales habían sido pretratados con la antitoxina botulínica. Los ratones pretratados sobrevivieron; los otros murieron todos. Pensemos: el Sr F. tocó unas pocas gotas del líquido contaminado con la lengua y luego se la enjugó inmediatamente, pero entró suficiente toxina en su torrente circulatorio como para matar un ratón con una pequeña cantidad de su sangre.

El lector sabe que el tratamiento con *botox* se ha puesto de moda. Una solución diluida (¡obviamente!) de la toxina botulínica se inyecta en los músculos faciales de las personas para detener las contracciones musculares que causan arrugas. No estamos pensando en seguir un tratamiento con *botox*, pero si lo hicieramos, nos gustaría estar seguros de que la solución estuviera suficientemente diluida.

Se recordará del capítulo 2 que tras ser liberada del botón terminal, la ACh es degradada por la enzima acetilcolinesterasa (AChE), que está presente en la membrana postsináptica. La degradación produce colina y acetato a partir de la ACh. Ya que la cantidad de colina que es recogida por el cuerpo neuronal a partir de la circulación general y enviada a los botones terminales por el flujo axoplásmico no es suficiente para mantener la pérdida de colina por una sinapsis activa, la colina tiene que ser reciclada. Después de que la ACh sea destruida por la AChE en la membrana postsináptica, la colina retorna a los botones terminales por recaptación. Allí, es de nuevo convertida en ACh. Este proceso tiene una eficacia del 50 por ciento; es decir, la mitad de la colina es recuperada y reciclada (véase la *figura 4.11*).

Los compuestos que desactivan AChE (paso 11 de la *figura 4.5*) se utilizan para diversos propósitos. Algunos, como insecticidas. Estos compuestos matan a los insectos fácilmente pero no a los seres humanos y otros mamíferos, ya que nuestra sangre contiene las enzimas que los destruyen. (Los insectos carecen de estas enzimas). Otros inhibidores de AChE son emplean con fines médicos. Por ejemplo, un trastorno hereditario llamado *miastenia gravis*, está causado por un ataque del sistema inmunológico de la persona contra los receptores colinérgicos localizados en los músculos esqueléticos. La

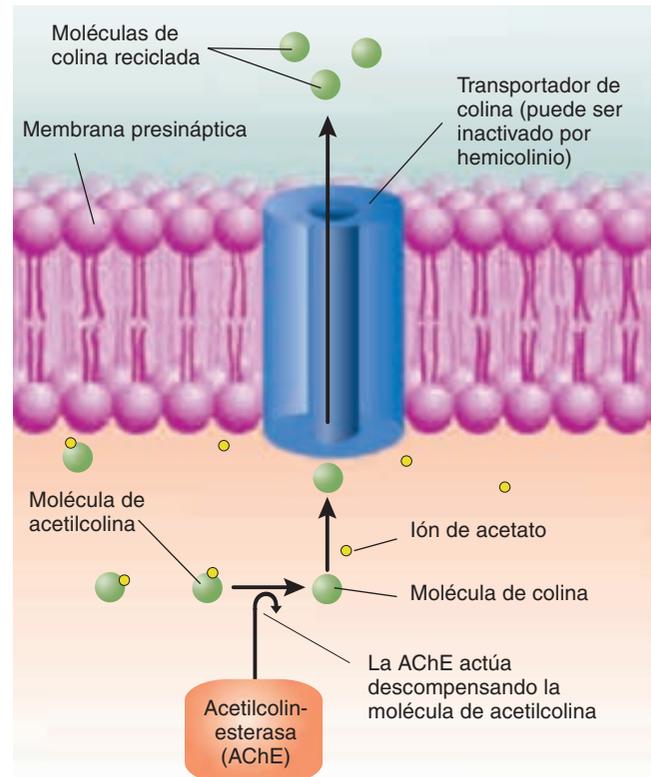


figura 4.11

Los procesos de degradación de acetilcolina por la acetilcolinesterasa y la recaptación de colina. El fármaco hemicolinio bloquea la recaptación de colina.

persona se vuelve cada vez más frágil a medida que los músculos se vuelven menos sensibles al neurotransmisor. Si se le administra a la persona un inhibidor de AChE, como **neostigmina**, la persona recuperará fuerza, ya que la acetilcolina que es liberada tiene un efecto más prolongado en los receptores restantes. (Afortunadamente, la neostigmina no puede cruzar la barrera hematoencefálica, por lo que no afecta a la AChE que se encuentra en el sistema nervioso central).

La recaptación de la colina puede ser bloqueada por un compuesto llamado **hemicolinio**. Ya que este fármaco impide que se recicle la colina, el botón terminal ha de depender únicamente del transporte de esta sustancia desde el cuerpo celular. El resultado es la producción (y liberación) de menos acetilcolina, lo que significa que el hemicolinio funciona como un antagonista de acetilcolina (véase la *figura 4.11*).

neostigmina Fármaco que inhibe la actividad de la acetilcolinesterasa.

hemicolinio Fármaco que inhibe la recaptación de colina.

Existen dos tipos distintos de receptores de ACh -uno ionotrópico y otro metabotrópico-. Estos receptores se identificaron cuando los investigadores descubrieron que eran activados por compuestos diferentes (paso 6 de la figura 4.5). El receptor ionotrópico para ACh es estimulado por la nicotina, un compuesto que se halla en las hojas de tabaco (el nombre latino de la planta es *nicotiana tabacum*). El receptor metabotrópico para ACh lo es por la muscarina, un compuesto que se encuentra en la seta venenosa *amanita muscaria*. Consecuentemente, estos dos receptores para la ACh se denominan **receptores nicotínicos** y **receptores muscarínicos**, respectivamente. Ya que las fibras musculares tienen que ser capaces de contraerse rápidamente, contienen los rápidos, ionotrópicos, receptores nicotínicos.

Como los receptores muscarínicos son de carácter metabotrópico y por tanto controlan los canales iónicos a través de la producción de segundos mensajeros, sus acciones son más lentas y prolongadas que las de los receptores nicotínicos. El sistema nervioso central contiene los dos tipos de receptores para ACh, pero en él predominan los muscarínicos. Algunos receptores nicotínicos se encuentran en las sinapsis axoaxónicas del encéfalo, donde producen facilitación presináptica.

Tal y como los dos tipos diferentes de compuestos estimulan las dos clases de receptores colinérgicos, dos compuestos diferentes los *bloquean* (paso 7 de la figura 4.5). Ambos compuestos fueron descubiertos en la naturaleza hace mucho tiempo, y los dos utilizados se utilizan todavía en la medicina actual. El primero, la **atropina**, bloquea los receptores muscarínicos. El compuesto se llama así por *Atropos*, la Parca griega que corta el hilo de la vida (algo que seguramente haría una dosis suficiente de atropina). La atropina es uno de los varios *alcaloides de la belladonna* extraídos de una planta llamada en inglés *deadly nightshade* (oscuridad mortífera), y de ahí surge un cuento. Hace muchos años, las mujeres que querían aumentar su atractivo ante los hombres se ponían en los ojos gotas que contenían alcaloides de *belladonna*. De hecho, belladonna significa «mujer bonita». ¿Por qué se utilizaba de esta manera? Una de las respuestas no conscientes que se dan cuando nos interesa algo es la dilatación de las pupilas. Al bloquear los efectos de la acetilcolina en las pupilas, los alcaloides de belladonna como la atropina hacen que las pupilas se dilaten. Este cambio hace que una mujer parezca más interesada por un hombre cuando le mira, y, claro está, este signo de aparente interés hace que el hombre la considere más atractiva.

Otro compuesto, el **curare**, bloquea los receptores nicotínicos. Ya que estos receptores son los que se hallan en los músculos, el curare, como la toxina botulínica, causa parálisis. Sin embargo, los efectos del curare son mucho más rápidos. El compuesto se extrae de diversas especies de plantas que se encuentran en Sudamérica, donde fue descubierto hace mucho tiempo por personas

tabla 4.1

Clasificación de sustancias transmisoras de monoamina

CATECOLAMINAS	INDOLAMINAS
Dopamina	Serotonina
Noradrenalina	
Adrenalina	

que lo usaban para recubrir las puntas de flechas y dardos. A los pocos minutos de ser alcanzado por una de estas puntas, el animal se colapsa, deja de respirar y muere. Hoy en día, el curare (y otros compuestos con el mismo lugar de acción) se utilizan para paralizar a pacientes que han de ser operados, de modo que sus músculos se relajen completamente y no se contraigan cuando sean seccionados con el escalpelo (bisturí). Hay que utilizar también un anestésico, ya que una persona que recibe tan sólo curare permanecerá totalmente consciente y será sensible al dolor, aunque esté paralizada. Y, por supuesto, ha de utilizarse un respirador para suministrar aire a los pulmones.

Monoaminas

Adrenalina, noradrenalina, dopamina y serotonina son 4 compuestos químicos que pertenecen a la familia de compuestos llamados **monoaminas**. Ya que las estructuras moleculares de estas sustancias son similares, algunos compuestos afectan a la actividad de todas ellas en algún grado. Las primeras tres —adrenalina, noradrenalina y dopamina— pertenecen a una subclase de monoaminas llamadas **catecolaminas**. Merece la pena estudiar los términos en la tabla 4.1, ya que se utilizarán muchas veces a lo largo de este libro (véase la *tabla 4.1*).

receptor nicotínico Receptor ionotrópico de acetilcolina que es estimulado por la nicotina y bloqueado por el curare.

receptor muscarínico Receptor metabotrópico de acetilcolina que se estimula por muscarina y se bloquea por atropina.

atropina Fármaco que bloquea los receptores muscarínicos de acetilcolina.

curare Fármaco que bloquea los receptores nicotínicos de acetilcolina.

monoamina Tipo de aminas que incluye a las indolaminas como la serotonina y a las catecolaminas como la dopamina, la noradrenalina y la adrenalina.

catecolamina Tipo de aminas que incluye a los neurotransmisores dopamina, la noradrenalina y la adrenalina.

Las monoaminas se producen por varios sistemas de neuronas en el encéfalo. Muchos de estos sistemas consisten en un número relativamente pequeño de cuerpos celulares localizados en el tronco del encéfalo, cuyos axones se ramifican repetidamente y dan lugar a un enorme número de botones terminales distribuidos en todas partes de muchas regiones del encéfalo. Las neuronas monoaminérgicas sirven por tanto para modular la función de extensas regiones del encéfalo, aumentando o disminuyendo la actividad de determinadas funciones cerebrales.

Dopamina

La primera catecolamina de la tabla 4.1, la **dopamina (DA)**, produce potenciales postsinápticos tanto excitatorios como inhibitorios, dependiendo del receptor postsináptico. La dopamina es uno de los neurotransmisores más interesantes ya que ha sido involucrado en varias funciones importantes, incluyendo el

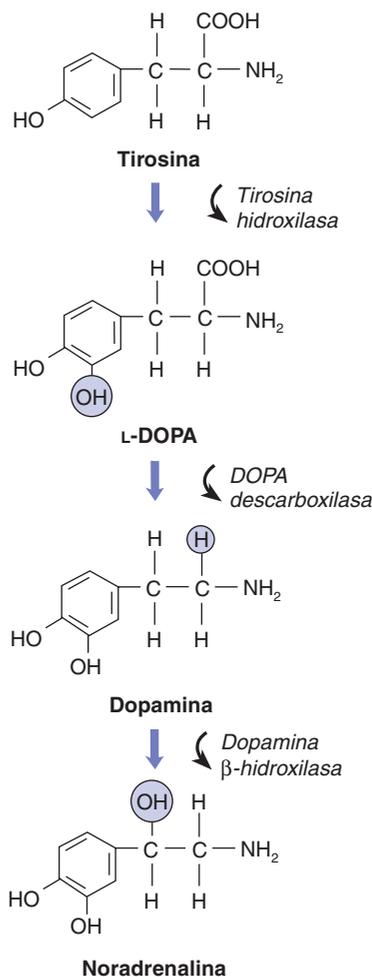


figura 4.12

Biosíntesis de las catecolaminas.

movimiento, la atención, el aprendizaje, y los efectos reforzantes de las drogas de las que las personas tienden a abusar; por tanto, se discutirá en los capítulos 8, 9, 13 y 18.

La síntesis de catecolaminas es algo más complicada que la de la ACh, pero cada paso es simple. La molécula precursora es modificada ligeramente, paso a paso, hasta que alcanza su forma final. Cada paso es controlado por una enzima diferente, que hace que una pequeña parte sea añadida o eliminada. El precursor de las dos principales catecolaminas neurotransmisoras (dopamina y noradrenalina) es la *tirosina*, un aminoácido esencial que debemos obtener de la dieta. La tirosina recibe un grupo hidroxilo (OH— un átomo de oxígeno y un átomo de hidrógeno) y se convierte en **L-DOPA** (levodopa) (L-3,4-dihidroxifenilalanina). La enzima que añade el grupo hidroxilo se denomina *tirosina hidroxilasa*. La L-DOPA pierde un grupo carboxilo (COOH— un átomo de carbono, dos átomos de oxígeno y un átomo de hidrógeno) a través de la actividad de la enzima *DOPA descarboxilasa* y se convierte en dopamina. Finalmente, la enzima *dopamina β-hidroxilasa* añade un grupo hidroxilo a la dopamina, que se convierte en noradrenalina. Estas reacciones se muestran en la **figura 4.12**.

El encéfalo contiene varios sistemas de neuronas dopaminérgicas. Los tres más importantes de estos se originan en el mesencéfalo: en la sustancia negra y en el área tegmental ventral. (La sustancia negra se mostró en la figura 3.21; el área tegmental ventral se localiza justo bajo esta región.) Los cuerpos celulares de las neuronas del **sistema nigroestriatal** se localizan en la sustancia negra y proyectan sus axones al neostriado: el núcleo caudado y el putamen. El neostriado es una parte importante de los ganglios basales, que están implicados en el control del movimiento. Los cuerpos celulares de las neuronas del **sistema mesolímbico** se localizan en el área tegmental ventral y proyectan sus axones a varias partes del sistema límbico, incluyendo el núcleo *accumbens*, la amígdala y el hipocampo. El núcleo *accumbens* desempeña un papel importante en los efectos reforzadores de ciertas categorías de estímulos, incluyendo aquellos de las drogas de

dopamina Neurotransmisor, una de las catecolaminas.

L-DOPA (levodopa) Forma levógira de la dopa, el precursor de las catecolaminas. Se utiliza con frecuencia en la enfermedad de Parkinson porque actúa como un agonista de la dopamina.

sistema nigroestriatal Sistema de neuronas que se origina en la sustancia negra y proyecta al neostriado (núcleos caudado y putamen).

sistema mesolímbico Sistema de neuronas dopaminérgicas que se origina en el área del tegmento ventral y proyecta en el núcleo accumbens, la amígdala y el hipocampo.

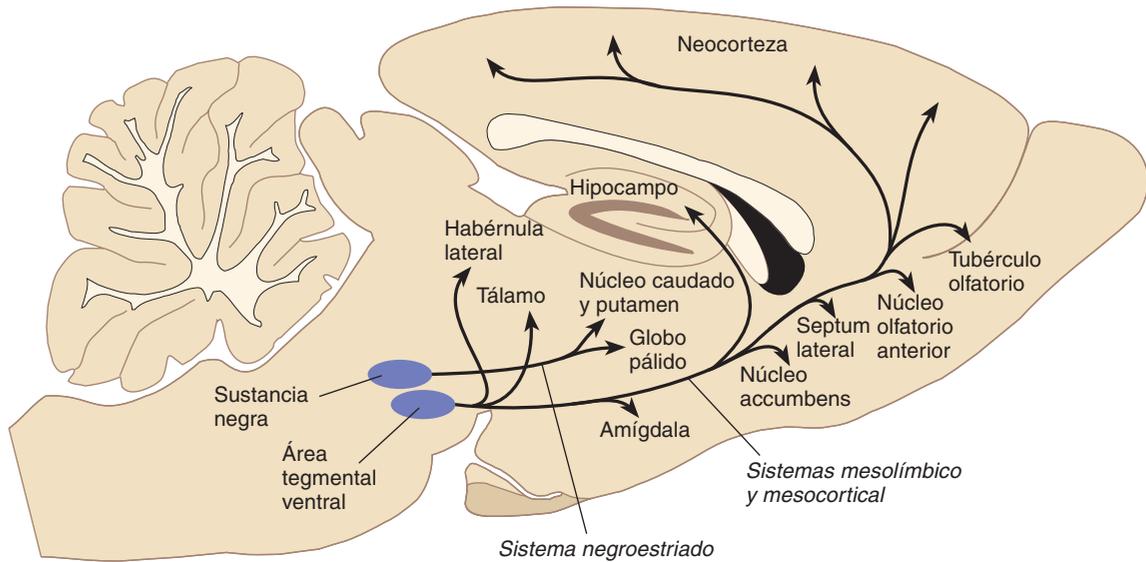


figura 4.13

Sección sagital media esquemática del encéfalo de rata, mostrando las localizaciones de los grupos de neuronas dopaminérgicas más importantes y la distribución de sus axones y botones terminales.

(Modificado de Fuxe y cols., 1985.)

abuso. Los cuerpos celulares de las neuronas del **sistema mesocortical** también se localizan en el área tegmental ventral. Sus axones se proyectan a la corteza prefrontal. Estas neuronas tienen un efecto excitatorio en la corteza prefrontal y afectan a funciones como la formación de memoria a corto plazo, la planificación, y las estrategias de planificación para resolver problemas. Estos tres sistemas de neuronas dopaminérgicas se muestran en la **figura 4.13**.

La degeneración de las neuronas dopaminérgicas que conectan la sustancia negra con el núcleo caudado causa la **enfermedad de Parkinson**, un trastorno del movimiento caracterizado por temblores, rigidez de los miembros, equilibrio deficiente, y dificultad en iniciar los movimientos. Los cuerpos celulares de estas neuronas se localizan en una región cerebral llamada sustancia negra. Esta región está normalmente teñida de negro por la melamina, la sustancia que da el color a la piel. Dicho compuesto se produce por la degradación de la dopamina. (El daño cerebral que causa la enfermedad de Parkinson fue descubierto por patólogos que observaron que la sustancia negra de un difunto que había padecido esta enfermedad estaba más bien pálida que negra). A las personas con la enfermedad de Parkinson se les suministra L-DOPA, el precursor de la dopamina. Aunque la dopamina no puede cruzar la barrera hematoencefálica, la L-DOPA sí que puede. Una vez que la L-DOPA alcanza el encéfalo, es recogida por las neuronas dopaminérgicas y es convertida a dopamina (paso 1 de la figura 4.5). El aumento de sín-

tesis de dopamina provoca mayor liberación de dopamina por las neuronas dopaminérgicas supervivientes en pacientes con la enfermedad de Parkinson. En consecuencia, los síntomas del paciente se alivian.

Otro compuesto, el **AMPT** (o alfa-metil-para-tiroxina), inactiva la tirosina hidroxilasa, la enzima que convierte la tirosina a L-DOPA (paso 2 de la figura 4.5). Ya que este compuesto interfiere en la síntesis de dopamina (y también con la noradrenalina), funciona como un antagonista de las catecolaminas. Este compuesto no se utiliza como medicación normalmente, pero ha sido utilizado como una herramienta de investigación en animales de laboratorio.

El fármaco **reserpina** evita el almacenaje de monoaminas en las vesículas sinápticas bloqueando los transportadores de membrana que bombean monoaminas en las

sistema mesocortical Sistema de neuronas dopaminérgicas que se origina en el área del tectamento ventral y termina en la corteza prefrontal.

enfermedad de Parkinson Enfermedad neurológica caracterizada por temblores, rigidez de los miembros, alteraciones en el equilibrio, y dificultad para iniciar movimientos. Se origina por la degeneración del sistema nigroestriatal.

AMPT Fármaco que bloquea la actividad de la tirosina hidroxilasa y que, por tanto, interfiere en la síntesis de catecolaminas.

reserpina Fármaco que interfiere en el almacenamiento de monoaminas en las vesículas sinápticas.

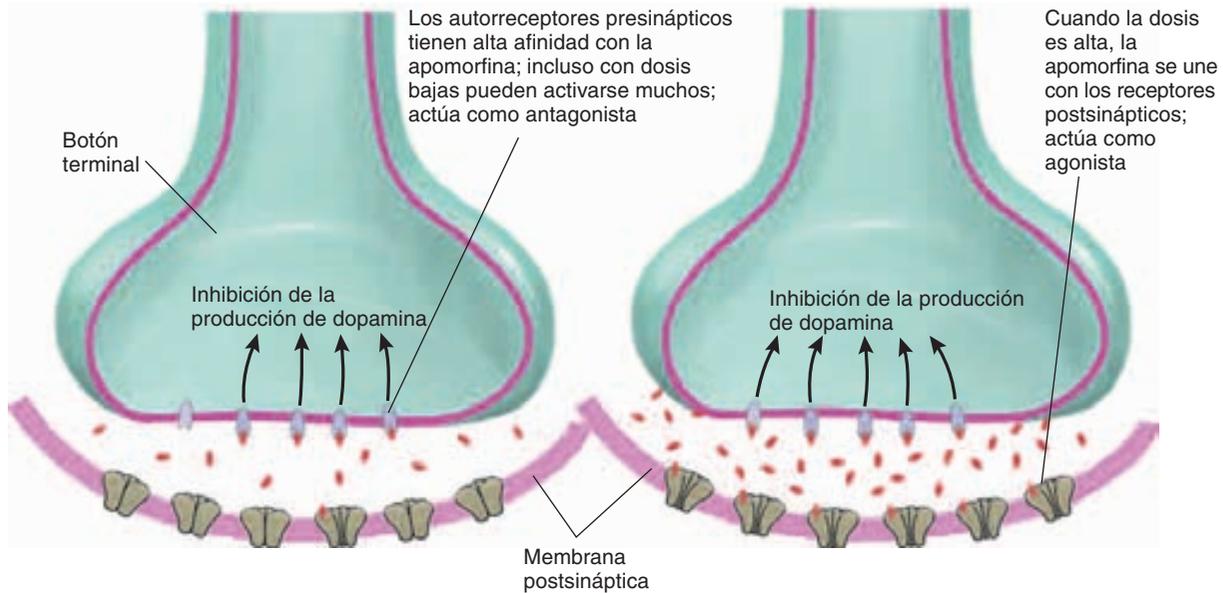


figura 4.14

Efectos de dosis altas y bajas de apomorfina. A dosis bajas, la apomorfina funciona como un antagonista dopaminérgico; a dosis altas actúa como un agonista.

vesículas (paso 3 de la figura 4.5). Ya que las vesículas sinápticas permanecen vacías, no se libera ningún neurotransmisor cuando un potencial de acción alcanza el botón terminal. La reserpina es, por tanto, un antagonista de monoaminas. El compuesto, que proviene de la raíz de un arbusto, fue descubierto hace unos 300 años en la India, donde se encontró que era útil para tratar la mordedura de serpiente y parecía tener un efecto calmante. Los trozos de la raíz se venden todavía en mercados de áreas rurales de la India. En la medicina del Oeste la reserpina fue previamente utilizada para tratar la presión sanguínea alta, pero ha sido sustituida por compuestos con menos efectos colaterales.

Se han identificado varios tipos diferentes de receptores dopaminérgicos, todos ellos metabotrópicos. De ellos, dos son los más comunes: los *receptores D₁* y los *receptores D₂*. Parece que los receptores *D₁* son exclusivamente postsinápticos, mientras que los receptores *D₂* se encuentran tanto presinápticamente como postsinápticamente en el encéfalo. La estimulación de los receptores *D₁* aumenta la producción del segundo mensajero AMP cíclico, mientras que la estimulación de los receptores *D₂* lo disminuye, como lo hacen la estimulación de los receptores *D₃* y *D₄*. Varios compuestos estimulan o bloquean tipos específicos de receptores dopaminérgicos.

Los autorreceptores se encuentran en las dendritas, el soma, y los botones terminales de las neuronas dopaminérgicas. La activación de los autorreceptores en la membrana dendrítica y somática disminuye la frecuencia de descarga de la neurona produciendo hiperpolarizaciones. Los receptores presinápticos localizados en los

botones terminales suprimen la actividad de la enzima tirosina hidroxilasa y por tanto disminuyen la producción de dopamina y en última instancia su liberación. Los autorreceptores de dopamina se asemejan a los receptores *D₂*, pero parece haber algunas diferencias. Por ejemplo, el fármaco **apomorfina** es un agonista *D₂*, pero parece tener mayor afinidad por los receptores presinápticos *D₂* que por los receptores postsinápticos *D₂*. Una dosis baja de apomorfina actúa como un antagonista, ya que estimula los receptores presinápticos e inhibe la producción y liberación de dopamina. Dosis mayores empiezan a estimular los receptores *D₂* postsinápticos, y el compuesto comienza a actuar como un agonista directo (véase la *figura 4.14*).

Varios compuestos inhiben la recaptación de dopamina, funcionando por tanto como potentes agonistas de dopamina (paso 10 de la figura 4.5). Los más conocidos de estos compuestos son la anfetamina, cocaína y metilfenidato. La anfetamina tiene un efecto interesante: causa la liberación tanto de dopamina como de noradrenalina provocando que los transportadores para estos dos neurotransmisores funcionen al revés, propulsando la DA y NA al espacio sináptico. Claro está, dicha acción también bloquea la recaptación de estos neurotransmisores. La

apomorfina Fármaco que activa los autorreceptores de dopamina a bajas dosis, y que a altas dosis activa también los receptores postsinápticos.

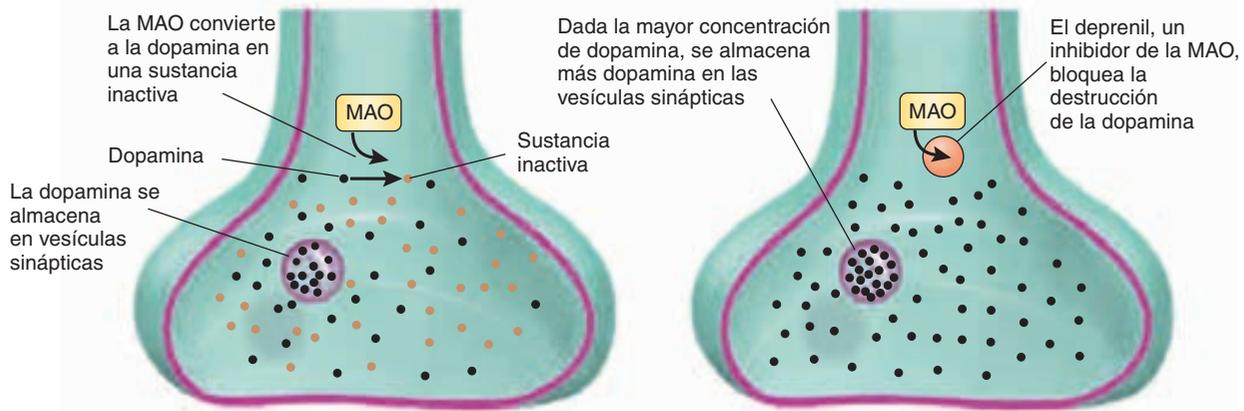


figura 4.15

Papel de la monoamino oxidasa en los botones terminales dopaminérgicos y acción del deprenil.

cocaína y el **metilfenidato** simplemente bloquean la recaptación de dopamina. Ya que la cocaína también bloquea los canales de sodio controlados por voltaje, se usa muchas veces como un anestésico tópico. Especialmente en forma de gotas para los ojos en cirugía ocular. El metilfenidato (Ritalin) se utiliza para tratar a niños con trastorno de déficit de atención.

La producción de catecolaminas está regulada por una enzima llamada **monoamino oxidasa (MAO)**. Esta enzima se encuentra en los botones terminales monoaminérgicos, donde destruye las cantidades excesivas de neurotransmisores. Un fármaco llamado **deprenil** destruye la forma particular de monoamino oxidasa (MAO-B) que se encuentra en los botones terminales dopaminérgicos. Como el deprenil previene la destrucción de la dopamina, se libera más dopamina cuando un potencial de acción alcanza el botón terminal. Por tanto, deprenil funciona como un agonista dopaminérgico (véase la *figura 4.15*).

La MAO también se encuentra en la sangre, donde desactiva las aminas presentes en alimentos como el chocolate y el queso; sin tal desactivación estas aminas podrían causar peligrosos aumentos en la presión sanguínea.

La dopamina ha sido implicada como un neurotransmisor que podría estar involucrado en la esquizofrenia, una enfermedad mental grave cuyos síntomas incluyen alucinaciones, delirios y distorsión de los procesos de pensamientos lógicos, normales. Fármacos como la **clorpromacina**, que bloquea los receptores D₂, alivian estos síntomas (paso 7 de la *figura 4.5*). De ahí que los investigadores hayan especulado que la esquizofrenia se produce por un exceso de actividad de las neuronas dopaminérgicas. Fármacos descubiertos más recientemente, como la **clozapina**, pueden ejercer sus efectos terapéuticos bloqueando los receptores D₄. La fisiología de la esquizofrenia se discute en el capítulo 16.

Como se vio en el caso relatado al comienzo de este capítulo, el MPTP puede dañar el encéfalo y causar los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Este descubri-

miento hizo reaccionar a los investigadores interesados en dicha enfermedad. (Recientemente, revisando el *PubMed*, una página web mantenida por los *National Institutes of Health* de EEUU, el autor encontró 2854 publicaciones que se referían al MPTP). El primer paso era averiguar si el compuesto podría tener el mismo efecto en animales de laboratorio, de manera que los detalles del proceso pudieran estudiarse. Se hizo; Langston y colegas (1984) encontraron que inyecciones de MPTP producían síntomas parkinsonianos en monos ardilla y que estos síntomas podían reducirse con terapia de L-DOPA. Y tal como los investigadores esperaban, el examen de los encéfalos de los animales reveló una pérdida selectiva de neuronas secretoras de dopamina en la sustancia negra.

Esto resulta en que el MPTP, por sí mismo, no causa daño neural; en cambio, el compuesto es convertido por una enzima presente en los neuroglíocitos en otra sustancia, MPP⁺. Esa sustancia química es captada por neuronas secretoras de dopamina, mediante el mecanismo de recaptación que normalmente recupera la dopamina liberada desde los botones terminales. El MPP⁺ se acumula en las mitocondrias en dichas células y bloquea su capacidad de metabolizar los nutrientes, destruyendo así

metilfenidato Fármaco que inhibe la recaptación de dopamina.

monoamino oxidasa (MAO) Un tipo de enzimas que degradan las monoaminas: dopamina, noradrenalina y serotonina.

deprenil Fármaco que bloquea la actividad de la MAO-B, actuando como un agonista dopaminérgico.

clorpromacina Fármaco que reduce los síntomas de la esquizofrenia mediante el bloqueo de los receptores de dopamina D₂.

clozapina Fármaco que reduce los síntomas de la esquizofrenia mediante el bloqueo de los receptores de dopamina D₄.

las células (Maret y cols., 1990). La enzima que convierte MPTP a MPP⁺ no es otra que la monoamino oxidasa (MAO), la cual, como ya se sabe, es responsable de desactivar el exceso de cantidad de monoaminas presentes en los botones terminales. Como los farmacéuticos ya han desarrollado inhibidores de la MAO, Langston y sus colegas decidieron ver si alguno de estos fármacos (pargilina) podría proteger a los monos ardilla de los efectos tóxicos del MPTP, previniendo su conversión a MPP⁺ (Langston y cols., 1984). Funcionó: cuando se inhibía MAO con pargilina, las inyecciones de MPTP no tenían efectos.

Estos resultados hicieron que los investigadores se preguntaran si los inhibidores MAO podrían posiblemente proteger contra la degeneración de las neuronas secretoras de dopamina en pacientes con la enfermedad de Parkinson. Nadie pensó que la enfermedad de Parkinson estaba causada por MPP⁺, pero quizás algunas otras toxinas estaban implicadas. Los epidemiólogos han encontrado que la enfermedad de Parkinson es más común en países altamente industrializados, lo cual sugiere que las toxinas medioambientales que se producen en estas sociedades pueden ser las responsables del daño cerebral (Tañer, 1989; Veldman y cols., 1998). Afortunadamente, varios inhibidores de la MAO se han estudiado experimentalmente y se han aprobado para su uso en seres humanos. Al examinar uno de ellos, el deprenil, se observó que aparentemente retardaba la evolución de los síntomas neurológicos (Tetrud y Langston, 1989).

Como resultado de este estudio, muchos neurólogos están ahora tratando con deprenil a sus pacientes con Parkinson, especialmente durante las fases iniciales de la enfermedad. Estudios más recientes han encontrado que el deprenil no protege a las neuronas dopaminérgicas indefinidamente (Shoulson y cols., 2002), pero los investigadores están tratando de poner a punto otros compuestos con efectos neuroprotectores más duraderos.

noradrenalina Una de las catecolaminas, neurotransmisor que se encuentra en el encéfalo y en la división simpática del sistema nervioso neurovegetativo.

adrenalina Una de las catecolaminas, hormona segregada por la médula suprarrenal. También actúa como neurotransmisor en el encéfalo.

ácido fusárico Fármaco que inhibe la actividad de la enzima dopamina-β-hidroxilasa, bloqueando la producción de noradrenalina.

moclobemida Fármaco que bloquea la actividad de la enzima MAO-A. Actúa como un agonista noradrenérgico.

locus coeruleus Grupo de somas neuronales de color oscuro pertenecientes a neuronas de noradrenalina que se localizan en la protuberancia, cerca del extremo rostral del suelo del cuarto ventrículo.

Noradrenalina

Ya que la **noradrenalina (NA)**, al igual que la ACh, se encuentra en neuronas del sistema nervioso neurovegetativo, este neurotransmisor ha recibido mucha atención experimental. Hay que señalar que los términos *adrenalina* y *epinefrina* son sinónimos, como lo son *noradrenalina* y *norepinefrina*. Veamos porqué. La **adrenalina** es una hormona producida por la médula suprarrenal, la parte central («núcleo») de las glándulas suprarrenales, localizadas justo por encima de los riñones. La adrenalina también actúa como un neurotransmisor en el encéfalo, pero es de menor importancia comparado con la noradrenalina. En latín, *ad renal* significa «hacia el riñón». En griego, se podría decir *epi nephron* («sobre el riñón»); de ahí el término *epinefrina*. Este último término ha sido adoptado por los farmacólogos (anglosajones²), probablemente debido a que una empresa farmacéutica se reservó los derechos comerciales de la palabra *adrenalina*. (En este libro nos referiremos al neurotransmisor como *noradrenalina*). La forma aceptada del adjetivo es *noradrenérgico*; suponemos que *norepinefrinérgico* (del inglés, *norepinephrinergetic*) nunca se hará popular, ya que es demasiado largo.

Ya hemos visto la vía de biosíntesis para la noradrenalina en la figura 4.12. El compuesto AMPT, que previene la conversión de tiroxina a L-DOPA, bloquea la producción de noradrenalina así como de dopamina (paso 2 de la figura 4.5).

Muchos neurotransmisores son sintetizados en el citoplasma del botón terminal y entonces almacenados en vesículas sinápticas nuevamente formadas. Sin embargo, para la noradrenalina el paso final de síntesis ocurre dentro de las propias vesículas. Las vesículas están al inicio llenas de dopamina. Entonces, la dopamina es convertida en noradrenalina a través de la acción de la enzima dopamina-beta-hidroxilasa, localizada en las vesículas. El compuesto **ácido fusárico** inhibe la actividad de la enzima dopamina-beta-hidroxilasa y bloquea así la producción de noradrenalina sin afectar la producción de dopamina.

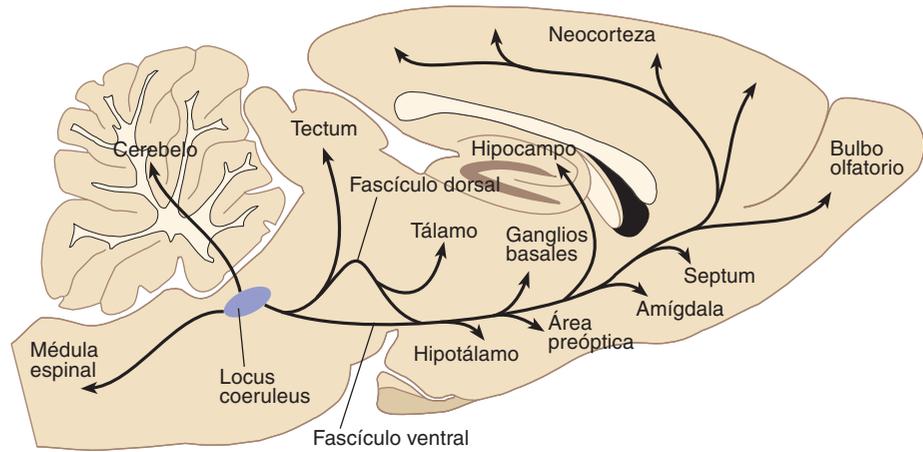
El exceso de noradrenalina en el botón terminal es destruido por la monoamino oxidasa tipo A. el fármaco **moclobemida** bloquea específicamente la MAO-A, y de ahí que funcione como un agonista noradrenérgico.

Casi todas las regiones del encéfalo reciben aferencias de neuronas noradrenérgicas. Los cuerpos celulares de la mayoría de estas neuronas están localizados en 7 regiones de la protuberancia y el bulbo raquídeo y una región del tálamo. Los cuerpos celulares de los sistemas noradrenérgicos más importantes comienzan en el **locus coeruleus**. Un núcleo localizado en la protuberancia dorsal. Los axones de

² Sin embargo, los farmacólogos españoles suelen utilizar el término adrenalina, así como el de noradrenalina, para referirse a estas sustancias endógenas. (N. de la R.)

figura 4.16

Sección mediosagital esquemática del encéfalo de una rata, mostrando las localizaciones de los grupos de neuronas noradrenérgicas más importantes y la distribución de sus axones y botones terminales. (Modificado de Cotman y McGaugh, 1980.)



estas neuronas proyectan a las regiones mostradas en la figura 4.16.

Como se verá más tarde, el principal efecto de la activación de estas neuronas es un aumento en la vigilancia-atención de acontecimientos del entorno (véase la **figura 4.16**).

La mayoría de las neuronas que liberan noradrenalina no lo realizan a través de los botones terminales al final de las ramas axónicas. En lugar de ello, usualmente la liberan a través de las **varicosidades axónicas**, dilataciones redondeadas de las ramificaciones axónicas. Estas varicosidades dan a las ramificaciones axónicas de las neuronas catecolaminérgicas la apariencia de cadenas de cuentas (collar o rosario).

Existen varios tipos de receptores noradrenérgicos, identificados por su diferente sensibilidad a varios compuestos. De hecho, estos receptores suelen denominarse receptores *adrenérgicos*, más que receptores *noradrenérgicos*, ya que son sensibles a la adrenalina así como a noradrenalina. Las neuronas del sistema nervioso central contienen *receptores adrenérgicos* β_1 y β_2 y *receptores adrenérgicos* α_1 y α_2 . Los cuatro tipos de receptores se hallan también en varios órganos del cuerpo aparte del encéfalo y son responsables de los efectos de las catecolami-

nas cuando actúan como hormonas fuera del sistema nervioso central. Un quinto tipo de receptor adrenérgico, el receptor β_3 , se encuentra sólo fuera del sistema nervioso central, principalmente en el tejido adiposo (grasa). En el encéfalo, todos los autorreceptores parecen ser del tipo α_2 (el fármaco **clonidina** estimula los autorreceptores α_2 y por ello funciona como antagonista). Todos los receptores adrenérgicos son metabotrópicos, acoplados a proteínas G que controlan la producción de segundos mensajeros.

Los receptores adrenérgicos producen tanto efectos excitatorios como inhibitorios. En general, los efectos

varicosidad axónica Región dilatada de un axón que contiene vesículas sinápticas y libera neurotransmisores o neuromoduladores.

clonidina Fármaco que estimula los receptores noradrenérgicos α_2 presinápticos y por tanto actúa como un antagonista, al suprimir la síntesis y liberación de noradrenalina.

serotonina (5-HT) Indolamina neurotransmisora, también llamada 5-hidroxitriptamina.

PCPA Fármaco que inhibe la actividad de la triptófano hidroxilasa e interfiere en la síntesis de serotonina.

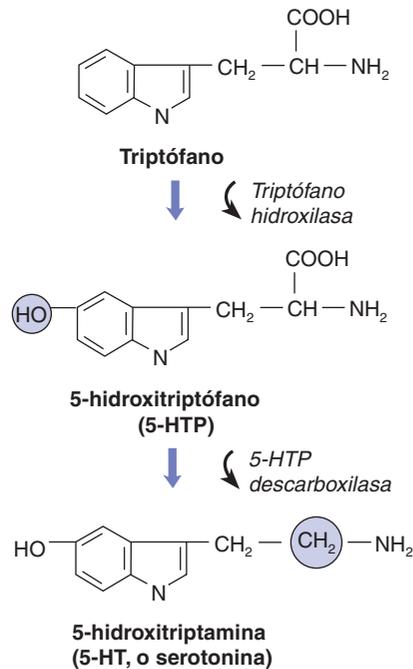


figura 4.17

Biosíntesis de serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT).

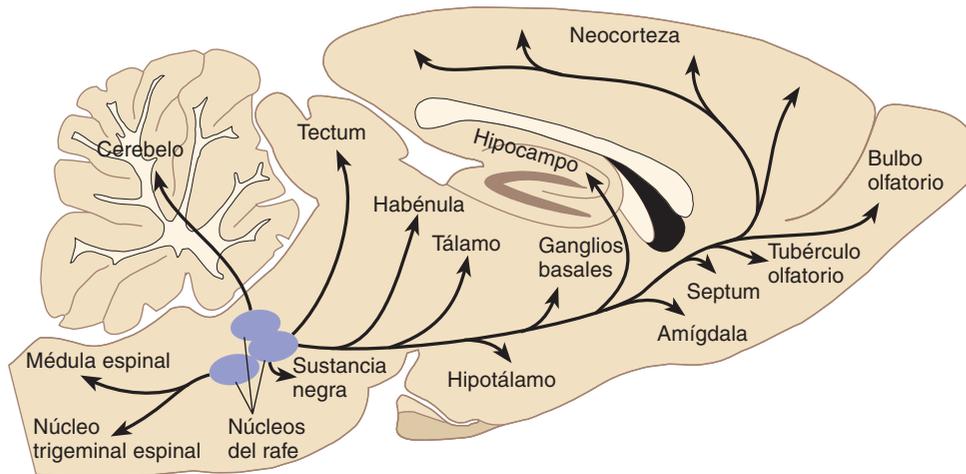


figura 4.18

Sección sagital media esquemática del encéfalo de rata, mostrando las localizaciones de los grupos principales de neuronas serotoninérgicas y la distribución de sus axones y botones terminales. (Modificado de Consolazione y Cuello, 1982.)

comportamentales de la liberación de NA son excitatorios. En el encéfalo, los receptores α_1 producen un lento efecto de despolarización (excitatorio) en la membrana postsináptica, mientras que los receptores α_2 producen una lenta hiperpolarización. Los dos tipos de receptores beta aumentan la reactividad de la neurona postsináptica a sus aferencias excitatorias, lo cual presumiblemente está asociado al papel que este neurotransmisor juega en el nivel de alerta. Las neuronas noradrenérgicas —en particular los receptores α_2 — están asimismo implicadas en la conducta sexual y en el control del apetito.

Serotonina

El tercer neurotransmisor de monoaminas, la **serotonina** (también llamado **5-HT**, o 5-hidroxitriptamina), ha recibido también mucha atención experimental. Sus efectos comportamentales son complejos. La serotonina interviene en la regulación del estado de ánimo, en el control de la ingesta de alimentos, del sueño y del nivel de activación, y en la regulación del dolor. Las neuronas serotoninérgicas están implicadas, de alguna manera, en el control de los sueños.

El precursor de la serotonina es el aminoácido *triptófano*. La enzima *triptófano hidroxilasa* añade un grupo hidroxilo, produciendo *5-HTP* (5-hidroxitriptófano). La enzima *5-HTP descarboxilasa* elimina un grupo carboxilo de 5-HTP, y el resultado es 5-HT (serotonina) (véase la *figura 4.17*). El compuesto **PCPA** (*p*-clorofenilalanina) bloquea la actividad de triptófano hidroxilasa y por tanto funciona como un antagonista serotoninérgico.

Los cuerpos celulares de las neuronas serotoninérgicas se encuentran en nueve conglomerados, la mayoría de ellos localizados en los núcleos del rafe del mesencéfalo, protuberancia y bulbo raquídeo. Los dos grupos más importantes se encuentran en los núcleos del rafe medial y dorsal, y ceñiremos nuestra exposición a éstos. La palabra *rafe* significa «costura» o «pliegue» y se refiere al hecho que muchos de los núcleos del rafe se encuentran en la

línea media del tronco del encéfalo, o cerca de ella. Tanto los núcleos del rafe dorsal como medial proyectan los axones a la corteza cerebral. Además, las neuronas del rafe dorsal inervan los ganglios basales, y las del rafe medial inervan la circunvolución dentada, una parte de la formación hipocampal. Estas y otras conexiones se muestran en la *figura 4.18*.

Como la noradrenalina, 5-HT se libera desde las varicosidades más que desde los botones terminales. De hecho, hay dos tipos de fibras axónicas serotoninérgicas, que parecen tener funciones diferentes. El **sistema D** se origina en el núcleo dorsal del rafe. Sus fibras axónicas son finas, delgadas, con varicosidades largas y delgadas. No parece que estas varicosidades establezcan sinapsis, es decir, la 5-HT que liberan se difunde a través de toda la región, actuando como un neuromodulador. El **sistema M** se origina en el núcleo medial de rafe. Sus fibras axónicas son gruesas, y las varicosidades son redondeadas, semejantes a las cuentas de una cadena. Parece ser que estas varicosidades se localización al lado de las membranas postsinápticas, formando sinapsis convencionales. La *figura 4.19* es una microfotografía de los dos tipos de fibras, localizadas en el prosencéfalo. Las fibras pertenecientes al sistema D están indicadas con pequeñas flechas, y aquellas pertenecientes al sistema M se indican con grandes flechas abiertas. Casi con seguridad, estos dos

sistema D sistema de neuronas serotoninérgicas que se origina en el núcleo del rafe dorsal. Sus ramas axónicas son finas, con varicosidades en forma de huso que no parecen formar sinapsis con otras neuronas.

sistema M Sistema de neuronas serotoninérgicas que se origina en el núcleo del rafe medial. Sus fibras axónicas son gruesas y redondeadas y parecen establecer sinapsis convencionales con otras neuronas.

sistemas tienen efectos comportamentales distintos (véase la *figura 4.19*).

Los investigadores han identificado al menos nueve tipos diferentes de receptores de serotonina: 5-HT_{1A-1B}, 5-HT_{1D-1F}, 5-HT_{2A-2C} y 5-HT₃. De éstos, los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} funcionan como autorreceptores presinápticos. En los núcleos de rafe dorsal y medial, los receptores 5-HT_{1A} funcionan como autorreceptores en la membrana de las dendritas y el soma. Todos los receptores 5-HT son metabotrópicos excepto el receptor 5-HT₃, que es ionotrópico. El receptor 5-HT₃ controla un canal de cloro, lo que significa que produce potenciales postsinápticos inhibitorios. Parece ser que estos receptores desempeñan un papel en la náusea y el vómito, ya que los antagonistas de 5-HT₃ han resultado ser útiles para el tratamiento de los efectos colaterales de la quimioterapia y la radioterapia en el tratamiento del cáncer. Los farmacéuticos han descubierto compuestos que funcionan como agonistas o antagonistas para algunos, pero no todos, los tipos de receptores 5-HT.

Los compuestos que inhiben la recaptación de serotonina han encontrado un lugar muy importante en el tratamiento de las enfermedades mentales. El más conocido de estos, la **fluoxetina** (Prozac), se utiliza para tratar la depresión, algunas formas de trastornos de ansiedad, y el trastorno obsesivo-compulsivo. Estos trastornos —y su tratamiento— se discuten en los capítulos 16 y 17. Otro compuesto, **fenfluramina**, que causa la liberación de serotonina así como inhibe su recaptación, se ha utilizado como un supresor del apetito en el tratamiento de la obesidad. En el capítulo 12 se discute

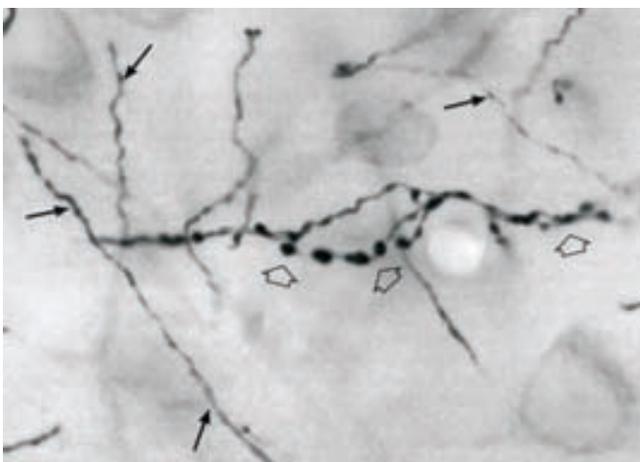


figura 4.19

Microfotografía de fibras axónicas pertenecientes a los sistemas de neuronas serotoninérgicas tipo D (flechas pequeñas) y tipo M (flechas grandes).

(From Törk, I. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1990, 600, 9–35.)

el tema de la obesidad y su control en términos de fármacos.

Varias drogas alucinógenas producen sus efectos interactuando con la transmisión serotoninérgica. El **LSD** (dietilamida del ácido lisérgico) produce alteraciones de la percepción visual que algunos encuentran imponentes y fascinantes pero que a otros simplemente les asustan. Esta droga, que es efectiva en dosis extremadamente bajas, es un agonista directo de los receptores postsinápticos 5-HT_{2A} localizados en el prosencéfalo.

Otra droga, el **MDMA** (metilendioximetanfetamina), es tanto agonista noradrenérgico como serotoninérgico y tiene efectos tanto excitatorios como alucinógenos. Como su pariente la anfetamina, el MDMA (popularmente llamado éxtasis) provoca que los transportadores noradrenérgicos funcionen en marcha reversa, lo que origina la liberación de noradrenalina, e inhibiendo su recaptación. Este lugar de acción es aparentemente responsable de los efectos excitatorios de la droga. El MDMA también causa que los transportadores serotoninérgicos funcionen en modo reverso, y este lugar de acción es aparentemente responsable de los efectos alucinógenos de la droga. Desafortunadamente, la investigación indica que el MDMA puede dañar las neuronas serotoninérgicas y causar déficits cognitivos. Estos efectos se describen con más detalle en el capítulo 18.

Aminoácidos

Hasta ahora, todos los neurotransmisores que se han descrito son sintetizados en las neuronas: la acetilcolina a partir de colina, las catecolaminas mediante transformación del aminoácido tirosina, y la serotonina a partir del aminoácido triptófano. Algunas neuronas segregan aminoácidos simples como neurotransmisores. Ya que los aminoácidos son utilizados para la síntesis de proteínas por todas las células del encéfalo, es difícil demostrar que un aminoácido particular es un neurotransmisor. Sin embargo, los investigadores sospechan que al menos ocho aminoácidos pueden servir como neurotransmisores en el sistema nervioso central de los mamíferos. Como se vio en la introducción de esta sección, tres de ellos son especialmente importantes ya que son los neurotransmisores más comunes en el SNC: glutamato, ácido gamma-aminobutírico (GABA) y glicina.

fluoxetina Fármaco que inhibe la recaptación de serotonina.

fenfluramina Fármaco que estimula la liberación de serotonina.

LSD Fármaco que estimula los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}.

MDMA Droga que funciona como agonista serotoninérgico y noradrenérgico, conocido también como éxtasis. Tiene efectos excitatorios y alucinógenos.

Glutamato

Ya que el **glutamato** (también denominado *ácido glutámico*) y el GABA se encuentran en organismos muy simples, muchos investigadores creen que estos neurotransmisores son los primeros en haberse desarrollado. Además de producir los potenciales postsinápticos activando los receptores postsinápticos, también ejercen efectos excitatorios directos (ácido glutámico) y efectos inhibitorios (GABA) en los axones; estos transmisores elevan o disminuyen los umbrales de excitación, afectando así el grado en el que se producen los potenciales de acción. Estos efectos directos sugieren que estas sustancias tenían un papel general modulador, incluso antes del desarrollo evolutivo de las moléculas con capacidad receptora específica.

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del encéfalo y la médula espinal. Es producido en abundancia por los procesos metabólicos de las células. No existe una manera efectiva de prevenir su síntesis sin interrumpir otras actividades de la célula.

Los investigadores han descubierto cuatro tipos de receptores para glutamato. Tres de estos receptores son ionotrópicos y son denominados así en referencia a los ligandos artificiales que los estimulan: el **receptor NMDA**, el **receptor AMPA**, y el **receptor cainato**. El otro receptor para glutamato —el **receptor metabotrópico glutamatérgico**— es (¡obviamente!) metabotrópico. De hecho, parece haber al menos siete receptores para glutamato distintos, pero poco se sabe acerca de sus funciones, excepto que algunos de ellos sirven como autorreceptores presinápticos. El receptor AMPA es el receptor para glutámico más común. Controla un canal de sodio, de manera que cuando el glutamato se liga al lugar de unión, produce potenciales excitatorios postsinápticos. El receptor para cainato posee efectos similares.

El receptor NMDA tiene algunas características especiales y muy importantes. Contiene al menos seis lugares distintos de unión: cuatro localizados en el exterior del receptor y dos localizados dentro del canal iónico. Cuando se abre, el canal iónico controlado por el receptor NMDA permite la entrada de iones de sodio y calcio en la célula. El influjo de estos dos iones causa una despolarización, claro está, pero la entrada de calcio (Ca^{2+}) es especialmente importante. El calcio sirve como segundo mensajero, uniéndose —y activando— a varias enzimas en la célula. Estas enzimas tienen profundos efectos en las propiedades bioquímicas y estructurales de la célula. Como se verá, un resultado importante es la alteración en las características de la sinapsis que constituye una de las piedras angulares de la memoria recién formada. Estos efectos de los receptores NMDA serán discutidos con mayor detalle en el capítulo 13. El compuesto **AP5** (2-amino-5-fosfonopentanoato), bloquea el lugar de unión del glutamato en el receptor NMDA y altera la plasticidad sináptica así como ciertas formas de aprendizaje.

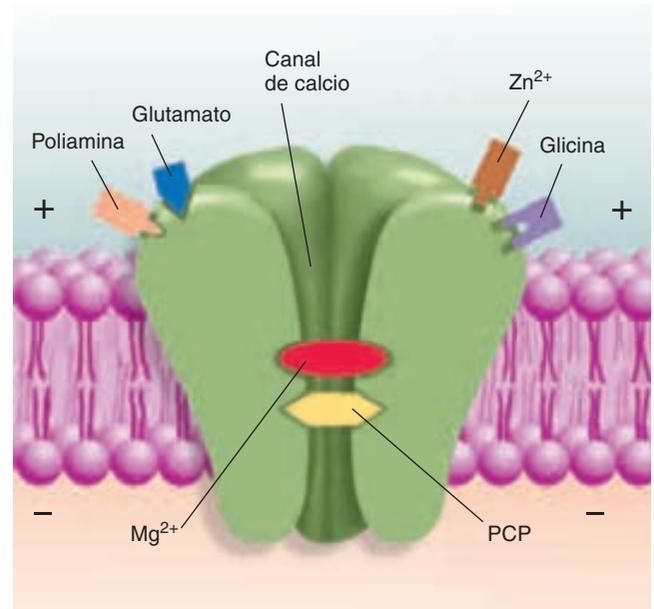


figura 4.20

Representación esquemática de un receptor NMDA y de sus diferentes lugares de unión.

La figura 4.20 muestra un diagrama esquemático de un receptor NMDA y de sus lugares de unión. Obviamente, el glutamato se liga a uno de estos lugares, o de lo contrario no se llamaría receptor para glutamato. Sin embargo, el glutamato *per se* no puede abrir el canal de calcio. Para que esto ocurra, una molécula de glicina debe ligarse al lugar de unión de la glicina, localizada en la parte externa del receptor. Todavía no se sabe por qué se requiere la glicina —la cual también sirve como neurotransmisor inhibitorio en algunas partes del sistema nervioso central— para la apertura de este canal iónico) (véase la *figura 4.20*).

glutamato Aminoácido, el neurotransmisor excitatorio más importante del encéfalo.

receptor NMDA Es un receptor ionotrópico especializado para glutamato que controla un canal iónico que en condiciones normales está bloqueado por un ión Mg^{2+} ; tiene, además, otros lugares de unión.

receptor AMPA Receptor ionotrópico para glutamato que controla un canal de sodio; se estimula por AMPA.

receptor para cainato Receptor ionotrópico de glutamato que controla un canal de sodio; se estimula por ácido cainico.

receptor metabotrópico de glutamato Categoría de receptores metabotrópicos sensibles al glutamato.

AP5 (2-amino-5-fosfonopentanoato). Fármaco que bloquea el lugar de unión del glutamato en el receptor NMDA.

Un requerimiento adicional para la apertura del canal de calcio, es que el ión de magnesio no esté ligado al lugar de unión del magnesio, localizado dentro del canal. Bajo condiciones normales, cuando la membrana postsináptica está en potencial de reposo, un ión de magnesio (Mg^{2+}) es atraído al lugar de unión del magnesio y bloquea el canal de calcio. Si una molécula de glutamato se une a su lugar de unión, el canal se ensancha, pero el ión magnesio aún lo bloquea, de manera que el calcio no puede entrar en la neurona postsináptica. Sin embargo, si la membrana postsináptica está parcialmente despolarizada, el ión magnesio es repelido de su lugar de unión. Así, el receptor NMDA se abre sólo si el glutamato está presente y la membrana postsináptica está despolarizada. El receptor NMDA entonces, es un canal iónico dependiente de voltaje y neurotransmisor (véase la *figura 4.20*).

¿Qué hay en cuanto a los otros tres lugares de unión? Si un ión de zinc se liga al lugar de unión del zinc, la actividad del receptor NMDA disminuye. Por otro lado, el lugar de unión para las poliaminas tiene un efecto facilitador. (Las poliaminas son compuestos químicos que han demostrado ser importantes en el crecimiento y desarrollo de los tejidos. La importancia del lugar de unión de las poliaminas todavía no se comprende). El lugar del **PCP**, localizado dentro del canal iónico cerca del lugar de unión del magnesio, se une con una droga alucinógena, el PCP (fenciclidina, también llamada polvo de ángel). El PCP funciona como un antagonista indirecto: cuando se liga a su lugar de unión, los iones de calcio no pueden pasar a través del canal iónico. El PCP es una droga sintética y no es producida por el encéfalo. Por tanto, no es el ligando natural del lugar de unión del PCP. Se desconoce todavía la naturaleza de éste ligando endógeno y cuales son sus funciones útiles. Los síntomas comportamentales del PCP se indican en la *tabla 4.2*.

tabla 4.2

Síntomas comportamentales producidos por fenciclidina (PCP)

Alteración de la imagen corporal
Sentimientos de aislamiento y soledad
Desorganización cognitiva
Somnolencia y apatía
Negativismo y hostilidad
Sentimientos de euforia y embriaguez
Estados pseudoníricos

Fuente: Modificado de Feldman, Meyer y Quenzer, 1997.

Varias drogas afectan a las sinapsis glutamatérgicas. Como ya se sabe, NMDA, AMPA y cainato funcionan como agonistas directos de los receptores denominados tras ellos. Además, una de las drogas más comunes —el alcohol— funciona como antagonista de los receptores NMDA. Como se verá en el capítulo 18, este efecto es el responsable de los ataques que pueden ser provocados por la repentina abstinencia o retirada de un prolongado y fuerte consumo de alcohol.

GABA

El **GABA** (ácido gamma-aminobutírico) se produce del ácido glutámico por la acción de una enzima (ácido glutámico descarboxilasa, o GAD) que elimina un grupo carboxilo. El compuesto **aliglicina** inactiva al GAD e impide así la síntesis de GABA (paso 2 de la figura 4.5). El GABA es un neurotransmisor inhibitorio, que parece estar ampliamente distribuido en todo el encéfalo y la médula espinal. Se han identificado dos receptores GABA: $GABA_A$ y $GABA_B$. El receptor $GABA_A$ es ionotrópico y controla un canal de cloro; el receptor $GABA_B$ es metabotrópico y controla un canal de potasio.

Como ya se sabe, las neuronas están interconectadas en el encéfalo profusamente. Sin la actividad de las sinapsis inhibitorias, estas interconexiones dejarían al encéfalo inestable, es decir, a través de las sinapsis excitatorias de las neuronas, excitarían a sus vecinas, las cuales excitarían entonces a *sus vecinas*, las cuales excitarían las neuronas originalmente activas, y así, hasta que todas las neuronas del encéfalo descargarían incontroladamente. De hecho, esto ocurre a veces, y se denomina una *convulsión epiléptica* (la *epilepsia* es un trastorno neurológico caracterizado por convulsiones). Normalmente, las neuronas que segregan GABA, presentes en gran cantidad en el encéfalo, aportan una influencia inhibitoria. Algunos investigadores creen que una de las causas de la epilepsia es una anomalía bioquímica de las neuronas secretoras de GABA o de los receptores GABA.

Al igual que los receptores NMDA, los receptores $GABA_A$ son complejos; contienen al menos cinco lugares de unión diferentes. El primer lugar de unión es, por supuesto, para GABA. El compuesto **muscimol** (derivado del agonista de ACh, muscarina) funciona como un

PCP Fenciclidina, fármaco que se une al lugar de PCP del receptor de NMDA y actúa como un agonista indirecto.

GABA Aminoácido, el principal neurotransmisor inhibitorio del encéfalo.

aliglicina Fármaco que inhibe la actividad de la descarboxilasa de ácido glutámico, bloqueando la síntesis de GABA.

muscimol Agonista directo del lugar de unión de GABA del receptor $GABA_A$.

agonista directo para este lugar (paso 6 de la figura 4.5). Otro compuesto, la **bicuculina**, bloquea este lugar de unión del GABA_A, funcionando como un antagonista directo (paso 7 de figura 4.5). Un segundo lugar en el receptor GABA_A se une a una clase de compuestos tranquilizantes llamados **benzodiacepinas**. Éstos incluyen al diacepam (Valium) y al clordiacepóxido (Librium), que son utilizados para reducir la ansiedad, promover el sueño, reducir la actividad epiléptica y producir relajación muscular. El tercer lugar se une a los barbitúricos. El cuarto lugar, a varios esteroides, incluyendo algunos empleados para producir anestesia general. El quinto lugar se une con picrotoxina, un veneno encontrado en un arbusto o mata del este de la India. Además, el alcohol se une a uno de estos lugares—probablemente el lugar de unión de las benzodiacepinas. (véase la **figura 4.21**).

Los barbitúricos, drogas que se unen al lugar de unión esteroide, y las benzodiacepinas, ambas promueven la actividad del receptor GABA_A; por tanto, todos estos compuestos funcionan como agonistas indirectos. Las benzodiacepinas son **ansiolíticos** muy efectivos, o compuestos que «disuelven la ansiedad». Son utilizadas a menudo para tratar personas con trastornos de ansiedad. Además, algunas benzodiacepinas funcionan como efectiva medicación para dormir, y otras son utilizadas para tratar algunos tipos de crisis epilépticas.

A bajas dosis, los barbitúricos tienen un efecto calmante. En dosis progresivamente mayores producen dificultad al andar y hablar, inconsciencia, coma y muerte.

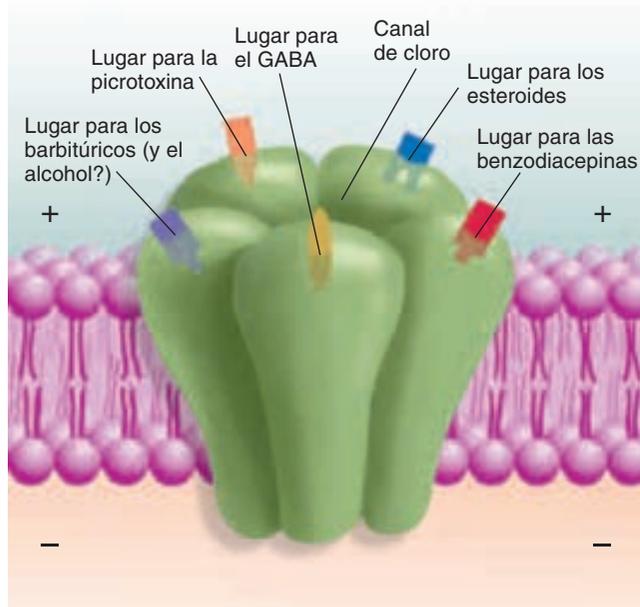


figura 4.21

Representación esquemática de un receptor GABA_A y de sus diferentes lugares de unión.

Aunque los veterinarios utilizan algunas veces barbitúricos para producir anestesia para la cirugía, el índice terapéutico —el ratio entre una dosis que produce anestesia y una que causa depresión fatal de los centros respiratorios del encéfalo— es pequeño. Como consecuencia, estos compuestos se utilizan raramente para producir anestesia en seres humanos.

La picrotoxina tiene efectos opuestos a los de las benzodiacepinas y los barbitúricos: *inhibe* la actividad del receptor GABA_A, funcionando así como un antagonista indirecto. En dosis suficientemente altas, este compuesto causa convulsiones.

Varias hormonas esteroideas son normalmente producidas en el cuerpo, y algunas hormonas relacionadas con la progesterona (la principal hormona de embarazo) actúan en el lugar de unión de los esteroides del receptor GABA_A, produciendo un efecto sedante. Sin embargo, el encéfalo no produce Valium, barbitúricos o picrotoxina. Cuáles son los ligandos naturales para estos lugares de unión? Hasta ahora, la mayor parte de la investigación se ha concentrado en el lugar de unión de las benzodiacepinas. Estos lugares de unión son más complejos que los otros. Pueden ser activados por compuestos como las benzodiacepinas, que promueven la actividad del receptor y por tanto funcionan como agonistas indirectos. También pueden ser activados por otros compuestos que tiene el efecto contrario—que inhiben la actividad del receptor, por tanto funcionando como antagonistas indirectos. Presumiblemente, el encéfalo produce ligandos naturales que actúan como agonistas indirectos o antagonistas en el lugar de unión de las benzodiacepinas, pero hasta ahora, tales compuestos químicos no han sido identificados.

¿Qué hay en cuanto al receptor GABA_B? Este receptor metabotrópico, acoplado a una proteína G, funciona tanto como receptor postsináptico como autorreceptor presináptico. Un agonista GABA_B, baclofen, funciona como una relajante muscular. Otro compuesto, el CGP 335348, funciona como un antagonista. La activación de los receptores GABA_B abren los canales de potasio, produciendo potenciales postsinápticos inhibitorios hiperpolarizantes.

Glicina

El aminoácido **glicina** parece ser el neurotransmisor inhibitorio en la médula espinal y las zonas más inferiores

bicuculina Antagonista directo del lugar de unión de GABA del receptor GABA_A.

benzodiacepina Subtipo de fármaco ansiolítico, agonista indirecto del receptor GABA_A.

ansiolítico Efecto reductor de la ansiedad.

glicina Aminoácido, neurotransmisor inhibitorio muy importante en el tronco del encéfalo y la médula espinal.

del encéfalo. Poco se sabe sobre su vía de biosíntesis; hay varias posibles vías, pero no se sabe lo suficiente para decidir cómo producen las neuronas glicina. La bacteria que causa el tétanos (trismo o contracción tetánica de los músculos maseteros) libera un compuesto químico que impide la liberación de glicina (y también de GABA); la supresión del efecto inhibitorio de estas sinapsis causan la contracción continua de los músculos.

El receptor para glicina es ionotrópico, y controla un canal de cloro. Así, cuando está activo, produce potenciales inhibitorios postsinápticos. El compuesto **estricnina**, un alcaloide encontrado en las semillas de *strychnos nux vomica*, un árbol que se encuentra en la India, funciona como un antagonista de glicina. El estricnina es muy tóxico, e incluso dosis relativamente pequeñas causan convulsiones y muerte. No se han encontrado todavía compuestos que funcionen como agonistas específicos de glicina.

Los investigadores han descubierto que algunos botones terminales en el encéfalo liberan tanto glicina como GABA (Jonas, Bischofberger, y Sandkühler, 1998; Nicoll y Malenka, 1998). La ventaja aparente de la coliberación de estos dos neurotransmisores inhibitorios es la producción de potenciales postsinápticos rápidos y duraderos: la glicina estimula los receptores ionotrópicos rápidos y el GABA estimula receptores metabotrópicos de larga duración. Obviamente, la membrana postsináptica en estas sinapsis contiene receptores tanto de glicina como de GABA.

Péptidos

Estudios recientes han descubierto que las neuronas del sistema nervioso central liberan una gran variedad de péptidos. Los péptidos consisten en dos o más aminoácidos unidos por enlaces de péptidos. Todos los péptidos que se han estudiado hasta ahora son producidos por moléculas precursoras. Estos precursores son largos polipéptidos que son fragmentados en segmentos por enzimas especiales. Una neurona manufactura tanto los polipéptidos como las enzimas que necesita para romperlas en el lugar adecuado. Las secciones apropiadas son retenidas, y las otras son destruidas. Ya que la síntesis de los péptidos tiene lugar en el soma, las vesículas que contienen estos compuestos químicos tienen que ser repartidas a los botones terminales por transporte axoplásmico.

Los péptidos son liberados desde todas las partes del botón terminal, no desde la zona activa; así, sólo una parte de las moléculas es liberada en el espacio sináptico. El resto presumiblemente actúa en receptores pertenecientes a otras células en la vecindad. Una vez liberados, los péptidos son destruidos por las enzimas. No existe un mecanismo de recaptación y reciclaje de péptidos.

Varios péptidos diferentes son liberados por las neuronas. Aunque la mayor parte de los péptidos parecen funcionar como neuromoduladores, algunos actúan como neurotransmisores. Una de las familias de péptidos mejor

conocidas son los **opioides endógenos**. (*Endógeno* significa «producido dentro»; *opioides* significa «como el opio»). Hace varios años se hizo evidente que los opiáceos (compuestos como el opio, la morfina o la heroína) reducen el dolor porque tienen distintos efectos en el encéfalo. (Téngase en cuenta que el término *opioides* se refiere a compuestos químicos endógenos, mientras que *opiáceo* se refiere a fármacos). Pert, Snowman y Zinder (1974) descubrieron que las neuronas de una región delimitada del encéfalo contienen receptores especializados que responden a los opiáceos. Entonces, poco después del descubrimiento del receptor opiáceo, otros neurocientíficos descubrieron los ligandos naturales de estos receptores (Terenius y Wahlström, 1975; Hughes y cols., 1975), a los cuales llamaron **encefalinas** (de la palabra griega *enkephalos*, «en la cabeza»). Ahora se sabe que las encefalinas son sólo dos miembros de la familia de los opioides endógenos, los cuales son sintetizados de uno tres largos péptidos que funcionan como precursores. Además, se sabe que hay al menos tres tipos distintos de receptores para opioides: μ (μ), δ (δ) y κ (κ).

Varios sistemas neurales distintos son activados cuando los receptores opioides son estimulados. Un tipo produce analgesia, otro inhibe las respuestas defensivas típicas de cada especie como huida o esconderse, y otro estimula un sistema de neuronas involucradas en el reforzamiento (refuerzo). El último efecto explica por qué habitualmente se abusa de los opiáceos. Las situaciones que originan la liberación de opioides endógenos por las neuronas son discutidas en el capítulo 7, y los mecanismos cerebrales de la adicción a opiáceos se discuten en el capítulo 18.

Hasta ahora, los farmacéuticos han desarrollado sólo dos tipos de fármacos que afectan a la comunicación neuronal como los opioides: agonistas y antagonistas directos. Muchos opiáceos sintéticos, incluyendo la heroína (dihidromorfina) y percodan (levorfanol), han sido desarrollados y son usados clínicamente como analgésicos (paso 6 de figura 4.5). También han sido desarrollados varios bloqueantes de los receptores opioides (paso 7 de la figura 4.5). Uno de ellos, la **naloxona**, se utiliza en clínica para revertir la intoxicación de opiáceos. Este compuesto ha salvado la vida de muchos adictos a las drogas que hubieran muerto por sobredosis de heroína. Y como se vio antes en este capítulo, la naloxona se utilizó para demostrar que la administración de un placebo puede causar analgesia estimulando la liberación de opioides endógenos.

estricnina Antagonista directo del receptor de glicina.

opioides endógenos Péptidos secretados por el encéfalo que actúan como los opiáceos.

encefalina Uno de los opioides endógenos.

naloxona Fármaco que bloquea los receptores para opiáceos.

Como se vio en el capítulo 2, muchos botones terminales contienen dos tipos distintos de vesículas sinápticas, cada una llena con una sustancia diferente. Estos botones terminales liberan péptidos junto con un neurotransmisor «clásico» (uno de los cuales se acaba de describir). La razón principal de la coliberación de péptidos es su habilidad para regular la sensibilidad de los receptores presinápticos o postsinápticos al neurotransmisor. Por ejemplo, los botones terminales del nervio salivar del gato (que controla la secreción de la saliva) libera tanto acetilcolina como un péptido llamado VIP. Cuando los axones disparan a un ritmo bajo sólo se libera acetilcolina y sólo se libera un poco de saliva. A un ritmo mayor, se segregan tanto acetilcolina como VIP, y el VIP aumenta dramáticamente la sensibilidad de los receptores muscarínicos en la glándula salivar a ACh; así, se libera más saliva.

También se encuentran en el encéfalo varias hormonas peptídicas, donde funcionan como neuromoduladores. En algunos casos, los péptidos periféricos y centrales llevan a cabo funciones relacionadas. Por ejemplo, fuera del sistema nervioso central la hormona angiotensina actúa directamente en los riñones y en las venas para producir efectos que ayuden al organismo a arreglárselas con la pérdida de líquido, y dentro del sistema nervioso central, circuitos de neuronas que utilizan la angiotensina como un neurotransmisor llevan a cabo funciones similares, incluyendo la activación de circuitos neurales que producen sed.

Muchos péptidos producidos en el encéfalo tienen efectos comportamentales interesantes, que se discutirán en capítulos posteriores.

Lípidos

Varias sustancias derivadas de los lípidos pueden funcionar para transmitir mensajes intra o entre células. Al menos dos de ellas parecen ser **canabinoides** —ligandos naturales para los receptores que son responsables de los efectos fisiológicos del ingrediente activo en la marihuana. Matsuda y cols (1990) descubrieron que el THC (tetrahidrocannabinol, el compuesto activo de la marihuana) estimula los receptores cannabinoides localizados en regiones específicas del encéfalo (véase la *figura 4.22*). Hasta la fecha se han descubierto dos tipos de receptores para cannabinoides, CB₁ y CB₂, ambos metabotrópicos. Estos receptores pueden afectar canales tanto de calcio como de potasio (Mechoulam y cols., 1998).

El THC produce analgesia y sedación, estimula el apetito, reduce las náuseas causadas por los fármacos utilizados para tratar el cáncer, alivia los ataques de asma, disminuye la presión ocular en pacientes con glaucoma, y reduce los síntomas de ciertos trastornos motores. Por otro lado, el THC interfiere en la concentración y la memoria, altera la percepción visual y auditiva, y distorsiona las percepciones del paso del tiempo (Kunos y Bat-

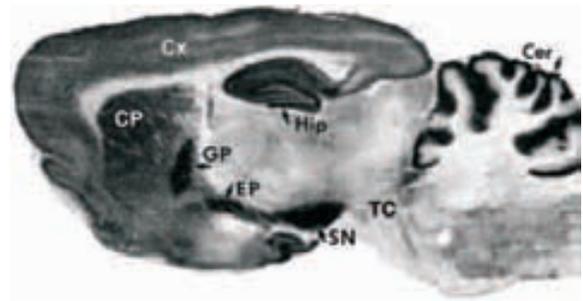


figura 4.22

Imagen de autorradiografía de un corte sagital de encéfalo de rata incubado con una solución que contiene un ligando radioactivo para los receptores de THC. Las zonas oscuras de la imagen corresponden a las zonas con mayor presencia de receptores. (La autorradiografía se describe en el Capítulo 5). (Br St = tronco del encéfalo; Cer = cerebelo; CP = núcleos caudado/putamen; Cx = corteza cerebral; EP = núcleo entopendicular; GP = globo pálido; Hipp = hipocampo; SNr = sustancia negra, parte reticulada).

(Cortesía de Miles Herkeham, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD.)

kai, 2001). Devane y cols. (1992) descubrieron el primer ligando natural para el receptor del THC: una sustancia lipídica que ellos denominaron **anandamida**, del vocablo sánscrito *ananda* o «felicidad». La anandamida parece que es sintetizada bajo demanda; es decir, es producida y liberada como es necesitada y no es almacenada en las vesículas sinápticas. Pocos años tras el descubrimiento de la anandamida, Mechoulam y cols. (1995) descubrieron otro ligando natural, el 2-araquidonilglicerol (2-AG).

Otros de los efectos de la anandamida es la interferencia con el funcionamiento de los receptores 5-HT₃. Como se vio antes, estos receptores están implicados en el vómito; así, el THC actúa como un compuesto antiemético (antivomitivo). Frider y Mechoulam (1996) descubrieron que los efectos comportamentales del THC no se observaban en ratones jóvenes, lo que sugería que el encéfalo inmaduro no disponía de al menos algunos de los mecanismos neurales responsables de estos efectos. En base a esta observación, intentaron controlar la náusea y el vómito causada por quimioterapia para cáncer en jóvenes niños utilizando THC (Abrahamov y cols. 1995). La droga bloqueó satisfactoriamente los efectos colaterales de

canabinoide Lípido; ligando endógeno para los receptores que se unen al THC, el ingrediente activo de la marihuana.

anandamida Primer canabinoide endógeno descubierto, y posiblemente el más importante.

la quimioterapia sin producir los efectos psicotrópicos que produce el THC en adultos. De hecho, los investigadores fueron capaces de administrar dosis muy elevadas de THC que los adultos no hubieran sido capaces de tolerar.

La investigación reciente indica que los cannabinoides endógenos modulan los cambios sinápticos que aparentemente son responsables en el aprendizaje, que explica los efectos del THC en la memoria (Baranaga 2001). Los cannabinoides también parece que juegan un papel esencial en los efectos reforzantes de los opiáceos: una mutación que previene la producción de receptores CB₁ anula los efectos reforzantes de la morfina, pero no de la cocaína, amfetamina o nicotina (Cossu y cols, 2001). Estos efectos de los cannabinoides se discuten en el capítulo 18.

Nucleósidos

Un nucleósido es un compuesto que consiste en una molécula de azúcar unida con una base de purina o pirimidina. Uno de estos compuestos, la **adenosina** (una combinación de ribosa y adenina), funciona como un neuromodulador en el encéfalo.

Se sabe que la adenosina es liberada aparentemente por las neurogliocitos así como por las neuronas, cuando las células están escasas de combustible u oxígeno. La liberación de adenosina activa los receptores cercanos a los vasos sanguíneos y provoca su dilatación, aumentando el flujo de sangre y ayudando a traer más cantidad de las sustancias necesitadas a la región. La adenosina también actúa como un neuromodulador, a través de su acción sobre al menos 3 tipos distintos de receptores para adenosina. Los receptores para adenosina están acoplados a proteínas G, y sus efectos es abrir los canales de potasio, produciendo potenciales postsinápticos inhibitorios. Ya que la adenosina está presente en todas las células, los investigadores todavía no han tenido éxito en la distinción de neuronas que liberan este compuesto químico como un neuromodulador. Por tanto, los circuitos de las neuronas adenosinérgicas aún no han sido identificados.

Ya que los receptores para adenosina suprimen la actividad neural, la adenosina y otros agonistas de los receptores para adenosina tienen generalmente efectos inhibitorios en el comportamiento. De hecho, como se verá en el capítulo 9, algunos investigadores creen que los receptores para adenosina pueden estar implicados en el control del sueño. Una sustancia muy común, la cafeína, bloquea los receptores para adenosina (paso 7 de la figura 4.5) y por tanto produce efectos excitantes.

La cafeína es un alcaloide de sabor amargo que se encuentra en el café, el té, los granos de cacao y otras plantas. En la mayor parte del mundo la mayoría de la población adulta toma **cafeína** cada día —afortunadamente—, sin aparente daño (véase la *tabla 4.3*).

El uso prolongado de la cafeína conduce a una cantidad moderada de tolerancia, y la gente que repentinamente

tabla 4.3

Contenido típico en cafeína del chocolate y varias bebidas

INGREDIENTE	CONTENIDO EN CAFEÍNA
Chocolates	Chocolate en polvo 35 mg/onza
	Chocolate con leche 6 mg/onza
Bebidas	Café, 85 mg/taza de 5 onzas
	Café descafeinado, 3 mg/taza de 5 onzas
	Té (infusión 3 minutos), 28 mg/taza de 5 onzas
	Cacao o Chocolate caliente, 30 mg/taza de 5 onzas
	Refresco de cola, 30-46 mg/envase de 12 onzas

Fuente: Basado en datos de Somani y Gupta, 1988.
1 onza = 28 g

deja de tomar la cafeína se ve aquejada de síntomas de abstinencia, que incluyen dolores de cabeza, somnolencia y dificultad de concentración. Si la persona continúa su abstinencia, los síntomas desaparecen en unos pocos días. La cafeína no produce el comportamiento compulsivo de búsqueda de la droga que habitualmente se observa en personas que abusan de las amfetaminas, cocaína o los opiáceos. Además, los animales de laboratorio no se autoadministran cafeína, como lo hacen con las drogas de las que comúnmente abusan los seres humanos.

Gases solubles

Recientemente, los investigadores han descubierto que las neuronas utilizan al menos dos gases solubles, simples —monóxido de nitrógeno (también conocido como óxido nítrico) y monóxido de carbono— para comunicarse entre ellas. Uno de estos, el **monóxido de nitrógeno**, (NO), ha recibido la mayor atención. El monóxido de nitrógeno (no se confunda con el óxido nitroso, o el gas de la risa) es un gas soluble que es producido por la actividad de una enzima que se encuentra en ciertas neuronas. Los investigadores han encontrado que el NO se utiliza como mensajero en muchas

adenosina Nucleósido formado por la combinación de ribosa y adenina. Actúa como neuromodulador en el encéfalo.

cafeína Droga que bloquea los receptores de adenosina.

monóxido de nitrógeno (NO) Gas producido por las células del sistema nervioso y que se utiliza como medio de comunicación intercelular.

partes del cuerpo; por ejemplo, está implicado en el control de los músculos en las paredes del intestino, dilata los vasos sanguíneos en regiones cerebrales que se convierten metabólicamente activas, y estimula los cambios en los vasos sanguíneos que producen las erecciones del pene (Cultota y Koshland, 1992). Como se verá en el capítulo 13, también puede jugar un papel en el establecimiento de los cambios neurales que son producidos por el aprendizaje. Y como se verá en el capítulo 8, el monóxido de nitrógeno ha sido también implicado en la degeneración cerebral que acompaña a la corea de Huntington, un trastorno hereditario.

Todos estos neurotransmisores y neuromoduladores discutidos hasta ahora (con la excepción de la anandamida y quizás la adenosina) son almacenados en las vesículas sinápticas y liberadas por los botones terminales. El monóxido de nitrógeno es producido en varias regiones de una célula nerviosa —incluyendo las dendritas— y es liberado tan pronto como es producido. Más concretamente, se difunde fuera de la célula tan pronto como es producido. No activa los receptores de membrana (*membrane-bound receptors*) pero entra en las células vecinas, donde activa una enzima responsable de la producción de un segundo mensajero, el GMP cíclico. En unos pocos segundos de haber sido producido, el monóxido de nitrógeno es convertido en compuestos biológicamente inactivos.

El monóxido de nitrógeno se produce de la arginina, un aminoácido, por la activación de una enzima conocida como **monóxido de nitrógeno-sintasa**. Esta enzima puede ser inactivada (paso 2 de la figura 4.5) por un compuesto llamado L-NAME (nitro-L-arginina metil ester).

monóxido de nitrógeno-sintasa Enzima responsable de la producción de monóxido de nitrógeno.

resumen intermedio

Neurotransmisores y neuromoduladores

El sistema nervioso contiene una variedad de neurotransmisores, cada uno de los cuales interactúa con un receptor especializado. Aquellos que han recibido el mayor estudio son la acetilcolina y las monoaminas: dopamina, noradrenalina, y 5-hidroxitriptamina (serotonina). La síntesis de estos neurotransmisores está controlada por una serie de enzimas. Varios aminoácidos también funcionan como neurotransmisores, el más importante de los cuales son el glutamato (ácido glutámico), GABA y glicina. El glutamato funciona como neurotransmisor excitatorio; los otros funcionan como neurotransmisores inhibitorios.

Los péptidos neurotransmisores consisten en cadenas de aminoácidos. Como las proteínas, los péptidos son sintetizados en los ribosomas de acuerdo a las secuencias codificadas por los cromosomas. La clase de péptidos más conocida en el sistema nervioso incluye los opiodes endógenos, cuyos efectos son imitados por drogas como el opio y la heroína. Un lípido parece funcionar como un mensajero químico: la anandamida, el ligando endógeno para el receptor del THC (marihuana). La adenosina, un nucleósido que posee efectos inhibitorios en la transmisión sináptica, es liberado por las neuronas y los neuroglíocitos en el encéfalo. Además, dos gases solubles —el monóxido de nitrógeno y el monóxido de carbono— pueden difundirse fuera de la célula donde son producidos y estimular la producción de un segundo mensajero en las células adyacentes.

En este capítulo se han mencionado varios compuestos y sus efectos. Todos ellos están resumidos para conveniencia del lector en la **tabla 4.4**.

t a b l a 4 . 4

Sustancias mencionadas en este capítulo			
NEUROTRANSMISOR	SUSTANCIA	EFEECTO DE LA SUSTANCIA	EFEECTO SOBRE LA TRANSMISIÓN SINÁPTICA
Acetilcolina (ACh)	Toxina botulínica	Bloquea la liberación de ACh	Antagonista
	Veneno de la araña viuda negra	Estimula la liberación de ACh	Agonista
	Nicotina	Estimula los receptores nicotínicos	Agonista
	Curare	Bloquea los receptores nicotínicos	Antagonista
	Muscarina	Estimula los receptores muscarínicos	Agonista
	Atropina	Bloquea los receptores muscarínicos	Antagonista
	Neostigmina	Inhibe la acetilcolinesterasa	Agonista
	Hemicolinio	Inhibe la recaptación de colina	Antagonista
Dopamina (DA)	L-DOPA	Facilita la síntesis de DA	Agonista
	AMPT	Inhibe la síntesis de DA	Antagonista
	Reserpina	Inhibe el almacenamiento de DA en vesículas sinápticas	Antagonista
	Clorpromacina	Bloquea los receptores D ₂	Antagonista
	Clozapina	Bloquea los receptores D ₄	Antagonista
	Cocaína, metilfenidato	Bloquea la recaptación de DA	Agonista
	Anfetamina	Estimula la liberación de DA	Agonista
	Deprenil	Bloquea la MAO-B	Agonista
Noradrenalina (NA)	Ácido fusárico	Inhibe la síntesis de NA	Antagonista
	Reserpina	Inhibe el almacenamiento de NA en vesículas sinápticas	Antagonista
	Clonidina	Estimula los receptores α_2	Antagonista
	Desipramina	Inhibe la recaptación de NA	Agonista
	Moclobemida	Inhibe la MAO-A	Agonista
	MDMA, amfetamina	Estimula la liberación de NA	Agonista
Serotonina (5-HT)	PCPA	Inhibe la síntesis de 5-HT	Antagonista
	Reserpina	Inhibe el almacenamiento de 5-HT en las vesículas sinápticas	Antagonista
	Fenfluramina	Estimula la liberación de 5-HT	Agonista
	Fluoxetina	Inhibe la recaptación de 5-HT	Agonista
	LSD	Estimula los receptores 5-HT _{2A}	Agonista
	MDMA	Estimula la liberación de 5-HT	Agonista
Glutamato	AMPA	Estimula al receptor AMPA	Agonista
	Ácido caínico	Estimula al receptor de caínato	Agonista
	NMDA	Estimula al receptor NMDA	Agonista
	AP5	Bloquea al receptor NMDA	Antagonista
GABA	Alilglicina	Inhibe la síntesis de GABA	Antagonista
	Muscimol	Estimula los receptores GABA	Agonista
	Bicuculina	Boquea los receptores GABA	Antagonista
	Benzodiazepinas	Funciona como agonista indirecto de GABA	Agonista
Glicina	Estricnina	Bloquea los receptores de glicina	Antagonista
Opioides	Opiáceos (morfina, heroína...)	Estimula los receptores opiáceos	Agonista
	Naloxona	Bloquea los receptores opiáceos	Antagonista
Adenosina	Cafeína	Bloquea los receptores de adenosina	Antagonista
Monóxido de Nitrógeno (NO)	L-NAME	Inhibe la síntesis de NO	Antagonista

Lecturas recomendadas

Cooper, J. R., Bloom, F. E. y Roth, R. H.: *The Biochemical Basis of Neuropharmacology* (7ª ed.). Nueva York : Oxford University Press, 1996.

Feldman, R. S., Meyer, J. S. y Quenzer, L. F.: *Principles of Neuropsychopharmacology*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1997.

Grilly, D. M.: *Drugs and Human Behavior* (4ª ed.). Boston: Allyn and Bacon, 2002.

Direcciones de internet recomendadas

Animations: How Drugs Work (Animaciones: cómo actúan las drogas)

<http://www.pbs.org/wnet/closetohome/science/html/animations.html>

Esta página web aporta una serie de animaciones en color que ilustran la acción de drogas tales como el alcohol, los opiáceos y la cocaína sobre la función sináptica.

Internet Mental Health (Salud mental en Internet)

www.mentalhealth.com

Este sitio es una fuente de recursos que proporciona enlaces con páginas que se ocupan de trastornos mentales frecuentes y de los fármacos que se utilizan para tratar dichos trastornos.

Drugs That Alter Anxiety (Fármacos que eliminan la ansiedad)

<http://salmon.psy.plym.ac.uk/year2/anxiety.htm>

Esta página ofrece acceso al estudiante a una amplia serie de material relacionado con el estudio de la ansiedad y los fármacos que se emplean para tratarla.

The Search for Novel Antipsychotic Drugs (Búsqueda de nuevos fármacos antipsicóticos)

<http://salmon.psy.plym.ac.uk/year2/schizo1.htm>

Esta página ofrece acceso al estudiante a una amplia serie de material relacionado con la farmacología de la esquizofrenia.

Pharmacology Information Network (Red de información sobre psicofarmacología)

<http://pharminfo.com>

Esta página es una fuente general de recursos que da acceso a bases de datos sobre drogas frecuentemente utilizadas.

Psychopharmacology Resources (Recursos en psicofarmacología)

http://www.psychwatch.com/psychopharm_page.htm

En este sitio proporciona enlaces con páginas que tratan el tema de la psicofarmacología.

Classroom Psychopharmacology (Psicofarmacología en clase)

<http://www.unl.edu/tcweb/pharm/cpp.start.html>

Esta página se centra en el tema de los fármacos que se utilizan para tratar a niños que presentan problemas escolares. El sitio aporta una panorámica general de la función sináptica, las patologías que se tratan con fármacos, y los fármacos que se usan más frecuentemente con niños.

16

capítulo

Esquizofrenia y trastornos afectivos



Frank Stella, *Hooloomaloo 4*, 1994. © Frank Stella/Artists Rights Society (ARS), New York. © Steven Sloman/Art Resource, NY.

resumen

■ Esquizofrenia

Descripción

Herencia

Farmacología de la esquizofrenia: la hipótesis dopaminérgica

La esquizofrenia en tanto que trastorno neurológico

Resumen intermedio

■ Trastornos afectivos mayores

Descripción

Herencia

Tratamientos fisiológicos

Función de las monoaminas

¿Interviene la sustancia P?

Evidencia de anomalías cerebrales

Función de los ritmos circadianos

Resumen intermedio

L. se había convertido en un residente permanente del hospital local. En un principio, sus padres habían confiado en que el tratamiento le ayudaría lo suficiente para que pudiera vivir en un centro de rehabilitación con un pequeño grupo de jóvenes, pero su estado era tan grave que requería supervisión constante. L. padecía una intensa esquizofrenia. La medicación que estaba tomando le ayudaba, pero seguía manifestando marcados síntomas psicóticos. Además, había empezado a presentar signos de un trastorno neurológico que parecía empeorar.

L. siempre había sido un niño conflictivo, tímido y con dificultades de relación social. No tenía verdaderos amigos. En la adolescencia se volvió incluso más retraído e insistía en que sus padres y hermanas mayores no entraran en su habitación. Dejó de comer con su familia, y hasta se compró con su dinero una pequeña nevera para su habitación con el fin de poder guardar su propia comida, que decía preferir a la comida «contaminada con pesticidas» que comían sus padres. Sus notas escolares, que nunca fueron muy brillantes, fueron cada vez peores, y a los diecisiete años abandonó el instituto.

Los padres de L. reconocieron que le pasaba algo grave. Su médico de familia sugirió que le viera un psiquiatra y les dio el nombre de un reputado colega, pero L. no quiso ir. En el año en que dejó el instituto se hizo francamente psicótico. Oía voces que le hablaban, y a veces sus padres le oían gritando a las voces que se fueran. Estaba convencido de que sus padres intentaban envenenarle y sólo comía alimentos con garantía de fábrica que él mismo abría. Aunque mantenía su cuerpo limpio —a veces llegaba a pasar una hora en la ducha «purificándose», su cuarto llegó a estar terriblemente desordenado. Se empeñaba en conservar viejos botes y envases de comida, porque, según decía, necesitaba compararlos con lo que sus padres traían de la tienda para estar seguro de que no estaban falsificados.

Un día, mientras L. estaba en el baño purificándose, su madre le limpió la habitación. Llenó varias grandes bolsas con los botes y los envases y los tiró a la basura. Cuando volvió a casa, oyó un aullido procedente del piso de arriba. L. había salido del baño y había visto que habían arreglado su cuarto. Cuando vio a su madre subiendo las escaleras, le gritó, le insultó cruelmente y se precipitó por las escaleras hacia ella. Le golpeó tan fuerte que salió despedida, cayendo pesadamente en el suelo. Él se dio la vuelta, trepó por las escaleras y se fue a su cuarto, cerrando la puerta de un portazo.

Una hora después, el padre de L. encontró a su esposa inconsciente al pie de la escalera. Ésta se repuso

pronto de la moderada conmoción que había sufrido, pero los padres de L. se dieron cuenta de que había llegado el momento de internarle. Ya que había atacado a su madre, el juez decretó su arresto temporal y, tras una evaluación psiquiátrica, se le recluyó en el hospital local. El diagnóstico fue «esquizofrenia de tipo paranoide».

En dicho hospital se le administró Toracina (clorpromacina), lo que le ayudó considerablemente. Durante las primeras semanas, manifestó algunos síntomas que frecuentemente se observan en la enfermedad de Parkinson —temblores, rigidez, andar arrastrando los pies, falta de expresión facial—, pero estos síntomas desaparecieron espontáneamente, tal como había predicho su médico. Las voces seguían hablándole ocasionalmente, pero menos a menudo que antes, e incluso entonces podía ignorarlas la mayor parte de las veces. Su suspicacia disminuyó, e iba de buena gana a comer en el comedor con los internados. Pero aún tenía obvios delirios paranoides, y el equipo psiquiátrico no se mostraba dispuesto a dejarle irse del hospital. Por alguna razón, se negó a tomar voluntariamente la medicación. Una vez, después de haber sufrido una grave recaída, el equipo médico descubrió que simulaba tragar las pastillas y luego las escupía. Después de esto, se aseguró de que se las tragara.

Tras varios años, L. empezó a presentar síntomas neurológicos más graves. Comenzó a fruncir los labios y dar resoplidos; más tarde, empezó a hacer muecas, sacando la lengua y girando bruscamente la cabeza a la izquierda. Los síntomas llegaron a ser tan intensos que le dificultaban comer. Su médico le prescribió otro fármaco más, que redujo mucho los síntomas pero no los suprimió. Tal como explicó a los padres de L., «sus problemas neurológicos se deben a la medicación que estaban empleando para aliviar sus síntomas psiquiátricos. Estos problemas por lo general no se manifiestan hasta que el paciente ha tomado la medicación durante muchos años, pero L. parece ser una de las infortunadas excepciones. Si le retiramos la medicación, los síntomas neurológicos incluso empeorarán. Podríamos reducirlos dándole una dosis más alta de medicación, pero en ese caso el problema reaparecería más tarde e inclusive podría ser peor. Todo lo que podemos hacer es intentar tratar los síntomas con otro fármaco, como hemos estado haciendo. La verdad es que necesitamos una medicación que nos ayude a tratar la esquizofrenia sin que se produzcan estas lamentables reacciones adversas».

La mayor parte de lo que se ha estudiado en este libro ha girado en torno a la fisiología de la conducta normal, adaptativa. Los tres últimos capítulos resumen la investigación sobre la naturaleza y la fisiología de los síndromes que se caracterizan por una conducta no adaptativa: los trastornos mentales y la drogadicción. Entre los síntomas de los trastornos mentales figuran una conducta social anormal o inapropiada; pensamientos ilógicos, incoherentes u obsesivos; respuestas emocionales inadecuadas, como depresión, manía o ansiedad; así como delirios y alucinaciones. Los estudios realizados en los últimos años indican que muchos de estos síntomas se deben a anomalías del encéfalo, tanto estructurales como bioquímicas.

Este capítulo considera dos trastornos mentales graves: la esquizofrenia y los trastornos afectivos mayores. En el capítulo 17 se revisan los trastornos de ansiedad, el autismo y los trastornos ocasionados por el estrés. El capítulo 18 se dedica a la drogadicción.

Esquizofrenia

Descripción

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave que afecta aproximadamente al 1 por ciento de la población mundial. Su coste monetario para la sociedad es enorme: en los EEUU éste supera al de todos los cánceres (Thaker y Carpenter, 2001). El hecho de que se describan sus síntomas en las escrituras antiguas indican que este trastorno ha existido desde hace miles de años (Jeste y cols., 1985). Los síntomas principales de la esquizofrenia son en todas partes los mismos, y los clínicos han elaborado criterios que permiten hacer un diagnóstico fiable de este trastorno en personas de muy diversas culturas (Flaum y Andreasen; 1990). Probablemente, el término *esquizofrenia* sea el término psicológico que más se ha utilizado indebidamente. Al pie de la letra significa «mente escindida», pero *no* implica personalidad dividida o múltiple. Se suele decir a menudo que uno «se siente esquizofrénico» respecto a algo cuando lo que se quiere decir en realidad es que se tienen sentimientos contradictorios acerca de ello. Una persona que unas veces quiere construir una cabaña en Alaska y vivir de la tierra, y otras desearía ser el responsable de la compañía de seguros familiar puede que sea indecisa, pero no padece esquizofrenia. El hombre que acuñó el término, Eugen Bleuler (1911/1950), quería referirse a una ruptura con la realidad, producida por la desorganización de las diversas funciones de la mente, de modo que pensamientos y sentimientos por lo general ya no van al unísono.

La **esquizofrenia** se caracteriza por dos categorías de síntomas, positivos y negativos (Crow, 1980; Andreasen, 1995). Los **síntomas positivos** se dejan entrever por su presencia. Incluyen trastornos del pensamiento, alucinaciones y delirios. El **trastorno del pensamiento** —un pensamiento desorganizado, irracional— es probablemente el síntoma más importante de la esquizofrenia. Quienes padecen esquizofrenia tienen marcadas dificultades para ordenar sus pensamientos con lógica y separar las conclusiones plausibles de las absurdas. En una conversación saltan de un tema a otro, a medida que se les ocurren nuevas asociaciones. Algunas veces profieren palabras sin sentido o eligen una palabra por que rima más que por su significado. Los **delirios** son creencias claramente contrarias a los hechos. Los delirios de *persecución* son ideas falsas de que los demás están intrigando y conspirando contra uno. Los de *grandeza* son ideas falsas acerca del poder e importancia de uno mismo, como la convicción de que se tienen poderes divinos o conocimientos especiales que nadie más posee. Los de *control* se relacionan con los de persecución; el individuo se cree (por ejemplo) que otros le están controlando mediante medios tales como un radar o un minúsculo receptor de radio implantado en su encéfalo.

El tercer síntoma positivo de la esquizofrenia son las **alucinaciones**, que son percepciones de estímulos que en realidad no están presentes. Las alucinaciones más frecuentes en la esquizofrenia son auditivas, pero también pueden implicar a cualquier otro sentido. La típica alucinación esquizofrénica consiste en voces que le hablan a uno. A veces, las voces ordenan a la persona que haga algo en particular; otras veces, la regañan por sus deméritos; y otras, sólo son frases sin sentido. Las alucinaciones olfativas son también bastante comunes. A menudo contribuyen al delirio de que otras personas están intentando envenenar al individuo con un gas (véase la **tabla 16.1**).

En contraposición a los síntomas positivos, los **síntomas negativos** de la esquizofrenia se caracterizan por

esquizofrenia Grave trastorno mental caracterizado por alteraciones del pensamiento, delirios, alucinaciones y frecuentes conductas extrañas.

síntoma positivo Síntoma de esquizofrenia evidenciado por su presencia: delirios, alucinaciones o trastornos del pensamiento.

trastorno del pensamiento Pensamiento irracional, desorganizado.

delirio Creencia que está claramente en contradicción con la realidad.

alucinación Percepción de un objeto o suceso inexistente.

síntoma negativo Síntoma de esquizofrenia caracterizado por la ausencia de comportamientos que normalmente están presentes: aislamiento social, escasa afectividad y motivación disminuida.

tabla 16.1

Síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia
SÍNTOMAS ESQUIZOFRÉNICOS
Positivos
Alucinaciones
Alteraciones del pensamiento
Delirios
Persecución
Grandeza
Control
Negativos
Falta de reactividad emocional
Habla escasa
Falta de iniciativa y perseverancia
Anhedonia (incapacidad de experimentar placer)
Aislamiento social

la ausencia de conductas normales: falta de reactividad emocional, habla escasa, falta de iniciativa y de perseverancia, incapacidad para experimentar placer, y aislamiento social. Los síntomas negativos no son específicos de la esquizofrenia; se observan también en muchos trastornos neurológicos que implican daño cerebral, especialmente de los lóbulos frontales. Como se verá más adelante en este capítulo, los datos sugieren que estos dos grupos de síntomas se deben a anomalías cerebrales diferentes: los síntomas positivos parecen involucrar un exceso de actividad en ciertos circuitos neurales en los que participa la dopamina como neurotransmisor, mientras que los síntomas negativos parecen estar ocasionados por procesos evolutivos degenerativos que alteran el funcionamiento normal de ciertas regiones cerebrales. Pruebas recientes sugieren que estos dos grupos de síntomas pueden implicar un grupo común de causas subyacentes (véase la **tabla 16.1**).

Herencia

Una de las pruebas más consistentes de que la esquizofrenia es un trastorno biológico es que parece ser hereditaria. Tanto los estudios de adopción (Kety y cols., 1968, 1994) como los estudios de gemelos (Gottesman y Shieds, 1982; Tsuang, Gilbertson y Faraone, 1991) indican que la esquizofrenia es un rasgo hereditario.

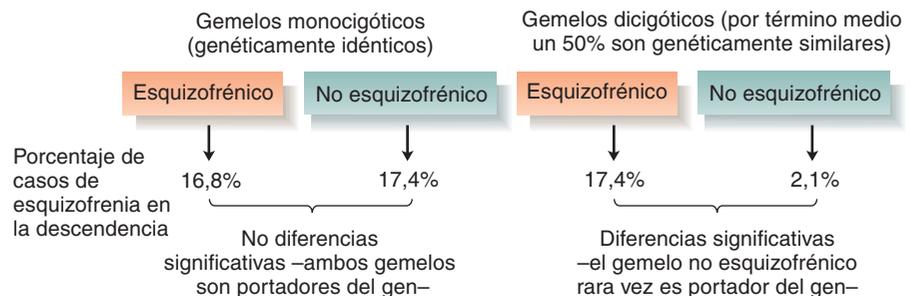
Si la esquizofrenia fuera un rasgo simple producido por un solo gen, se podría esperar que este trastorno se manifestara en, al menos, el 75 por ciento de los hijos de dos padres esquizofrénicos en el caso de que el gen fuera dominante. Si fuera recesivo, *todos* los hijos de dos padres con esquizofrenia deberían convertirse asimismo en esquizofrénicos. Sin embargo, la incidencia real es menor del 50 por ciento, lo cual significa o bien que están implicados varios genes o bien que tener un «gen de la esquizofrenia» confiere una *vulnerabilidad* a llegar a padecer esquizofrenia, pero la enfermedad en sí misma estaría desencadenada por otros factores.

Si la hipótesis de la vulnerabilidad es verdadera, entonces podría esperarse que algunos individuos fueran portadores de un «gen de la esquizofrenia» pero que éste no se manifestara; es decir, su entorno sería tal que la esquizofrenia nunca se desencadenaría. Uno de tales individuos sería el miembro no esquizofrénico de una pareja de gemelos monocigóticos discordantes para la esquizofrenia. La manera más lógica de contrastar esta hipótesis es examinar a los hijos de ambos miembros de las parejas discordantes. Gottesman y Bertelsen (1989) encontraron que el porcentaje de hijos con esquizofrenia era idéntico para ambos miembros de dichas parejas: 16,8 por ciento en los padres esquizofrénicos y 17,4 por ciento en los padres no esquizofrénicos. En cuanto a los gemelos dicigóticos, los porcentajes eran el 17,4 y 2,1 por ciento, respectivamente. Estos resultados aportan una sólida prueba del carácter hereditario de la esquizofrenia y también apoyan la conclusión de que ser portador de un «gen de la esquizofrenia» no significa que una persona inevitablemente llegue a manifestar esquizofrenia (véase la **figura 16.1**).

Otro factor genético descubierto recientemente es la edad de los padres. Malaspina y cols. (2001) examinaron las actas de nacimiento de 87.907 personas nacidas en

figura 16.1

Explicación de los datos indicativos de que las personas pueden tener un «gen de la esquizofrenia» que no se manifiesta.



Jerusalén entre 1964 y 1976. De estas personas, 658 fueron diagnosticadas de esquizofrenia o un trastorno relacionado (tal como trastorno esquizoafectivo, una combinación de síntomas de esquizofrenia y trastornos afectivos). Tras controlar edad maternal, sexo, etnia, educación, y otros factores, hallaron una relación significativa entre probabilidad de padecer esquizofrenia y edad del padre en la época del nacimiento del paciente. Sólo 1 de los 121 niños nacidos de hombres que fueron padres al final de la década de los 20 años llegaron a ser esquizofrénicos, en comparación con 1 de los 47 niños con padres de edades comprendidas entre 50 y 54 años —un incremento superior al 250 por ciento—. En una muestra de pacientes con esquizofrenia obtenida en California se obtuvieron resultados similares (Brown y cols., 2002). La mayoría de los investigadores creen que el aumento de incidencia de la esquizofrenia se debe a mutaciones de los espermatocitos —las células que producen el esperma—. Estas células después de la pubertad se dividen cada 16 días, lo que significa que a los 30 años se han dividido unas 540 veces. En contraposición, los ovocitos de la mujer se dividen 23 veces antes del momento del nacimiento y sólo una vez después de éste. La probabilidad de un error de transcripción en las réplicas de ADN cuando se divide una célula aumenta con el número de divisiones celulares, y un aumento de los errores de transcripción puede ser la causa del aumento de incidencia de la esquizofrenia.

Hasta el momento, los investigadores no han localizado todavía un «gen de la esquizofrenia», pese a que se han encontrado varios candidatos. En la revisión que llevó a cabo Shastri (2002) se indica que se ha informado de pruebas de relación con la vulnerabilidad a la esquizofrenia que implican a los cromosomas 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 18, 22 y X. (Esto incluye a todos excepto al 3, 12, 14, 16, 17, 19, 20, 21 e Y —al menos hasta ahora—). Si la vulnerabilidad a la esquizofrenia está causada por un número pequeño de genes, sin duda los genetistas lograrán identificarlos un día. Después de que se hayan localizado, otros investigadores intentarán determinar cuál es la función que desempeñan esos genes, lo que nos proporcionará una útil información sobre las causas de la esquizofrenia.

Farmacología de la esquizofrenia: la hipótesis dopaminérgica

Los datos farmacológicos sugieren que los síntomas positivos de la esquizofrenia se deben a un trastorno bioquímico. La explicación más considerada por los investigadores ha sido la *hipótesis dopaminérgica*, la cual sostiene que la esquizofrenia está causada por un exceso de actividad de sinapsis dopaminérgicas, probablemente las del sistema mesolímbico, que proyectan desde el área tegmental ventral al núcleo *accumbens* y la amígdala.

Efectos de los agonistas y los antagonistas dopaminérgicos

Hace casi 50 años, un cirujano francés llamado Henri Laborit descubrió que un fármaco utilizado para aliviar el trauma quirúrgico parecía reducir asimismo la ansiedad (Snyder, 1974). Una empresa farmacéutica francesa elaboró un compuesto análogo, denominado **clorpromacina**, que parecía ser aún más eficaz. La clorpromacina se probó en sujetos que padecían diversos trastornos mentales: manía, depresión, ansiedad, neurosis y esquizofrenia (Delay y Deniker, 1952a, 1952b). La droga no resultó muy eficaz para tratar neurosis o psicosis afectivas, pero tuvo efectos espectaculares en la esquizofrenia.

El descubrimiento de los efectos antipsicóticos de la clorpromacina cambió profundamente el modo en que los médicos trataban a los pacientes con esquizofrenia e hizo que la estancia prolongada en el hospital fuera innecesaria para muchos de ellos (de los pacientes, claro está). La eficacia de los fármacos antipsicóticos se ha demostrado en muchos estudios de doble anonimato (Baldessarini, 1977). Estos fármacos realmente suprimen, o al menos disminuyen, los síntomas del paciente. Sus efectos beneficiosos no se reducen a un cambio en la actitud del paciente; las alucinaciones y los delirios desaparecen o, como mínimo, llegan a ser menos graves. Una revisión que analizó 66 estudios halló que en el plazo de diez meses el 53 por ciento de los pacientes que dejaron de tomar fármacos antipsicóticos tuvo una recaída, en comparación con sólo el 16 por ciento de aquellos que continuaron tomándolos (Gilbert y cols., 1955.)

Desde que se descubrió la clorpromacina se han preparado muchos otros fármacos que alivian los síntomas positivos de la esquizofrenia. Se ha encontrado que estos fármacos tienen una propiedad en común: bloquean los receptores dopaminérgicos (Creese, Burt y Snyder, 1976). Otros compuestos que interfieren en la transmisión dopaminérgica, tales como la reserpina (que impide el almacenamiento de monoaminas en las vesículas sinápticas), o la *a*-metil *p*-tiroxina (que bloquea la síntesis de dopamina), facilitan la acción antipsicótica de fármacos como la clorpromacina, o ejercen ellos mismos efectos antipsicóticos (Tamminga y cols., 1988). Así pues, los síntomas positivos de la esquizofrenia son reducidos por una serie de fármacos que tienen un efecto común: antagonizar la transmisión dopaminérgica.

Otro tipo de sustancias químicas presentan el efecto opuesto, a saber: *originan* los síntomas positivos de la esquizofrenia. Las sustancias que pueden producir estos síntomas tienen en común un efecto farmacológico conocido:

clorpromacina Bloqueante de receptores dopaminérgicos; fármaco contra la esquizofrenia que se prescribe frecuentemente.

actúan como agonistas dopaminérgicos. Entre ellas figuran la anfetamina, la cocaína y el metilfenidato (que bloquean la recaptación de dopamina), así como la L-dopa (que estimula la síntesis de dopamina). Los síntomas que producen estas drogas pueden aliviarse con fármacos antipsicóticos, otro dato más a favor del argumento de que estos fármacos ejercen su efecto terapéutico bloqueando los receptores dopaminérgicos.

¿Cómo se podría explicar la aparente conexión entre exceso de actividad de las sinapsis dopaminérgicas y los síntomas positivos de la esquizofrenia? Tal como se vio en los capítulos 4 y 13, los sistemas más importantes de neuronas dopaminérgicas se originan en dos núcleos mesencefálicos: la sustancia negra y el área tegmental ventral. La mayoría de los investigadores opinan que lo más probable es que sea la vía mesolímbica, la cual surge del área tegmental ventral y finaliza en el núcleo *accumbens* y la amígdala, la que se relacione con los síntomas de la esquizofrenia. Como se vio en el capítulo 13, la actividad de las sinapsis dopaminérgicas del núcleo *accumbens* parece ser un eslabón esencial en el proceso de refuerzo. Las sustancias químicas que actúan como agonistas en estas sinapsis (por ejemplo, la cocaína y la anfetamina) refuerzan intensamente la conducta; si se ingieren dosis altas producen asimismo los síntomas positivos de la esquizofrenia. Quizás estos dos efectos de las drogas estén relacionados. Si los mecanismos del refuerzo se activaran en momentos inadecuados, las conductas inadecuadas —entre ellas, pensamientos delirantes— podrían resultar reforzadas. En un momento u otro, todos hemos tenido algún pensamiento irracional, que normalmente apartamos de nuestra mente y olvidamos. Pero si los mecanismos del refuerzo llegaran a activarse mientras se están produciendo esos pensamientos tenderíamos a tomarlos más en serio. Con el tiempo se podrían desarrollar auténticos delirios.

Como señala Snyder (1974), los pacientes con esquizofrenia suelen decir que tienen sentimientos de júbilo y euforia al comienzo de un episodio esquizofrénico, cuando

irrumpen sus síntomas. Supuestamente, esta euforia está causada por la actividad de las neuronas dopaminérgicas implicadas en el refuerzo. Pero los síntomas positivos de la esquizofrenia también incluyen alteraciones del pensamiento y desagradables, a menudo terroríficos, delirios. Las alteraciones del pensamiento pueden deberse a una desorganización de los procesos de atención; la actividad indiscriminada de las sinapsis dopaminérgicas del núcleo *accumbens* les dificulta a los pacientes seguir una secuencia de pensamiento ordenada y racional. Fibiger (1991) sugiere que los delirios paranoides pueden estar provocados por una mayor actividad de las aferencias dopaminérgicas a la amígdala. Como se vio en el capítulo 11, el núcleo central de la amígdala interviene en las respuestas emocionales condicionadas que inducen los estímulos aversivos. El núcleo central recibe una gran cantidad de proyecciones del sistema dopaminérgico mesolímbico, por lo que la sugerencia de Fibiger probablemente sea cierta.

Búsqueda de anomalías de la transmisión dopaminérgica en los encéfalos de pacientes con esquizofrenia

¿Hay alguna prueba de que en efecto la actividad dopaminérgica en el encéfalo de los pacientes con esquizofrenia sea anómala? Antes de comentar la búsqueda de anomalías en la transmisión dopaminérgica en el encéfalo de pacientes con esquizofrenia, vamos a considerar las posibilidades. (Éstas se basan en lo que se estudió de la farmacología de las neuronas en el capítulo 4). Podría ser que se liberara demasiada dopamina, las neuronas que reciben aferencias dopaminérgicas podrían ser excesivamente sensibles a estas aferencias o una lentificación en el proceso de recaptación en las terminaciones dopaminérgicas podría mantener a las moléculas de dopamina en el espacio sináptico durante un tiempo inusualmente largo, lo cual conduciría a una activación prolongada de los receptores dopaminérgicos postsinápticos (véase la **tabla 16.2**).

tabla 16.2

Posibles causas del aumento de la transmisión dopaminérgica en el encéfalo de pacientes con esquizofrenia

Aumento de la liberación de dopamina

- Más aferencias excitadoras a las neuronas dopaminérgicas
- Menos aferencias inhibitorias a las neuronas dopaminérgicas
- Escasos o defectuosos autorreceptores en las neuronas dopaminérgicas

Aumento de la respuesta postsináptica a la liberación de dopamina

- Más receptores dopaminérgicos postsinápticos
- Mayor respuesta de la neurona postsináptica a la activación de los receptores dopaminérgicos

Activación prolongada de los receptores postsinápticos

- Disminución de la recaptación de dopamina por los botones terminales dopaminérgicos

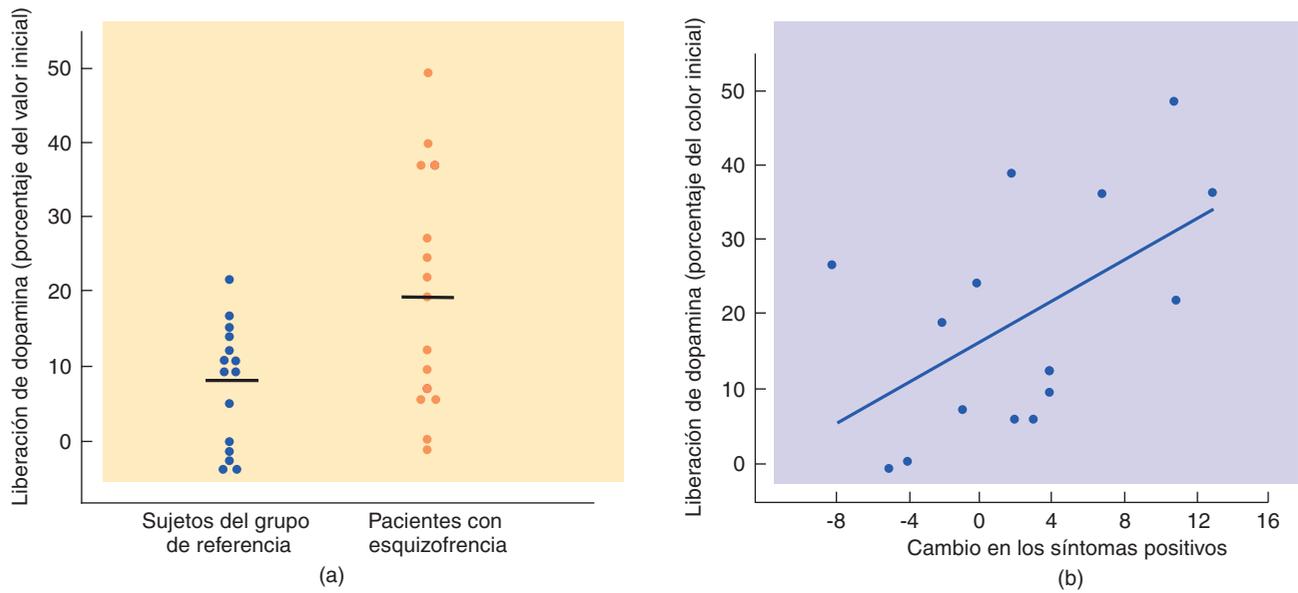


figura 16.2

Resultados del estudio realizado por Laruelle y cols. (1996). (a) Cantidad relativa de dopamina liberada en respuesta a la anfetamina. (b) Relación entre la liberación de dopamina y los cambios en los síntomas positivos de pacientes con esquizofrenia.

(Modificado de Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Van Dyck, C. H., Gil, R., D'Souza, C. D., Erdos, J., McCance, E., Rosenblatt, W., Fingado, C., Zoghbi, S. S., Baldwin, R. M., Seibyl, J. P., Krystal, J. H., Charney, D. S. e Innis, R. B. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 1996, 93, 9235-9240).

Examinemos algunas de las pruebas. Hay estudios que han encontrado pruebas de que, en efecto, las neuronas dopaminérgicas liberan más dopamina (Laruelle y cols., 1996; Breier y cols., 1997). Laruelle y cols. (1996) utilizaron un dispositivo similar al del escáner con TEP para estimar la liberación de dopamina provocada por una inyección intravenosa de anfetamina. Como se vio en el capítulo 4, la anfetamina estimula la liberación de dopamina, al parecer haciendo que los transportadores de dopamina presentes en los botones terminales funcionen a la inversa: bombeando dopamina hacia el exterior en vez de recuperándola después de que se haya liberado. Por supuesto, este efecto inhibe asimismo la recaptación de dopamina. Laruelle y sus colaboradores hallaron que la anfetamina producía la liberación de más dopamina en el estriado de los pacientes con esquizofrenia. También observaron que los sujetos en quienes se produjo una mayor liberación de dopamina presentaban un aumento más pronunciado de síntomas positivos (véase la **figura 16.2**).

Otra posibilidad —que los encéfalos de los pacientes con esquizofrenia contengan un mayor número de receptores dopaminérgicos— ha sido muy considerada durante varios años. Ya que los primeros fármacos antipsicóticos parecían actuar bloqueando los receptores D_2 , los estudios iniciales buscaron un aumento de la cantidad de estos receptores en el encéfalo de los pacientes con esquizofrenia. Los investigadores han realizado dos tipos de análisis: exámenes *post-*

mortem del encéfalo de pacientes con esquizofrenia fallecidos, y exploraciones con TEP después de tratamiento con ligandos radiactivos para receptores de dopamina. Los resultados han sido diversos. Aunque algunos estudios han hallado pruebas de un aumento del número de receptores de dopamina, otros no; y algunos investigadores sugieren que los resultados positivos pueden deberse a la medicación antipsicótica que recibieran los pacientes. Una revisión realizada por Kestler, Walter y Vega (2001) concluye que podría haber un aumento moderado de la cantidad de receptores D_2 en el encéfalo de pacientes con esquizofrenia. Aún así, no parece probable que dichos incrementos sean la causa primaria del trastorno.

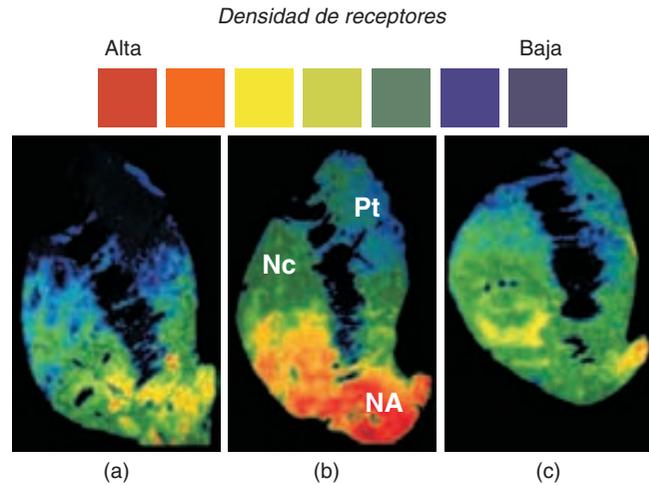
Se sabe que los antiguos fármacos antipsicóticos actúan como antagonistas de los receptores D_2 y que tienen marcados efectos sobre el neostriado. Esta acción sin duda explica los efectos secundarios motores producidos por dichos fármacos. (Este punto se explicará en el próximo apartado). Pero la afinidad con los receptores D_2 no explica necesariamente la capacidad de estos fármacos para aliviar los síntomas de la esquizofrenia. La **clozapina**,

clozapina Fármaco antipsicótico atípico; bloquea los receptores D_4 del núcleo *accumbens*.

figura 16.3

Imágenes seudocoloreadas de la concentración de lugares de unión de receptores D₃ en el estriado humano. (a) Sujeto del grupo de referencia. (b) Paciente con esquizofrenia no medicado. (c) Paciente con esquizofrenia bajo medicación antipsicótica. Nc = Núcleo caudado, Pt = Putamen, NA = Núcleo accumbens.

(De Gurevich, E. V., Bordelon, Y., Shapiro, R. M., Arnold, S. E., Gur, R. E. y Joyce, J. N. *Archives of General Psychiatry*, 1997, 54, 225-232).



un fármaco desarrollado más recientemente, es una medicación antipsicótica muy eficaz y su principal lugar de acción es el núcleo *accumbens*, no el estriado (Kinon y Lieberman, 1996). Además, tiene poco efecto sobre los receptores D₂ (Pickar, 1995), una característica que le ha procurado el calificativo de medicación *atípica* contra la esquizofrenia. La clozapina actúa como un potente bloqueante de los recientemente descubiertos receptores dopaminérgicos D₄; de hecho, tiene diez veces más afinidad por los receptores D₄ que por los D₂ (Van Tol y cols., 1991). En consecuencia, los investigadores han empezado a centrar su atención en estos receptores. Asimismo han empezado a examinar la posible función de otro receptor dopaminérgico: el receptor D₃, que se encuentra en concentraciones especialmente altas en el núcleo *accumbens* humano (Murray y cols., 1994).

En dos estudios se han encontrado indicios de un aumento de la cantidad de receptores D₃ y D₄ en el encéfalo de pacientes con esquizofrenia fallecidos. Murray y cols. (1995) observaron que la concentración de receptores D₄ en el núcleo *accumbens* de pacientes con esquizofrenia era el doble de lo normal. Gurevich y cols. (1997) hallaron el doble de receptores D₃ tanto en el neostriado como en el núcleo *accumbens* de pacientes con esquizofrenia. Los pacientes no habían recibido tratamiento farmacológico durante al menos un mes antes de su muerte, de modo que no es probable que el aumento de concentración de estos receptores se debiera a la medicación (véase la *figura 16.3*).

Consecuencias de los tratamientos farmacológicos prolongados de la esquizofrenia

El descubrimiento de fármacos que reducen o suprimen los síntomas de la esquizofrenia tuvo un efecto revolucionario sobre el tratamiento del trastorno. Antes de este descubrimiento, muchos pacientes con esquizofrenia pasaban la mayor parte de su vida en hospitales psiquiá-

tricos. Ahora muchos de ellos reciben la medicación antipsicótica en ambulatorios y pueden seguir llevando una vida relativamente normal. Pero no les ayuda a todos; los fármacos antipsicóticos no producen una reducción sustancial de los síntomas en más de un tercio de la totalidad de pacientes con esquizofrenia. Otro problema de estos fármacos es que en ocasiones producen graves efectos secundarios. Hasta hace poco, todos los fármacos usados habitualmente para tratar la esquizofrenia provocaban, como mínimo, algunos síntomas parecidos a los de la enfermedad de Parkinson: lentitud de movimientos, falta de expresión facial y debilidad general. En la mayoría de los pacientes estos síntomas son transitorios. Por desgracia, un efecto secundario más grave se observa en aproximadamente un tercio de los pacientes que toman los fármacos «clásicos» contra la esquizofrenia durante un periodo prolongado.

Como resultado de tomar una medicación antipsicótica, L., el hombre que padecía esquizofrenia cuyo caso se describió en la introducción de este capítulo, llegó a presentar un trastorno neurológico llamado **discinesia tardía**. *Tardus* significa «lento» y discinesia, «movimiento deficiente»; de manera que la discinesia tardía es un trastorno del movimiento que se manifiesta tarde en el desarrollo. (En el caso de L, de hecho se manifestó más bien pronto).

Los síntomas de la discinesia tardía parecen ser los opuestos a los de la enfermedad de Parkinson. Mientras que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen dificultad para moverse, los pacientes con discinesia tardía son incapaces de dejar de hacerlo. En efecto, la discinesia por lo general ocurre cuando pacientes con enfermedad de

discinesia tardía Trastorno del movimiento que puede manifestarse tras un tratamiento prolongado con medicación antipsicótica, caracterizado por movimientos involuntarios de la cara y el cuello.

Parkinson reciben demasiada L-dopa) En pacientes con esquizofrenia, una vez que se declara la discinesia tardía, ésta *empeora* cuando se suspende la administración del fármaco antipsicótico, mientras que mejora al aumentar la dosis. Los síntomas también se intensifican por la acción de agonistas dopaminérgicos, tales como la L-dopa o la anfetamina. Por lo tanto, el trastorno parece deberse a un exceso de estimulación de los receptores dopaminérgicos D₂. Pero si esto es así, ¿por qué habría de estar causado originalmente por los fármacos antipsicóticos, los cuales son *antagonistas* dopaminérgicos?

La explicación más frecuente de la discinesia tardía ha sido un fenómeno conocido como **hipersensibilidad**, un mecanismo compensatorio por el que algunos tipos de receptores se vuelven más sensibles si son inhibidos durante un cierto tiempo por una sustancia que los bloquea. Hay estudios que indican que la discinesia tardía se asocia con la administración crónica de sustancias que bloquean los receptores D₂ localizados en los ganglios basales (Adler y cols., 2002; Tarsy, Baldessarini y Tarazi, 2002). Se supone que cuando los receptores D₂ del núcleo caudado y el putamen están bloqueados crónicamente por un fármaco antipsicótico se hacen hipersensibles, lo que en algunos casos compensa con creces los efectos del fármaco, causando los síntomas neurológicos.

Afortunadamente, el deseo del médico de L. se ha hecho realidad. Los investigadores *han descubierto* medicamentos que tratan los síntomas de la esquizofrenia sin producir efectos neurológicos secundarios, y los resultados iniciales obtenidos sugieren que la discinesia tardía puede convertirse en algo del pasado. Lo que es mejor, estos fármacos, la *medicación antipsicótica atípica*, reduce los síntomas psicóticos de muchos de los pacientes a los que no les benefician significativamente los antiguos fármacos antipsicóticos. A la clozapina, el primero de los medicamentos antipsicóticos atípicos, le han seguido muchos otros, entre ellos risperidona, olanzapina y amisulpride.

La incidencia de la discinesia tardía es nula o mucho más baja en pacientes tratados con medicamentos atípicos, al parecer porque no bloquean los receptores D₂ (Llorca y cols., 2002). Incluso los pacientes a quienes se les administra medicación antipsicótica «clásica» tienen una probabilidad más baja de llegar a padecer discinesia tardía si se les trata con dosis bajas (Lohr y cols., 2002; Turrone, Remington y Nobrega, 2002).

La esquizofrenia en tanto que trastorno neurológico

Hasta aquí se ha discutido la fisiología de los síntomas positivos de la esquizofrenia —principalmente, de las alucinaciones, los delirios y las alteraciones del pen-

samiento—. Estos síntomas podrían muy bien estar relacionados con una de las conocidas funciones de las neuronas dopaminérgicas: el refuerzo. Pero los síntomas negativos de la esquizofrenia —falta de reactividad emocional, habla escasa, falta de iniciativa y de perseverancia, incapacidad para experimentar placer, y aislamiento social— son muy diferentes. Mientras que los síntomas positivos son un signo específico de esquizofrenia (y de psicosis producidas por anfetamina o cocaína), los negativos son similares a los que produce un daño cerebral ocasionado de varios modos distintos. Muchos indicios sugieren que los síntomas negativos de la esquizofrenia son, en efecto, consecuencia de alteraciones cerebrales.

Pruebas de la existencia de anomalías cerebrales en la esquizofrenia

Aunque la esquizofrenia tradicionalmente se ha considerado un trastorno psiquiátrico, la mayoría de las personas que la padecen presentan síntomas neurológicos indicativos de daño cerebral —en concreto, deficiente control de los movimientos oculares y expresiones faciales insólitas (Stevens, 1982)—. Aunque estos síntomas pueden deberse a diversos estados neuropatológicos y por lo tanto no son exclusivos de la esquizofrenia, su presencia sugiere que dicha enfermedad puede estar asociada con algún tipo de daño cerebral (o tal vez de anomalía del desarrollo cerebral).

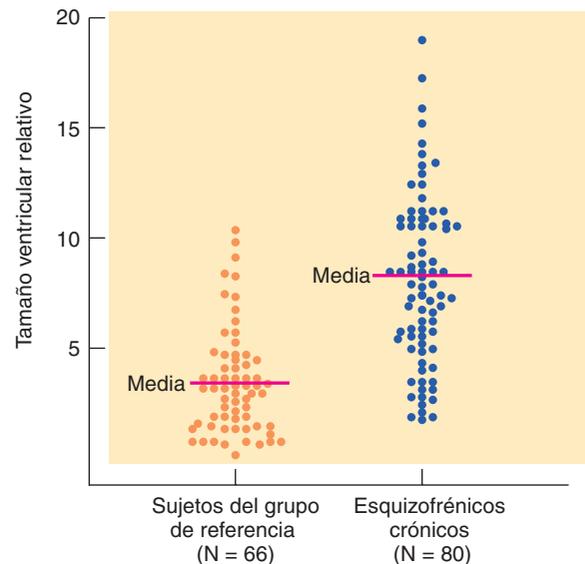
Muchos estudios han hallado señales de pérdida de tejido cerebral en las imágenes de TAC y de RM de pacientes con esquizofrenia. En uno de los primeros estudios, Weinberger y Wyatt (1982) obtuvieron registros de TAC en 80 de estos pacientes crónicos y en 66 sujetos normales de un grupo de referencia cuyo promedio de edad era similar (29 años). Sin saber el diagnóstico de los pacientes, midieron en las imágenes el área de mayor extensión de los ventrículos laterales y formularon el tamaño de esa área en relación al área que ocupaba el tejido cerebral en la misma imagen. El tamaño relativo de los ventrículos en los pacientes con esquizofrenia era más de dos veces mayor que en los sujetos normales del grupo de referencia (véase la **figura 16.4**). Probablemente esta dilatación de los ventrículos se deba a pérdida de tejido cerebral; así pues, las imágenes de TAC aportan pruebas de que la esquizofrenia crónica se asocia con anomalías cerebrales. De hecho, Hulshoff-Pol y cols. (2002) encontraron que aunque todo el mundo pierde algo de sustancia gris al envejecer, la tasa de pér-

hipersensibilidad Aumento de sensibilidad de los receptores de neurotransmisores; causada por daño de los axones aferentes o bloqueo de larga duración de la liberación del neurotransmisor.

figura 16.4

Comparación del tamaño ventricular en pacientes esquizofrénicos crónicos y en sujetos del grupo de referencia.

(De Weinberger, D. R. y Wyatt, R. J., en *Schizophrenia as a Brain Disease*, editado por F. A. Henn y H. A. Nasrallah. Nueva York: Oxford University Press, 1982. Reproducido con permiso).



da de tejido es mayor en los pacientes con esquizofrenia (véase la *figura 16.5*).

Muchos estudios han investigado la localización específica de las anomalías en el encéfalo de las personas con esquizofrenia; estos estudios se describen en un apartado posterior de este capítulo.

Posibles causas de las anomalías cerebrales

Como se vio antes, la esquizofrenia es una enfermedad heredable, pero su heredabilidad dista mucho de ser total. ¿Por qué menos de la mitad de los hijos de padres con esquizofrenia crónica llegan a padecer esquizofrenia? Quizá lo que se hereda es una irregularidad que

hace a la persona vulnerable ante ciertos factores ambientales que perjudican el desarrollo cerebral o que provocan daño cerebral en una etapa posterior de la vida. Según esta hipótesis, tener un «gen de la esquizofrenia» hace a la persona más propensa a sufrir esquizofrenia si se expone a estos factores. En otras palabras, la esquizofrenia se debe a una interacción entre factores genéticos y ambientales. Pero, como se verá, la ausencia de un «gen de la esquizofrenia» no garantiza que una persona no llegue a presentar esquizofrenia; algunos casos de esquizofrenia ocurren incluso en familias que no tienen antecedentes de esquizofrenia ni de otras enfermedades mentales relacionadas. Veamos las pruebas referentes a los factores ambientales que aumentan el riesgo de esquizofrenia.

Estudios epidemiológicos

La **epidemiología** es el estudio de la distribución y las causas de las enfermedades en las poblaciones. Así, los estudios epidemiológicos examinan la frecuencia relativa de enfermedades en grupos de personas en diferentes entornos, e intentan relacionar la frecuencia de la enfermedad con factores existentes en dichos entornos. Los datos de estos estudios indican que la incidencia de la esquizofrenia se relaciona con varios factores ambientales: estación del año, epidemias víricas, densidad de población, latitud, malnutrición prenatal, incompatibilidad de RH y estrés de la madre. Examinemos uno por uno estos factores.

Muchos estudios han demostrado que las personas nacidas a finales del invierno y principios de la primavera

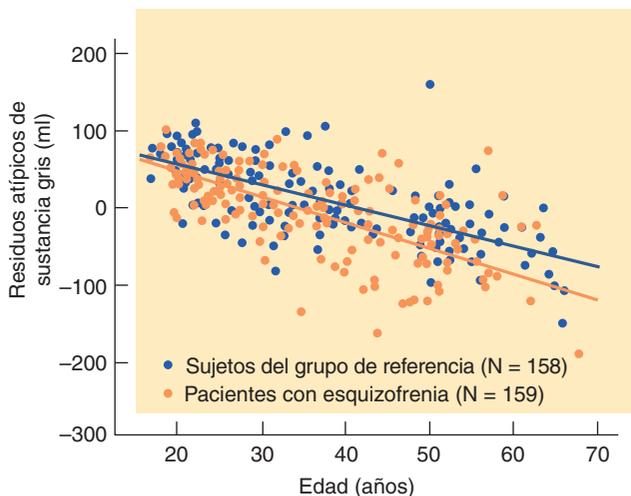


figura 16.5

Cambios con la edad en el volumen de sustancia gris cerebral en sujetos normales y personas con esquizofrenia.

(Modificado de Hulshoff-Pol, H. E., Schnack, H. G., Bertens, M. G. B. C., van Haren, N. E. M., Staal, W. G., Baaré, W. F. C. y Kahn, R. S. *American Journal of Psychiatry*, 2002, 159, 244-250).

epidemiología El estudio de la distribución y las causas de los trastornos en poblaciones.

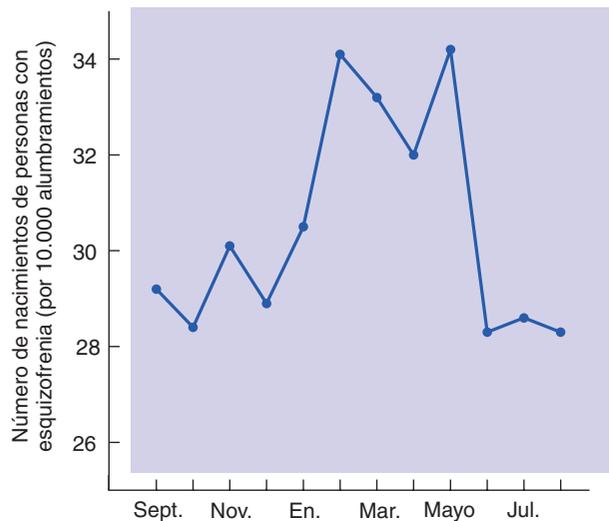


figura 16.6

Efecto de la estación. El gráfico muestra la cantidad de nacimientos de personas con esquizofrenia por cada 10.000 alumbramientos.

(Basado en datos de Kendell, R. E. y Adams, W. *British Journal of Psychiatry*, 1991, 158, 758-763).

tienen una probabilidad más alta de padecer esquizofrenia —fenómeno denominado **efecto de la estación**—. Por ejemplo, Kendell y Adams (1991) registraron el mes de nacimiento de más de 13.000 pacientes con esquizofrenia nacidos en Escocia entre 1914 y 1960. Encontraron que una cantidad desproporcionada de pacientes habían nacido en Febrero, Marzo, Abril y Mayo (véase la **figura 16.6**). Estos resultados fueron confirmados por estudios en diferentes lugares del mundo, incluyendo Japón (Takei y cols., 1995) y Taiwan (Tam y Sewell, 1995). En el hemisferio Sur, un número desproporcionado de personas con esquizofrenia nació también hacia el final del invierno y comienzo de la primavera —durante los meses de Agosto a Diciembre— (McGrath, y Welham, 1999).

¿Qué factores pueden ser responsables del efecto de la estación? Una posibilidad es que las mujeres embarazadas tengan más probabilidades de contraer una enfermedad vírica durante una fase decisiva del desarrollo fetal. El desarrollo cerebral del feto puede resultar afectado, ya sea por una toxina producida por el virus o por los anticuerpos maternos contra el virus. Como Pallast y cols. (1994) señalan, la época de la gripe en el invierno coincide con el segundo trimestre de embarazo de los bebés nacidos al final del invierno o principios de la primavera. (Como se verá después, los datos indican que durante el segundo trimestre tienen lugar hechos determinantes del desarrollo cerebral). Prueba de ello es que Kendell y Adams (1991) hallaron que el número relativo de nacimientos de personas con esquizofrenia a finales del invierno y principios de la primavera era especialmente

alto si la temperatura había sido más baja de lo normal durante el otoño previo —una circunstancia que recluye a las personas en lugares cerrados, favoreciendo la transmisión de enfermedades víricas—.

En varios estudios se ha observado que el efecto de la estación se da principalmente en ciudades, pero rara vez en el campo. De hecho, la probabilidad de llegar a padecer esquizofrenia es unas tres veces más alta en personas que viven en grandes ciudades que en las que viven en zonas rurales (Eaton, Mortensen y Frydenberg, 2000). Ya que los virus se transmiten con mayor facilidad en regiones con alta densidad de población, este hallazgo es consistente con la hipótesis de que al menos una de las causas del efecto estacional es que la mujer embarazada haya estado expuesta a enfermedades víricas durante el segundo trimestre. No obstante, Pedersen y Mortensen (2001) encontraron que más allá de los 15 años, cuanto más tiempo se vive en una ciudad, mayor es la probabilidad de sufrir esquizofrenia.

Si la hipótesis vírica es acertada, se debería observar un aumento de la incidencia de esquizofrenia en bebés nacidos pocos meses después de una epidemia de gripe, sea cuál sea la época en que ocurran. Esto es justo lo que han observado varios estudios. Por ejemplo, un estudio de la descendencia de mujeres que estuvieron embarazadas durante una epidemia de gripe del tipo A2 en Finlandia durante 1957 mostró una alta incidencia de esquizofrenia (Mednick, Machon y Huttunen, 1990). Dicho aumento sólo se observó entre los hijos de las mujeres que estaban en su segundo trimestre de embarazo cuando ocurrió la epidemia. En otra publicación (Sham y cols., 1992) se confirmaron estos hallazgos tras estudiar a niños nacidos de madres que estuvieron embarazadas durante diferentes epidemias de gripe en Inglaterra y Gales entre 1939 y 1960. Como se representa en la figura 16.7, la cantidad más alta de nacimientos de personas con esquizofrenia se dio cinco meses después del inicio de la epidemia, lo cual significa que la mayor vulnerabilidad parece tener lugar durante el segundo trimestre del embarazo (véase la **figura 16.7**).

Varios estudios han señalado que las personas nacidas lejos del ecuador son más susceptibles de padecer esquizofrenia. Este fenómeno se ha llamado **efecto de la latitud**. Por ejemplo, las personas nacidas en el norte de Suecia o de los Estados Unidos tienen mayor probabilidad de presentar dicha psicopatología que los nacidos en

efecto de la estación Aumento de incidencia de la esquizofrenia en personas nacidas a finales del invierno o principios de la primavera.

efecto de la latitud Aumento de incidencia de la esquizofrenia en personas nacidas lejos del ecuador.

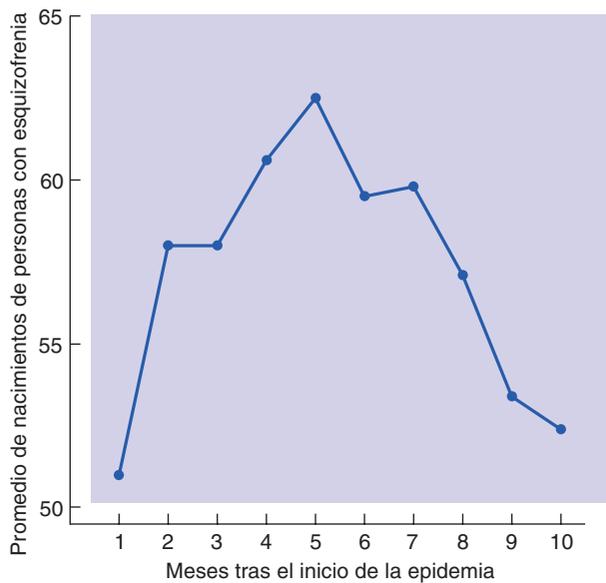


figura 16.7

Promedio de nacimientos de personas con esquizofrenia en cada uno de los diez meses siguientes a una epidemia de gripe en Inglaterra y Gales entre 1939 y 1960.

(Modificado de Sham, P. C., O'Callaghan, E., Takei, N., Murria, G. K., Hare, E. H. y Murria, R. M. *British Journal of Psychiatry*, 1992, 160, 461-466. Reproducido con permiso).

el sur de estos países (Dalen, 1968; Torrey, Torrey y Peterson, 1979). Un fenómeno similar se observa en la esclerosis múltiple, una enfermedad autoinmunitaria que ataca a la sustancia blanca del sistema nervioso central (Stevens, 1988). Una posible explicación del efecto de la latitud es que el clima es más frío en latitudes altas, y las menores temperaturas en invierno pueden simplemente magnificar el efecto de la estación.

Otro efecto prenatal fue descubierto por Susser y sus colaboradores (Susser y Lin, 1992; Susser y cols., 1996), quienes estudiaron la descendencia de mujeres que estuvieron embarazadas durante el *invierno del hambre* —una grave escasez de alimentos que ocurrió en los Países Bajos cuando Alemania bloqueó el país durante la segunda guerra mundial—. Los investigadores hallaron que la descendencia de estas mujeres tenía el doble de posibilidades de llegar a sufrir esquizofrenia. Davis y Bracha (1996) sugieren que la causa específica de la esquizofrenia relacionada con la hambruna puede haber sido una deficiencia de tiamina —o, más exactamente, la súbita formación de toxinas en el encéfalo del feto en desarrollo cuando las madres empezaron de pronto a comer una dieta normal al finalizar el bloqueo en Mayo de 1945—. Como se vio en el capítulo 14, volver a comer repentinamente tras una carencia de tiamina puede ocasionar daño cerebral en los adultos, de modo que es muy posible que pueda interferir en el desarrollo cerebral de un feto. Como Davis y Bra-

cha señalan, el final del ayuno ocurrió durante el segundo trimestre de desarrollo de los bebés nacidos en la época en que se observó una mayor incidencia de esquizofrenia. Otros estudios han demostrado que las mujeres que están por debajo de su peso tienen más probabilidad de tener niños que luego presentan esquizofrenia y que en los niños de bajo peso en el nacimiento la incidencia de esquizofrenia es mayor (Kunugi, Nanko y Murria, 2001; Wahlbeck y cols., 2001).

McGrath (1999) propuso otro posible factor de nutrición —una deficiencia de tiamina— implicado en la manifestación de la esquizofrenia. La vitamina D, que es fundamental para el desarrollo de los huesos y posiblemente esté implicada en el desarrollo del cerebro, es producida por la acción de la luz ultravioleta del sol sobre una sustancia que se halla en la piel. La mayoría de los biólogos evolucionistas piensan que esta reacción química es la razón de las diferencias de pigmentación de la piel que se observan en personas cuyos antepasados vivieron en diversas partes del mundo. Las poblaciones que han evolucionado en los trópicos tienen la piel oscura para protegerse de los efectos dañinos de la luz solar, mientras que las que lo han hecho en regiones templadas tienen la piel clara de modo que la más débil luz solar pueda penetrarla más fácilmente y aumentar los niveles en sangre de vitamina D. (Las personas cuyos antepasados vivieron en el Ártico tienen la piel oscura, pero han recibido la dosis suficiente de vitamina D de su dieta de pescado y foca). McGrath indicó que el efecto de latitud podría deberse a una diferente exposición de las mujeres embarazadas a la luz solar en regiones cercanas o lejanas del Ecuador. También señaló que en los niños de la segunda generación de inmigrantes afro-caribeños a Gran Bretaña hay una mayor incidencia de raquitismo (un signo de déficit de vitamina D) y de esquizofrenia. Sugiere que estos efectos fueron causados por el desplazamiento de la gente de piel oscura a un clima más frío, menos soleado, donde presumiblemente pasaran más tiempo en casa y llevaran ropa que cubriera su piel más completamente que la que llevaban cuando vivían en los trópicos.

La *incompatibilidad de Rh* puede ser otra condición prenatal más que aumente el riesgo de esquizofrenia. Los glóbulos rojos de una persona con Rh positivo contienen una proteína —el factor Rh—, mientras que los de quienes tienen Rh negativo no. Si una mujer con Rh negativo está embarazada y su feto es Rh positivo, su sistema inmunitario comenzará a fabricar anticuerpos contra la proteína. Si en un embarazo posterior el feto de la mujer tiene Rh positivo, los anticuerpos de Rh atacarán los glóbulos rojos del feto provocándole anemia. Hollister, Laing y Mednick (1996) encontraron que la incompatibilidad de Rh aumentaba la probabilidad de esquizofrenia. El primer hijo Rh positivo nacido de una madre Rh negativa no corría el riesgo

de padecer esquizofrenia, pero sí los siguientes hijos Rh positivos.

El último efecto prenatal que se mencionará puede ser independiente de los que se han descrito aquí hasta ahora, o puede implicar asimismo infecciones víricas. Huttunen y Niskanen (1978) informaron de una elevada incidencia de esquizofrenia en los niños nacidos de mujeres a las que se les comunicó durante el embarazo que su marido había muerto en combate a lo largo de la segunda guerra mundial. El estrés de la noticia puede haber tenido efectos indirectos sobre el desarrollo de los fetos de las mujeres, o puede haber deprimido su sistema inmunitario, aumentando así la probabilidad de que contrajeran una enfermedad vírica. Como se verá en el capítulo 17, el estrés ejerce un efecto inhibitor sobre el sistema inmunitario.

■ Pruebas de un desarrollo cerebral anómalo

Hasta ahora, los datos que he mencionado respecto a los factores del desarrollo que pueden intervenir en la esquizofrenia son epidemiológicos, y proceden de estudios de poblaciones, no de individuos. ¿Existe alguna prueba directa de que el desarrollo prenatal anormal se asocia con la esquizofrenia? La respuesta es sí; las investigaciones han aportado pruebas tanto comportamentales como anatómicas de la existencia de anomalías en el desarrollo. Walker y sus colaboradores (Walker, Savoie y Davis, 1994; Walker, Lewine y Neumann, 1996) obtuvieron películas caseras de familias que tenían un niño con esquizofrenia. Hicieron que observadores independientes examinaran la conducta de los niños. En comparación con sus hermanos normales, los niños que posteriormente llegaron a manifestar esquizofrenia presentaban una mayor afectividad negativa en sus expresiones faciales y una mayor probabilidad de realizar movimientos anormales. (Las evaluaciones se realizaron a ciegas, sin que los observadores supieran cuáles de los niños llegarían a padecer esquizofrenia más tarde). Además, en un estudio de Cannon y cols. (1997) se observó que niños que más adelante manifestaron esquizofrenia presentaban una peor adaptación social y un rendimiento escolar inferior. Estos resultados son coherentes con la hipótesis de que el desarrollo prenatal del encéfalo de los niños que manifestaron esquizofrenia no era del todo normal.

Asimismo se ha observado que las anomalías físicas menores, tales como un paladar excesivamente abovedado o, en especial, una amplia o estrecha distancia entre los ojos, se asocian con la incidencia de la esquizofrenia (Schiffman y cols., 2002). (véase la **tabla 16.3**). Kraepelin, uno de los pioneros en la investigación sobre la esquizofrenia, fue el primero en informar de estas diferencias a finales del siglo XIX. Como señalan Schiffman y cols., esas anomalías prueban la existencia de factores que tienen efectos adversos sobre el desarrollo. Encontraron que quienes tenían parientes con esquizofrenia por lo general

tabla 16.3

Ejemplos de anomalías físicas menores asociadas con esquizofrenia

LOCALIZACIÓN	DESCRIPCIÓN
Cabeza	Dos o más remolinos en el pelo Perímetro cefálico fuera del rango normal
Ojos	Carúncula lagrimal plegada en el ángulo interno del ojo
Orejas	Posición baja de los orejas Orejas asimétricas
Boca	Paladar muy abovedado Lengua con estrías
Manos	Dedo meñique curvado Pliegue transversal único en la palma
Pies	Dedo corazón más largo que dedo índice Unión parcial de los dedos corazón y anular

Fuente: (Modificado de Schiffman, J., Ekstrom, M., LaBrie, J., Schulsinger, F.; Sorensen, H. y Mednick, S. *American Journal of Psychiatry*, 2002, 159, 238-243).

presentaban una probabilidad del 11,9 por ciento de llegar a padecer esquizofrenia. Dicha probabilidad aumenta a un 30,8 por ciento en los que también tienen anomalías físicas menores; así pues, los factores que producen anomalías físicas menores son independientes de los factores genéticos asociados con la esquizofrenia.

Como se mencionó anteriormente, algunos gemelos monocigóticos son discordantes para la esquizofrenia; es decir, uno de ellos llega a padecer esquizofrenia y el otro no. Suddath y cols. (1990) obtuvieron pruebas de que diferencias en la estructura cerebral podrían explicar la discordancia. Los investigadores examinaron registros de RM de gemelos monocigóticos discordantes para la esquizofrenia y observaron que en la mayoría de los casos en el gemelo con esquizofrenia los ventrículos laterales y el tercer ventrículo eran mayores. Además, en éste la región anterior del hipocampo era menor, y existía una reducción del volumen total de sustancia gris en el lóbulo temporal izquierdo. La figura 16.8 muestra una serie de registros de RM de un par de gemelos; como se puede observar, los ventrículos laterales son mayores en el encéfalo del gemelo con esquizofrenia (véase la **figura 16.8**). Como se verá más adelante, las investigaciones recientes han encontrado que los gemelos con esquizofrenia muestran asimismo signos de degeneración en regiones específicas de la corteza cerebral.

En el pasado, la mayoría de los investigadores asumían que la discordancia para la esquizofrenia en gemelos monocigóticos tenía que deberse a una diferente exposición a

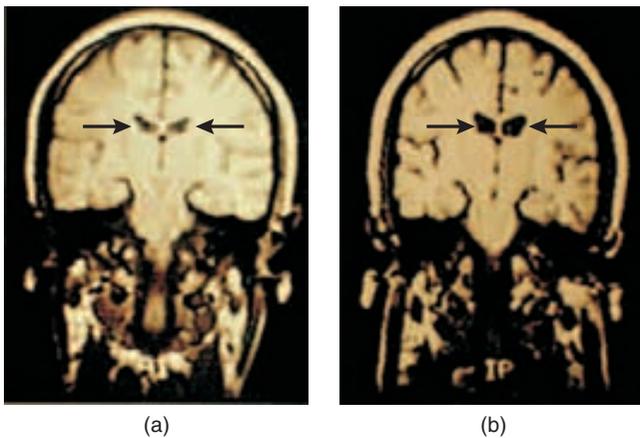


figura 16.8

Imágenes de RM de encéfalos de gemelos que eran discordantes para la esquizofrenia. Las flechas señalan los ventrículos laterales. (a) Gemelo normal. (b) Gemelo con esquizofrenia.

(Cortesía de D. R. Weinberger, National Institute of Mental Health, Saint Elizabeth's Hospital, Washington, D.C.).

ciertos factores ambientales después del nacimiento. Los gemelos monocigóticos no sólo son genéticamente idénticos, sino que además comparten el mismo ambiente intrauterino. De este modo, ya que todos los factores prenatales deben ser idénticos, cualquier diferencia tiene que ser consecuencia de factores del ambiente postnatal. Sin embargo, algunos investigadores han señalado que el ambiente pre-

natal de los gemelos monocigóticos *no* es idéntico. De hecho, hay dos tipos de gemelos monocigóticos: univitelinos (a veces denominados «monocoriónicos») y bivitelinos («dicoriónicos» o «fraternos»). La formación de gemelos monocigóticos ocurre cuando el blastocito (el organismo en desarrollo) se divide en dos —cuando se clona—. Si esto ocurre antes del día 4, los dos organismos se desarrollan independientemente, formando cada uno de ellos su propia placenta. (Es decir, los gemelos son *bivitelinos*. El *corion* es la capa externa del blastocito, que da lugar a la placenta.) Si la división ocurre después del día 4, los dos organismos se convierten en *univitelinos*, compartiendo una única placenta (véase la *figura 16.9*).

La placenta desempeña un papel extremadamente importante en el desarrollo prenatal. Transporta los nutrientes desde la circulación de la madre al organismo en desarrollo, y transporta los productos de desecho de este último a la circulación de la madre, para que ésta los metabolice en su hígado o los excrete a través de su orina. Asimismo representa la barrera que han de atravesar las toxinas o los agentes infecciosos para poder afectar al desarrollo del feto. El ambiente prenatal de los gemelos univitelinos que comparten una misma placenta obviamente es más similar que el de los gemelos bivitelinos. Por lo tanto, se podría esperar que la tasa de concordancia para la esquizofrenia de los gemelos *univitelinos* fuera más alta que la de los *bivitelinos*. —y, tal como informaron Davis, Phelps y Bracha (1995), lo es—. Davis y sus colaboradores examinaron grupos de gemelos monocigóticos que eran o bien concordantes o bien discordantes para la

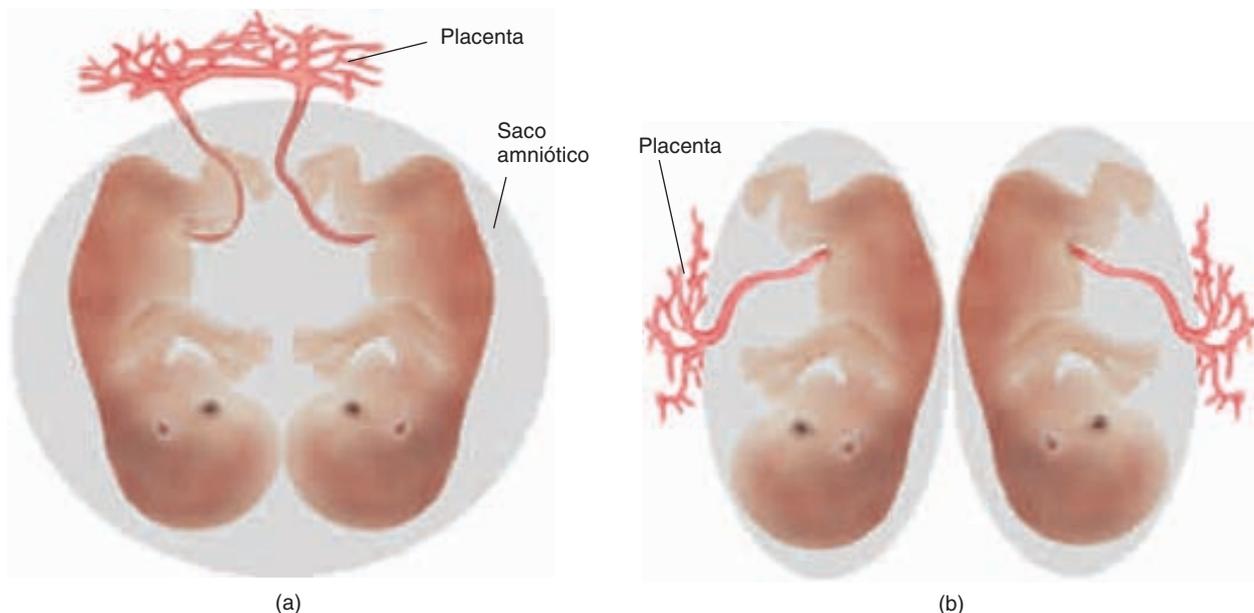


figura 16.9

Gemelos monocigóticos. (a) Gemelos univitelinos, que comparten la misma placenta. (b) Gemelos bivitelinos, cada uno con su propia placenta.

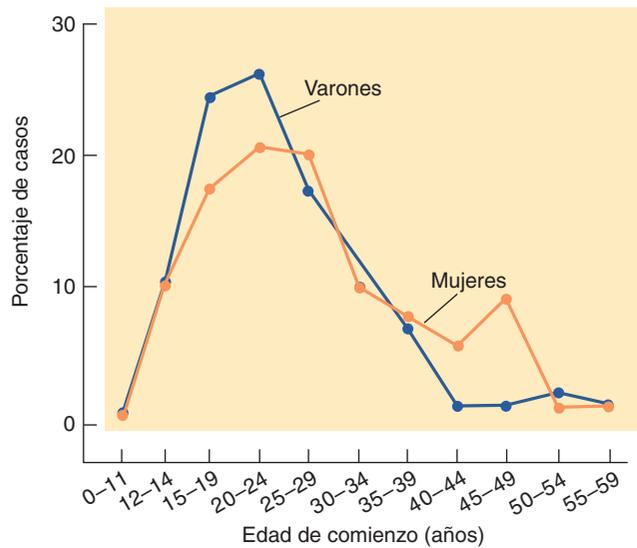


figura 16.10

Edad de manifestación de los primeros signos psicóticos en pacientes con esquizofrenia.

(Modificado de Häfner, H., Riecher-Rössler, A. an der Heiden, W., Maurer, K., Fätkenheuer, B. y Löffler, W: *Psychological Medicine*, 1993, 23, 925-940).

esquizofrenia. Utilizaron varios índices para estimar si un determinado par de gemelos era univitelino o bivitelino. (Por ejemplo, los gemelos con imágenes especulares de diferentes características físicas, como por ejemplo las huellas dactilares, la preferencia manual, las marcas de nacimiento o los remolinos en el cabello tienen una probabilidad más alta de ser univitelinos). Los investigadores estimaron que la tasa de concordancia para la esquizofrenia era del 10,7 por ciento en los gemelos bivitelinos y del 60 por ciento en los univitelinos. Dichos resultados aportan una sólida prueba de que se da una interacción entre herencia y ambiente durante el desarrollo prenatal.

Aunque hay estudios que han encontrado que las personas que manifiestan esquizofrenia presentan ciertas anomalías ya desde la infancia, los síntomas de esquizofrenia en sí rara vez se manifiestan antes del final de la adolescencia o principios de la edad adulta. (Es también poco frecuente que se manifiesten por primera vez en etapas más tardías de la vida). La figura 16.10 muestra una gráfica de la edad de aparición de los primeros signos de trastorno mental en varones y mujeres diagnosticados de esquizofrenia (véase la **figura 16.10**). Aunque la mayoría de casos de esquizofrenia implican anomalías del desarrollo cerebral prenatal, algo más ha de suceder en una etapa posterior de la vida que provoca el comienzo de los síntomas esquizofrénicos. Los investigadores han propuesto varias hipótesis para explicar este fenómeno. Por ejemplo, Squires (1997) apunta que la cantidad total de sinapsis en el encéfalo alcanza un pico a la edad de 5 años y luego empieza

a descender hasta la edad de 15 a 20 años. Tal vez, propone, una infección vírica prenatal destruya algunas neuronas en el encéfalo en vías de desarrollo, pero la pérdida de esas neuronas no se manifiesta hasta que se pierden más sinapsis durante el período de «poda sináptica».

En una revisión de la literatura, Woods (1998) señala que los estudios de RM sugieren que la esquizofrenia no se debe a un proceso degenerativo, como es el caso de la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington o la enfermedad de Alzheimer, en el que las neuronas siguen muriendo durante un periodo de años. En vez de ello, durante los primeros años de la edad adulta se produce una pérdida rápida y súbita, de volumen cerebral, con pocos indicios de degeneración continuada. Woods apunta que el proceso de la enfermedad en la esquizofrenia comienza en la etapa prenatal y después permanece latente hasta la pubertad, momento en el que algún mecanismo desconocido pone en marcha la degeneración de cierta población neuronal. Las anomalías cerebrales que se desarrollan en la etapa prenatal explican los problemas de conducta social y el pobre rendimiento escolar que se observan en quienes más tarde padecerán esquizofrenia. Luego, algo después de la pubertad, cuando ocurren en el encéfalo muchos cambios evolutivos, tiene lugar una degeneración más grave y comienzan a aparecer los síntomas de esquizofrenia.

Los datos más recientes sugieren que el proceso degenerativo que ocurre durante la adolescencia y el inicio de la vida adulta no implica muerte neuronal. Una revisión realizada por Lewis y Levitt (2002) no encontró evidencia de *gliosis* —sustitución de neuronas muertas por células gliales— en el encéfalo de pacientes con esquizofrenia. En cambio, lo que se pierde es volumen del *neuropilo* —la ramificada red, semejante al pelo, de dendritas y axones que existe en el encéfalo—. (*Pilos* es el término griego para referirse a «pelo»).

En un estudio de Thompson y cols. (2001) se encontró una espectacular evidencia de pérdida de sustancia gris cortical durante la adolescencia en pacientes con comienzo precoz de esquizofrenia. Los investigadores utilizaron la técnica de RM para medir el volumen de la sustancia gris de la corteza cerebral con un intervalo de dos años en pacientes con esquizofrenia y en sujetos de un grupo de referencia. Como se acaba de ver, la adolescencia es un periodo en el que se da una «poda sináptica» en el encéfalo, y las imágenes de RM revelaron una esperada pérdida de sustancia gris cortical de aproximadamente 0,5-1,0 por ciento en los sujetos que no padecían esquizofrenia. Sin embargo, la pérdida de tejido era aproximadamente dos veces mayor en los sujetos con esquizofrenia. La degeneración comenzaba en el lóbulo parietal, y de ahí la oleada de destrucción continuaba en dirección rostral, alcanzando al lóbulo temporal, la corteza somatosensorial y motora, y la corteza prefrontal dorsolateral. Los síntomas mostrados por los pacientes se asociaban con las fun-

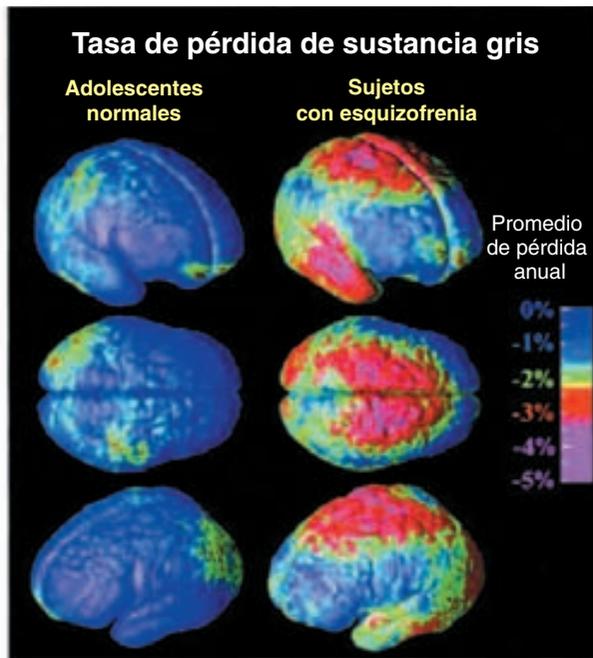


figura 16.11

Tasa anual media de pérdida de sustancia gris cortical en adolescentes normales y adolescentes con esquizofrenia.

(De Thompson, P. M., Vidal, C., Giedd, J. N., Gochman, P., Blumenthal, J., Nicolson, R., Toga, A. W. y Rapoport, J. L. *Proceedings the National Academy of Science, USA*, 2001, 98, 11650-11655).

ciones mediadas por las regiones corticales en las que se estaba dando la pérdida de tejido. Por ejemplo, las alucinaciones auditivas se dieron junto con cambios en el lóbulo temporal, y su gravedad se relacionaba con la cantidad de tejido que se había perdido. La Figura 16.11 muestra las regiones del encéfalo que sufrieron la mayor cantidad de pérdida de tejido (véase la *figura 16.11*).

En un estudio posterior del mismo laboratorio (Cannon y cols., 2002) se comparó a miembros de parejas de gemelos que eran discordantes para la esquizofrenia, confirmando que estos cambios eran mucho mayores en los gemelos con esquizofrenia. También se encontraron pruebas de que la corteza prefrontal dorsolateral era la región del encéfalo más fuertemente afectada por los factores genéticos. (Se comentará más acerca de esta zona del encéfalo en el próximo apartado).

Los datos citados hasta ahora indican que la causa más importante de esquizofrenia es una alteración del desarrollo normal del encéfalo prenatal. Posiblemente, los factores genéticos hacen que algunos fetos sean más sensibles a sucesos que pueden alterar el desarrollo. Existen sólidos datos indicativos de que las complicaciones obstétricas pueden también ser una causa de esquizofrenia. De hecho, varios estudios han descubierto que si una persona con esquizofrenia *no* tiene familiares con un trastorno esquizofrénico, es más probable que haya tenido una historia

de complicaciones en el nacimiento o en la etapa perinatal, y es más probable que manifieste síntomas de esquizofrenia a una edad más temprana (Schwarzkopf y cols., 1989; O'Callaghan y cols., 1992; Cannon, Jones y Murrin, 2002). En otras palabras, si la esquizofrenia no es consecuencia de factores genéticos, entonces factores no genéticos, tales como complicaciones obstétricas, son la causa más probable. Así pues, el daño cerebral que no está *relacionado con la herencia* puede ser asimismo una causa de esquizofrenia.

Relación entre los síntomas positivos y negativos: función de la corteza prefrontal

Como se ha visto, en la esquizofrenia se dan síntomas tanto positivos como negativos. Los positivos pueden deberse a hiperactividad de sinapsis dopaminérgicas, y los negativos a anomalías cerebrales. ¿Existe una relación entre las dos categorías de síntomas esquizofrénicos? Se ha acumulado una considerable cantidad de datos que sugieren que las causas de los síntomas positivos y negativos pueden, en efecto, estar relacionadas.

Una enorme cantidad de estudios han aportado pruebas procedentes de exploraciones con RM y exámenes *postmortem* del tejido cerebral de que la esquizofrenia se asocia con anomalías del lóbulo frontal, lóbulo temporal medial, lóbulo temporal lateral, lóbulo parietal, ganglios basales, cuerpo calloso y tálamo, y tal vez cerebelo (Shenton y cols., 2001). En los últimos años se ha prestado una atención considerable a la corteza prefrontal. Weinberger (1988) sugirió que los síntomas negativos de la esquizofrenia están ocasionados principalmente por una **hipofrontalidad** o disminución de actividad de los lóbulos frontales —en especial de la corteza prefrontal dorsolateral—. Muchos estudios han demostrado que los pacientes con esquizofrenia tienen un rendimiento deficiente en pruebas neuropsicológicas sensibles al daño prefrontal. En una revisión de la literatura, Taylor (1996) encontró que la mayor parte de los estudios de neuroimagen funcional de la corteza prefrontal de pacientes con esquizofrenia han hallado pruebas de una disminución de actividad, en particular cuando los pacientes se enfrentaban a tareas que requieren utilizar la corteza prefrontal.

¿Qué podría producir la hipofrontalidad observada en tantos estudios? Paradójicamente, la causa podría ser una *disminución* de la liberación de dopamina en la corteza prefrontal. En efecto, la dopamina desempeña una función importante en el normal funcionamiento de la

hipofrontalidad Disminución de la actividad de la corteza prefrontal; se cree que es responsable de los síntomas negativos de la esquizofrenia.

corteza prefrontal; estudios con monos indican que la destrucción de aferencias dopaminérgicas a la corteza prefrontal reduce su índice metabólico y acarrea una disfunción cognitiva (Brozowski y cols., 1979). El efecto activador de la dopamina en la corteza prefrontal parece estar mediado por receptores dopaminérgicos D_1 ; Sawaguchi y Goldman-Rakic (1994) observaron que la inyección de antagonistas de receptores D_1 en la corteza prefrontal provocaba déficits comportamentales similares a los causados por lesiones prefrontales. La dopamina parece tener efectos semejantes en la corteza prefrontal humana: Daniel y cols. (1991) encontraron que al administrar amfetamina a pacientes con esquizofrenia aumentaba en éstos el flujo sanguíneo en la corteza prefrontal dorsolateral y mejoraba su rendimiento en una prueba sensible al daño prefrontal.

Según se vio, agonistas de la dopamina tales como la cocaína y la amfetamina pueden ocasionar los síntomas positivos de esquizofrenia. Otras dos sustancias, la PCP (fenciclidina, también conocida como «polvo de ángel») y la ketamina («*special K*») pueden provocar tanto los síntomas esquizofrénicos positivos como los negativos (Adler y cols., 2000; Latí y cols., 2001; Avila y cols., 2002). El abuso crónico de PCP perjudica a la memoria de trabajo: provoca déficits de atención, disminuye la motivación, interfiere en la planificación y causa alteraciones del pensamiento, alucinaciones y delirios (Javitt y Zukin, 1991). Puesto que la PCP y la ketamina inducen tanto los síntomas positivos como los negativos, muchos investigadores piensan que estudiando los efectos fisiológicos y comportamentales de estas sustancias se contribuirá a resolver el enigma de la esquizofrenia.

El abuso crónico de PCP provoca síntomas negativos. Al parecer, este efecto se debe a una disminución de la actividad metabólica de los lóbulos frontales (Hertzmann, Reba y Kotlyarov, 1990; Wu, Buchsbaum y Bunney, 1991). Jentsch y cols. (1997) administraron PCP a monos dos veces al día durante dos semanas. Luego, una semana después, hicieron que los animales realizaran una tarea conocida como «recuperación de objetos dando un rodeo». Estudios previos habían demostrado que las lesiones de la corteza prefrontal afectaban el rendimiento en esta tarea (véase Jentsch, Roth y Taylor, 2000). Los experimentadores colocaron un trozo de plátano en una caja de plástico transparente con un lado abierto y la pusieron en una mesa frente a la jaula del mono. Los monos aprendieron rápidamente a extender el brazo hacia la parte frontal de la caja y coger la comida. Luego, los científicos empezaron a presentar la caja con el lado abierto vuelto a la derecha o a la izquierda. Los monos normales pronto aprendieron a alargar el brazo hacia uno u otro lado para conseguir el trozo de plátano, pero los que habían sido tratados con PCP continuaron intentando alcanzarlo a través de la parte frontal (véase la *figura 16.12*).

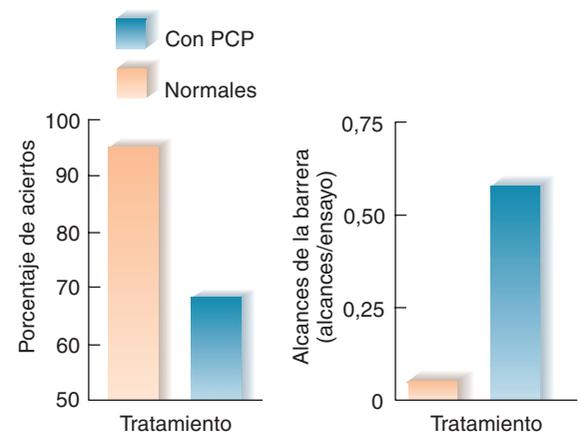


figura 16.12

Efectos de dos semanas de tratamiento con PCP sobre el rendimiento de monos en la tarea de recuperar un objeto dando un rodeo. Un elevado número de extensiones del brazo hacia la barrera que impide cogerlo es una señal de perseveración en una respuesta incorrecta.

(Modificado de Jentsch, J. D., Redmond, D. E., Elsworth, J. D., Taylor, J. R., Youngren, K. D. y Roth, R. H. *Science*, 1997, 277, 953-955).

Jentsch y sus colegas descubrieron que el tratamiento crónico con PCP disminuía el nivel de consumo de dopamina en la corteza prefrontal dorsolateral. También hallaron que la clozapina, la cual reduce tanto los síntomas positivos como los negativos de la esquizofrenia, mejoraba el rendimiento de los monos tratados con PCP en la tarea de recuperación de objetos. En un estudio posterior, Jentsch y cols. (1999) observaron que el grado de deterioro comportamental provocado por la PCP se relacionaba positivamente con la reducción de la transmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal. En otras palabras, el tratamiento crónico con PCP reduce la actividad dopaminérgica en la corteza prefrontal, lo que a su vez produce la hipofrontalidad que parece ser la causa de los síntomas negativos de la esquizofrenia.

¿Cuál es la relación entre hipoactividad de la corteza prefrontal y los síntomas positivos de la esquizofrenia, los cuales parecen deberse a una *hiperactividad* de sinapsis dopaminérgicas en el núcleo *accumbens*? Varios investigadores han sugerido que son sucesos vinculados —que la hipoactividad prefrontal provoca hiperactividad dopaminérgica en la vía mesolímbica (Weinberger, 1988; Grace, 1991; Deutch, 1992)—. Las neuronas de la corteza prefrontal envían axones al área tegmental ventral, donde establecen sinapsis con neuronas GABAérgicas que proyectan al núcleo *accumbens* (Carrand Sesack, 2000). Jackson, Frost y Moghaddam (2001) encontraron que la estimulación eléctrica de la corteza prefrontal inhibía la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, medido con microdiálisis. Tiene sentido, pues, que la disminu-

ción de actividad de la corteza prefrontal estimule un aumento de la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* (véase la **figura 16.13**).

Como se ha visto, la PCP disminuye la actividad dopaminérgica en la corteza prefrontal y la aumenta en el núcleo *accumbens*. Parece ser que los principales efectos de esta sustancia ocurren en la corteza prefrontal; Jentsch y cols. (1998) advirtieron que la infusión directa de PCP en la corteza prefrontal incrementaba el nivel de consumo de dopamina en el núcleo *accumbens*.

También se ha visto aquí que el fármaco antipsicótico atípico clozapina aplaca tanto los síntomas positivos como los negativos de la esquizofrenia. Asimismo reduce los síntomas psicóticos desencadenados por la ketamina (Malhotia y cols., 1997) (Debido a sus efectos tóxicos, la PCP no se utiliza en estudios con sujetos humanos). En un estudio con ratas, YOUNG y cols. (1999) descubrieron que la inyección de clozapina, que produce un *aumento* de la liberación de dopamina en la corteza prefrontal, también producía una *disminución* de la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*.

Los estudios que aquí se han citado sugieren que la esquizofrenia puede comenzar con una pérdida de neuronas en alguna parte del encéfalo; pérdida que provoca hipofrontalidad, tal vez al reducir el volumen de sustancia gris en la corteza prefrontal dorsolateral o al interrumpir la liberación de dopamina en esa región. La hipofrontalidad produce los síntomas negativos de la esquizofrenia. También causa un aumento de actividad de las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico, lo cual produce los síntomas positivos (véase la **figura 16.14**).

Si esta hipótesis es correcta, se podría esperar entonces que se observaran anomalías estructurales o bioquí-

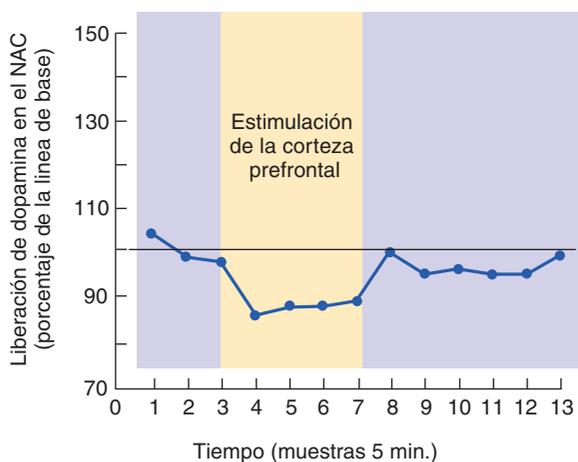


figura 16.13

Efectos de la estimulación eléctrica de la corteza prefrontal en la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (NAC), medido con microdiálisis.

(Modificado de Jackson, M. E., Frost, A. D. y Moghaddam, B. *Journal of Neurochemistry*, 2001, 78, 920-923).

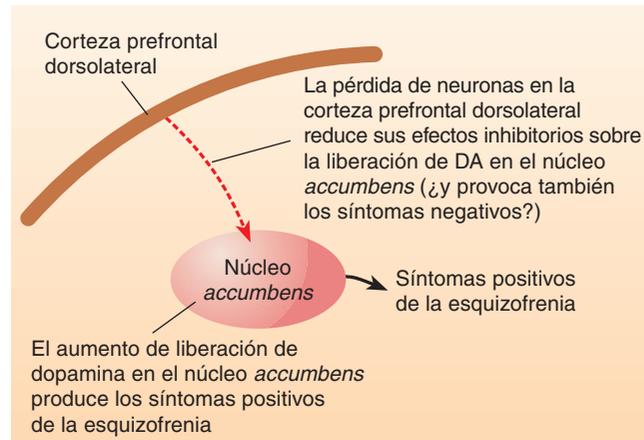


figura 16.14

Explicación hipotética de la función de la corteza prefrontal dorsolateral en los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.

micas en la corteza prefrontal de pacientes con esquizofrenia. De hecho, existen. Como se vio anteriormente, el volumen de sustancia gris en varias regiones de la corteza cerebral de pacientes con esquizofrenia disminuye significativamente durante la adolescencia. Además, Akil y cols. (1999) encontraron una reducción del 34 por ciento en la longitud de los axones dopaminérgicos en la capa sexta de la corteza prefrontal de pacientes con esquizofrenia fallecidos.

Aunque todavía no se sabe cómo la PCP reduce la liberación de dopamina en la corteza prefrontal, el modelo PCP de la esquizofrenia ha estimulado investigaciones que podrían conducir al desarrollo de más fármacos que puedan usarse para tratar este trastorno. Examinemos primero el lugar de acción de la PCP. Ésta actúa como antagonista indirecto (no competitivo) de los receptores NMDA. Se liga a un lugar del receptor NMDA e impide que se abra el canal iónico, aunque esté presente el glutamato —el neurotransmisor que se liga a este receptor—. (Como se vio en el capítulo 13, los receptores NMDA están implicados en la plasticidad sináptica. Todavía no se sabe si esta propiedad especial del receptor NMDA es relevante en este contexto).

Si alterar la actividad de los receptores NMDA provoca los síntomas de la esquizofrenia, cabría esperar que haya sustancias que actúen como agonistas NMDA para reducir dichos síntomas. Por desgracia, no se pueden utilizar agonistas NMDA directos (tales como el NMDA mismo), ya que incrementan el riesgo de crisis epilépticas y podrían incluso ocasionar anomalías cerebrales. Pero se recordará del capítulo 4 que los receptores NMDA tienen otros muchos lugares a los que los ligandos se pueden unir, además de los del glutamato y los de la PCP. La glicina se liga a uno de estos lugares, donde actúa como agonista

indirecto. De hecho, sin la presencia de glicina, el canal iónico de un receptor no se abrirá, incluso si está presente el glutamato y la membrana postsináptica se halla despolarizada. Por lo general, hay una cantidad suficiente de glicina, pero es posible que aumentar el nivel de ésta o administrar un agonista de la misma facilite la actividad NMDA y reduzca los síntomas esquizofrénicos. Varios estudios han encontrado precisamente esto. (Para una revisión, véase Trai y Coyle, 2002). En un ensayo clínico aleatorio, de doble anonimato, Goff y cols. (1999) hallaron que la D-cicloserina, un agonista de la glicina, mejoraba los síntomas negativos de pacientes con esquizofrenia. En otro estudio de doble anonimato —este último con un entrecruzamiento de droga y placebo—, Heresco-Levy y cols. (1999) observaron que dosis muy fuertes de glicina oral reducían los síntomas negativos (pero no los positivos) de los pacientes. Se necesitaron dosis elevadas debido a que sólo un pequeño porcentaje de glicina atravesaba la barrera hematoencefálica (véase la **figura 16.15**)

Antes de concluir esta sección, nos gustaría mencionar un detalle interesante que podría tener cierta importancia respecto a las causas de la esquizofrenia. Como se vio, la ketamina y la PCP tienen efectos similares. La ketamina se utiliza como anestésico en niños y animales. No se suele emplear como anestésico en los seres humanos adultos porque provoca episodios psicóticos cuando la persona se despierta tras la operación quirúrgica. La ketamina no tiene este efecto en niños prepuberales (Marshall y Longnecker, 1990). (Se recordará que el THC, el principio activo de la marihuana, tampoco ejerce efectos psicóticos en los niños). No se sabe por qué la ketamina (y probablemente la PCP) provoca conductas psicóticas sólo

en los adultos; tal vez la explicación se relacione con el hecho de que los síntomas de la esquizofrenia aparecen asimismo tras la pubertad. Cualquier cambio evolutivo que ocurra después de la pubertad que haga al encéfalo vulnerable a los efectos psicóticos de los antagonistas de receptores NMDA puede igualmente relacionarse con la manifestación de síntomas esquizofrénicos en dicho periodo.

Farber y cols. (1995) hallaron que dosis elevadas de otro antagonista del receptor NMDA no competitivo, el MK-801, producía anomalías cerebrales en ratas adultas, pero no en ratas prepuberales. Entre la pubertad y la plenitud de la edad adulta, el encéfalo de los animales se hacía cada vez más sensible a los efectos de la sustancia. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que los cambios en el desarrollo que comienzan en la pubertad pueden intervenir en la evolución de la esquizofrenia.

Para ser claros y concisos, hemos sido selectivos en nuestra revisión de las investigaciones acerca de la esquizofrenia. Esta enigmática y grave enfermedad ha estimulado muchas hipótesis ingeniosas y muchos estudios. Algunas hipótesis han resultado ser falsas; otras todavía no se han contrastado debidamente. Es posible que las investigaciones futuras encuentren que todas estas hipótesis (incluidas las que aquí se han examinado) son incorrectas, o que una de las que no se han mencionado aquí sea la correcta. No obstante, las investigaciones recientes nos han impresionado y creemos que existen fundadas esperanzas de encontrar las causas de la esquizofrenia en un futuro próximo. Con el descubrimiento de las causas confiamos descubrir los métodos de prevención.

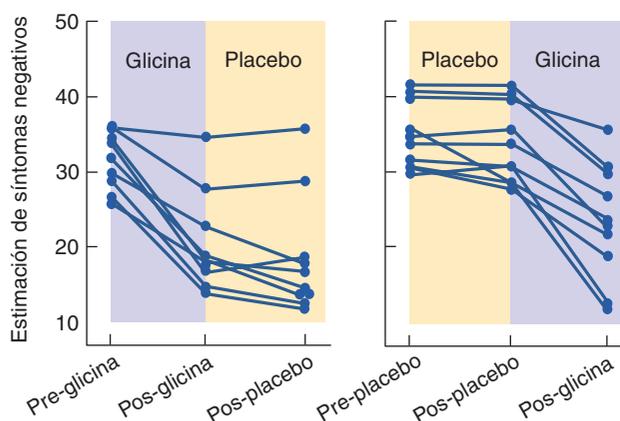


figura 16.15

Efectos de dosis fuertes de glicina oral sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia. Cada curva representa a un paciente.

(Modificado de Heresco-Levy, U., Javitt, D. C., Ermilov, M., Mordel, C., Silipo, G. y Lichtenstein, M. *Archives of General Psychiatry*, 1999, 56, 29-36).

resumen intermedio

Esquizofrenia

En los últimos años los investigadores han avanzado considerablemente en el conocimiento de la fisiología de los trastornos mentales, pero todavía quedan muchos enigmas por resolver. La esquizofrenia se compone de síntomas positivos y negativos; los primeros implican la presencia de una conducta inusual y los segundos la ausencia de alguna conducta normal. Puesto que la esquizofrenia, al menos en parte, puede heredarse, parece tener una base biológica. Pero los datos indican que no todos los casos se deben a la herencia, y algunas personas que parecen portar un «gen de la esquizofrenia» no llegan a padecerla. Datos recientes sugieren que la edad paterna es un factor que influye en la esquizofrenia, supuestamente debido a la mayor probabilidad de mutaciones en los cromosomas de las células que producen los espermatozoides.

La hipótesis dopaminérgica —inspirada por los hallazgos de que los antagonistas dopaminérgicos alivian los síntomas positivos de la esquizofrenia y los agonistas dopaminérgicos los aumentan o incluso los producen— sigue siendo la pre-

ponderante. Esta hipótesis sostiene que los síntomas positivos de la esquizofrenia se deben a la hiperactividad de sinapsis dopaminérgicas. La implicación de la dopamina en el refuerzo podría explicar razonablemente los efectos positivos de la esquizofrenia; pensamientos indebidamente reforzados podrían persistir y convertirse en delirios. Los pensamientos paranoides pueden estar ocasionados por la activación dopaminérgica del núcleo central de la amígdala, una región implicada en las respuestas emocionales negativas. No hay pruebas de que se libere una cantidad excesivamente alta de dopamina en condiciones de reposo, pero los estudios con TEP indican que la administración de anfetamina causa una mayor liberación de dopamina en el encéfalo de personas con esquizofrenia. Hay datos tanto a favor como en contra de que en el encéfalo de los pacientes con esquizofrenia haya una elevada cantidad de receptores dopaminérgicos D_2 . Se mantiene la posibilidad de que exista una anomalía en los sistemas dopaminérgicos que proyectan al núcleo *accumbens*. Algunos estudios indican que el núcleo *accumbens* del encéfalo de pacientes con esquizofrenia puede contener un número exagerado de receptores dopaminérgicos D_3 o D_4 .

El hecho de que a algunos pacientes no les alivien los fármacos antipsicóticos supone un problema no resuelto para la hipótesis dopaminérgica. Además, estos fármacos provocan efectos secundarios (por lo general transitorios) de Parkinson y, en algunos casos, discinesia tardía. Los fármacos antipsicóticos atípicos, entre ellos la clozapina, la risperidona, la olanzapina y el amisulpride, presentan menor probabilidad de producir efectos secundarios parkinsonianos y, al parecer, no producen discinesia tardía. Además, la mayoría de estos fármacos reducen los síntomas positivos así como los negativos de algunos pacientes a quienes no les beneficia la medicación antipsicótica tradicional.

Las exploraciones con RM y la presencia de signos de alteraciones neurológicas indican que los pacientes con esquizofrenia tienen anomalías cerebrales. Los estudios epidemiológicos de la esquizofrenia señalan que la estación del año en que se nació, las epidemias víricas durante el embarazo, la densidad de población, la latitud, la malnutrición prenatal, la incompatibilidad de Rh y el estrés prenatal son todos ellos factores que contribuyen a que ocurra la esquizofrenia. Además, las filmaciones hechas en el hogar de niños muy pequeños que llegaron a manifestar esquizofrenia revelan que desde épocas muy tempranas presentaban movimientos y expresiones faciales anómalos. Todos estos factores aportan pruebas de la existencia de problemas en el desarrollo prenatal. Otras pruebas son un aumento del tamaño del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales, así como una disminución del tamaño del hipocampo en el miembro con esquizofrenia de parejas de gemelos monocigóticos que son discordantes para la esquizofrenia. El incremento de la tasa de concordancia de gemelos monocigóticos aporta evidencia adicional de que la herencia y los factores ambientales prenatales pueden interaccionar.

Habitualmente, los síntomas de esquizofrenia se manifiestan poco después de la pubertad, cuando el encéfalo está

experimentando importantes cambios de maduración. Algunos investigadores opinan que el proceso de la enfermedad de esquizofrenia comienza en la etapa prenatal, permanece latente hasta la pubertad y después origina un período de degeneración neural que causa la aparición de los síntomas. Complicaciones obstétricas pueden también producir los síntomas de la esquizofrenia.

Los síntomas negativos de la esquizofrenia parecen ser consecuencia de la hipofrontalidad (disminución de la actividad de la corteza prefrontal dorsolateral), la cual puede deberse a un descenso de la liberación de dopamina —y activación de los receptores D_1 — en dicha región. Los pacientes con esquizofrenia tienen un rendimiento deficiente en tareas que requieren la actividad de la corteza prefrontal; y estudios de neuroimagen funcional indican que hay un bajo grado de actividad en la corteza prefrontal cuando los pacientes intentan realizar esas tareas.

Las sustancias PCP y ketamina mimetizan tanto los síntomas positivos como los negativos de la esquizofrenia. La administración prolongada de PCP a monos afecta su ejecución de una tarea (recuperación de objetos dando un rodeo) que requiere a la corteza prefrontal. Además, la alteración se relaciona con la disminución de la actividad dopaminérgica prefrontal provocada por la sustancia. Los datos sugieren que la hipofrontalidad ocasiona un aumento de actividad de neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico, causando así los síntomas positivos de la esquizofrenia. Las conexiones entre la corteza prefrontal y el área tegmental ventral parecen ser las responsables de este fenómeno. La clozapina reduce la hipofrontalidad, aumenta el rendimiento de los monos en la tarea de recuperación de objetos y disminuye la liberación de dopamina en el área tegmental ventral —e igualmente disminuye tanto los síntomas positivos como los negativos de la esquizofrenia—.

La PCP y la ketamina actúan como antagonistas indirectos de los receptores NMDA. La glicina y la D-cicloserina, que sirven de agonistas de los receptores NMDA, producen una moderada reducción de los síntomas negativos de la esquizofrenia, lo que aporta un apoyo adicional del modelo PCP de este trastorno. La ketamina produce reacciones psicóticas en adultos, pero no en niños. Otro antagonista indirecto de los receptores NMDA provoca anomalías cerebrales en ratas adultas, pero no en las jóvenes. Estas discrepancias pueden estar relacionadas con los evidentes cambios en el encéfalo que son responsables de la aparición de los síntomas de esquizofrenia tras la pubertad.

Trastornos afectivos mayores

Afecto, como sustantivo, se refiere a los sentimientos y las emociones. De la misma forma que el síntoma básico de la esquizofrenia consiste en una alteración del pensa-

miento, los **trastornos afectivos mayores** (también llamados *trastornos del estado de ánimo*) se caracterizan por una alteración del sentimiento.

Descripción

Los sentimientos y las emociones son una parte esencial de la existencia humana; representan nuestra evaluación de lo que sucede en nuestra vida. En un sentido muy real, se puede decir que los sentimientos y las emociones son lo que constituye la vida humana. El estado emocional de la mayoría de nosotros refleja lo que nos está pasando: nuestros sentimientos están ligados a los acontecimientos del mundo real, y por lo general son el resultado de evaluaciones reflexivas de la importancia que dichos acontecimientos tienen para nuestra vida. Pero en algunas personas, los afectos se desvinculan de la realidad. Esas personas tienen sentimientos de euforia extrema (*manía*) o de desesperanza (*depresión*) que no están justificados por lo que acontece en su vida. Por ejemplo, la depresión que acompaña la pérdida de un ser querido es normal, pero la depresión que se convierte en un estilo de vida —y no responde a los esfuerzos de simpatía de amigos y parientes o incluso a la psicoterapia— es patológica.

Hay dos tipos principales de trastornos afectivos mayores. El primero se caracteriza por períodos de manía y depresión que se van alternando —un estado que se denomina **trastorno bipolar**—. Este trastorno afecta a hombres y mujeres más o menos por igual. Los episodios de manía pueden durar unos pocos días o varios meses, pero habitualmente se mantienen unas cuantas semanas. Los episodios de depresión que les siguen por lo general duran tres veces más que los de manía. El segundo tipo es la **depresión unipolar**, o depresión sin manía. Puede ser continua, sin que remita; o, lo que es más característico, pueden darse episodios depresivos. La depresión unipolar es unas dos o tres veces más frecuente en las mujeres que en los hombres. La manía sin períodos de depresión ocurre algunas veces, pero es poco frecuente.

Las personas gravemente deprimidas suelen sentirse extremadamente indignas y tienen fuertes sentimientos de culpabilidad. Los trastornos afectivos son peligrosos; una persona que padece una depresión endógena corre un riesgo considerable de suicidarse. Según Chen y Disalver (1996), el 15,9 por ciento de las personas con depresión unipolar y el 29,2 por ciento de las personas con depresión bipolar intentan suicidarse. Schneider, Muller y Phillip (2001) encontraron que la tasa de muerte por causas por causas no naturales (no todos los suicidios se diagnostican como tales) en personas con un trastorno afectivo era 28,8 veces más alta de lo esperado en personas de la misma edad en la población general. Las personas deprimidas tienen muy pocas energías, y se mueven y hablan lentamente, algunas veces parecen estar casi en letargo. Otras veces pueden deambular inquietas y sin

rumbo. Pueden llorar mucho. No son capaces de sentir placer; pierden la motivación por la comida y el sexo. Su sueño está alterado; por lo general les cuesta conciliar el sueño y se despiertan pronto, resultándoles difícil volver a dormirse. Incluso sus funciones corporales se deprimen; a menudo tienen estreñimiento y una disminución de la secreción de saliva.

(Un psiquiatra) me preguntó si yo tenía ideas suicidas y yo, de mala gana, le dije que sí. No di más detalles —ya que no parecía que hiciera falta—, no le dije que en verdad muchos de los utensilios de mi casa se habían convertido en potenciales medios para mi propia destrucción: las vigas del desván (y un arce o dos en el exterior) en un medio para colgarme, el garaje un lugar para inhalar monóxido de carbono, la bañera una vasija para recibir el flujo de mis arterias seccionadas. Los cuchillos de cocina en sus estantes para mí no tenían más que una finalidad. Morir de un ataque al corazón me parecía particularmente atractiva, librándome de alguna manera de responsabilidad activa, y había coqueteado con la idea de provocarme una neumonía —una larga y helada caminata en manga corta por un bosque lluvioso—. Ni se me había pasado por alto un ostensible accidente... poniéndome enfrente de un camión en la autopista cercana... Tales horribles ideas, que hacen estremecerse a la gente sencilla, son para las mentes profundamente deprimidas lo que los sueños diurnos lascivos son para las personas con una vigorosa sexualidad. (Styron, 1990).

Los episodios de manía se caracterizan por una sensación de euforia que no parece estar justificada por las circunstancias. El diagnóstico de la manía es en parte una cuestión de grado: no se consideraría patológico el entusiasmo y el gusto por la vida. Las personas con manía por lo general hablan y se mueven sin cesar. Saltan de un tema a otro y a menudo tienen delirios, pero no presentan la grave desorganización del pensamiento que se observa en la esquizofrenia. Suelen estar convencidos de su propia importancia y habitualmente se enfadan o se ponen a la defensiva si se les contradice. Con frecuencia pasan largos períodos sin dormir, trabajando frenéticamente en proyectos que muchas veces no son realistas. (Algunas veces, su trabajo es productivo;

trastorno afectivo mayor Grave trastorno del estado de ánimo; incluye la depresión unipolar y el trastorno bipolar.

trastorno bipolar Grave trastorno del estado de ánimo caracterizado por períodos cíclicos de manía y de depresión.

depresión unipolar Grave trastorno del estado de ánimo que consiste en depresión que no remite o periodos de depresión que no se alternan con periodos de manía.

George F. Haendel escribió *El Mesías*, una de las obras maestras de la música coral, durante uno de sus períodos de manía).

Herencia

La tendencia a presentar un trastorno afectivo parece ser hereditaria. (Para una revisión, véase Moldin, Reich y Rice, 1991). Por ejemplo, Rosenthal (1971) halló que los parientes cercanos de quienes sufren una psicosis afectiva tienen una probabilidad diez veces mayor de llegar a padecer este trastorno que las personas que no tienen parientes afectados. Gershon y cols. (1976) observaron que si un miembro de una pareja de gemelos monocigóticos padecía un trastorno afectivo, la probabilidad de que el otro gemelo estuviera igualmente afectado era del 69 por ciento. Por lo contrario, la tasa de concordancia para los gemelos dicigóticos era sólo del 13 por ciento. Además, la tasa de concordancia para los gemelos monocigóticos parece ser la misma tanto si han crecido juntos como separados (Price, 1968). La heredabilidad de los trastornos afectivos implica que tienen una base fisiológica.

Los datos sugieren que un único gen dominante es responsable de la propensión a padecer un trastorno bipolar (Spence y cols., 1995). Durante años, varios grupos de investigadores han estado intentando descubrir la localización de este gen. Los primeros estudios sugirieron que podría localizarse en el cromosoma 11, pero estudios de seguimiento descubrieron que no era así (Egeland y cols., 1987; Kelsoe y cols., 1989). Estudios más recientes indican que el «gen bipolar» podría localizarse en los cromosomas 4, 5, 18 ó 21, o en el cromosoma X (MacKinnon, Jamison y DePaulo, 1997; Berrettini, 1998; Garner y cols., 2001).

Tratamientos fisiológicos

Hay cuatro tratamientos biológicos eficaces para la depresión unipolar: los inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), los fármacos que inhiben la recaptación de noradrenalina y serotonina, la terapia electroconvulsiva (TEC) y la privación de sueño (este último tratamiento se discute en una sección posterior). El trastorno bipolar se trata de forma eficaz mediante sales de litio. La respuesta de estos trastornos al tratamiento médico proporciona una prueba adicional de que tienen una base fisiológica. Más aún, el hecho de que el litio sea muy eficaz en el tratamiento de los trastornos afectivos bipolares pero no de la depresión unipolar sugiere que existe una diferencia fundamental entre estas dos enfermedades (Soares y Gershon, 1998).

Antes de la década de 1950 no había ningún tratamiento farmacológico eficaz para la depresión. A finales de la década de 1940 los médicos se dieron cuenta de que algunos fármacos utilizados para tratar la tuber-

culosis parecían mejorar el estado de ánimo de los pacientes. Subsecuentemente, los investigadores descubrieron que un derivado de estos fármacos, la iproniácida, reducía los síntomas de la depresión psicótica (Crane, 1957). La iproniácida inhibe la actividad de la MAO, la cual destruye el exceso de las sustancias transmisoras monoaminérgicas en el interior de los botones terminales. Así, este fármaco aumenta la liberación de dopamina, noradrenalina y serotonina. Pronto se descubrieron otros inhibidores de la MAO. Desgraciadamente, estos fármacos pueden tener efectos secundarios nocivos. El problema más común es el del «efecto queso». Muchos alimentos (por ejemplo, el queso, el yogur, el vino, el pan hecho con levadura, el chocolate, y varias frutas y frutos secos) contienen *aminas presoras* —sustancias parecidas a las catecolaminas—. Normalmente, estas aminas son inactivadas por la MAO, que está presente en la sangre y en otros tejidos del organismo. Pero las personas que están siendo tratadas con inhibidores de la MAO pueden experimentar una grave reacción simpática después de comer alimentos que contengan aminas presoras. Estas sustancias simulan los efectos de un aumento de actividad del sistema nervioso simpático, aumentando la tensión arterial y el ritmo cardíaco. La reacción puede hacer aumentar la tensión arterial suficientemente como para producir una hemorragia intracraneal o un colapso cardiovascular.

Afortunadamente, pronto se descubrió otro tipo de fármacos antidepressivos que no producían el «efecto queso»: los **antidepressivos tricíclicos**. Estos fármacos inhiben la recaptación de 5-HT y de noradrenalina por los botones terminales. Al retrasar la recaptación, mantienen al neurotransmisor en contacto con los receptores postsinápticos, prolongando así los potenciales postsinápticos. Por lo tanto, ambos tipos de fármacos, los inhibidores de la MAO y los antidepressivos tricíclicos, son agonistas monoaminérgicos.

Desde el descubrimiento de los antidepressivos tricíclicos se han descubierto otros fármacos con efectos similares. Los más importantes son los **inhibidores específicos de la recaptación de serotonina** (IERS), cuya acción describe su nombre. Uno de ellos, la fluoxetina (Prozac) se prescribe ampliamente por sus propiedades antidepressivas y por su capacidad de reducir los síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo y de las fobias sociales (descritos en el capítulo 17).

antidepressivo tricíclico Un tipo de fármaco que se utiliza para tratar la depresión; inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina; llamado así por su estructura molecular.

inhibidor específico de la recaptación de serotonina Fármaco que inhibe la recaptación de serotonina sin afectar a la recaptación de otros neurotransmisores.

Durante muchos años se intentó tratar los trastornos mentales con varios tipos de tratamientos de choque, tales como empapar al paciente con agua helada, ponerle delante de serpientes, provocarle excitación —haciendo algo que le estremeciera e iniciara así algún cambio, con la esperanza de que fuera para bien (Valenstein, 1973)—. Un tipo particular de tratamiento de choque fue la inducción de un estado de coma inyectando insulina, o de crisis inyectando *metrazol* (el principio activo del alcanfor). El fundamento de su aplicación terapéutica derivaba en parte del hecho de que parecía que raramente la esquizofrenia y la epilepsia se daban en la misma persona, y de la observación de que las crisis epilépticas parecían producir una remisión de los síntomas psicóticos (von Meduna, 1938). Por desgracia, los efectos de dosis fuertes de insulina o metrazol eran imprevisibles y peligrosos.

El primero en producir crisis inducidas eléctricamente fue Ugo Cerletti, un psiquiatra italiano (Cerletti y Bini, 1938). Se percató de que a los cerdos en el matadero local primero se les dejaba inconscientes mediante una descarga eléctrica en las sienas y luego se les sacrificaba con un cuchillo. Intentó probar el mismo procedimiento (es decir, la descarga eléctrica, no el apuñalamiento) con perros y observó que las crisis podían producirse aplicando corriente a la cabeza durante unas cuantas décimas de segundo. Los perros no parecieron sufrir efecto adverso alguno duradero.

Luego Cerletti pasó a intentar el procedimiento en un paciente con esquizofrenia, quien aparentemente experimentaba alucinaciones y cuyo habla estaba repleto de balbuceos sin sentido. Aplicó una descarga de baja intensidad a la cabeza, que no fue suficiente para producir inconsciencia. Cuando el paciente escuchó decir a Cerletti que lo intentaría de nuevo al día siguiente con una corriente de mayor intensidad, el paciente gritó: «¡Otra vez no! ¡Es mortal!». Alentado por esta repentina muestra de lenguaje racional, Cerletti no esperó sino que intentó inmediatamente una descarga más fuerte. He aquí sus observaciones:

Observamos el mismo espasmo instantáneo, breve y generalizado, y poco después, el inicio de la clásica convulsión epiléptica. Todos estábamos sin aliento durante la fase tónica de la crisis y francamente impresionados durante la apnea cuando vimos la cadavérica cianosis de la cara del paciente; la apnea de la convulsión epiléptica espontánea es siempre impresionante, pero en aquel momento nos pareció a todos nosotros terriblemente interminable. Por fin, con el primer estertor respiratorio y el primer espasmo clónico, la sangre fluyó mejor no sólo en los vasos sanguíneos

del paciente sino también en los nuestros. En seguida observamos, con la más gratificante de las sensaciones, el despertar gradual «por etapas» característico del paciente. Se incorporó hasta quedar sentado y nos miró, tranquilo y sonriente, como si quisiera preguntar qué queríamos de él. Le preguntamos: «¿Qué le ha pasado?» Él repuso: «No lo sé. Quizá me he quedado dormido». Así ocurrió la primera convulsión producida eléctricamente en el hombre, que inmediatamente llamé «electrochoque». (Cerletti, 1956)

Como resultado de los experimentos de Cerletti, la **terapia electroconvulsiva (TEC)** se convirtió en un tratamiento frecuente para las enfermedades mentales. Antes de administrarle la TEC a la persona, se le anestesia y se le da un fármaco similar al curare, que paraliza los músculos, para prevenir las lesiones que pudiera producir la convulsión. (Por supuesto, el paciente está conectado a un respirador hasta que desaparecen los efectos del fármaco). Se colocan unos electrodos sobre el cuero cabelludo del paciente (habitualmente en el hemisferio no dominante para el lenguaje, para evitar daños de la memoria verbal), y una sacudida eléctrica desencadena la convulsión. Por lo general, el paciente recibe tres sesiones por semana hasta que se observa la máxima mejoría, lo cual suele requerir entre seis y doce sesiones. La eficacia de la TEC se ha establecido en estudios con placebo, en los que a algunos pacientes se les anestesiaba pero no se les aplicaban descargas eléctricas (Weiner y Krystal, 1994). Aunque en un principio la TEC se utilizó para tratar diversos trastornos, incluyendo la esquizofrenia, ahora se sabe que su utilidad se limita al tratamiento de la manía y la depresión (véase la *figura 16.16*).

Un paciente depresivo no responde inmediatamente al tratamiento con fármacos antidepresivos; la mejoría de



figura 16.16

Preparación de un paciente para la terapia electroconvulsiva.

(Photo Researchers, Inc.)

terapia electroconvulsiva (TEC) Breve descarga eléctrica, que se aplica en la cabeza y provoca una convulsión eléctrica; se utiliza con fines terapéuticos para aliviar la depresión.

los síntomas por lo general no se observa antes de dos o tres semanas de tratamiento farmacológico. En contraposición, los efectos de la TEC son más rápidos. Unas cuantas convulsiones inducidas mediante TEC a menudo pueden sacar a una persona de una profunda depresión en pocos días. Aunque el empleo prolongado y excesivo de la TEC causa daño cerebral, que desemboca en un deterioro duradero de la memoria (Squire, 1974), si se utiliza sensatamente durante el intervalo de tiempo previo a que los fármacos antidepressivos ejerzan su efecto sin duda se puede salvar la vida de algunos pacientes suicidas (Baldessarini, 1977). En un estudio de Ende y cols. (2000) no se encontraron pruebas de daño hipocámpal tras un tratamiento típico de TEC. Además, a algunas personas gravemente deprimidas no les beneficia la terapia farmacológica; para ellas la TEC ocasional es el único tratamiento eficaz.

Otro procedimiento puede proporcionar al menos algunas de las ventajas de la TEC sin que se corra el riesgo de deterioro cognitivo o pérdida de memoria. Como se vio en el capítulo 5, la estimulación magnética transcranial (EMT) se lleva a cabo aplicando un fuerte campo magnético localizado en el encéfalo, haciendo pasar una corriente eléctrica por una bobina colocada sobre el cuero cabelludo. El campo magnético induce una débil corriente eléctrica en el encéfalo. En varios estudios se ha observado que la aplicación de la EMT a la corteza prefrontal reduce los síntomas de la depresión sin provocar ningún efecto secundario negativo evidente (George y cols., 1995; Klein y cols., 1999; Szuba y cols., 2001). Las investigaciones futuras habrán de determinar si este procedimiento tiene efectos beneficiosos a largo plazo.

El efecto terapéutico del **litio**, el fármaco utilizado para aliviar los trastornos afectivos bipolares, es muy rápido. Este fármaco, que se administra en forma de carbonato de litio, muestra su mayor eficacia en el tratamiento de la fase maníaca del trastorno afectivo bipolar; una vez que se ha suprimido el episodio de manía, por lo general ésta no se sigue de depresión (Gerbino, Oleshansky y Gershon, 1978; Soares y Gershon, 1998). Muchos clínicos e investigadores se han referido al litio como el fármaco psiquiátrico milagroso: no suprime los sentimientos normales de las emociones, sino que permite que los pacientes sean capaces de sentir y expresar alegría y tristeza ante los acontecimientos cotidianos. Asimismo, tampoco altera los procesos intelectuales; muchos pacientes han recibido el fármaco de forma continuada durante años sin ningún efecto nocivo aparente (Fieve, 1979). Entre el 70 y el 80 por ciento de los pacientes con trastorno bipolar presentan una respuesta positiva al litio en un periodo de una o dos semanas (Price y Heninger, 1994).

El litio tiene efectos secundarios adversos. El índice terapéutico (la diferencia entre la dosis efectiva y una

sobredosis) es bajo. Los efectos secundarios son temblor de manos, aumento de peso, excesiva producción de orina y sed. Las dosis tóxicas producen náuseas, diarrea, falta de coordinación motora, confusión y coma. Ya que el índice terapéutico es bajo, se deben controlar regularmente los niveles de litio en sangre para asegurarse de que el paciente no está recibiendo una sobredosis. Desafortunadamente, algunos pacientes no pueden tolerar los efectos secundarios del litio.

Una de las mayores dificultades en el tratamiento del trastorno bipolar es el cumplimiento por parte del paciente del tratamiento prescrito. Después de tomar litio durante un tiempo, algunos pacientes echan de menos el intenso placer que sentían durante el período maníaco. Parece como si algunos de ellos se dijeran a sí mismos que ahora que están «curados» pueden dejar de tomar la medicación —y cuando lo hacen, comienzan de nuevo a tener ciclos de humor—. Entonces el sufrimiento de la depresión suele motivarles a tomar otra vez el fármaco. Varios estudios sugieren que han de hacerse grandes esfuerzos para convencer a los pacientes con trastorno bipolar de que no dejen de tomar la medicación, ya que en ocasiones el fármaco deja de ser eficaz tras una recaída (Suppes y cols., 1991; Post y cols., 1992).

Los investigadores han observado que el litio tiene muchos efectos fisiológicos, pero todavía no han descubierto cuáles son los efectos farmacológicos que explican su capacidad de suprimir la manía (Phiel y Klein, 2001). Algunos sugieren que el fármaco estabiliza la población de ciertos tipos de receptores de neurotransmisores en el encéfalo (especialmente, receptores serotoninérgicos), evitando así que se produzcan marcados cambios en la sensibilidad neural. Este efecto podría implicar una interferencia en la producción de un tipo de segundos mensajeros, el *sistema de fosfoinosítidos* (Atack, Broughton y Pollack, 1995; Jope y cols., 1996; Manji y Lenox, 1999). Otros han demostrado que el litio puede aumentar la producción de proteínas neuroprotectoras —proteínas que ayudan a prevenir la muerte celular (Manji, Moore y Chen, 2001)—. De hecho, Moore y cols. (2000) hallaron que cuatro semanas de tratamiento con litio para el trastorno bipolar aumentaba el volumen de sustancia gris cerebral en el encéfalo del paciente, dato que sugiere que el litio facilita el crecimiento neural o glial. Como se verá más adelante en este capítulo, muchos estudios han encontrado una disminución de la sustancia gris cerebral en pacientes que sufren depresión.

Dado que algunos pacientes no toleran los efectos secundarios del litio, y considerando el peligro potencial de una sobredosis, los investigadores han estado bus-

litio Elemento químico; el carbonato de litio se usa para tratar el trastorno bipolar.

cando medicaciones alternativas para el trastorno bipolar. Una que ha demostrado ser bastante prometedora es la **carbamacepina** (Tegretol), fármaco que se utiliza en el tratamiento de las crisis epilépticas que se originan en el lóbulo temporal medial. Aunque la carbamacepina es eficaz para tratar la fase depresiva del trastorno bipolar, sus efectos sobre la manía son aún más impresionantes (Post y cols., 1984) (véase la **figura 16.17**). Además, parece ser eficaz en el caso de algunos pacientes bipolares que no responden al tratamiento con litio (Post, Weiss y Chuang, 1992). Otras drogas anticonvulsivas también parecen aliviar los síntomas del trastorno bipolar; ya se han comenzado a hacer ensayos clínicos con dichas sustancias (Marcotte, 1998; Calabrese y cols., 1998). Uno podría preguntarse cómo se le pudo ocurrir a alguien probar medicaciones anticonvulsivas para curar trastornos afectivos. La respuesta es que la crisis en sí tiene un efecto anticonvulsivo: la TEC disminuye la actividad cerebral y reduce el umbral de convulsión del encéfalo (Sackeim y cols., 1983). Este hecho sugirió a los investigadores que los efectos anticonvulsivos de la TEC, y no la crisis convulsiva que produce, podrían explicar el efecto terapéutico. Si éste fuera el caso, las medicaciones anticonvulsivas podrían ser útiles asimismo para curar trastornos afectivos —como, en efecto, se ha demostrado (Post y cols., 1998)—.

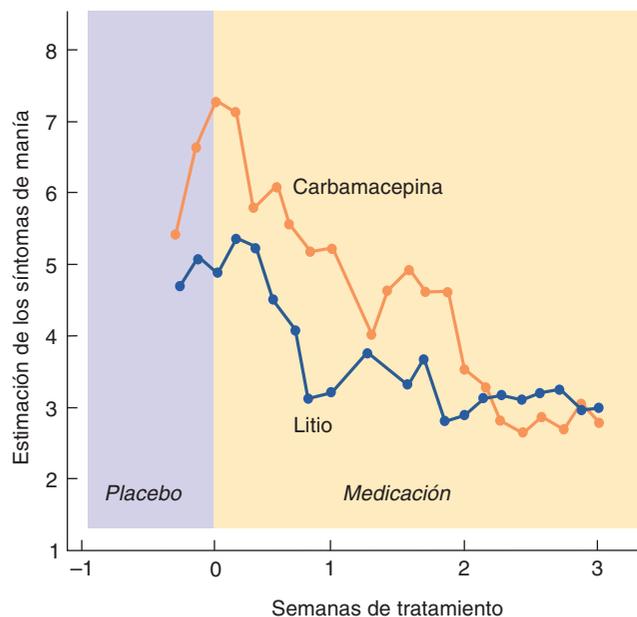


figura 16.17

Efectos del carbonato de litio y la carbamacepina sobre los síntomas de manía en pacientes con trastorno bipolar.

(Modificado de Feldman, R. S., Meyer, J. S. y Quenzer, L. F. *Principles of Neuropsychopharmacology*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1997. A partir de datos de Post y cols., 1984).

Función de las monoaminas

El hecho de que la depresión pueda tratarse eficazmente con inhibidores de la MAO y con fármacos que inhiben la recaptación de noradrenalina sugirió la **hipótesis monoaminérgica**: la depresión se debe a un grado de actividad insuficiente de las neuronas monoaminérgicas. Puesto que los síntomas depresivos no responden a agonistas dopaminérgicos potentes como la anfetamina o la cocaína, la mayoría de los investigadores han centrado sus esfuerzos experimentales en las otras dos monoaminas: la noradrenalina y la serotonina.

Como se ha visto antes en este capítulo, la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia está respaldada por el hecho de que los agonistas dopaminérgicos pueden producir los síntomas de la esquizofrenia. Del mismo modo, la hipótesis monoaminérgica de la depresión se basa en el hecho de que los antagonistas monoaminérgicos pueden causar depresión. Hace siglos se descubrió que un alcaloide extraído de la *Ranwolfia serpentina*, un arbusto del sureste asiático, era útil para curar las mordeduras de serpiente, los trastornos circulatorios y la locura. La investigación moderna ha confirmado que el alcaloide, actualmente llamado reserpina, tiene un efecto tanto antipsicótico como hipotensor (es decir, disminuye la tensión arterial). Su efecto sobre la tensión arterial excluye la posibilidad de utilizarlo para tratar la esquizofrenia, pero el fármaco aún se emplea en ocasiones para tratar a pacientes con tensión arterial alta.

La reserpina tiene un grave efecto secundario: puede causar depresión. De hecho, durante los primeros años de su uso como agente hipotensor, más de un 15 por ciento de las personas que recibieron este tratamiento se deprimieron (Sachar y Baron, 1979). La reserpina interfiere en el almacenamiento de monoaminas en las vesículas sinápticas, reduciendo la cantidad de neurotransmisor liberado en los botones terminales. Así, el fármaco actúa como un potente antagonista noradrenérgico, dopaminérgico y serotoninérgico. Los efectos farmacológicos y comportamentales de la reserpina son los opuestos de los efectos farmacológicos y comportamentales de los fármacos que se emplean para tratar la depresión —inhibidores de la MAO y sustancias químicas que bloquean la recaptación de noradrenalina y serotonina—. Es decir, un antagonista monoaminérgico produce depresión, mientras que los agonistas monoaminérgicos la mitigan.

carbamacepina Un fármaco (su nombre comercial es Tegretol) que se emplea para el tratamiento de las crisis epilépticas provocadas por un foco, localizado por lo general en el lóbulo temporal medial.

hipótesis monoaminérgica Una hipótesis que defiende que la depresión se debe a un bajo nivel de actividad de una o más sinapsis monoaminérgicas.

Varios estudios han descubierto que la tendencia suicida en la depresión se relaciona con una disminución de los niveles de **5-HIAA** en el LCR (ácido 5-hidroxi-indolacético), un metabolito de la serotonina que se produce cuando es degradada por la MAO. Un descenso del nivel de 5-HIAA implica que se está produciendo y liberando una menor cantidad de 5-HT (serotonina) en el encéfalo. Träskmann y cols. (1981) observaron que los niveles de 5-HIAA en el LCR de personas que habían intentado suicidarse eran significativamente más bajos que los de los sujetos del grupo de referencia. En un estudio de seguimiento de pacientes deprimidos y potencialmente suicidas, se comprobó que el 20 por ciento de los que tenían niveles de 5-HIAA inferiores a la media posteriormente se suicidaron, mientras que ninguno de los que tenían niveles por encima de la media se suicidó. Estos resultados se han confirmado en estudios más recientes (Roy, De Jong y Linnoila, 1989).

Sedvall y cols. (1980) analizaron el LCR de voluntarios sanos, sin depresión. Se observó que había una probabilidad mayor de que en las familias de los sujetos con niveles inusualmente bajos de 5-HIAA hubiera personas con depresión. Los resultados sugieren que el metabolismo de la serotonina o su liberación está bajo control genético y que esta sustancia se relaciona con la depresión. Yatham y cols. (2000) observaron que el nivel de receptores 5-HT₂ en la neocorteza de pacientes deprimidos estaba reducido. Estos hallazgos apoyan claramente la hipótesis monoaminérgica.

Como se vio en el capítulo 11, parece ser que la actividad de las neuronas serotoninérgicas inhibe la agresión, tal vez al activar la corteza prefrontal. Algunos investigadores han señalado que esta función es coherente con los hallazgos de Sedvall y cols. El suicidio puede considerarse una forma de agresión —agresión dirigida a uno mismo— (Siever y cols., 1991). Así pues, la disminución de los niveles de 5-HIAA en el LCR puede indicar simplemente un bajo nivel de control de impulsos. Por supuesto, el hecho de que la serotonina esté implicada en la agresión no descarta la posibilidad de que un nivel bajo de serotonina sea asimismo una de las causas de un estado de ánimo deprimido.

Delgado y cols. (1990) se sirvieron de un enfoque diferente para estudiar el papel que desempeña la serotonina en la depresión: el **procedimiento de reducción del triptófano**. Estudiaron a pacientes depresivos que estaban recibiendo medicación antidepresiva y que por lo general se estaban encontrando bien. Hicieron que durante un día los pacientes siguieran una dieta baja en triptófano (por ejemplo, ensalada, maíz, queso cremoso y un postre de gelatina). Luego, al día siguiente, los pacientes bebieron un «cóctel» de aminoácidos que no contenía triptófano. La captación de aminoácidos a través de la barrera hematoencefálica se lleva a cabo mediante transportadores de aminoácidos. Puesto que

el nivel de triptófano en sangre de los pacientes era muy bajo y el de otros aminoácidos era alto, muy poco triptófano pudo entrar en el encéfalo, por lo que su nivel cayó drásticamente. Como se recordará, el triptófano es el precursor de la 5-HT o serotonina. Por lo tanto, el tratamiento disminuyó el nivel de serotonina en el encéfalo.

Delgado y su equipo observaron que la reducción del triptófano provocó una recaída en la depresión en la mayoría de los pacientes. Cuando volvieron a seguir una dieta normal se recuperaron. Estos resultados indican claramente que el efecto terapéutico de, al menos, algunos fármacos antidepresivos depende de la disponibilidad de serotonina cerebral.

En estudios posteriores se han confirmado dichos resultados. Tales estudios apuntan también que la reducción del triptófano tiene poco o ningún efecto sobre el estado de ánimo de personas sanas, pero perjudica al de los sujetos con antecedentes familiares de trastornos afectivos (Van der Does, 2001; Young y Leyton, 2002). Además, la reducción del triptófano (que afecta a los niveles de serotonina cerebral) les provoca recaídas a pacientes que están respondiendo satisfactoriamente a inhibidores de la recaptación de serotonina, pero no a los que están siendo tratados con inhibidores de la recaptación de noradrenalina. En cambio, la administración de AMPT, una sustancia que inhibe la síntesis de dopamina y noradrenalina, produce recaídas sólo en pacientes que están respondiendo favorablemente a inhibidores de la recaptación de noradrenalina (Heninger, Delgado y Charney, 1996) (véase la **figura 16.18**)

En dos estudios de TEP se intentó determinar cuáles son las regiones cerebrales implicadas en la recaída en la depresión provocada por reducción del triptófano (Bremner y cols., 1997; Smith y cols., 1999). Los investigadores midieron el índice metabólico cerebral regional del paciente antes y después de que bebiera un «cóctel» de placebo o de aminoácidos. En ambos estudios se observó que en los pacientes que volvieron a deprimirse se daba una disminución del metabolismo cerebral en la corteza prefrontal. Los pacientes que no recayeron no presentaron tal cambio. Estos resultados son consistentes con los datos generales (expuestos en el capítulo 11) a favor de que la corteza prefrontal participa en la regulación de las emociones.

5-HIAA Un producto de la degradación del neurotransmisor serotonina (5-HT).

procedimiento de reducción del triptófano Procedimiento que incluye una dieta baja en triptófano y un «cóctel» de aminoácidos sin triptófano, el cual desciende el nivel cerebral de triptófano y, consecuentemente, disminuye la síntesis de 5-HT.

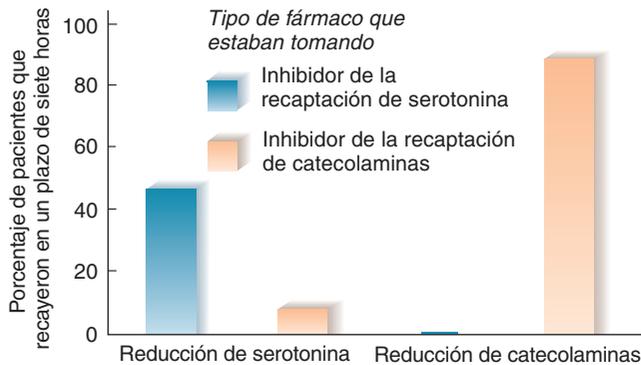


figura 16.18

Efectos de la reducción del triptófano y la reducción de las catecolaminas en los síntomas de pacientes depresivos a los que se administraba un inhibidor de la recaptación de serotonina o un inhibidor de la recaptación de noradrenalina.

(Modificado de Heninger, G. R., Delgado, P. L. y Charney, D. S: *Pharmacopsychiatry*, 1996, 29, 2-11).

¿Interviene la sustancia P?

Investigaciones recientes indican que aún puede haber otro neurotransmisor implicado en la depresión: la **sustancia P**. Este péptido ejerce sus efectos uniéndose al receptor NK_1 . (NK son las siglas inglesas de neurocinina, un tipo de neuropéptidos.) El receptor NK_1 se halla en regiones cerebrales que se sabe intervienen en la conducta emocional y en la respuesta al estrés, entre ellas el núcleo medial y el central de la amígdala, el hipotálamo, el área tegmental ventral, el *locus coeruleus* y la corteza cerebral (Mantyh, Hunt y Maggio, 1984; Stout, Owens y Nemeroff, 2001). Además, la administración prolongada de drogas antidepresivas da lugar a una reducción de los niveles de sustancia P en varias regiones del encéfalo (Shirayama y cols., 1996). Estas y otras observaciones sugieren que una sustancia que bloquee los receptores NK_1 podría reducir los síntomas de depresión.

En un estudio aleatorio de doble anonimato, Kramer y cols. (1998) probaron una sustancia de este tipo, MK-869, en pacientes con depresión grave. Durante seis semanas administraron MK-869 a 66 pacientes, paroxetina (un inhibidor específico de la recaptación de la serotonina) a 68 pacientes y placebo a otros 64. Hallaron que el MK-869 reducía los síntomas depresivos al igual que la paroxetina, y que no provocaba efectos secundarios importantes. De hecho, las disfunciones sexuales (un efecto secundario frecuente de los antidepresivos) sólo se dieron en el 3 por ciento de los pacientes que recibieron MK-869, en comparación con el 4 por ciento de los que recibieron placebo y el 26 por ciento de los que tomaron paroxetina (véase la *figura 16.19*).

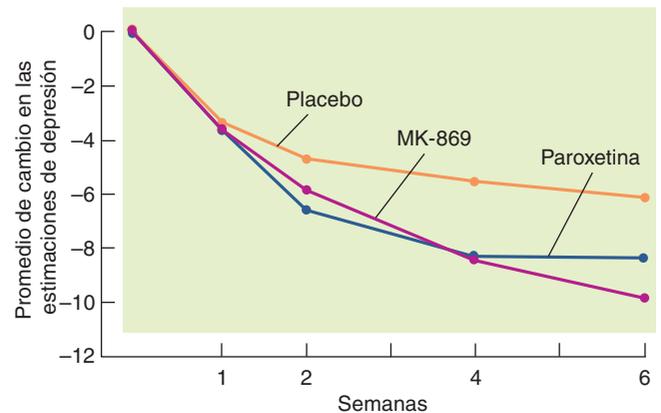


figura 16.19

Efectos del MK-869 (antagonista del receptor NK_1), la paroxetina (inhibidor específico de la recaptación de serotonina) y una sustancia placebo sobre los síntomas de depresión.

(Modificado de Kramer, M. S., Cutler, N., Feighner, J., Shrivastava, R., Carman, J., Sramek, J. J., Reines, S. A., Liu, G., Snavely, D., Wyatt-Knowles, E., Hale, J. J., Mills, S. G., MacCoss, M., Swain, C. J., Harrison, T., Hill, R. G., Hefti, F., Scolnick, E. M., Cascieri, M. A., Chicchi, G. G., Sadowski, S., Williams, A. R., Hewson, L., Smith, D., Carlson, E. J., Hargreaves, R. J. y Rupniak, N. M. *Science*, 1998, 281, 1640-1645).

Kramer y sus colaboradores también realizaron algunos estudios con animales de laboratorio; en ellos se observó que el MK-869 no afecta a las neuronas serotoninérgicas o noradrenérgicas, y que las drogas antidepresivas habituales no interactúan con receptores NK_1 . Por lo tanto, parece ser que los antagonistas de la sustancia P actúan independientemente de las sustancias que reducen la depresión bloqueando la recaptación de serotonina y noradrenalina. Lejeune, Gobert y Millan (2002) encontraron que un antagonista de NK_1 reforzaba la actividad de las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral e incrementaba la liberación de dopamina en la corteza frontal. Ahora que los científicos tienen otro potencial mecanismo a investigar, podremos ver una nueva línea de investigación sobre la fisiología de la depresión.

Evidencia de anomalías cerebrales

Como se expuso antes en este capítulo, muchos estudios han encontrado anomalías estructurales y bioquímicas en los encéfalos de pacientes con esquizofrenia.

sustancia P Péptido segregado en varias regiones del encéfalo que actúa como neurotransmisor y neuromodulador; puede estar implicado en la conducta emocional, la respuesta al estrés y los síntomas de depresión.

También hay estudios que han informado de la existencia de anomalías en pacientes con trastornos afectivos. Una revisión realizada por Soares y Mann (1997) señaló que los investigadores han observado anomalías en la corteza prefrontal, los ganglios basales, el hipocampo, el tálamo, el cerebelo y el lóbulo temporal. Los datos más fiables se refieren a las anomalías de la corteza prefrontal, los ganglios basales y el cerebelo en pacientes con depresión unipolar, y a las anomalías del cerebelo (y quizás del lóbulo temporal) en pacientes con trastorno bipolar. Por ejemplo, Elkis y cols. (1996) obtuvieron pruebas de una disminución de la cantidad de tejido en la corteza prefrontal en pacientes jóvenes con depresión unipolar, lo cual hace pensar en una anomalía del desarrollo o un proceso degenerativo que ocurre en una etapa temprana de la vida. Un estudio de RM estructural que llevaron a cabo Strakowski y cols. (2002) halló pruebas de que repetidos episodios de depresión y manía causaban un aumento del tamaño de los ventrículos laterales, lo cual conlleva una pérdida de tejido cerebral. Observaron que el tamaño relativo de los ventrículos cerebrales era el mismo en sujetos sanos que en pacientes que acababan de tener su primer episodio de trastorno bipolar, pero estaba aumentado en pacientes que habían tenido varios episodios (véase la **figura 16.20**).

Tras revisar la literatura relevante, Drevets (2001) sugiere que la amígdala y varias regiones de la corteza prefrontal desempeñan un importante papel en que se llegue a padecer depresión. Como se vio en el capítulo 11, la amígdala participa de modo decisivo en la expresión de emociones negativas. Según señala Drevets, los estudios de neuroimagen funcional de pacientes depresivos revelan un incremento del flujo sanguíneo y del metabolismo del 50-70 por ciento (Drevets y cols., 1992; Links y cols. 1996). Un estudio de Abercrombie y cols. (1998) encontró que el grado de la actividad de la amígdala en los pacientes depresivos se relacionaba con la gravedad de su depresión. Además, la actividad metabólica de la amígdala aumenta en sujetos normales cuando miran imágenes de caras con expresiones de tristeza, y aumenta igualmente cuando los sujetos depresivos recuerdan episodios de su vida que les ponen tristes (Drevets, 2000b; Liotti y cols., 2002).

Varias áreas de la corteza prefrontal están implicadas en la regulación de la conducta emocional. Al igual que la amígdala, la corteza orbitofrontal está por lo general más activada en los pacientes depresivos que en los sujetos sanos (Drevets, 2000a). El daño de la corteza orbitofrontal altera la capacidad de cesar conductas previamente reforzadas que dejan de ser provechosas (Bechara y cols., 1998). Drevets (2001) plantea que la activación de dicha región en pacientes deprimidos puede reflejar su intento de suprimir pensamientos y emociones desagradables no reforzados. La figura 16.21 ilustra el aumento de actividad de la amígdala y la cor-

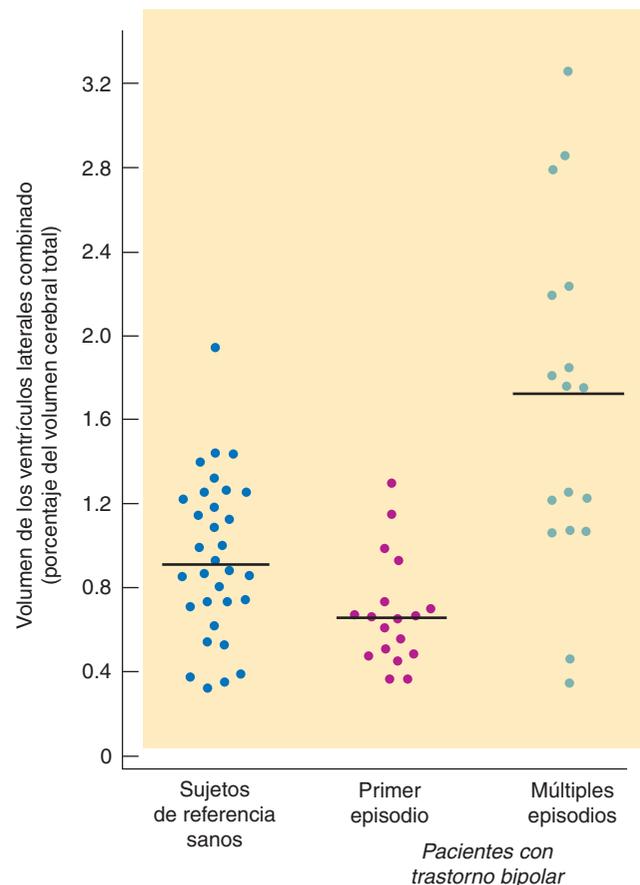


figura 16.20

Comparación del volumen de los ventrículos laterales de sujetos normales y pacientes con un único episodio o múltiples episodios de trastorno bipolar.

(Modificado de Strakowski, S. M., DelBello, M. P., Zimmerman, M. E., Getz, G. E., Mills, N. P., Ret, J., Shear, P. y Adler, C. M. *American Journal of Psychiatry*, 2002, 11, 1841-1847).

teza orbitofrontal en pacientes con depresión (véase la **figura 16.21**).

Otra región de la corteza prefrontal medial —la *corteza prefrontal subcallosa*— muestra un nivel de activación *más bajo* de lo normal en pacientes deprimidos (Drevets y cols. 1997). Si se mira una vista sagital del cuerpo calloso, se advertirá que la parte delantera de esta estructura parece una rodilla —*genu*, en latín— doblada. La corteza prefrontal subcallosa se localiza debajo de la «rodilla» de la parte delantera del cuerpo calloso. Esta región juega un papel inhibitor en las emociones y la memoria emocional. Por ejemplo, el daño de la corteza prefrontal subcallosa en animales de laboratorio interfiere en la extinción de respuestas emocionales condicionadas. Como se vio en los capítulos 11 y 13, las respuestas emocionales pueden condicionarse a estímulos neutros si estos estímulos se emparejan con suce-

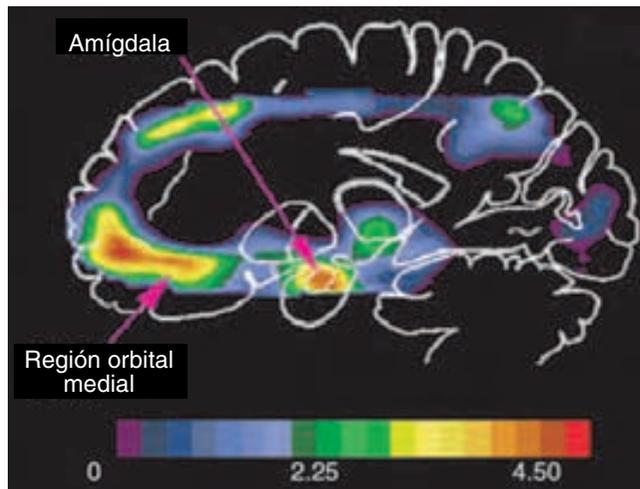


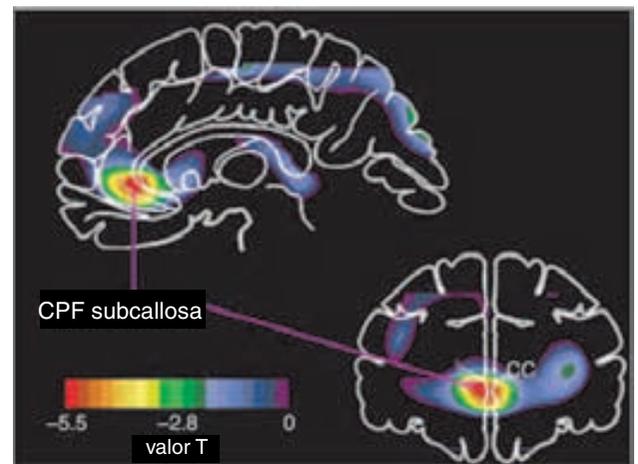
figura 16.21

Imagen de RMf combinada en la que se muestra un aumento del índice metabólico en la amígdala y la corteza orbitofrontal medial de pacientes con depresión unipolar. (De Drevets, W. C., *Current Opinión in Neurobiology*, 2001, 11, 240-249).

so aversivos. Si embargo, si luego se presenta repetidamente el estímulo neutro solo, éste deja de producir una respuesta emocional. La respuesta llega a *extinguirse*. Como Quirk y cols (2000) demostraron en un estudio con ratas, la lesión de la corteza prefrontal medial altera el proceso de extinción. Incluso después de que un estímulo auditivo dejara de indicar que las ratas recibirían una descarga en la pata, éstas mostraron una respuesta de miedo. En la figura 16.22 se representa la disminución de actividad en la corteza prefrontal subcallosa en pacientes con depresión. Como indica el gráfico de barras, la actividad de esta región es *elevada* durante un episodio maniaco en pacientes con trastorno bipolar (Drevets y cols, 1997). Así pues, la actividad de dicha región disminuye durante las épocas de humor negativo y aumenta durante las de humor positivo (véase la **figura 16.22**).

Un estudio anatómico efectuado por Öngür, Drevets y Price (1998) halló datos que apoyan estos resultados. Los investigadores examinaron los encéfalos de pacientes con trastornos afectivos que habían fallecido. Encontraron una disminución del 24 por ciento en la cantidad de células gliales de la corteza prefrontal subcallosa en pacientes con depresión mayor, y una disminución del 41 por ciento en pacientes con trastorno bipolar. Öngür y sus colaboradores sugieren que la reducción del número de células gliales puede ser el motivo de la disminución de actividad observada en esa región.

Como se ha visto antes en este capítulo, los datos indican que la esquizofrenia puede deberse a daños cerebrales producidos por complicaciones obstétricas. Kin-



(a)

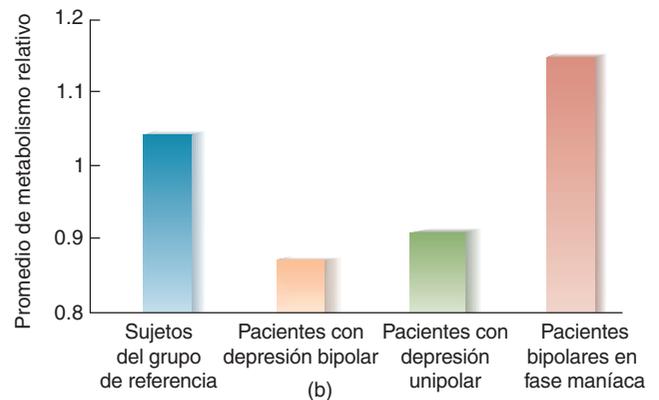


figura 16.22

Índice metabólico de la corteza prefrontal subcallosa en la manía y en la depresión. (a) Imagen de RMf combinada en la que se observa una disminución de actividad metabólica de dicha región en pacientes con depresión.

(b) Comparación del índice metabólico medio de la corteza prefrontal subcallosa en sujetos normales del grupo de referencia y pacientes con depresión y manía.

(De Drevets, W. C., *Current Opinión in Neurobiology*, 2001, 11, 240-249).

ney y cols. (1993) hallaron que en los pacientes con trastorno bipolar se daba una probabilidad de tener antecedentes de complicaciones obstétricas más alta que en sus hermanos normales. Dichas complicaciones eran en su mayoría de poca importancia, por lo que los autores apuntan que probablemente actuaron como un factor contribuyente al desarrollo del trastorno más que como la única causa. Un estudio posterior realizado con una muestra mayor de sujetos confirmó estos resultados (Kinney y cols., 1998).

A medida que la gente se hace mayor aumenta la probabilidad de que sufran enfermedades cardiovasculares e ictus. Ciertos accidentes cerebrovasculares producen

daño cerebral, como se observa en exploraciones mediante RM o TAC, pero no provocan síntomas neurológicos obvios. Estos episodios, conocidos como **infartos cerebrales asintomáticos (ICA)**, parecen ser una causa importante de la depresión que se manifiesta por primera vez a una edad avanzada —la llamada *depresión de comienzo tardío*—. Los factores de riesgo de los infartos cerebrales asintomáticos son similares a los de los ictus: principalmente el tabaco y la hipertensión (Howard y cols., 1998). Fujikawa, Yamawaki y Touhoda (1993) realizaron exploraciones con RM en pacientes con depresión de comienzo tardío, encontrando pruebas de infarto cerebral asintomático en el 51 por ciento de aquellos en los que el inicio se había producido entre los 50 y los 65 años, y en el 66 por ciento de aquellos en los que se había iniciado después de los 65 años. En un estudio ulterior, Fujikawa, Yamawaki y Touhoda (1994) advirtieron que la probabilidad de tener un pariente con trastorno afectivo era más alta en los pacientes con depresión de comienzo tardío que *no* presentaban ICA que en los que *sí* los presentaban. En otras palabras, si la depresión de comienzo tardío no se debía a un accidente cerebrovascular, probablemente se debía a factores hereditarios. Apoyando esta conclusión, Yamashita y cols. (2001) hallaron que la probabilidad de responder bien a la medicación antidepresiva era más baja en pacientes deprimidos que presentaban ICA y, en consecuencia, requerían un tratamiento hospitalario más prolongado que los que no tenían ICA.

Función de los ritmos circadianos

Uno de los síntomas más destacados de la depresión son las alteraciones del sueño. El sueño de las personas con depresión suele ser poco profundo: hay una reducción del sueño delta de ondas lentas (fases 3 y 4) y un incremento de la fase 1. El sueño está fragmentado; los pacientes tienden a despertarse con frecuencia, sobre todo al acercarse la mañana. Además, el sueño REM ocurre antes. Hay una mayor proporción de periodos de sueño REM en la primera mitad de la noche, y en el sueño REM hay una mayor cantidad de movimientos oculares rápidos (Kupfer, 1976; Vogel y cols., 1980) (véase la *figura 16.23*).

Privación de sueño REM

Uno de los tratamientos antidepresivos más eficaces es la privación de sueño, ya sea total o selectiva. La privación selectiva de sueño REM, que se lleva a cabo registrando el EEG de la persona y despertándola siempre que muestra signos de sueño REM, alivia la depresión (Vogel y cols., 1975; Vogel y cols., 1990). El efecto terapéutico, al igual que el de las medicaciones antidepresivas, tiene lugar lentamente, a lo largo de varias semanas. Algunos pacientes muestran una mejoría duradera incluso después de que se haya puesto término a la privación; así pues, es un tratamiento tanto práctico como eficaz. Ade-

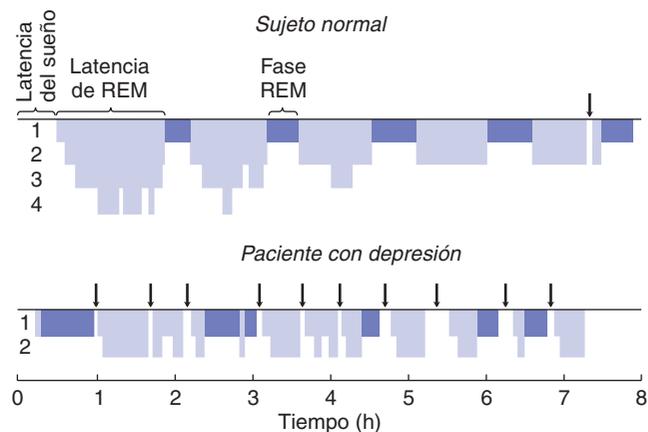


figura 16.23

Patrón de sueño de un sujeto normal y de un paciente con depresión mayor. Obsérvese la disminución de la latencia del sueño, de la latencia REM, de la cantidad de sueño de ondas lentas (fases 3 y 4) y la fragmentación generalizada del sueño (flechas) en el paciente con depresión.

(De Gillin, J. C. y Borbély, A. A. *Trends in Neurosciences*, 1985, 8, 537-542. Reproducido con permiso).

más, independientemente de sus efectos farmacológicos específicos, otros tratamientos de la depresión suprimen el sueño REM, retrasando su inicio y disminuyendo su duración. Estos hechos sugieren que entre el sueño REM y el estado de ánimo podría haber algún tipo de relación de causalidad.

Scherschlicht y cols. (1982) examinaron los efectos de veinte fármacos antidepresivos sobre el ciclo de sueño en gatos, encontrando que todos ellos reducían extremadamente el sueño REM y la mayoría aumentaban el sueño de ondas lentas. En una extensa revisión de la literatura, Vogel y cols. (1990) encontraron que todos los fármacos que suprimían el sueño REM (y producían un efecto rebote cuando finalizaba su administración) actuaban como antidepresivos. En consecuencia, durante el primer período de sueño previo al sueño REM se produce un aumento del sueño delta. Kupfer y cols. (1994) hallaron que los efectos de los fármacos antidepresivos sobre el sueño persistían a lo largo de tratamientos prolongados. (Siguieron la evolución de los pacientes durante un período tan largo como tres años.) Por otra parte, Grunhaus y cols (1997) advirtieron que el tratamiento exitoso con TEC suprimía igualmente el sueño REM en pacientes deprimidos. De hecho, era menos probable que mejora-

infarto cerebral asintomático (ICA) Leve accidente cerebrovascular (ictus) que causa daños cerebrales mínimos sin producir síntomas neurológicos obvios.

ran los síntomas de aquellos pacientes que continuaron presentando un comienzo adelantado del sueño REM tras haber recibido tratamiento con TEC. Estos resultados sugieren que el principal efecto del tratamiento antidepresivo exitoso puede ser suprimir el sueño REM, y que los cambios en el estado de ánimo pueden ser una consecuencia de tal supresión. Sin embargo, al menos un fármaco antidepresivo *no* suprime el sueño REM, como se comprobó en un estudio de doble anonimato controlado con grupo placebo (Vogel y cols., 1998). De manera que la supresión de sueño REM puede no ser la *única* forma en que actúan los fármacos antidepresivos. (Hasta el momento, parece ser que todos los fármacos que suprimen el sueño REM sin interferir en el sueño normal actúan como antidepresivos).

Los estudios de familias con antecedentes de depresión mayor sugieren asimismo que existe una relación entre este trastorno y las anomalías del sueño REM. Por ejemplo, Giles, Roffwarg y Rush (1987) hallaron que los parientes de primer grado de personas con depresión solían presentar un acortamiento de la latencia del sueño REM, incluso en el caso de no haber padecido nunca un episodio de depresión. Giles y cols. (1988) descubrieron que los miembros de esas familias que presentaban las latencias de sueño REM más cortas tenían un riesgo mayor de padecer depresión en una época posterior. Las alteraciones del sueño REM se observan ya en una etapa temprana de la vida: Coble y cols. (1988) comprobaron que los recién nacidos cuyas madres tenían antecedentes de depresión severa mostraban un patrón de sueño REM diferente al de aquellos cuyas madres no tenían tal historia.

Privación total de sueño

La privación total de sueño también tiene un efecto antidepresivo. A diferencia de la privación selectiva de sueño REM, que tarda varias semanas en reducir la depresión, los efectos de la privación total de sueño son inmediatos (Wu y Bunney, 1990). En la figura 16.24 se representa el nivel del estado de ánimo de un paciente que se mantuvo despierto una noche: como se puede apreciar, la privación de sueño elevó el estado de ánimo pero la depresión reapareció al día siguiente, después de una noche de sueño normal (véase la **figura 16.24**).

Wu y Bunney sugieren que durante el sueño se produce una sustancia que tiene un efecto *depresor*. Es decir, la sustancia produce depresión en una persona vulnerable a ello. Se supone que dicha sustancia se produce en el encéfalo y actúa como un neuromodulador. Durante la vigilia se metaboliza gradualmente y por lo tanto se inactiva. En la figura 16.25 se presentan algunas pruebas de esta hipótesis. Los datos se han obtenido de ocho estudios diferentes (citados por Wu y Bunney, 1990) y muestran las evaluaciones del propio estado de depresión de personas que respondieron bien y de las que no respondieron a la privación de sueño. (La privación total de sueño mejora

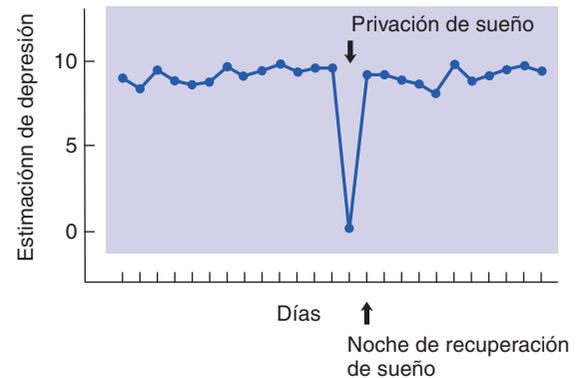


figura 16.24

Cambios en la puntuación en depresión de un paciente depresivo producidos por una sola noche de privación total de sueño.

(De Wu, J. C. y Bunney, W. E. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 147, pp. 14-21, 1990. Copyright 1990, por la American Psychiatric Association. Reproducido con permiso).

el estado de ánimo de los pacientes con depresión mayor aproximadamente en dos tercios de los casos.) (véase la **figura 16.25**).

¿Por qué sólo algunas personas resultan beneficiadas por la privación de sueño? La cuestión aún no se ha resuelto, pero varios estudios han demostrado que es posible predecir quiénes sacaran provecho y quiénes no (Riemann, Wiegand y Berger, 1991; Haug, 1992; Wirz-Justice y Van den Hoofdakker, 1999). En general, los pacientes depresivos cuyo estado de ánimo se mantiene estable a lo

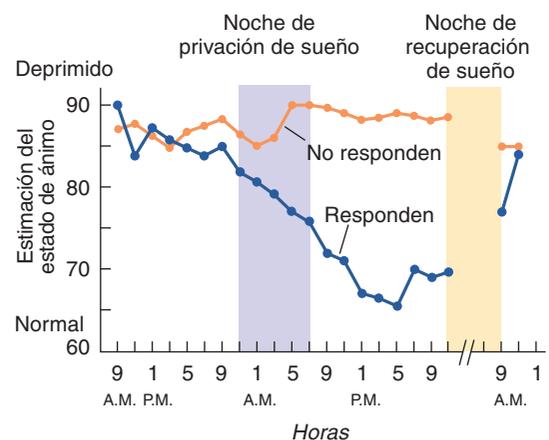


figura 16.25

Puntuación media en estado de ánimo de pacientes depresivos que responden o no a una noche de privación de sueño, en función del momento del día.

(De Wu, J. C. y Bunney, W. E. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 147, pp. 14-21, 1990. Copyright 1990 por la American Psychiatric Association. Reproducido con permiso).

largo del día probablemente no se beneficiarán de la privación de sueño, mientras que aquellos cuyo humor fluctúa probablemente sí. Los pacientes con mayores probabilidades de responder son aquellos que están deprimidos por la mañana pero se van sintiendo progresivamente mejor a medida que avanza el día. En estas personas, la privación de sueño parece evitar que se den los efectos depresores del sueño y simplemente permite que continúe la tendencia. Si se examina la figura 16.25 se puede ver que los que responden ya se sentían mejor al final del día. Esta mejoría continuó a lo largo de la noche sin dormir y durante el día siguiente. La noche siguiente se les permitió dormir con normalidad, y su depresión volvió a manifestarse a la mañana siguiente. Tal como señalan Wu y Bunney, estos datos son consistentes con la hipótesis de que el sueño produce una sustancia que tiene un efecto depresor (véase de nuevo la *figura 16.25*).

Una interpretación alternativa de los resultados que se acaban de ver es que durante la vigilia se podría producir una sustancia con efectos *antidepresivos*, la cual se eliminaría durante el sueño. No obstante, Wu y Bunney apuntan que varios estudios han encontrado que en algunos sujetos basta una pequeña siesta para que se restablezca la depresión que había sido reducida mediante la privación de sueño. En algunos casos, una siesta de tan solo 90 segundos (medida con un registro EEG) puede eliminar los efectos beneficiosos de la privación de sueño. Los autores llegan a la conclusión de que la hipótesis más sencilla es que la siesta produce la secreción repentina de una sustancia que origina la depresión. Menos probable parece que la siesta pueda ser responsable de la *eliminación* repentina de una sustancia con efectos antidepresivos.

El efecto antidepresivo de la privación de sueño REM y el de la privación total de sueño parecen ser diferentes; uno es lento y duradero, mientras que el otro es rápido y de corta duración. Además, la privación total de sueño puede incluso desencadenar un episodio de manía en pacientes con depresión bipolar (Wehr, 1992). (Incluso las personas no deprimidas a veces dicen sentirse «en forma» después de pasar una noche sin dormir). El hecho de que el estado de ánimo de una persona pueda alterarse tan rápidamente sugiere que sería útil examinar los cambios fisiológicos que se producen antes y después de la privación de sueño para intentar identificar aquellos que puedan intervenir en el control del estado de ánimo.

Aunque la privación total de sueño no es un método práctico para tratar la depresión (es imposible mantener a las personas despiertas indefinidamente), varios estudios indican que la privación *parcial* de sueño puede acelerar los efectos beneficiosos de los fármacos antidepresivos (Szuba, Baxter y Fairbanks, 1991; Leibenluft y Wehr, 1992). Algunos investigadores han descubierto que la privación total de sueño *intermitente* (digamos, dos veces por semana durante un mes) puede tener resultados favorables (Papadimitriou y cols., 1993).

Riemann y cols. (1999) observaron que avanzar la hora del día en que los pacientes deprimidos se van a dormir puede prolongar los efectos beneficiosos de la privación total de sueño. Durante una noche privaron de sueño a los pacientes y siguieron estudiaron a los que respondieron bien a la privación. La noche siguiente, los experimentadores hicieron que algunos pacientes se acostaran seis horas antes de lo que acostumbraban, y otros tres horas más *tarde*. Gradualmente, a lo largo de varios días, se fue restableciendo la hora habitual de acostarse de los sujetos. El 75 por ciento de los durmientes que solían acostarse pronto mostró una remisión continuada de sus síntomas depresivos, en comparación con sólo el 40 por ciento de los que acostumbraban acostarse tarde. Como Riemann, Berger y Voderholzer (2001) señalan, sólo el dormir por la mañana parece que puede producir depresión; de manera que la mejor recomendación para los pacientes depresivos podría ser levantarse pronto por la mañana y acostarse pronto por la noche.

Función de los sincronizadores

Existe aún otro fenómeno que relaciona la depresión con el sueño y la vigilia —o, más específicamente, con los mecanismos responsables de los ritmos circadianos—. Algunas personas se deprimen durante el invierno, cuando los días son cortos y las noches largas (Rosenthal y cols., 1984). Los síntomas de este tipo de depresión, llamado **trastorno afectivo estacional**, son algo diferentes a los de la depresión mayor; ambas formas incluyen letargo y trastornos de sueño, pero la depresión estacional conlleva un ansia por ingerir carbohidratos, que se acompaña de aumento de peso. (Como se recordará, las personas con depresión mayor suelen perder el apetito). Un porcentaje mucho menor de la población tiende a deprimirse durante el verano (Wehr, Sack y Rosenthal, 1987). Quienes padecen **depresión estival** tienen más probabilidad de dormir menos, perder el apetito y perder peso (Wehr y cols., 1991).

El trastorno afectivo estacional, al igual que la depresión unipolar y el trastorno bipolar, parece tener una base genética. En un estudio de 6.439 gemelos adultos, Madden y cols. (1996) hallaron que el trastorno afectivo estacional tiene un carácter familiar, y estimaron que al menos el 29 por ciento de la varianza de los trastornos afectivos estacionales podía atribuirse a factores genéticos. Los estudios de genética molecular sugieren que el trastorno afectivo estacional puede estar relacionado con genes

trastorno afectivo estacional Trastorno del estado de ánimo caracterizado por depresión, letargo, trastornos del sueño y ansia de carbohidratos durante la estación invernal, cuando los días son cortos.

depresión estival Trastorno del estado de ánimo caracterizado por depresión, trastornos del sueño y pérdida de apetito.

implicados en la producción del transportador de 5-HT y del receptor 5-HT_{2A} (Sher y cols., 1999).

El trastorno afectivo estacional puede tratarse mediante **fototerapia**: exponiendo a las personas a una iluminación intensa durante varias horas al día (Rosenthal y cols., 1985; Stinson y Thompson, 1990). Como se recordará, los ritmos circadianos de sueño y vigilia están controlados por la actividad del núcleo supraquiasmático del hipotálamo. La luz actúa como un sincronizador (*Zeitgeber*); esto es, sincroniza la actividad del reloj biológico con el ciclo día-noche. Una posibilidad es que las personas que sufren trastorno afectivo estacional requieran un sincronizador más fuerte de lo normal para poner en hora su reloj biológico. En este tema, los datos son contradictorios: en dos estudios se observó que la terapia luminosa ejercía un efecto antidepresivo con independencia de la hora del día en que tuviera lugar (Wirz-Justice y cols., 1993; Meesters y cols., 1995), y en otros dos se encontró que la exposición a la luz de la mañana era eficaz, pero no así la exposición a la luz del atardecer (Lewy y cols., 1998; Terman, Terman y Ross, 1998). Si la luz actúa como un sincronizador, cabría esperar que se dieran distintos efectos según el momento del día en que se aplica la fototerapia, de modo que es importante aclarar estos datos contradictorios.

Un interesante procedimiento ha demostrado ser válido para tratar el trastorno afectivo estacional: la *simulación del amanecer*. Los mecanismos cerebrales que controlan nuestros ritmos circadianos evolucionaron mucho antes de la llegada de la luz artificial. La luz de la mañana llega gradualmente, a medida que sale el sol. Varios estudios han demostrado que colocar una luz en el dormitorio que aumente de intensidad poco a poco en torno a la hora en que quiera levantarse el durmiente puede reducir los síntomas depresivos. Por ejemplo, Avery y cols. (2001) colocaron cerca de la cama del durmiente una luz blanca que se intensificaba gradualmente desde las 4.30 a las 6.30 horas, alcanzando un pico máximo de 250 lux, lo cual equivale al nivel medio de luminosidad en el exterior. Se expuso a grupos de referencia a una luz tenue roja entre las 4.30 y las 6.00 horas, o a una repentina luz muy brillante (de 10.000 lux) entre las 6.00 y las 6.30 horas. Los pacientes que fueron expuestos a la simulación del amanecer fueron quienes presentaron la mejor respuesta. Al cabo de seis semanas, el 83 por ciento de esos pacientes tuvieron una disminución significativa de sus síntomas, en comparación con el 67 por ciento de los grupos de referencia.

Se ha comprobado que la fototerapia puede incluso ayudar a los pacientes con depresión unipolar. Neumeister y cols. (1996) hallaron que los pacientes con depresión unipolar que respondían a la privación total de sueño tenían menor probabilidad de sufrir recaídas más tarde si recibían sesiones de fototerapia a primera hora de la mañana y a última hora de la tarde. Los pacientes que se sentaron frente a una luz tenue (la condición experimental placebo) sufrieron rápidamente una recaída.

Muchas personas son sensibles a los cambios estacionales en horas de luz solar y horas de oscuridad. El 92 por ciento de las personas que respondieron a una encuesta realizada por Kasper y cols. (1989a) dijeron que sentían la repercusión de los cambios estacionales en su estado de ánimo, el 27 por ciento refirieron que estos cambios les causaban problemas, y un 4 por ciento informaron de alteraciones lo suficientemente graves como para ser calificadas de trastorno afectivo estacional. Kasper y cols. (1989b) reclutaron a personas con «malestar de invierno» mediante anuncios en el periódico. Excluyeron a aquellas que mostraban un claro trastorno afectivo estacional y expusieron a las demás a una iluminación intensa cada día. Observaron que la exposición a una iluminación intensa mejoraba el estado de ánimo de los sujetos que tenían «malestar», mientras que el de los sujetos normales no cambió. El estudio sugiere que debería considerarse la posibilidad de aumentar el nivel de iluminación en casa o en el trabajo. Parece ser que el único aspecto negativo del cambio sería un aumento de la factura de la luz.

Según un estudio de Wirz-Justice y cols. (1996), incluso se puede evitar que suba la factura de la luz. Encontraron que un paseo de una hora al aire libre cada mañana reducía los síntomas del trastorno afectivo estacional. Los investigadores señalan que, incluso en un día nublado de invierno, el cielo de las primeras horas de la mañana proporciona una iluminación considerablemente mayor que la luz artificial habitual de los espacios interiores, de modo que andar al aire libre aumenta el grado de exposición de una persona a la luz. (El ejercicio físico probablemente tampoco sea contraproducente).

De hecho, el ejercicio parece tener un efecto beneficioso en la depresión. Singh, Clements y Fiatarone (1997) inscribieron a pacientes deprimidos (de edades comprendidas entre 60 y 84 años) en un programa supervisado de entrenamiento con pesas. El programa de ejercicios mejoró tanto la depresión como el sueño.

resumen intermedio

Trastornos afectivos mayores

Los trastornos afectivos mayores incluyen el trastorno afectivo bipolar, con sus episodios cíclicos de manía y depresión; y la depresión unipolar. Los estudios de herencia sugieren que las anomalías genéticas son, al menos en parte, responsables de estos trastornos. La depresión unipolar puede tratarse satisfactoriamente mediante tratamientos biológicos: inhibidores de la MAO, fármacos que bloquean la recaptación de noradrenalina y serotonina, terapia electroconvulsiva y privación de

fototerapia Tratamiento del trastorno afectivo estacional mediante exposición diaria a una luz intensa.

sueño. El trastorno bipolar puede tratarse satisfactoriamente con sales de litio. Parece ser que el litio estabiliza la transmisión neural, especialmente en las neuronas que segregan serotonina. Puede actuar así interfiriendo en el sistema de los fosfoinosítidos, sistema responsable de la producción de varios tipos de segundos mensajeros. También parece proteger a las neuronas de lesiones y quizá facilite su recuperación.

Los efectos terapéuticos de los agonistas noradrenérgicos y serotoninérgicos, así como el efecto depresor de la reserpina, un antagonista monoaminérgico, sugirieron la hipótesis monoaminérgica de la depresión. Otras pruebas diversas apoyan esta hipótesis. Un bajo nivel de 5-HIAA (un metabolito de la serotonina) en el líquido cefalorraquídeo se asocia con los intentos de suicidio. Es posible que estos resultados se relacionen con los efectos de la serotonina sobre la agresión (dirigida a uno mismo). La reducción de triptófano (el precursor de la 5-HT) en el encéfalo anula los efectos terapéuticos de la medicación antidepresiva en pacientes depresivos, lo cual presta más apoyo a la conclusión de que la 5-HT desempeña un papel en la regulación del estado de ánimo. Algunos datos sugieren asimismo que los fármacos que bloquean los receptores NK₁, los cuales normalmente responden a un péptido llamado sustancia P, reducen los síntomas de depresión.

Varios estudios han buscado anomalías en el encéfalo de pacientes depresivos. En general, los pacientes con depresión unipolar presentan anomalías en la corteza prefrontal, los ganglios basales y el cerebelo; mientras que los pacientes con trastorno bipolar muestran anomalías en el cerebelo y (quizá) en el lóbulo temporal. Una hipótesis propone que la depresión es consecuencia de hiperactividad de la amígdala y la corteza orbitofrontal, e hipoactividad de la corteza prefrontal subcallosa. La depresión puede asimismo deberse al efecto acumulativo de infartos cerebrales asintomáticos —accidentes cerebrovasculares leves (ictus) que ocasionan un daño progresivo al encéfalo—.

Las alteraciones del sueño son características de los trastornos afectivos. De hecho, la privación total de sueño reduce rápidamente (aunque de modo transitorio) la depresión en muchas personas; mientras que la privación selectiva de sueño REM lo hace más lentamente (pero de forma más duradera). Además, casi todos los tratamientos antidepresivos eficaces suprimen el sueño REM. Por último, un tipo específico de depresión, el trastorno afectivo estacional, puede tratarse mediante la exposición a una luz intensa o a un amanecer simulado. Es evidente que los trastornos del estado de ánimo de alguna manera se relacionan con los ritmos biológicos.

Lecturas recomendadas

Breier, A. *The New Pharmacotherapy of Schizophrenia*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1996.

Coleman, M. y Gillberg, C. *The Schizophrenias: A Biological Approach to the Schizophrenia Spectrum Disorders*. Nueva York: Springer, 1996.

Goodwin, D. W. y Guze, S. B. *Psychiatric Diagnosis* (6ª ed.). Nueva York: Oxford University Press, 1996.

Mann, J. J. y Kupfer, D. J. *Biology of Depressive Disorders*. Nueva York: Plenum Press, 1993.

Strange, P. G. *Brain Biochemistry and Brain Disorders*. Oxford, Inglaterra: Oxford University Press, 1992.

Tsai, G. y Coyle, J. T. Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2002, 42, 165-179.

Waddington, J. L. y Buckley, P. E. *The Neurodevelopmental Basis of Schizophrenia*. Nueva York: Chapman & Hall, 1996.

Direcciones de internet recomendadas

Schizophrenia (Esquizofrenia)

<http://www.schizophrenia.com/>

Esta extensa página web contiene áreas de discusión dedicadas a la esquizofrenia, así como hojas informativas sobre la misma.

Dana Brain Web (Página Dana sobre el encéfalo)

<http://www.dana.org/brainweb/>

La Dana Brain Web se centra en sitios relacionados con enfermedades y trastornos cerebrales.

All About Depression (Todo sobre la depresión)

<http://depression.mentalhelp.net/>

Esta página de la Mental Health Network contiene enlaces con páginas que tratan sobre diagnóstico de la depresión, terapias y asociaciones.

The Search for Novel Antipsychotic Drugs (Búsqueda de nuevas drogas antipsicóticas)

<http://salmon.psy.plym.ac.uk/year2/schizo1.htm>

Este sitio proporciona al estudiante acceso a un exhaustivo material relacionado con la farmacología de la esquizofrenia.